

NeurPediatria

revisiones

VOL 5. NÚMERO 2. AÑO 2007 ISSN 1692-8067

DIRECTOR

CARLOS MEDINA MALO
Neurólogo-Neuropediatra
Miembro de la Academia
Nacional de Medicina
medinamalo@epilepsia.org

COMITÉ ASISTENTE

JULIETA DE CASTAÑO
Trabajadora Social
ELSA COLMENARES DURÁN
Terapeuta Física
OLGA MALDONADO
Socióloga

COMITÉ EDITORIAL

LUIS E. MORILLO
Neurólogo. Profesor U. Javeriana

ROBERTO AMADOR
Neurólogo. Profesor U. Nacional

NATASHA SINISTERRA
Neuropediatra

ADOLFO ÁLVAREZ
Neuropediatra

ORLANDO CARREÑO
Neuropediatra

ANGÉLICA USCÁTEGUI
Neuropediatra

GABRIEL ARANGO
Neurólogo

EUGENIA ESPINOSA
Neuropediatra Hospital Militar

COORDINACIÓN EDITORIAL
ELSA COLMENARES DURÁN

DISEÑO E IMPRESIÓN
Tomás Morales M

DIAGRAMACIÓN
Juvenal Sierra H

LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA
CALLE 35 N° 17 - 48
PBX 2455717 FAX 2877440
www.epilepsia.org
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

Editorial

En esta edición hemos querido enfatizar sobre la necesidad de aprender a clasificar las epilepsias diferenciándolas entre primarias y secundarias y a reconocer sus complejidades y severidades. No nos cansaremos de repetir que la historia clínica del paciente es el eje sobre el cual gira el ejercicio profesional del médico. Si con los datos recogidos en ella no podemos ubicar al paciente en la plantilla de diagnóstico (la encontrarán el artículo que viene a continuación) lo más probable es que el FAE que se le recete al paciente no va a ser el adecuado, con todas las consecuencias que de ello se desprenden. La ILAE a través de la labor de los profesionales que constituyen el Grupo de Trabajo, ha escrito la historia de las clasificaciones de las epilepsias en las propuestas presentadas en los diferentes Congresos; analizándolas cuidadosamente vemos la evolución del pensamiento científico comenzando por el profesor Gastaut en 1969, hasta el momento (2006) en que el *Core Group* se encuentra estudiando una nueva propuesta para hacerla pública en el próximo Congreso. Lo más interesante es que ninguna clasificación se ha revaluado, al contrario todas conservan su vigencia.

También presentamos el análisis de 28 síndromes epilépticos en cuanto a su clínica, manifestación electroencefalográfica, imágenes, manejo y pronóstico. En esta tarea contamos con la colaboración de los residentes de Neuropediatría de la Universidad Nacional con la coordinación y la revisión científica de la doctora Angélica Uscátegui.

Carlos Medina Malo

IMPORTANCIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS

Carlos Medina-Malo

Historia

Desde hace mucho tiempo, la International League Against Epilepsy (ILAE) ha tratado de unificar el criterio de los neurólogos en torno a una única clasificación con el objetivo de facilitar el proceso de acceder a un diagnóstico lo más exacto posible.

Es así como en los diferentes congresos internacionales se han presentado propuestas, fruto de intenso estudio por parte de Comisiones designadas por la ILAE para este propósito.

La primera clasificación de la ILAE proporcionó un sistema estándar que fue eventualmente aceptado en todo el mundo (Gastaut 1969, Merlis 1970). Más tarde se estableció (Merlis 1970) una dicotomía mayor entre las epilepsias generalizadas y focales (parciales) basada en la clínica de cada tipo de crisis relacionadas con las características EEG, sustrato anatómico, etiología y edad de la manifestación.

En 1981 en Kioto se clasificaron las crisis como focales (parciales) y generalizadas; se definieron las crisis focales sin compromiso de conciencia (simples) y con compromiso de conciencia (complejas); se habló de las crisis focales con generalización secundaria, sin que por ello deje de considerarse focal y se incluyó una nueva categoría de crisis no clasificables (Tabla 1).

La primera revisión, en 1985 en Hamburgo, concluyó con la Propuesta de Clasificación de Epilepsias y Síndromes Epilépticos que llevó a establecer el listado de múltiples síndromes definidos en forma primaria como un grupo semiológico de crisis, patrones etiológicos, EEG, edad de comienzo y frecuencia de crisis.

En Nueva Delhi en 1989 se enfocó la clasificación en el tratamiento de epilepsias y no de crisis. Se introdujeron los términos idiopático, criptogénico y sintomático para orientar el diagnóstico y facilitar el manejo de las epilepsias según la etiología. La expresión "criptogénico" se introdujo para clasificar las epilepsias que se presumían sintomáticas pero que no se tenía seguridad. Esta revisión también hizo énfasis en el enfoque sindromático (Tabla 2).

En el año 2001, en el Congreso de Buenos Aires se aprobó la propuesta hecha por el Grupo de Trabajo a la Asamblea General de la ILAE, como enfoque diag-

nóstico, sin desconocer la actual clasificación de crisis epilépticas (1981) y la clasificación de 1989 sobre epilepsias, síndromes epilépticos y desórdenes relacionados. Por lo tanto agrupa e integra tanto la clasificación de crisis, como la de síndromes, enfermedades que cursan con epilepsia, su etiología y su efecto sobre la calidad de vida (Tabla 3).

Esta propuesta de la ILAE (Engel 2001) presenta un enfoque multiaxial:

Eje 1. Fenomenología ictal: descripción detallada de las crisis.

Eje 2. Tipo de crisis: localización cerebral y estímulos precipitantes de crisis reflejas.

Eje 3. Síndrome: diagnóstico derivado de una lista de síndromes aceptados.

Eje 4. Etiología: defectos genéticos, desorden o enfermedad definida, sustrato patológico por lesión estructural activa o secuelar.

Eje 5. Alteración: compromiso y calidad de vida.

Nuevas Propuestas

Se ha publicado una nueva propuesta de clasificación hecha por el grupo del Dr Luders en Cleveland orientada hacia el paciente, más que hacia el síndrome.

La propuesta de clasificación de epilepsia en cinco dimensiones sería la siguiente:

1. zona epileptogénica
2. semiología de crisis
3. etiología
4. frecuencia de crisis
5. información médica relacionada

Esta propuesta sigue el enfoque establecido en la neurología clínica que caracteriza a las enfermedades con base en la localización de la lesión en el SNC (dimensión 1), los síntomas clínicos (semiología de crisis, dimensión 2), y la etiología (dimensión 3).

Estos aspectos esenciales se complementan con la severidad de la enfermedad (frecuencia de crisis, dimensión 4) y la información clínica relacionada (dimensión 5).

<p>1. Crisis parciales, focales o locales</p> <p>Crisis simples</p> <p>Motoras Sin marcha (tónicas, clónicas, mioclónicas) Con marcha jacksoniana: (tónicas, clónicas, mioclónicas) Componente versivo (ipsiversiva, contraversiva) Postura (distónica) Fonatoria (afemia, anartria, palilalia)</p> <p>Autonómicas Sensación Epigástrica Palidez Sudoración Piloerección Dilatación Pupilar Otros</p> <p>Somatosensoriales o con síntomas especiales Somatosensoriales Visuales Auditivos Olfatorios Gustativos Vertiginosos</p> <p>Psíquicas Disfasia Dismnésicas. (Déjà Vû, Jamais Vû, Déjà Reconnu, Déjà Vecú, etc.) Cognitivas (estado de ensueño, alteración de la sensación de tiempo) Afectivo (miedo, ira) Ilusiones (macropsias, micropsias, teletopsias) Alucinaciones estructurales (escenas complejas.) Otros</p> <p>Crisis complejas</p> <p>En un comienzo se asemejan a las crisis simples, pero a medida que avanza la descarga se compromete la conciencia.</p>	<p>Focales simples seguidas de compromiso de la conciencia Sin automatismos Con automatismos.</p> <p>Focales simples que comienzan con compromiso de conciencia Sin automatismos Con automatismos</p> <p>Focales que evolucionan a tónico-clónicas generalizadas Simples que evolucionan a TCG Complejas que evolucionan a TCG Simples que evolucionan a complejas y generalizan</p> <p>2. Crisis generalizadas</p> <p>Ausencias</p> <p>Típicas Simples Picnolépticas (con compromiso de conciencia)</p> <p>Complejas Con componente clónico Con componente atónico Con componente tónico Con automatismos Con componente autonómico</p> <p>Atípicas</p> <p>Mioclónicas Tónicas Clónicas Tónico- Clónicas Atónicas</p> <p>3. No clasificadas</p>
--	--

Tabla 1. Clasificación de Kioto 1981. ILAE

<p>Focales</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Idiopáticas <ul style="list-style-type: none"> - Prerrolándica o Centro-Temporal - Paroxismos occipitales - Primaria de la lectura □ Sintomáticas <ul style="list-style-type: none"> - Focal continua - Factores específicos lesionantes - De origen topográfico no lesionantes □ Criptogénicas <ul style="list-style-type: none"> - Frontal <ul style="list-style-type: none"> Motoras suplementarias Del Cíngulo Frontal Anterior 	<p>Generalizadas</p> <ul style="list-style-type: none"> □ Idiopáticas <ul style="list-style-type: none"> - Convulsiones Familiares Neonatales Benignas - Convulsiones Neonatales Benignas - Mioclónica Infantil - Ausencia Infantil <ul style="list-style-type: none"> Picnolepsia. (trastorno de conciencia) Componente Clónico ligero Componentes Tónicos Con Automatismos Con Componentes autonómicos - Ausencia Juvenil - Mioclónica Juvenil - Gran mal del despertar - Generalizadas por factores específicos
--	---

continúa...

<p>FOCALES (continuación)</p> <ul style="list-style-type: none"> Orbitofrontal Dorsolateral De la corteza motora - Temporal Hipocámpicas Amigdalares Temporal lateral posterior Opercular o insular - Parietal Fenómenos positivos Fenómenos negativos Crisis suprasilvianas del lóbulo parietal Parietal posterior izquierdo - Occipital 	<p>GENERALIZADAS (continuación)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Sintomáticas</i> - Etiología no específica -Encefalopatía mioclónica precoz - Etiología específica <input type="checkbox"/> <i>Criptogénicas</i> - Ohtahara - West - Lennox Gastaut - Atrato / Mioclónica. Dosse - Ausencia Mioclónica 		
<p>Carácter indeterminado</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Con crisis generalizadas o focales <ul style="list-style-type: none"> - Crisis Neonatales - Mioclónica Grave Infantil - Punta onda continua durante el sueño de ondas lentas - Afasia epiléptica adquirida <input type="checkbox"/> Sin hechos inequívocos focales o generalizados 	<p>Síndromes especiales</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Idiopáticas</i> - Convulsiones febriles - Factores específicos de precipitación - Determinada situación (reflejas) 		
	<p>Estatus:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <input type="checkbox"/> Focales <ul style="list-style-type: none"> - complejas - simples </td> <td style="vertical-align: top; width: 50%;"> <input type="checkbox"/> Generalizados <ul style="list-style-type: none"> - Tónicas - Clónicas - Mioclónicas - Mioclónicas-Tónicas-Clónicas - Ausencias </td> </tr> </table>	<input type="checkbox"/> Focales <ul style="list-style-type: none"> - complejas - simples 	<input type="checkbox"/> Generalizados <ul style="list-style-type: none"> - Tónicas - Clónicas - Mioclónicas - Mioclónicas-Tónicas-Clónicas - Ausencias
<input type="checkbox"/> Focales <ul style="list-style-type: none"> - complejas - simples 	<input type="checkbox"/> Generalizados <ul style="list-style-type: none"> - Tónicas - Clónicas - Mioclónicas - Mioclónicas-Tónicas-Clónicas - Ausencias 		
	<p>No clasificables</p>		

Tabla 2 Clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos, Hamburgo (1985) y Nueva Delhi (1989)

<p>Epilepsias focales idiopáticas del recién nacido, la infancia y niñez</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Crisis infantiles benignas (no familiares) <input type="checkbox"/> Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales <input type="checkbox"/> Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (tipo Gastaut) <input type="checkbox"/> Epilepsia occipital de la infancia de inicio temprano (Síndrome de Panayiotopoulos)
<p>Epilepsias focales familiares (autosómico-dominantes)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Crisis neonatales familiares benignas <input type="checkbox"/> Crisis familiares benignas de la infancia <input type="checkbox"/> Epilepsia nocturna autosómico-dominante del lóbulo frontal <input type="checkbox"/> Epilepsia familiar del lóbulo temporal <input type="checkbox"/> Epilepsia focal familiar con focos variables*
<p>Epilepsias focales sintomáticas (o probablemente sintomáticas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Epilepsias límbicas <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Epilepsia mesial temporal con esclerosis hipocámpica <input type="checkbox"/> Epilepsia mesial temporal definida por etiologías específicas. <input type="checkbox"/> Otros tipos definidos por su localización y etiología <input type="checkbox"/> Epilepsias neocorticales <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Síndrome de Rasmussen

continúa...

	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Síndrome hemiplejía-hemiconvulsión <input type="checkbox"/> Otros tipos definidos por su localización y etiología <input type="checkbox"/> Crisis parciales migratorias de la infancia temprana*
Epilepsias idiopáticas generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Epilepsia mioclónica benigna de la infancia <input type="checkbox"/> Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas <input type="checkbox"/> Epilepsia de ausencia de la infancia <input type="checkbox"/> Epilepsia con ausencias mioclónicas <input type="checkbox"/> Epilepsias idiopáticas generalizadas con fenotipos variables <input type="checkbox"/> Epilepsia de juvenil de ausencias Epilepsia mioclónica juvenil <input type="checkbox"/> Epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas solamente. <input type="checkbox"/> Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus*
Epilepsias reflejas	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Epilepsia fotosensible idiopática del lóbulo occipital <input type="checkbox"/> Otras epilepsias visuales sensitivas <input type="checkbox"/> Epilepsia primaria de la lectura <input type="checkbox"/> Epilepsia por sobresalto
Encefalopatías epilépticas (con anomalías epileptiformes que conducen a disfunción progresiva)	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Encefalopatía mioclónica temprana <input type="checkbox"/> Síndrome de Ohtahara <input type="checkbox"/> Síndrome de West <input type="checkbox"/> Síndrome de Dravet (conocida anteriormente como epilepsia mioclónica severa de la infancia) <input type="checkbox"/> Estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas* <input type="checkbox"/> Síndrome de Lennox-Gastaut <input type="checkbox"/> Síndrome de Landau-Kleffner <input type="checkbox"/> Epilepsia con punta onda continua durante el sueño de ondas lentas
Epilepsia mioclónica progresiva (Crisis que no requieren necesariamente el diagnóstico de epilepsia) <input type="checkbox"/> Ver enfermedades específicas	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Crisis neonatales benignas <input type="checkbox"/> Crisis febriles <input type="checkbox"/> Crisis reflejas <input type="checkbox"/> Crisis por abstinencia de alcohol <input type="checkbox"/> Crisis por drogas o químicamente inducidas <input type="checkbox"/> Crisis postraumáticas inmediatas y tempranas
*Síndromes en desarrollo	<ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Crisis únicas o grupos de crisis aisladas <input type="checkbox"/> Crisis raramente repetitivas (oligoepilepsia)

Tabla 3. Grupos de Síndromes Específicos según la Edad (ILAE Report 2001)

Trabajo del Grupo Central (*Core Group*) de clasificación de la ILAE

En este momento hay un grupo de trabajo convocado por la ILAE y dirigido por el Dr Engel, del que también

hace parte el Dr. Luders aunque con ciertas objeciones, con los siguientes objetivos:

El Grupo Central (*Core Group*) de Trabajo sobre Clasificación y Terminología evaluó las listas de tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos aprobados

por la Asamblea General en Buenos Aires en 2001 y consideró las posibles alternativas de sistemas de clasificación. Ninguna nueva clasificación se ha propuesto hasta el momento. Debido a que la clasificación de 1981 de tipos de crisis epilépticas y la clasificación de síndromes epilépticos y epilepsias de 1989 tienen aceptación general y gozan de factibilidad, no se deben excluir, a menos, que se desarrollen mejores clasificaciones, aunque se sugiere hacer revisiones periódicas a las clasificaciones actuales. Sin embargo, en este momento, el Grupo Central ha enfocado su acción en el establecimiento de criterios científicamente rigurosos para la identificación de tipos específicos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos como entidades únicas de diagnóstico y se considera que es un abordaje basado en la evidencia.

El objetivo a corto plazo es presentar, como hipótesis de trabajo comprobable, una lista de tipos de crisis y síndromes ante el Comité Ejecutivo de la ILAE para su aprobación sujeta a verificación, aclaración y revisión. Si posteriormente hay suficiente evidencia disponible para invalidar cualquier hipótesis, el tipo de crisis o de síndrome se evaluará nuevamente y se revisará o se eliminará con aprobación del Comité Ejecutivo. El reconocimiento de tipos específicos de crisis y síndromes, así como cualquier cambio en su clasificación, continuará como un proceso dinámico progresivo. Un objetivo mayor en este enfoque es identificar la investigación necesaria para aclarar aspectos que continúan siendo inciertos y preparar el camino para nuevas clasificaciones.

	I		II		III		IV	
	PRIMARIA				SECUNDARIA			
	Genéticas							
	Simples		Complejas		Secuclares		Enfermedades	
Leve A								
Moderado B								
Severo C								

Cuadro 1. Plantilla para clasificación de epilepsia

Definición de epilepsia

La Organización Mundial de la Salud define la epilepsia como una afección cerebral crónica caracterizada por crisis recurrentes de etiología heterogénea. Una crisis epiléptica es un evento autolimitado, de origen cerebral, que resulta de la descarga anormal y excesiva de una población neuronal, con manifestaciones clínicas variadas, de inicio y finalización generalmente súbitos.

De esta definición se desprenden varios conceptos que podemos analizar

1. Es una afección neurológica crónica (nosotros consideramos que epilepsia es un nombre genérico)
2. Caracterizada por crisis recurrentes
3. En esta definición encontramos una palabra que ayuda a entender al paciente con epilepsia: esa palabra es etiología.

La determinación de la etiología de la epilepsia, como entidad primaria o secundaria, nos lleva a ubicar al paciente en cualquiera de los dos grandes grupos de clasificación : epilepsias primarias y epilepsias secundarias.

Cómo sacar provecho de la clasificación

Nuestra forma de utilizar la clasificación para facilitar su comprensión y su aplicación consiste en armar una plantilla con dos grandes casillas llamadas epilepsia primaria y epilepsia secundaria (ver cuadro 1) con el objeto de dar el enfoque etiopatológico a la epilepsia que facilite su diagnóstico.

Complejidad

Según su complejidad de manejo las epilepsias se clasifican en cuatro grupos: *Complejidad I:* corresponde al paciente que se ubica dentro de los síndromes genéticos y que es de manejo ambulatorio. *Complejidad II:* abarca cuadros más difíciles de manejar entre los que se encuentran pacientes genéticos con canalopatías que fácilmente se confunden con sintomáticos. *Complejidad III:* pacientes con secuela de daño neurológico que además de la epilepsia suelen presentar otro tipo de alteración cognitiva o motora. *Complejidad IV:* pacientes con alguna enfermedad de base que presentan convulsiones como parte de su cuadro clínico, y cuyo curso tiende al deterioro; su manejo se debe hacer en un centro hospitalario (Cuadro 2).

Expresión clínica

La expresión clínica, depende de la genética, va a determinar que la epilepsia sea leve, moderada o severa. Según la severidad, puede ser necesario un tratamiento farmacológico conjugado además de la intervención de un grupo terapéutico especializado en su manejo.

Epilepsias primarias

Las epilepsias primarias se dividen en dos categorías: *epilepsias primarias simples* y *epilepsias primarias complejas*.

Las crisis en este grupo de pacientes se presentan de forma corta, concisa y precisa.

Epilepsias primarias simples

Corresponden a las epilepsias de origen genético, con alteraciones diferentes una de otra. Las manifestaciones clínicas van a variar dependiendo de la edad del paciente y se describen como síndromes. Las crisis pueden ser focales o generalizadas.

- Como crisis primarias simples, generalizadas, de complejidad I y expresión clínica leve o grado A, tenemos: las crisis neonatales familiares y no familiares, las mioclonías del lactante y la ausencia infantil. Dentro del grupo de las crisis focales tenemos la epilepsia prefrontal o rolándica.
- Las crisis primarias simples, generalizadas, de complejidad I pero de expresión clínica moderada o grado B son: las ausencias juveniles, la mioclónica juvenil y el gran mal del despertar. Mientras que las crisis focales de este mismo grupo son la epilepsia de la lectura y los paroxismos occipitales tipo Panayiotopoulos.
- Dentro de las primarias simples, generalizadas, de complejidad I pero expresión clínica severa o grado C se considera a la epilepsia mioclónica juvenil. Las crisis focales de este mismo grupo corresponden a los paroxismos occipitales tipo Gastaut.

Epilepsias primarias complejas

Pueden ser generalizadas o focales y su fisiopatología corresponde a canalopatías.

- Como crisis primarias complejas, de complejidad II, generalizadas y de expresión clínica moderada o grado B se consideran las crisis febriles plus.
- Mientras que en el grupo de primarias complejas, de complejidad II, generalizadas, de expresión clínica severa o grado C encontramos el síndrome de Ohtahara, el de West, el de Doosé, el de Lenox-Gastaut y la Ausencia mioclónica; su severidad las puede hacer evolucionar hacia el grupo de las epilepsias catastróficas (grupo catastrófico A).
- Las crisis primarias complejas, de complejidad II, focales y de expresión clínica moderada o grado B pueden ser frontales, parietales, occipitales o temporales.

Epilepsias secundarias

Las epilepsias secundarias se dividen en *secuelas* provenientes de alguna entidad que dejó una cicatriz

(gliosis) o las que hacen parte de una *enfermedad* que cursa con epilepsia. Las características de las crisis que presentan los pacientes en este grupo se definen como largas, confusas y difusas. La manifestación de la epilepsia va a ser diferente a medida que transcurre el tiempo y el paciente va creciendo, puesto que el evento va evolucionando de un foco epiléptico aislado, de diferente localización anatómica como ya se dijo, que va sincronizando hasta llegar a generalizar sus descargas.

Epilepsias secuelas

- Las epilepsias secundarias secuelas, focales de complejidad III y expresión clínica leve o grado A y las epilepsias secundarias secuelas, focales, de complejidad III y expresión clínica moderada o grado B son frontales, parietales, temporales u occipitales.
- Dentro del grupo de las epilepsias secundarias secuelas generalizadas o focales de complejidad III y expresión clínica severa o grado C se consideran las crisis neonatales, la mioclónica infantil severa, el síndrome de ESSES, el de Landau Kleffner, el de Kojenikow, algunas crisis focales y algunas generalizadas (Grupo de epilepsias catastróficas B). Este grupo tiende a empeorar y con frecuencia lleva al paciente a un estado de refractariedad farmacológica y a una encefalopatía epiléptica de difícil interpretación que puede corresponder a canalopatías o epilepsias secuelas con expresión clínica complicada de manejar.

Enfermedades que cursan con epilepsia

Existen numerosas enfermedades que como parte de su cuadro clínico tienen epilepsia y que también pueden ser generalizadas o focales.

- Dentro de las enfermedades que producen crisis generalizadas, de complejidad IV y expresión clínica leve o grado A, o moderada grado B tenemos: las enfermedades metabólicas, endocrinas, degenerativas, inmunológicas, nutricionales, ambientales, tóxicas, psicológicas o yatrogénicas.
- En el grupo de las enfermedades que producen crisis focales, de complejidad IV y expresión clínica leve o grado A se encuentran: las enfermedades congénitas, infecciosas, traumáticas, yatrogénicas, tumorales o vasculares.
- La enfermedad focal puede tener expresión leve o severa dependiendo de la etiología. Estos focos de crisis asociados a enfermedad son refractarios y requieren un enfoque prequirúrgico antes de caer en la encefalopatía epiléptica. Tanto las enfermedades que producen crisis generalizadas como las focales pueden presentar expresión clínica severa o grado C, dada por el compromiso ocasionado por

la enfermedad de base que se acompaña de epilepsia y pueden llegar a configurar lo que se conoce como encefalopatía epiléptica.

Nota: no debemos olvidar que todo cuadro clínico tiene un componente genético y uno epigenético donde alguno puede predominar sobre el otro.

Epilepsias mixtas

La utilización de la plantilla que proponemos permite hacer cruces dependiendo de la presentación del caso, de los antecedentes clínicos y familiares, de la edad, de la evolución y de los exámenes paraclínicos. De esta forma podemos llegar a determinar si estamos en presencia de una epilepsia mixta. Por ejemplo, podríamos tener un paciente con una epilepsia mioclónica juvenil (primaria) que sufre un TCE y a consecuencia de eso comienza a presentar crisis debido al foco cicatricial que se le formó (epilepsia secundaria secular).

Historia clínica

La historia clínica detallada nos lleva de la mano hacia la clasificación del paciente y de esta manera al diagnóstico exacto para lograr el éxito del tratamiento y poder establecer un pronóstico. Es por ello que nos permitimos recomendar el uso de la plantilla anteriormente explicada para facilitar el proceso.

Diagnóstico diferencial

La gran diferencia entre estos dos cuadros la define el examen neurológico porque en las epilepsias primarias simples y complejas el examen neurológico y los exámenes paraclínicos son normales, mientras que en las epilepsias secundarias ambos son anormales.

Epilepsia primaria

El paciente con epilepsia primaria tiene una buena condición de base, historia de embarazo, parto y desarrollo psicomotor normal, pero con antecedentes familiares de epilepsia en un alto porcentaje. Los exámenes paraclínicos serán normales porque su alteración se encuentra a nivel genético (Cuadros 4 y 5).

Epilepsia secundaria

El paciente con epilepsia secundaria secular no tiene un sustrato de base normal, hay antecedentes de embarazo, parto o desarrollo psicomotor anormal, puede o no haber antecedentes familiares y los exámenes paraclínicos son anormales.

En este tipo de epilepsias la labor del neurólogo consiste en sincronizar el sistema nervioso del paciente

Complejidad	Etiología							
	I PRIMARIA				II SECUNDARIA			
	Simple		Compleja		Secular		Enfermedad	
	Generalizada	Focal	Generalizada	Focal	Focal	Generalizada	Focal	
Expresión Clínica								
Leve A	Neonatales familiares y No familiares Mioclonía del lactante Ausencias infantiles	Prefrontal (rolándica)	Crisis Febriles	Crisis únicas del adolescente	Crisis frontales, parietales, temporales, occipitales	Metabólicas Endocrinas Degenerativas Inmunológicas Nutricionales Ambientales Tóxicas	Congénitas Infecciosas Tumorales Yatrogénicas Traumáticas Vasculares	
Moderada B	Ausencias juveniles Epilepsia mioclónica juvenil Gran mal del despertar	Epilepsia de la lectura Paroxismos occipitales tipo Panayiotopoulos	Crisis febriles plus	Crisis frontales, parietales, temporales-occipitales	Crisis frontales, parietales, temporales-occipitales	Metabólicas Endocrinas Degenerativas Inmunológicas Nutricionales Ambientales Tóxicas		
Severa C	Epilepsia mioclónica juvenil	Paroxismos occipitales tipo Gastaut	Ohtahara West Doose Lennox-Gastaut Ausencia Mioclónica	Crisis neonatales Mioclonía grave infantil Síndrome de ESSES Landau-Kleffner Kojenkow Focales Generalizadas		ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA		
EPIGENÉTICA								

Cuadro 2. Clasificación Etiopatológica de la Epilepsia*

* Dr. Carlos Medina-Malo, Diseño Dr. Roberto Amador

SINDROMES EPILEPTICOS

1. CRISIS NEONATALES BENIGNAS FAMILIARES Y NO FAMILIARES (CNBF)

Lina Marcela Tavera*

Introducción

En la Clasificación de Epilepsia y Síndromes Epilépticos de la International League Against Epilepsy (ILAE), se reconocen como síndromes del periodo neonatal, a las crisis neonatales benignas, crisis neonatales benignas familiares, encefalopatía mioclónica temprana y encefalopatías epilépticas de la infancia. Las dos primeras serán el motivo de esta revisión. Las crisis neonatales benignas y las crisis neonatales benignas familiares se relacionan con un buen pronóstico, mientras que la encefalopatía mioclónica temprana y las encefalopatías epilépticas de la infancia se han definido como síndromes catastróficos del periodo neonatal (3).

Estas crisis se presentan desde el nacimiento hasta el día 28 en un niño sin antecedentes patológicos y previamente sano; estos casos pueden ser familiares o aislados.

El desarrollo psicomotor es normal, el examen físico entre crisis es normal; las crisis son frecuentes y ocurren varias veces al día. Generalmente resuelven en los primeros días pero podrían estar presentes por algunos meses (8).

Es importante reconocer estos trastornos para asegurar una adecuada terapéutica y asesoría familiar apropiada (12).

Definición

Las crisis neonatales benignas familiares (CNBF) fueron descritas por primera vez por Andreas Rett en 1964, se identificaron como una de las primeras canalopatías, (3,6) se caracterizan por inicio en la primera semana de vida, especialmente en el segundo o tercer día (80%) en recién nacidos sanos con antecedente familiar de crisis neonatales, que resuelven de forma espontánea. (4,12). Se asocian con herencia autosómica dominante con alto grado de penetrancia (4, 5, 8).

Las crisis neonatales benignas (CNB) también llamadas crisis neonatales benignas idiopáticas, o crisis

del quinto día, descritas por primera vez en Australia y Francia, se caracterizan por la presentación en recién nacidos a término, con gestación y parto normal, ausencia de historia familiar de crisis neonatales, el 90% ocurren entre el 4-6 día y cesan por lo general en el transcurso de 15 días; son crisis breves, en las que no se logra identificar la causa, con neonatos neurológicamente normales. Este es un diagnóstico en retrospectiva y de exclusión, que se hace cuando cesan las crisis y con un desarrollo neurológico posterior normal (11,12,8).

Fisiopatología y etiología

Es una condición autosómica dominante. En la mayoría de las familias se ha encontrado mutación en la posición 21.27 en los últimos exones del gen KCNQ2 del cromosoma 20, donde se reemplazan 219 aa del extremo carboxi terminal, generando una proteína que es 56 aminoácidos más grande que la del tipo KCNQ2, que sintetiza para el canal de potasio (3). En una de las familias estudiadas se encontró mutación en el gen KCNQ3 en el brazo largo del cromosoma 8, que también está relacionada con canal de potasio voltaje dependiente.

Varios genes adicionales han sido implicados como el KCNQ5 tipo M, receptor en la subunidad alfa de acetilcolina, por eso se ha considerado que tiene presentación genética heterogénea (5-8).

La relación con mutación en canales de potasio encontrado en la mayoría de las familias estudiadas sugiere que la conductancia de este ion es un determinante crítico de excitabilidad neuronal; el flujo de potasio estaba disminuido en el canal codificado por el gen en un 5%, alterando la repolarización celular y produciendo hiperexcitabilidad. Por eso es frecuente que con los medicamentos anticonvulsivantes no haya respuesta. Lo que llama la atención es que en estos pacientes no se presenten alteraciones mayores y que las crisis sean autolimitadas, por lo que se plantea la presencia de un tipo de mecanismo autorregulador que hace que las neuronas puedan organizar su condición de hiperexcitabilidad.

* Residente 1 año Neuropediatria Universidad Nacional

Estudios posteriores han mostrado que la mutación también está presente en otros pacientes que no presentan crisis (10).

También se ha postulado una función inhibitoria durante el periodo neonatal ejercida por los canales de potasio, mientras se establece por parte del GABA (5).

En las CNB se han descrito bajos niveles de zinc y de vitamina B6, en el líquido cefalorraquídeo; estos son cofactores importantes en funciones de algunos canales, como infección por rotavirus, pero estos estudios no son concluyentes (11).

Se ha postulado que las alteraciones de canales con etiología multigenómica, similar a lo descrito en las formas familiares, podrían tener alguna importancia pero no ha sido precisada (11,12).

Epidemiología

En las CNBF las familias identificadas son principalmente de origen europeo occidental, que podría corresponder a un sesgo por subregistro en otras regiones, por ser las crisis tan difíciles de identificar en los neonatos. La incidencia es variable según la serie estudiada, en CNBF alrededor de el 11-16% y un poco menos en las formas idiopáticas aproximadamente 2%-7% (10,12).

En la forma familiar la relación entre hombres y mujeres está de acuerdo con el tipo de herencia autosómica dominante. En la CNB hay mayoría de hombres afectados comparados con las mujeres (62%).

Diagnóstico

El tipo de crisis descrito con mayor frecuencia en las CNBF son clónicas o tónicas, multifocales, breves, autolimitadas y pueden presentarse de 10 a 20 al día (8,12), en ocasiones asociadas con apnea (11). Cesan a los 12 a 15 días y pueden aparecer aisladamente durante varias semanas.

Las CNB se caracterizan por crisis breves a menudo clónicas multifocales asociadas con apnea, cortas de 1-3 minutos de duración, es raro que se prolonguen pero se han descrito estatus (1,8,11) (tabla 1).

El estudio de estos pacientes debe descartar posibles causas como alteración prenatal o perinatal, como asfixia, infección sea o no de sistema nervioso central, enfermedad materna o abuso de droga, signos que sugieran trastorno metabólico o anomalías en el examen neurológico (4).

Los criterios de diagnóstico sugeridos por Plouin para estos dos síndromes son:

Crisis neonatales benignas:

- Edad gestacional mayor o igual a 39 semanas.
- Gestación normal
- Peso adecuado para la edad gestacional
- APGAR al minuto mayor de 7
- APGAR a los 5 minutos de 9 o más (si es menor no debe excluir el diagnóstico)
- La presencia de un intervalo libre de crisis entre el nacimiento y crisis clónicas o apnea (4-6 días)
- Los estudios para descartar otras causas deben ser negativos (metabólicos y punción lumbar normales).
- Neurodesarrollo normal (determinado retrospectivamente)
- Examen neurológico antes y durante la crisis normal
- Ausencia de crisis después del periodo neonatal
- Ausencia de historia familiar de crisis neonatales y de epilepsia (10)

Crisis neonatales benignas familiares

- Examen neurológico normal
- Evaluaciones para otras etiologías negativas
- Desarrollo psicomotor e inteligencia normal (criterio retrospectivo)
- Antecedente familiar de crisis neonatales o infantiles.
- Crisis durante periodo neonatal o la infancia temprana (10).

Otro criterio que podría ser útil es la ausencia de alteraciones neurológicas, metabólicas o genéticas en hermanos u otro familiar (8).

Diagnóstico Diferencial

Entre los diagnósticos diferenciales se debe descartar la presencia de:

- Malformaciones arteriovenosas
- Meningitis séptica o aséptica
- Epilepsia focal u otros síndromes del lactante (síndrome de West o de Ohtahara)
- Lesiones secundarias a maltrato
- Complicaciones de asfixia pre o perinatal
- Esclerosis tuberosa
- Déficit de vitamina B6
- Abuso de drogas por parte de la madre

Paraclínicos

El diagnóstico de las crisis neonatales debe hacerse basado en la clínica, con una anamnesis que incluya antecedentes familiares, datos del embarazo, parto y

un examen físico completo. El estudio paraclínico debe iniciar con exámenes básicos: cuadro hemático, glicemia, electrolitos, (calcio, magnesio y fosforo) amonio sérico, niveles de vitamina B y parcial de orina (4).

Característica	CNB	CNBF
Edad	3-7 ^o día(s)	2-8 ^o
Historia Familiar	Negativa	Presente
EEG	Interictal normal	Interictal normal total presencia de actividad theta alternante o puntas ocasionales no específicas
Evolución	Cede 48 hr No altera desarrollo psicomotor	Remite espontáneamente a las 3 semanas No altera desarrollo psicomotor
Tipo de Crisis	Clónica multifocal Apnea Puede haber estatus	Focales motoras clónicas o tónicas clónicas generalizadas Apnea Duración 1-2 minutos 10-20 crisis/día
Etiología	Idiopática	Mutación canal de potasio Genéticamente heterogéneo
Manejo	Farmacológico en la fase aguda pero no es necesaria de mantenimiento	No requiere

Tabla 1. Características clínicas crisis neonatales benignas (1)

De ser posible se realizarán otros exámenes que deben ser individualizados, como serología para TORCHS y estudios metabólicos más completos para descartar posibles etiologías; es importante tener presente la meningoencefalitis como causa posible para iniciar tratamientos tempranos. También se debe considerar la presencia de hemorragias intracranéas, ya sean como consecuencia de encefalopatía hipóxica, por coagulopatía, por trauma obstétrico e incluso por maltrato infantil, que debe tenerse en mente siempre como causa no clara de hemorragia cerebral. Cualquier anomalía descarta el diagnóstico de crisis neonatales benignas (3, 4,12).

Imágenes Diagnósticas

La ecografía es especialmente sensible para hemorragias intraventriculares e intraparenquimatosas (3, 4, 9).

Realizar ya sea TAC o IRM, según la disponibilidad, para descartar lesión estructural o hemorragia intracranéa. La TAC es ideal para evidenciar hemorragia intracranéa y fracturas, sin embargo la imagen de elección siempre que se estudie epilepsia en un neonato es la resonancia magnética, que evidencia maduración, estructura cortical y diferenciación de sustancia blanca, precisando otros tipos de lesiones causantes de epilepsia o desordenes epilépticos (3,4).

Electroencefalograma

En las CNBF el EEG interictal es normal en el 50-70% de los neonatos; en un 25% de los pacientes se encontró patrón theta alternante; durante la crisis hay atenuación del voltaje asociado con crisis clínica tónica seguida por descargas de puntas asociadas con actividad focal clónica.

El 60% de los EEG que se observaron en CNB presentaban descargas precentrales en el rango theta que es alternante o discontinua. Con frecuencia se observa asimetría hemisférica. El grupo restante tiene una alteración focal. El EEG interictal es normal. Durante las crisis el EEG es generalmente de alto voltaje 200-400mV. Los hallazgos electroencefalográficos no son criterio diagnóstico (1, 4, 8, 10, 12).

En los pacientes en los que hay dudas sobre si estos eventos son crisis o de si hay persistencia, podría realizarse video telemetría (4,6,9).

Tratamiento

Durante la atención inicial de estos pacientes debe realizarse el manejo médico básico, asegurando una vía aérea permeable, estabilización cardiorrespiratoria y adecuado aporte de oxígeno (4,9).

Existe controversia sobre el inicio del tratamiento, por la brevedad de las crisis y por ser autolimitadas; se debe individualizar con base en factores tales como la duración y la frecuencia de las manifestaciones críticas, su asociación con posibles malformaciones del SNC y la presencia o no de anomalías en el registro EEG (7).

En general se recomienda iniciar el tratamiento en la fase aguda de las CNB: la recomendación es hacerlo con fenobarbital 1,4. Se coloca un bolo de 20mg/k/i.v. lento (tasa no mayor de 1mg/k/min). Si las crisis persisten se repite la dosis a 10mg/k/i.v. cada 20-30 minutos hasta un máximo de 40mg/k. La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/k/día dividida en 2 dosis (1, 4). Se recomienda tratamiento por dos a cuatro semanas después del cese de crisis y hacer suspensión gradual. (10,11) En las CNBF no se recomienda hacer tratamiento (1).

Ninguno de los medicamentos actúa sobre los canales de potasio; se están llevando a cabo investigaciones para desarrollar algún componente que tenga efecto sobre ellos y no hay estudios que demuestren que una medicación sea más efectiva.

Seguimiento y Complicaciones

Deben realizarse controles posteriores con examen neurológico, trazado EEG, y desarrollo normales. Se debe verificar que los pacientes tengan un buen patrón alimentario y de sueño y que estén libre de crisis. Los pacientes con CNBF tienen un riesgo aumentado de desarrollar crisis posteriores. Dependiendo del

estudio del 11-20% de pacientes desarrollan la epilepsia en el futuro. Algunas familias también examinadas han demostrado un riesgo aumentado de epilepsia en los hermanos aparentemente sanos (1).

Tienen un pronóstico excelente y se resuelven sin secuelas neurológicas. Otros problemas neurológicos han sido esporádicos y sin frecuencias mayores que en la población general (11,12).

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina MC, Epilepsia aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá. Editorial Médica Panamericana 2004: 186
2. Zimprich F, Ronen GM, Stogmann W, Baumgartner C, Stogmann E, Rett B et al. Andreas Rett and Benign Familial Neonatal Convulsions Revisited. *Neurology*, 2006; 67 (5): 864-866
3. Campos M. Las crisis cerebrales en el período neonatal: semiología, evolución y factores de influencia *Rev Neurol* 2000; 31 (4): 301-306
4. Espinosa E, Dunoyer C. *Neuropediatría*. 2 Edición. Editorial Guadalupe. 2001. Capítulo V: 344-348
5. Kaneko S. *Neuroscience Research* 44 (2002) 11_30
6. Campos-Castelló, J; Canelón de López, M; Briceño – Cuadros, M; Villalibre – Valderey, I. Canalopatías Epilépticas. *Rev Neurol*, 2002; 34 (2): 145-149.
7. Singh, N; Westenskow, P; Charlier, C; Pappas, C; Leslie, J; Dillon, J; Anderson, V. *KCNQ2* and *KCNQ3* potassium channel genes in benign familial neonatal convulsions: Expansion of the Functional and Mutation Spectrum. *Brain*, 2003; 126 (12): 2726-2737.
8. Faúndez J. Convulsiones neonatales. *Rev. Ped. Elec.* 2005; 2: 1
9. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de estudio y tratamiento. *Rev Neurol*; 31 (7): 624-631
10. Swaiman K. *Pediatric neurology* 4 ed. Mosby 2006

2. EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DEL LACTANTE

Angélica M Uscátegui Daccarett*

La epilepsia mioclónica benigna del lactante corresponde a episodios de crisis mioclónicas generalizadas, sin otros tipos de crisis y que se presentan temprano en lactantes sanos, con electroencefalograma característico.

Son el 2% de todas las crisis que se presentan en este grupo de edad y el 1% de los síndromes primarios. Se asocian a crisis febriles en el 26% de las oportunidades, y aunque también existe historia familiar de epilepsia, aun no se conoce una alteración genética puntual causante de este síndrome. No existen en su historia datos de riesgo biológico.

La edad de presentación está entre los 3 meses y los tres años, aunque existen descripciones de pacientes quienes iniciaron el síndrome más tardíamente (hacia los cuatro años). Su examen físico y neurológico es normal.

Las crisis mioclónicas inicialmente son sutiles, con sacudidas de cabeza y miembros superiores, que se ha-

cen con el tiempo más marcadas y más frecuentes, lo que en ocasiones puede confundir con crisis de espasmos infantiles. Se pueden presentar varias al día, a veces en salvas, facilitadas por fiebre, somnolencia y estimulación lumínica y con una duración muy corta, de máximo cinco segundos.

En los niños más grandes son más fáciles de observar y pueden asociarse al final con ausencias o atonías.

No son infrecuentes las crisis reflejas (36%), facilitadas por tacto o sonidos, generalmente al inicio del sueño. La presencia de este tipo de crisis ha generado controversia, pues para algunos, deberían clasificarse como un síndrome aparte, sin embargo la ILAE acepta que si un paciente presenta tanto crisis espontáneas como reflejas siga clasificado como epilepsia mioclónica benigna del lactante. No existe diferencia clínica ni electroencefalográfica entre los pacientes que presentan una o ambas formas de crisis.

* Neuropediatra Licce

El EEG es normal en periodos intercríticos. En caso de registrarse una mioclonía, el trazado muestra polipuntas ondas lentas o puntas ondas rápidas, generalizadas, con mayor voltaje en regiones anteriores y en el vértex. Si se hace en forma concomitante un electromiograma, estas descargas se correlacionan con contracción muscular de 40 a 80 milisegundos registrada en músculos proximales (deltoides).

Las neuroimágenes son normales y se toman solo si existe algún dato que oriente a considerar lesión estructural.

Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico diferencial inicialmente debe realizarse con el síndrome de West, vigilando el proceso de neurodesarrollo, evaluando las crisis (en el West se encuentran episodios más prolongados) y mediante el EEG que muestra la clásica hipsarritmia. Posteriormente debe diferenciarse del Mioclonus no epiléptico, en el cual se hace el diagnóstico mediante un EEG crítico normal. También se debe diferenciar de etapas iniciales de síndromes catastróficos como el Doosé, Lennox-Gastaut y Dravet.

Tratamiento

El tratamiento de elección es el ácido valproico, logrando en monoterapia un control cercano al 85% y si se asocia una benzodiacepina puede llegar al 93%. También se describe el uso de fenobarbital, etosuximida, lamotrigina y primidona, así como monoterapia con benzodiacepina. Para los muy escasos pacientes que no logran control de crisis, se ha planteado el uso de dieta cetogénica. Sin embargo, en caso de no lograr control fácil de crisis con el uso del valproico, debe replantearse el diagnóstico sindromático.

La respuesta a los FAE es igual de favorable en las crisis espontáneas como en las reflejas.

Se describen casos de niños que no reciben tratamiento, en los cuales persisten las mioclonías y pueden alterar su neurodesarrollo; sin embargo, el grupo de estudio de epilepsia de la Sociedad Francesa de Neurología Pediátrica reporta tres pacientes seguidos por aproximadamente 10 años en quienes su neurodesarrollo y su capacidad cognitiva en la edad adulta fue normal.

El tratamiento debe permanecer hasta una edad aproximada de seis años. Antes de esta edad hay alto riesgo de recurrencia de las crisis mioclónicas o de cambio a otros síndromes como ausencias. Se describen casos donde se mantuvo el tratamiento hasta la adolescencia y en ninguno de estos se registró recurrencia.

Pronóstico

En la evolución puede persistir la respuesta en EEG de tipo fotosensible, sin que esto signifique que persisten las crisis epilépticas. También pueden encontrarse descargas focales en regiones centrales que pueden llevar a confusión en la clasificación del síndrome.

El pronóstico es bueno, con niños con capacidad intelectual normal en el futuro, aunque se describe que presentan limitación en funciones ejecutivas y algunos en su edad escolar pueden presentar síntomas de trastorno por déficit de atención e hiperactividad.

Está descrito que en la adolescencia pueden recurrir las mioclonias, para lo que se recomienda dar tratamiento por un corto periodo de tiempo. Las crisis reflejas pueden permanecer hasta la adolescencia y en muchos casos obligan a mantener el tratamiento anticonvulsivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dravet, Ch; Bureau, M. Epilepsie Myoclonique Bénigne du Nourrisson En: Les Syndromes Épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4 edition. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari and P Wolf editores. John Libbey Eurotext, Montrouge; 2005. pp 77-88.
2. Darra, F; Fiorini, E; Zoccante, L; Mastella, L; Torniero, C; Cortese, S; et al. Benign Myoclonic Epilepsy in Infancy: A Longitudinal Electroclinical Study of 22 cases. *Epilepsia*, 2006; 47 (suppl 5): 31-35.
3. Auvin, S; Pandit, F; De Bellecize, J; Badinand, N; Isnard, H; Motte, J; et al. Benign Myoclonic Epilepsy in Infants: Electroclinical Features and Long-term Follow-up of 34 Patients. *Epilepsia*, 2006; 47 (2): 387-393.
4. Wheless, J; Sankar, R. Treatment Strategies for Myoclonic Seizures and Epilepsy Syndromes with Myoclonic Seizures. *Epilepsia*, 2003; 44 (suppl 11): 27-37.

3. EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

Laura Victoria Guío Mahecha*

Conceptos generales en epilepsias idiopáticas generalizadas (EIG) y epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)

Las EIG constituyen un grupo importante de síndromes en los cuales, según las circunstancias y especialmente cuando predomina un tipo determinado de crisis, puede ser muy fácil hacer el diagnóstico específico. En otros casos estos síndromes pueden ser de difícil diagnóstico porque sus características se sobrepone y además no todos los subtipos de crisis asociadas a determinado cuadro clínico se van a manifestar desde el inicio.

El electroencefalograma (EEG) es la ayuda diagnóstica más útil y que con frecuencia respalda el diagnóstico de EIG, sin embargo, este apoyo diagnóstico no siempre muestra características distintivas por lo cual, las manifestaciones clínicas propias de la enfermedad continúan siendo la piedra angular de una adecuada clasificación en el momento del diagnóstico.

Según la clasificación de la ILAE en 1989 (International League Against Epilepsy), los síndromes de epilepsia generalizada se distinguían de los relacionados con la localización. Actualmente hay una tendencia hacia una clasificación que parta de la dicotomía (generalizadas vs. focales) y llegue a una definición menos restrictiva, basada en cinco ejes de diagnóstico donde la semiología de crisis, la clasificación, el síndrome epiléptico, la etiología y el grado de compromiso psicosocial sean los encargados de categorizar la epilepsia.

Muchos de los mismos síndromes epilépticos reconocidos se pueden encontrar en la clasificación actualizada de la ILAE correspondiente al año 2001, pero ya no están agrupados en epilepsias focales o generalizadas; así al considerar los síndromes actualmente reconocidos por la ILAE y aplicando la definición de epilepsia idiopática generalizada como se estableció en 1989 surge la siguiente lista:

- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Epilepsia generalizada con crisis febriles plus (entidad en evolución)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Epilepsia con crisis astatomioclónicas
- Epilepsia de ausencias infantiles (EAI)
- Epilepsia de ausencias juveniles (EAJ)

* Médica Servicio Social Obligatorio Universidad Nacional. Instituto de Genética. LICCE

- Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)
- Epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas solamente. (ECTCG)

El diagnóstico de cualquiera de las EIG se puede hacer luego de una crisis aislada y el hecho de intentar cumplir los criterios estrictos de diagnóstico puede conducir a subvalorar las EIG.

Los registros EEG no se pueden practicar en todos los estudios de población y la sensibilidad del EEG inicial para detectar una anomalía, no es alta porque con frecuencia el EEG puede no ser concluyente para el diagnóstico, por lo tanto este es un apoyo diagnóstico, pero el hecho de encontrar anomalías en él no es requisito para el diagnóstico.

Durante la década de los años 70 y principios de los 80 fueron reconocidos un grupo de pacientes que presentaban un síndrome caracterizado por mioclonías. El grupo de pacientes que actualmente se clasifican dentro de la EMJ, hasta su reconocimiento como síndrome en los años 80, se encontraban dentro de un gran grupo de individuos con epilepsias de difícil control y cuyos cuadros clínicos frecuentemente empeoraban debido a la imposibilidad de realizar un adecuado enfoque terapéutico. En los años siguientes y concomitante con la aparición del ácido valproico, ha venido en incremento la capacidad de los especialistas para el diagnóstico de las EIG y entre ellas, la EMJ, sin embargo, la frecuencia del subdiagnóstico sigue siendo alta y con frecuencia, pasan años desde la aparición de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo, sometiendo al paciente a manejos médicos inadecuados que involucran un deterioro significativo en la calidad de vida (28).

Epidemiología

En el grupo de las EIG, cuando consideramos cohortes de adultos y niños, la frecuencia general de las EIG se puede estimar en un 15-20%; sin embargo hay dos extremos. Un estudio hecho por Manford et al encontró una frecuencia de 6.8%, mientras que un estudio de Gastaut et al reportó una frecuencia del 28.4%. En el estudio CAROLE, Jallon et al, se reportó una frecuencia de 16% en la cohorte de crisis única y 27.4% en la cohorte de índice de crisis.

Actualmente la Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ), es considerada una epilepsia primaria y es un síndrome epiléptico muy común teniendo en cuenta que configura el 5-10% de todos los casos de epilepsias y el 20-27% de todos los casos de EIG. Sin embargo, continúa siendo difícil evaluar la frecuencia exacta de la epilepsia mioclónica juvenil porque su diagnóstico se hace tarde y generalmente en forma retrospectiva, cuando el paciente consulta al presentar una crisis tónico clónica generalizada.

La incidencia de la EMJ se ha estimado en alrededor de 0.1/100.000. La prevalencia oscila entre 0.1/1000 a 0.2/1000 personas. Otros estimados de frecuencia incluyen el 2% de Berg et al, 3.5% del grupo OREP, 4.1% de Gastaut et al, 5.3% de Jallon et al, 5.4% de Tsuboi, 5.1% de Waaler, 7-9% de Janz y 11.4% de Wolf y Gooses, 10.7% en un estudio dirigido en Arabia Saudita por Obeid y Panayiotopoulos. Sorprendentemente Sennayake y Roman, reportaron EMJ en 9.2% de su cohorte (que representa 53.7% de EIG) opuesto a lo esperable por los demás estudios de EMJ que representa 17-20% de todas las EIG.

Expresión clínica

La Epilepsia Mioclónica Juvenil es considerada una epilepsia "benigna", caracterizada por una edad pico de presentación de los 12 a los 18 años, pero puede presentarse entre los 8 a 24 años, con distribución igual entre géneros e historia familiar positiva entre el 5 y 27%. Los pacientes presentan mioclonías unilaterales o bilaterales de predominio matutino únicas o repetitivas, rítmicas o arrítmicas de predominio en miembros superiores, especialmente los músculos extensores y no afectan la conciencia; pueden caer al suelo o soltar los objetos que tienen en las manos. Son precipitadas por privación de sueño, consumo de alcohol, estrés emocional y uso de drogas adictivas. Según las fuentes, entre el 90 al 100% de los afectados presentan crisis TCG, que se inician 2 a 3 años posteriores al inicio de las mioclonías; 30% tienen crisis de ausencias y pueden ser precedidas por mioclonías masivas o pueden presentar, de manera menos frecuente, ausencias típicas complejas.

El pronóstico es bueno, siempre y cuando se haga una intervención adecuada, se modifiquen los patrones de estilo de vida buscando disminuir al máximo los factores desencadenantes y se administre el tratamiento farmacológico que mejor responda y de manera prolongada; adicionalmente, el pronóstico varía según la presentación clínica que manifieste el paciente: algunos niños diagnosticados con epilepsia de

ausencias de la infancia desarrollan EMJ con el tiempo, y otros presentan posibles sobreposiciones con ausencias juveniles o crisis tónico-clónicas generalizadas del despertar; los pacientes no presentan alteraciones mentales y el 43% exhibe migraña concomitante.

Patrón electroencefalográfico

El EEG muestra Punta Onda Lenta y Polipunta Onda Lenta mayores de 3 Hz; con frecuencia presentan descargas al cerrar los ojos. Del total de pacientes afectados de EMJ, entre el 30 al 35% presentan fotosensibilidad y frecuente activación por hiperventilación y privación del sueño, con trazado de fondo normal. Se presentan en un paciente con examen neurológico e inteligencia normales.

Tratamiento

La EMJ suele tener buena respuesta a la monoterapia con ácido valproico, siendo efectivo en el 85% de los pacientes. Como medicamentos de segunda línea se emplean lamotrigina, topiramato y en un estudio pequeño, se ha empleado levetiracetam con respuesta favorable; por el contrario, la administración de carbamazepina o fenitoína precipita crisis mioclónicas y ausencias.

Aspectos Genéticos de la Epilepsia Mioclónica Juvenil

Se han descrito por lo menos cinco loci de EMJ en los genes de varios grupos étnicos raciales: en los cromosomas 6p12 de amerindios hispanos de los Ángeles (California), México, Honduras y Bélize; en los cromosomas 6p21.3 de alemanes, austriacos y estadounidenses europeos de New York; en los cromosomas 15q14 de familias inglesas y suecas; en el cromosoma 2q de una familia francesa y en los cromosomas 6q24 de dos familias árabes saudíes. Se han descrito dos genes más en familias que presentan entidades atípicas dentro del grupo de las epilepsias idiopáticas generalizadas (incluyendo EMJ), el gen CACNB4, único en una familia de Francia, y el gen CLCN2 en tres familias de Alemania.

Distintos trabajos se han enfocado en definir una región cromosomal que confiera susceptibilidad para presentar EMJ. Se han descrito múltiples estudios mediante análisis de ligamiento. En el estudio de Delgado-Escueta, realizando un ligamiento dirigido hacia 6p12 por previa evidencia en tal región, se carac-

terizaron tres subsíndromes entre las familias analizadas: el primero (55%) se denominó EMJ clásica/típica, el segundo (36%) EMJ más epilepsia de ausencias juveniles y el último (5%), epilepsia de ausencias en la infancia (EAN)/EMJ o mixta. Es de resaltar que una vez hecho el estudio de ligamiento, en un segundo análisis que subdividió el grupo de EMJ en estadounidenses europeos y europeos mezclados con indios americanos étnicos de México y Bélize, la puntuación LOD fue bastante significativa ($Z_{\max} > 4$) para los amerindios hispanos, por lo tanto, esta región es candidata a segregarse con el fenotipo.

Otros estudios de ligamiento no han tenido éxito en encontrar una región que sea candidata para el gen

que se segrega con la enfermedad. En un estudio subsiguiente del grupo de Delgado-Escueta, se llevó a cabo un análisis mutacional de algunos genes ubicados dentro de la región EJM1 previamente descrita en trabajos similares región candidata que albergaba genes posiblemente causantes de EMJ, alberga 18 genes aproximadamente a lo largo de 3.5 cM. Una vez examinadas las secuencias de los genes LRRC1, GCLC, KIAA0057 y CLIC5, se llegó a la conclusión que ninguna de las secuencias evaluadas era responsable de la enfermedad porque tanto en LRRC1 como en los demás genes solo se hallaron polimorfismos codificantes que fueron encontrados, tanto en pacientes como en controles, en frecuencias significativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina-Malo, C. Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales. Ed Médica Panamericana. 2004
2. Jeffrey R. Buchhalter. Epilepsy: epidemiology, genetics and prognosis. Continuum of Neurology. 2005
3. Douglas R. Nordli, Jr. Idiopathic generalized epilepsy in the ILAE. *Epilepsia* 46 (Suppl 9): 20 – 26, 2005
4. Medina-Malo C, Obando M T. Epilepsias mioclónicas en pediatría. *Rev Neurol* 28 (4): 407-416. 1999.
5. Engel JA. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803
6. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399
7. Delgado-Escueta, Enrile-Bacsal. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*. 1984; 34: 285 – 94.
8. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures : presentation at diagnosis in CAROLE study. Coordination Active du Reseau Observatoire Longitudinal de l'epilepsie. *Epilepsia* 2001; 42:464-475
9. Pierre Jallon y Patrick Latour. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl 9):15-20,2005
10. Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:439-444

4. EPILEPSIAS DE AUSENCIAS DENTRO DEL COMPLEJO DE EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS

Laura Victoria Guío Mahecha*

Epilepsia de ausencias infantiles (Picnolepsia)

Esta Epilepsia hace parte del grupo de las Epilepsias Idiopáticas Generalizadas, y corresponde a un síndrome claramente definido por la Comisión de la ILAE de 1981 dentro de las epilepsias generalizadas (clasificado por las crisis, no por síndrome). La definición actual como síndrome se hizo en 1989, pero se encuentran descripciones de este cuadro clínico desde 1705 hechas por Poupert. Esta descripción la retoma y la populariza Temkin en 1791. A finales del siglo

XIX se encontraban mezcladas con las crisis focales complejas y se las denominaba “pequeño mal” (Esquirol 1838); en 1916 Sauer introduce el término de Picnolepsia y en 1924 Brain descubre que la hiperventilación facilita las crisis de ausencias.

Definición

La Epilepsia de ausencias se caracteriza por crisis de aparición en vigilia, con detención de la actividad motora, desconexión con el medio, pérdida de conciencia, duración menor o igual a 30 segundos y recuperación total e inmediata del estado basal. Esta manifestación se acompaña de descargas estereo-

* Médica Servicio Social Obligatorio LICCE

tipadas de punta onda lenta generalizadas de 3 Hz, que pueden ser de mayor amplitud en regiones fronto-centrales (ausencias típicas). La edad de inicio está entre los cuatro y los ocho años con un pico hacia los 6-7 años. Hauser et al encontraron una incidencia de 1.3/100.000 y Loiseau et al, 6/100.000 en menores de 16 años. También el grupo de Loiseau encontró que la epilepsia de ausencias de la infancia representaba el 2-10% de las epilepsias de la infancia.

Clínica

La epilepsia de ausencias de la infancia por lo general se desarrolla en un niño normal sin otras manifestaciones neurológicas. Se caracterizan por una alteración abrupta de conciencia, y el paciente suele consultar por alteración de las respuestas, del estado de alerta o de la memoria.

Existen 2 tipos de ausencias típicas:

- en las crisis de ausencias simples puede haber automatismos, leve desviación superior de los ojos, clonus palpebrales y contracturas rítmicas de los deltoides.
- en la ausencia compleja existen otras manifestaciones motoras gruesas.

La hiperventilación es efectiva para provocar ataques (cerca del 95%). Panayiotopoulos señalaba que puede ser más útil pedirle al paciente que hiperventile con los ojos cerrados y contando. En estas circunstancias el paciente abrirá los ojos al comienzo de la crisis y dejará de contar, mostrando claramente la manifestación clínica.

Genética

Como las otras EIG, se considera que las Ausencias infantiles son un trastorno poligénico, en el cual se han descrito varios Loci candidatos y algunos genes candidatos, entre ellos: alteraciones en el receptor GABA A, en 5q34, alteraciones en canales de sodio subunidad B, gen CNS1B, en 19q13, y alteraciones en los receptores de kainato y glutamato, así como en los canales T de Calcio en el gen CACNA1H.

EEG

El EEG interictal muestra estallidos de descargas generalizadas de punta onda con una tasa de repetición de 3 Hz en vigilia. Un aspecto importante es que tales puntas no son siempre clínicamente sintomáticas y es imposible desde el EEG diferenciar descargas

sintomáticas de las asintomáticas. Por esta razón la respuesta durante el EEG es muy útil. La estimulación fótica puede facilitar una respuesta fotoparoxística en algunos pacientes con crisis de ausencias.

El sueño desorganiza la naturaleza estereotipada de estas puntas. Se fragmentan y presentan características focales que se expresan y se manifiestan en cada hemisferio con lateralidad cambiante; las puntas polifásicas se registran durante el sueño. El técnico EEG debe ser muy cuidadoso para no considerar estas descargas como sugestivas de otra forma de epilepsia. El trazado del despertar es absolutamente necesario si se sospechan crisis de ausencias.

Tratamiento y pronóstico

Presentan una muy buena respuesta al tratamiento farmacológico, el medicamento de primera elección continua siendo el valproico, con el cual se logra control de crisis entre el 80 a 85% del total de pacientes. Otro medicamento que ha demostrado buena respuesta clínica es la lamotrigina, existen varios estudios con otros medicamentos tipo levetiracetam y topiramato con controles clínicos aceptables. La etosuximida es un medicamento que no se consigue en nuestro medio, pero que esta indicado en esta epilepsia.

El pronóstico de este tipo de epilepsia es bueno, los pacientes no presentan deterioro y en gran parte las crisis tienden a desaparecer después de 4 o 5 años; no debemos olvidar que como parte del complejo de EIG pueden estos pacientes progresar desde este síndrome hacia EAJ o EMJ, lo cual cambia el pronóstico.

Epilepsia de ausencias juveniles

A partir de las descripciones sobre ausencias hechas por Tissot (1770), se discute la clasificación de los pacientes con estas crisis en dos síndromes diferentes. Esta discusión se agudizó con las descripciones de Janz y Christian, cuando claramente describen pacientes con episodios de ausencias diferentes a los de la picnolepsia, pues el patrón EEG es más variable y las crisis más largas, Doose et al en 1965 realizaron un estudio en donde correlacionaron la presentación clínica de las ausencias y el EEG proponiendo que no constituían un único síndrome, y desde entonces el principal factor que se considera para su clasificación es la edad de aparición de las crisis. Actualmente continúa la discusión, sobre si se deben o no separar los dos síndromes o considerarlos uno solo. En Estados Unidos hay una gran tendencia a agruparlos en un solo síndrome con diferentes espectros, mientras en Europa se continua haciendo claramente la distinción.

La edad común de comienzo es entre los 9-13 años, sobre la pubertad, aunque se acepta su inicio hasta los 17 años. Clínicamente se caracteriza por presentar menos crisis de ausencias que los niños con epilepsia de ausencias de la infancia; adicionalmente, las ausencias juveniles tienden a ser de mayor duración, con ausencias típicas complejas, se asocian en cerca del 83% con crisis tónico-clónicas generalizadas y presentar mioclonías esporádicas en una quinta parte del total de pacientes. Como ocurre en las crisis de ausencias, se acompañan de descargas generalizadas de punta o polipunta-onda con una tasa de repetición ligeramente más rápida (3.5-4Hz), con degradación de los complejos de POL a medida que pasa la crisis, presentan una tasa de fotosensibilidad del 8%, trazado de fondo normal.

Genética

Esta entidad tiene un marcado componente genético como ocurre en la epilepsia de ausencias de la infancia y en la EMJ. Está por establecer si es una condición genética distinta o relacionada con las otras dos.

Se han descrito en este síndrome las mutaciones compartidas por las EIG que son: mutación de canal de potasio KCNQ2, mutación en canal de cloro CLCN2, y canal de calcio CACNA1, entre otros. Se han descrito exclusivamente en ella la mutación del Receptor GABA A, subunidad g 2, en 5q34, gen GABRG2.

Tratamiento y Pronóstico

El control de crisis usualmente se logra en la mayoría de los pacientes con monoterapia aunque el tratamiento puede ser por tiempo indefinido; el medicamento de elección continua siendo el valproico. Últimamente, pensando en disminuir los efectos secundarios en mujeres, se está eligiendo como tratamiento lamotrigina; también se ha descrito el uso de levetiracetam y topiramato. La severidad de las ausencias usualmente disminuye con el tiempo, y el pronóstico general es favorable; la principal dificultad para el buen control de crisis suele ser, al igual que en todas las epilepsias del adolescente, la adherencia al tratamiento y el hecho de que requiere tratamientos farmacológicos prolongados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina-Malo C. Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá. Ed Médica Panamericana. 2004
2. Buchhalter JR. Epilepsy: epidemiology, genetics and prognosis. Continuum of Neurology. 2005
3. Nordli D Jr. Idiopathic generalized epilepsy in the ILAE. Epilepsia 46 (Suppl 9): 20 – 26, 2005
4. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989;30:389-399
5. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46 (Suppl 9):15-20,2005
6. Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:439-444
7. Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-155.
8. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82:60-65

5. EPILEPSIA TÓNICO CLÓNICA GENERALIZADA DEL DESPERTAR (GRAN MAL DEL DESPERTAR)

Angélica Maria Uscátegui Daccarett¹
Laura Victoria Guío Mahecha²
Blanca Doris Rodríguez Clavijo³

Introducción

Esta forma de epilepsia se caracteriza por crisis del tipo generalizado, que inicialmente se consideraron de aparición exclusiva al despertar, pero que hoy se sabe que pueden presentarse en cualquier momento del día, sin distinción entre la vigilia y el sueño; hacen parte del grupo de epilepsias generalizadas idiopáticas.

Epidemiología

Se presenta en la adolescencia o en el adulto joven, con una primera crisis en un rango de edad entre los 6 y 25 años, con un pico de incidencia entre los 14 y los 16 años, relacionado con la pubertad; predomina en varones y su aparición suele tener una relación estrecha con la menarquia en un tercio de las mujeres.

Anamnesis

La historia clínica es el principal medio diagnóstico. Debe enfatizarse en la descripción y características de las crisis, los antecedentes personales que son negativos para riesgo biológico, mientras que los antecedentes familiares para epilepsia son positivos en un tercio de los pacientes con cualquier otro síndrome idiopático generalizado, pero no del tipo de la epilepsia gran mal del despertar.

Etiología

Los hallazgos sugieren que existe heterogeneidad genética, comparten posiblemente genes con la epilepsia mioclónica juvenil y otras formas de epilepsias generalizadas idiopáticas que tengan relación con canalopatías. Se han descrito varias mutaciones comunes a este grupo de epilepsias entre las que tenemos: mutación del canal de potasio en el cromosoma 20q13 gen KCNQ2 y canal de cloro en el cromosoma 3q26, genes CLCN2 y CLC-2. El gen KCNQ3 del canal de potasio ha sido descrito hasta el momento exclusivamente en pacientes con epilepsia con crisis tónico-clónicas generalizadas únicamente.

Clínica

Como describe el Dr. Carlos Medina Malo, corresponden al grupo de epilepsias que se caracterizan por presentar crisis "cortas, precisas y concisas"; semiológicamente se describen como episodios de inicio tónico simétrico con extensión de brazos y piernas que puede durar entre 5 a 10 segundos, seguido por un pequeño tremor rápido y con flexión de los brazos que se incrementa progresivamente en amplitud y disminuye en frecuencia, hasta llegar a una fase de contracciones clónicas simétricas de los brazos con una frecuencia de 5 Hz, disminuyendo hasta una contracción cada 1 a 3 segundos; el postictal puede durar varios minutos con somnolencia y una recuperación lenta pero completa. Está descrito que se pueden acompañar en un comienzo de crisis de ausencias y mioclonías cortas que no son percibidas por el paciente.

Clásicamente este síndrome fue descrito con CGTC de aparición al despertar, pero se pueden presentar a diferentes horas del día tanto en el sueño como en

vigilia, por lo cual la ILAE ha sugerido llamarla Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas únicamente. En la mayoría de los casos las crisis son esporádicas, y se pueden presentar entre 1 y 2 por año. En este tipo de epilepsia los factores desencadenantes principales son: la privación de sueño, ingesta de alcohol, y estimulación fótica intermitente. Pero la causa más frecuente de recaída en crisis sigue siendo la suspensión abrupta del tratamiento por falta de adherencia.

Paraclínicos

El electroencefalograma es de gran utilidad en la confirmación diagnóstica de este síndrome; el patrón eléctrico encontrado consiste en puntas ondas y polipuntas ondas irregulares generalizadas con frecuencia de 2 a 4 Hz, sin embargo solo en el 44% de los pacientes se evidencia este patrón en el primer EEG y el 26% no presenta anomalía electroencefalográfica alguna. El registro interictal es normal. Para lograr mayor sensibilidad en esta prueba se recomienda realizarla bajo privación de sueño y con maniobras desencadenantes tipo fotoestimulación; puede emplearse también la polisomnografía.

Dado que este síndrome pertenece a las Epilepsias Idiopáticas Generalizadas, se presume que las neuroimágenes deben ser normales o presentar lesiones menores que no se correlacionan con los eventos clínicos.

Tratamiento

El manejo debe ser integral, buscando principalmente la adherencia del paciente al tratamiento, la educación del paciente y su familia sobre la patología en sí, y estilo de vida saludable, evitando así los desencadenantes ya descritos.

El medicamento de elección es el ácido valproico (controla aproximadamente el 83% de los pacientes), con dosis vía oral entre 30 mg a 60 mg/kg/día, con aumento gradual de dosis, buscando un nivel sérico terapéutico comprendido entre 50 -100 mcg/ml, con los mínimos efectos adversos (gastrointestinales, somnolencia, temblor, etc).

Como medicaciones de segunda línea tenemos: lamotrigina, levetiracetam y benzodiacepinas preferiblemente clobazam, Las guías americanas de tratamiento de epilepsia demuestran evidencia de nivel I y II para uso del topiramato en esta patología.

1. Neuropediatra LICCE
2. Médica Servicio Social Obligatorio LICCE
3. Residente I Neuropediatría U. Nacional de Colombia

Pronóstico

El pronóstico general es bueno, por que es fácil lograr control de crisis, siendo la mayor dificultad la pobre adherencia al tratamiento por parte del paciente, esta patología no implica un deterioro de la condición de base del paciente, mostrando buen desempe-

ño académico, laboral y social, pues se espera control total de crisis y remisión en el 95% de los pacientes en los siguientes 5 años tras el diagnóstico.

Existen variantes clínicas que pueden modificar el pronóstico, como son la presencia de múltiples tipos de crisis, frecuencia alta de crisis e inicio de crisis después de los 10 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina Malo C. Epilepsia: aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá. Médica Panamericana. 2004. p175-205
2. Aicardi J. Epilepsies with generalized tonic-clonic seizures. En Aicardi J. ed. 2 ed. Epilepsy in children. Ney York: Raven Press Boo Ltd; 1994.p. 118-29.
3. Lockman LA. Generalized Seizures: Tonic-clonic Seizures. En: Swaiman KF, eds. 4 ed. Pediatric neurology. Principles and Practice. Madrid. Mosby; 2006. p 1019-1033
4. Delgado-Escueta AV, Medina MT, Weisbecker K, Gee M, Serratos JM, Maldonado H, Abad-Herrera P, Spellman J, Sparkes RS. Juvenile myoclonic epilepsy: Segregation analysis of clinical and EEG phenotypes, Epilepsia, 1995.
5. Fish, B J; Olejniczak, P; Generalized Tonic-clonic seizures. In: Treatment of Epilepsy: Principles and Practice. Third edition. E Wyllie editor. Philadelphia, Williams and Wilkins, 2001. p 369 – 393.
6. Jeavons PM. Photosensitive epilepsies. In rogerJ, Dravert, Bureau M, Dreifuss Fe, Wolf P, eds. Epileptic syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. London: John Libbey; 2005 p.229-306.
7. Campos D, Salas-Puig J, Mateos V, et al. Epilepsia Fotogénica. Rev Neurol 1993; 8:338.
8. Greenberg DA, Delgado-Escueta AV. The chromosome 6p epilepsy locus: exploring mode of inheritance and heterogeneity through linkage analysis. Epilepsia 1993; 34(suppl 3):S12-S18
9. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (Juvenil mioclonic epilepsy). Acta Neurol Scan, 1985;72:449-59.
10. Loiseau P, Duché B, Loiseau J. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two Different samples of patients. Epilepsia, 1991;32:303-9.

6. EPILEPSIA PRIMARIA DE LA LECTURA

Víctor Manuel Rozo Hernández*

La Epilepsia primaria de la lectura (EPL) corresponde a un síndrome caracterizado por inicio entre los 10 a 46 años, con rara presentación por debajo de los 13 años y después de los 40 años, predomina en mujeres 2:4(1), con una historia familiar positiva. Con descargas en el electroencefalograma de Punta onda lenta (POL) o actividad theta parietotemporales del hemisferio dominante con actividad fásica de los músculos de la mandíbula en el período ictal. Generalmente se desencadenan por hiperventilación, raras veces con fotosensibilidad; la activación de POL se da con la lectura, y pueden ser unilaterales o bilaterales, sincrónicas o asincrónicas (2).

La remisión completa es ocasional y pueden persistir crisis mioclónicas con la lectura. El paciente presenta mioclonías mandibulares, interrupción de la respiración, compromiso de labios y cara o tartamudeo, pueden evolucionar a crisis tonicoclónicas generalizadas.

* Residente IV Neuropediatría Universidad Nacional Liga Central Contra La Epilepsia

Los pacientes describen que se les cubren las palabras, se les pierde el camino de la lectura, que se les mueven las palabras de la derecha a la izquierda entrando en una alexia, que tienen la sensación de que les “prenden y apagan bombillos”. En muchas ocasiones el aura se da por sensación de opresión en la garganta, sensación de rigidez en alguno de los miembros superiores u opresión torácica y puede presentarse como un ictal desapercibido meses antes de un episodio de alexia (1).

El compromiso es más verbal que espacial con dificultades para las tareas verbales cuando las descargas son izquierdas y bloqueo de la conversación cuando son derechas. Por lo general no hay compromiso de la conciencia, simplemente un tartamudeo, una mioclonía facial o un simple gesto y con la generalización se encuentra compromiso de la memoria reciente(1). Las presentaciones generalizadas cursan con mioclonías mientras las focales pueden tener un componente motor versivo (1).

Los factores precipitantes pueden ser hablar o escribir mientras se lee y es más raro cuando el paciente solamente lee, aclarando que en los casos en los que se presenta con la sola lectura se relaciona con su dificultad, por ejemplo leer un tema difícil en otro idioma (3). Con esta presentación resulta claro decir que estamos frente a una epilepsia inducida por el lenguaje como lo propusieron en algún momento Geschwind y Sherwin en 1967(1).

Esta forma de alexia epiléptica presenta posictales caracterizados por parafasias, disfasias, incomodidad y vértigo. La semiología del ictal compromete a la región angular sin propagación a las áreas vecinas. Rara vez el paciente informa sobre manifestaciones motoras (1).

En la Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) que se presenta sobre las mismas edades de la EPL se han descrito precipitantes como la escritura, leer en voz alta, la resolución de problemas, jugar ajedrez o el cálculo matemático, y es nula la asociación con crisis de ausencias y rara la fotosensibilidad con la EPL (4).

Etiología

La epilepsia de la lectura se puede clasificar como primaria y en ese caso sería genética o los casos de epilepsia secundaria que pueden corresponder a quistes subaracnoideos o a infartos temporales.

Dentro del grupo primario se han descrito casos de padres e hijos mostrando un componente de herencia dominante, se ha visto en gemelos y también se ha documentado

como un hallazgo eléctrico la presencia de punta onda lenta parietotemporal en familiares asintomáticos de personas con EPL. El antecedente de miembros de la familia de una persona con EPL con epilepsias primarias no es extraño, ejemplo, epilepsia con puntas centrotemporales y occipitales pero no con EMJ para la que faltaría hacer más estudios en busca de esta relación (1).

Fisiopatología

Con imágenes de SPECT se ha observado activación de redes del habla y el lenguaje de ambos hemisferios, áreas temporales posteriores izquierdas en el giro angular y sus conexiones con las regiones de asociación visual así como las inferiores parietales relacionadas con la asociación de palabras con activación de ambos frontales y temporales. Parece claro un enlace de las aferencias de los músculos de la masticación y faciales bajos con sus áreas somestésicas en el cerebro y siguiendo luego vías directas transcorticales hasta las zonas motoras homologas que se relacionarían con el mioclonus de los mismos músculos. En estos casos tanto el estímulo propioceptivo de los músculos de la fonación, los estímulos auditivos y el proceso de decodificación del grafema a fonema pueden ser gatillos desencadenantes de crisis (1).

Tratamiento

Se debe evitar la lectura prolongada o de análisis profundo. De requerirse medicación la elección es el ácido valproico y como segunda el clonazepam (1). La carbamazepina puede empeorar las crisis (2, 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Koutroumanidis. M, Koepp.M, et al. The variants of reading epilepsy: a clinical and video-EEG study of 17 patients with reading induced seizures. *Brain*, 1998; 121: 1409–1427.
2. Medina-Malo C. Epilepsia Aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá: Editorial Médica Panamericana. 2004
3. Destina.A, Forta.H. Primary Reading Epilepsy. *Seizure*, 1998; 7:325-327
4. Wolf R, Mayer TH, Reker M. Reading epilepsy: Report of five new cases and further considerations on the pathophysiology. *Seizure*. 1998; 7: 271-279.

7. EPILEPSIA PARCIAL BENIGNA CON PUNTAS ROLÁNDICAS

Alberto B Zambrano¹
Angélica Uscátegui²

Introducción

La última Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia reconoce clásicamente dos síndromes en el grupo de las epilepsias focales idiopáticas (EFI):

La epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales, también denominada epilepsia parcial benigna con puntas rolándicas EPBIR (o epilepsia silviana, epilepsia con paroxismos rolándicos, epilepsia con paroxismos frontotemporales, epilepsia centrotemporal benigna, síndrome cingular)

La epilepsia parcial benigna con paroxismos occipitales(1)

1 Residente Neuropediatría Universidad Nacional

2 Neuropediatra LICCE

La EPBIR se caracteriza por la asociación de 4 elementos:

- Aparición exclusiva en la segunda infancia en los niños indemnes de toda lesión cerebral antigua o evolutiva.
- Crisis focales en el 75% de los casos que de preferencia se producen durante el sueño.
- EEG intercrítico que muestra paroxismos relacionados con la región rolándica.
- Desaparición de la manifestación en la pubertad

Sin embargo, en una reciente revisión crítica sobre hallazgos neuropsicológicos, intelectuales y de conducta en pacientes con EPBIR comparados con un grupo control se concluyó que el foco rolándico no es tan benigno como se pensaba en un principio (2). Se encontró un perfil definido de disfunción en el (1) lenguaje en 13 de 20 pacientes con EPBIR, que sugería disfunción interictal de áreas perisilvianas del lenguaje (3).

Un metanálisis que incluía 13 cohortes con 794 pacientes estudiados mostró que en los pacientes nuevos con EPBIR resulta imposible predecir precozmente y con certeza el pronóstico de las convulsiones (4). Las puntas rolándicas, grafoelementos característicos, se describieron en 1952 y en 1958 se señaló su carácter funcional y su aparición en la segunda infancia, así como su asociación con crisis epilépticas, sobre todo nocturnas, de evolución benigna. Hasta 1959 no se descubrió el signo distintivo con las demás epilepsias.

Epidemiología

La EPBIR es, sin duda, la principal y mejor conocida forma de epilepsia focal idiopática EFI. Constituye del 13% al 24% de las epilepsias del niño, con predilección por el sexo masculino en una relación de 6:4, con una edad de inicio que puede variar entre los 2 y los 13 años y desaparece generalmente en la adolescencia. Rara vez pueden aparecer recaídas durante la vida adulta, donde solo un 2% de los pacientes en remisión manifiestan otro tipo de crisis (5). Con una incidencia de 5 a 20 casos por 100.000 niños menores de 15 años. Otros datos escrutados por la Asociación Andaluza de Epilepsia sugiere las siguientes edades de aparición: el 98% tienen su primera crisis entre los 3 y los 12 años, el 83% entre los 4 y los 10 años, con una mayor distribución entre los 7 y los 11 años. Los niños están más afectados que las niñas (del 61 al 65%). En Colombia no existen registros que nos orienten hacia la prevalencia e incidencia de esta entidad.

Etiología

Se piensa que su etiología puede ser multifactorial, con un fuerte componente genético; recientemente se han

encontrado evidencias de estar ligada al cromosoma 15q14(6). La sospecha de una base genética se ha confirmado al haberse descrito su ligamiento con una región de 15q14, sorprendentemente la misma área donde se localiza un gen de la epilepsia mioclónica juvenil (epilepsia también idiopática, pero generalizada); de igual manera, se ha visto que un gen cotransportador de cloro (KCC4) también se asienta en esta zona. Se piensa que también puede estar implicado un gen de la subunidad $\alpha 7$ del receptor de acetilcolina (AChR). Posteriormente se ha confirmado la heterogeneidad genética al describirse otro *locus* en 16p12.11.2; la mutación de este gen es responsable de una ER autosómica recesiva que asocia una distonía paroxística inducida por el ejercicio y calambre del escribiente (7).

Se sabe que los padres tuvieron crisis en la infancia en el 11% de los casos; el 15% de los hermanos y hermanas del paciente presentan crisis y descargas rolándicas, y el 19% solo presentan descargas rolándicas. Los antecedentes de estos niños pueden mostrar sufrimiento perinatal del 12 al 13% de los casos, convulsiones febriles del 4,5 al 7,5% de los casos y crisis hemicorporales breves en cerca del 10% de los casos. Estos antecedentes no dejan ninguna secuela y nunca se ha hallado ninguna anomalía en los exámenes neurorradiológicos clásicos o en las tomografías.

Definición

Actualmente las diferentes características de la EPBIR son bien conocidas y han sido objeto de numerosos trabajos. La ILAE define la epilepsia benigna con puntas centrotemporales, como un síndrome de crisis focales, simples, motoras, con localización hemifacial que con frecuencia se asocia a síntomas somatosensoriales y tiende a desarrollar crisis tonicoclónicas generalizadas (8). Se incluye en el grupo de las epilepsias parciales idiopáticas y en la más reciente clasificación multiaxial (Engel,2001). La EPBIR se caracteriza por la asociación de los siguientes elementos:

- Ausencia de déficit neurológico y mental.
- Predisposición genética.
- Inicio en la infancia.
- Crisis motoras parciales, cortas e infrecuentes, con o sin generalización que se repiten principalmente durante el sueño.
- Recuperación espontánea antes de la adolescencia en ausencia de deterioro neurológico y cognitivo.

Los criterios encefalográficos son:

- Actividad de fondo y organización del sueño.
- Puntas centrotemporales focales o multifocales que aumentan en frecuencia durante el sueño y desaparecen con la adolescencia.

El carácter morfeico (crisis durante el sueño) de la EPBIR debe orientar el diagnóstico: constituye el 43% de las epilepsias morfeicas del niño. El 75% de las crisis aparecen durante el sueño: del 25 al 30% al dormirse, el 30% en el alba o al despertar, y el 25% en medio de la noche. En la mayoría de los casos son crisis focales motoras que afectan sobre todo la región bucofacial (75% de los casos). Pueden ser generalizadas de entrada (18 al 20% de los casos), pero en una de cada 4 veces se halla una parálisis poscrítica. Con menor frecuencia (2% de los casos) son crisis focales sensitivas que afectan a una hemicara. La presentación típica consiste en crisis focales, que se inician con parestesias y movimientos tónicos o clónicos de una hemicara, asociadas a salivación y disartria. Debemos tener presentes los antecedentes personales y familiares de epilepsia por el 18-36%, de patrón hereditario. Además, estudios EEG a familiares con EPBIR sugieren que las puntas centrotemporales siguen un patrón autosómico dominante con penetrancia alta pero incompleta. (Beaussart, Lerman 1975). El inicio de las crisis antes de los 2 años de edad es raro (Dalla Bernardina et al, Blume, 1989).

Criterios Clínicos

- Ausencia de déficit neurológico
- Ausencia de déficit intelectual o neuropsicológico
- Historia familiar de epilepsia especialmente idiopática
- Inicio de las crisis después de los 24-30 meses de vida
- Crisis cortas y poco frecuentes, principalmente nocturnas, de periodos cortos y que no aumentan en frecuencia con el tiempo
- Crisis con presentación variable (sintomatología), pero no polimórfica en el mismo niño.
- Posible inicio unilateral aislado de las crisis largas sin déficit posictal prolongado (9).

Manifestaciones motoras

Se circunscriben mayoritariamente a la musculatura orofacial, en forma de contracción tónica o clónica en una hemicara, con predominio en la comisura bucal, habitualmente la contralateral a la localización de los grafoelementos epilépticos del EEG, que se comentarán más adelante.

Presentan también sialorrea como consecuencia de un déficit de la capacidad de deglución y ruidos guturales.

En algunas ocasiones los síntomas motores se extienden a todo el hemicuerpo e incluso se generalizan, lo

que se traduce en una participación talámica en el proceso epiléptico asociada a pérdida de conciencia. Se conocen diferentes series con porcentajes variables de manifestación clínica focal (67 a 92%), unilateral (5 a 14%) o generalizada (4 a 19%) (24,25). Los niños de menor edad tienden a sufrir crisis más prolongadas y a presentar con mayor frecuencia componente anártrico que los de mayor edad.

Manifestaciones sensoriales

Predominan las parestesias en lengua, encías, paladar, interior de las mejillas y labios, con habitual localización unilateral, coincidente con las manifestaciones motoras.

Manifestaciones en el área del lenguaje

Se pone en evidencia desde el inicio de la crisis, con emisión de ruidos guturales, secundarios a la contracción tónica de la musculatura bucal, faríngea y laríngea, seguidas de imposibilidad para la emisión de la palabra (crisis afásica o anártrica), poco a poco, a medida que se recupera, se presenta un período breve de anartria postictal, que hace ininteligible el lenguaje.

Manifestaciones asociadas

Es frecuente la asociación de emesis en la fase final, así como componentes de temor o ansiedad que traducen el estado anímico del niño ante un episodio que le impide hablar y por tanto solicitar ayuda, al tiempo que es plenamente consciente de la crisis y de la preocupación de los padres ante la situación; aunque también puede corresponder a una variante que se focaliza en áreas límbicas que llevan a esta sintomatología. En ocasiones y sobre todo si la crisis ha sido unilateral, pueden detectarse componentes de paresia posictal transitoria (parálisis de Todd).

También se ha descrito su evolución hacia encefalopatías epilépticas como el síndrome de ESES, síndrome de Landau Kleffner o epilepsia opercular.

I. Criterios clínicos

- Crisis motoras hemifaciales parciales, simples, breves, asociadas con frecuencia a síntomas somatoestésicos (en estos casos pueden progresar a crisis motoras generalizadas).
- Suelen ser nocturnas y su patrón siempre igual.
- Inicio entre los 3-13 años
- Remisión espontánea: desaparición antes de los 16 años
- No hay evidencia de lesiones anatómicas
- No hay déficit neurológicos o intelectuales

- No hay enfermedades desencadenantes
 - Antecedentes familiares de epilepsia benigna
 - Predominio en varones
- II. Criterios electroencefalográficos
- Actividad de base normal
 - Puntas repetitivas centrotemporales de alto voltaje, a veces multifocales y activadas por el sueño
 - Tendencia de las descargas a emigrar de una a otra zona

Tabla 1. Criterios diagnósticos de la epilepsia infantil benigna con puntas centrotemporales (11)

Diagnóstico

El diagnóstico de la EPBIR se realiza a través de la anamnesis que encuentra generalmente ausencia de historia de riesgo biológico y frecuentemente la historia familiar de epilepsia que se resolvió en la adolescencia; examen físico y neurológico normal. Así mismo su expresión electroclínica es casi patognomónica. Sin embargo, puede ser incompleta y se aceptan las dudas si los signos clínicos o EEG son aislados o atípicos.

Electroencefalograma

El EEG muestra, como hallazgo intercrítico más típico, la presencia del denominado paroxismo rolándico (12), constituido por una onda puntiaguda muy amplia (más de 200 mV), de duración superior a 80 ms (13), seguida de manera inconstante de una onda lenta de menor voltaje y aparición aislada (o en salvas pseudoperiódicas) en zona central o temporal media –justo por encima de la cisura silviana– o en la superficie laterosuperior del lóbulo temporal, fácilmente se difunde a áreas próximas y si pasa al otro hemisferio cerebral (14), pueden aparecer descargas bilaterales independientes o sincrónicas. De manera excepcional pueden localizarse también en la región de línea media y el lóbulo frontal (15).

En ocasiones se observa la presencia de actividad lenta focal rítmica en la región donde se han visto las puntas y también se han descrito en algunos niños puntas ondas de 3 Hz y puntas focales en otras áreas del cerebro (16). Ni la hiperventilación ni la estimulación luminosa intermitente (ELI) favorecen la aparición de estas descargas, pero durante el sueño, las alteraciones del EEG tienden a activarse y a difundirse extraordinariamente (60); en un tercio de los pacientes, las puntas aparecen solo en el sueño. No existe correlación entre la intensidad de las descargas de puntas en

el EEG y la frecuencia o duración de las crisis clínicas. Rara vez se logra registrar un trazado EEG crítico y, en este caso, se evidencia un comienzo focal de la descarga en el área centrotemporal, que se extiende a las áreas adyacentes o se generaliza; el comienzo crítico puede cambiar de un lado a otro (17).

Aunque el hallazgo del paroxismo rolándico en el EEG resulta fundamental para el diagnóstico de esta entidad, su presencia no es permanente ni se mantiene siempre en la misma localización: puede emigrar de un lado a otro, ser bilateral o acompañarse de focos en otras localizaciones, como occipital o frontal (18).

Estas manifestaciones electroencefalográficas pueden aparecer también en niños que nunca han tenido crisis, pero se relacionan con pacientes con esta forma de epilepsia. Se estima que el 13,5% de los escolares entre 5-12 años de edad que no han tenido crisis presentan este hallazgo en el EEG (19).

Neuroimágenes

La TAC y la RMC son habitualmente normales, aunque se han descrito hallazgos diversos que probablemente sean fortuitos en relación con la elevada prevalencia de esta epilepsia: macrogiria opercular unilateral (68), displasia cortical (20), lesiones postraumáticas diversas (21) y asimetrías del hipocampo con alteraciones de la sustancia blanca (22,23); el hipocampo más pequeño es ipsilateral a la localización del foco y contralateral a las manifestaciones clínicas.

Algunos autores (24) sugieren el término ‘pseudoepilepsia rolándica’ para los pacientes con lesiones cerebrales, a veces tumores, que se presentan como una ER, casos que podrían justificar la práctica de estudios radiológicos. Ocasionalmente se ha descrito la asociación de esta forma de epilepsia con lesión cerebral (agenesia o lipoma del cuerpo calloso y toxoplasmosis) (25).

Tratamiento

Por su buen pronóstico y la poca frecuencia de las crisis, que suelen ser nocturnas, algunas escuelas han considerado evitar el tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos si el paciente o la familia admiten esta pauta (26).

Sin embargo, los estudios, como se mencionó previamente, han mostrado cuadros de empeoramiento de crisis y alteración cognitiva (variantes de epilepsia rolándica), por lo que hoy se considera necesario su tratamiento.

Son de utilidad fármacos como carbamazepina o de preferencia ácido valproico, por el riesgo de inducir

un estado eléctrico con carbamazepina. Aunque consideramos el ácido valproico como fármaco de elección, en la literatura también se recoge la utilidad de otros medicamentos; así se ha destacado la eficacia con mejores resultados que con carbamazepina, del sultiamo, que algunos autores (27) consideran como medicamento de elección en dosis de 3-8 mg/k/día (28). A su eficacia ante las crisis se añade el hecho de estar desprovisto de efectos secundarios importantes, aunque, de manera excepcional, se ha comunicado la posibilidad de aparición de un cuadro de alteración comportamental. El gabapentín también se ha empleado, con evidencia de adecuada respuesta en los Estados Unidos.

La duración del tratamiento es objeto de controversia (29) y se han propuesto diversas pautas: mantenerlo hasta la pubertad, hasta la desaparición de las puntas en el EEG o hasta lograr al menos dos años sin crisis (30). La mayoría de los autores señalan mantener el tratamiento durante dos años sin crisis (máximo tres), al cabo de los cuales se retira el fármaco paulatinamente, sin esperar a que desaparezcan las alteraciones del EEG; con esa actitud, el índice de recidivas es muy bajo.

La recomendación dada de acuerdo a la experiencia en la Liga Central contra la Epilepsia es mantenerlo hasta la adolescencia siempre y cuando haya habido

control total de crisis por más de 3 años. El índice de recidivas es muy bajo.

En un estudio publicado en la REV NEUROL 2005; 41 (6): 327-330 de los doctores S. Tavares, R.M. Almeida, S.M. Figueiroa, T. Temudo, realizado en 87 pacientes concluyen que los fármacos más usados fueron la carbamazepina y el valproato sódico y se encontró una buena respuesta en más del 60% de los casos con el fármaco de primera elección; este valor aumentó por encima del 70% cuando se asociaba un segundo fármaco (con dosis y niveles terapéuticos del primer fármaco). También se plantea que la presencia o ausencia de manifestaciones atípicas no tuvo influencia en la respuesta al tratamiento.

Otros tratamientos útiles son las benzodiazepinas, principalmente el clobazam y recientemente se ha descrito el uso de levetiracetam.

Otros medicamentos como la etosuximida o los esteroides se utilizan en caso de formas atípicas (encefalopatías) (9).

El pronóstico general es bueno, con normalidad cognitiva al cesar las crisis; se han descrito trastornos del lenguaje y de lectoescritura en la fase activa de la enfermedad, que resuelven con el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
2. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlmann G. Neuropsychological, intellectual and behavioral findings in patients with centrotemporal spikes with and without seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.
3. Staden U, Isaacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BGR. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998; 29: 2428.
4. Bouma PA, Bovenkerk AC, Westendorp RG, Brouwer OF. The course of benign partial epilepsy of childhood with centrotemporal spikes: a metaanalysis. *Neurology* 1997; 48: 4307.
5. Kaddurah AK, Moorjani B. Benign childhood epilepsy. *emedicine*. 2003
6. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Lassker U, Schwabe G, et al. Centrotemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. *Neurology* 1998; 51: 160812.
7. Commission on Classification and Terminology of the ILAE: proposal for a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 38999.
8. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 4): S32-41.

8. EPILEPSIA CON CRISIS REFLEJAS

Nancy Carolina Ñungo*

Definición

Son un grupo de epilepsias inicialmente clasificadas como de tipo generalizado primario, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989, pero es claro que pueden tener una etiología variable por lo que hoy en día se deja la

* Residente III Neuropediatria Universidad Nacional

potestad al clínico para definir su estudio y tratamiento correspondiente.

Desde el año 125 d. C. se han descrito casos de personas con este tipo de crisis facilitadas por un estímulo sensorial específico y con el advenimiento de la luz eléctrica en 1879 se han hecho mucho más frecuentes los reportes de pacientes con epilepsias reflejas. Gastaut en 1962 consideró que son crisis provocadas

por una hiperexcitabilidad cortical que bajo la estimulación sensorial produce descargas paroxísticas acompañadas o no de manifestaciones clínicas.

Siempre se han considerado como eventos anecdóticos por lo inusual de sus desencadenantes (luz, agua caliente, la lectura, escuchar música, etc.) y su baja incidencia; pero en 1997 cuando se presentó el incidente con el programa Pokemon en el cual 560 niños consultaron por crisis epilépticas asociadas a la visión de un destello de luz emitido en los dibujos animados, se hizo evidente que es más frecuente de lo que se creía y por tanto los seres humanos estamos predispuestos genéticamente a presentar descargas paroxísticas ante ciertos estímulos (especialmente luminosos) sin tener una sintomatología previa. Situación esta que permitió enfocar nuevos estudios que evaluaron las ideas previas sobre la fisiopatología de los diferentes tipos de epilepsia pero sobre todo de las de etiología primaria.

No se incluyen en este grupo las crisis provocadas por desencadenantes como la fiebre, la privación de sueño, la suspensión de drogas o el uso de drogas proconvulsivantes, el estrés, etc. por tener otro tipo de fenómenos fisiopatológicos.

Clasificación

Se dividen generalmente de acuerdo con el tipo de estímulo que desencadena las crisis, son de 2 grupos:

Visuales o fotosensibles

No visuales:

Movimiento	Propioceptivas
Pensamiento	Lectura
Auditivas (música, etc.)	Agua caliente
Alimentación	De sobresalto
Praxis	Lenguaje : escrito o hablado
Somatosensoriales	

Epidemiología

La incidencia de crisis inducidas por estímulos visuales es de 1 en 91.000 individuos en la población general, pero puede llegar a ser de 1 en 17.500 habitantes entre los 7- 9 años.

La prevalencia de crisis fotosensibles es de 1 por 10.000 en la población total y llega a ser de 1 en 4.000 en individuos entre los 5-24 años.

La prevalencia de la fotosensibilidad en los diferentes estudios a nivel mundial está entre el 0.3 y el 3%. Entre el 5-6% de los pacientes con epilepsia diagnosticada presenta crisis reflejas en asocio a crisis no provocadas.

Etiología

A la hora de enfrentarnos con un paciente que cursa con crisis reflejas debemos tener en cuenta que todos los casos son diferentes y requieren una búsqueda a fondo de su etiología; es decir, no es un tipo de epilepsia único sino un conjunto de epilepsias con un desencadenante específico cuya causa es variable.

Teniendo en cuenta el concepto anterior existen epilepsias o crisis reflejas con etiología primaria o idiopática, secundaria o sintomática ya sea por secuela o por enfermedad.

Las *primarias* corresponden al grupo determinado genéticamente en el que encontramos pacientes sanos con examen neurológico normal y en muchos casos antecedentes familiares de epilepsia. Las neuroimágenes son normales y el EEG de base muestra un patrón adecuado, pero ante el estímulo se presenta la descarga epiléptica (con mayor frecuencia generalizada). Su evolución es favorable.

Las *secundarias* se producen por un fenómeno lesionante durante la gestación, el parto o el periodo postnatal que deja su secuelas en el sistema nervioso central. Este paciente presenta un examen neurológico anormal, con un neurodesarrollo lento y neuroimágenes alteradas. El EEG también es anormal. Es un cuadro estático y hay que darle tratamiento a la epilepsia y a las demás secuelas asociadas.

Las *secundarias* por enfermedad se presentan en pacientes con alteraciones sistémicas (metabólicas, endocrinas, vasculares, inmunológicas, etc.) o neurológicas que ya no solo se manifiestan con crisis sino que presentan muchos síntomas asociados. Además de tratar la epilepsia debemos hacerlo con todo el complejo de la patología y por supuesto la elección del tratamiento es más difícil y la respuesta es menos satisfactoria. Generalmente el curso es progresivo tanto en el examen neurológico como en el neurodesarrollo. Las imágenes muestran también alteraciones progresivas y el EEG presenta un trazado de base encefalopático. El pronóstico no depende solo de las crisis sino de la patología de base.

Fisiopatología

Como se ha visto en varios estudios la fotosensibilidad es un fenómeno básicamente evidenciado en humanos pero existen modelos animales como el mono Papiro papio y el ave Fayoumi que también muestran respuestas fotoparoxísticas que han facilitado el conocimiento sobre este tipo de crisis.

Se sabe que en humanos la respuesta fotosensible es llevada a través de la vía visual a la corteza occipital que responde no solo a la luz, sino al color, la orientación, la intensidad, el patrón específico visual. Dada la predisposición genética (cuyos genes o mutaciones aún no se han identificado) en ciertos grupos neuronales se genera una descarga hipersincrónica que se transmite rápidamente por vías córtico-corticales a regiones frontales inicialmente y luego a toda la corteza con la clínica evidente de un fenómeno clínico generalizado. Este mismo mecanismo se presentaría con neuronas y vías anormales en las crisis reflejas secundarias.

La fisiopatología de las crisis reflejas no fotosensibles es muy poco conocida, por la baja frecuencia de presentación y la no existencia de modelos animales para su estudio. Sus desencadenantes son muy llamativos y en algunos casos implican funciones mentales superiores, lo que podría significar más que una descarga focal un fenómeno córtico-cortical de rápida propagación.

Clínica de las Crisis Fotosensibles

Corresponde al grupo de crisis reflejas más común. El estímulo fótico intermitente puede provocar crisis teniendo en cuenta diferentes variables como intensidad, duración, distancia de la fuente, iluminación de fondo, difusión del patrón, contraste, tipo de patrón, color, ojos abiertos vs ojos cerrados, visión monocular vs. visión binocular y el estado del ciclo de vigilia-sueño.

El fenómeno luminoso puede provocar varios tipos de respuesta en un individuo, los cuales requieren diferenciación para no generar confusión a la hora de hacer el diagnóstico, estas son:

Respuesta fotomioclónica: clínicamente se presentan movimientos oculares o sacudidas palpebrales ante un estímulo luminoso; conservando la misma frecuencia con la que se esté generando el destello de luz. Al suspender la estimulación, cesa la actividad motora. En el EEG se observan artificios de actividad muscular en regiones frontales sin un patrón de descargas epilépticas. Se observa en personas sanas, ansiosas o con privación de alcohol. No corresponde a un evento epiléptico.

Respuesta fotoparoxística: corresponde a un evento electroencefalográfico paroxístico anormal asociado al estímulo luminoso. Se evidencian descargas de

punta, punta onda u ondas lentas de forma generalizada o focal. No hay crisis clínica asociada.

Crisis fotosensibles: en este caso el paciente presenta tanto la alteración eléctrica como clínica, con semiología de crisis variable (mioclonías, tónico-clónicas, ausencias, focales, etc.)

Hay que tener en cuenta que los pacientes pueden presentar epilepsias con crisis únicamente reflejas y otros crisis reflejas asociadas a crisis no provocadas. Existen muchos síndromes epilépticos y epilepsias con esta asociación como las ausencias infantiles y juveniles, la epilepsia mioclónica juvenil, los paroxismos occipitales, el síndrome de Dravet, la mioclonía palpebral con o sin ausencias, etc.

Además es importante recordar que los pacientes pueden autoinducir las crisis conociendo el desencadenante, generalmente porque les produce una sensación de placer o relajación. Esto sucede en pacientes por demás sanos y con mayor frecuencia en aquellos que tienen también déficit cognitivo. Las pueden provocar movimiento repetitivamente las manos ante una fuente de luz natural o artificial, con la apertura y cierre ocular intermitente, etc.

Clínica de las crisis no fotosensibles

Este grupo de crisis son menos frecuentes que las anteriores y presentan múltiples desencadenantes. Incluyen fenómenos sensoriales (auditivos, táctiles, propiocepción), procesos cognitivos complejos (pensar, leer, escribir) o la realización de patrones motores específicos. Los patrones de crisis son muy variables al igual que las descargas electroencefalográficas.

Paraclínicos

Los estudios paraclínicos se usan para confirmar el diagnóstico clínico luego de hacer una historia clínica y un examen físico completo que nos indique la posible etiología.

Generalmente se apoya el médico en el estudio con resonancia magnética y EEG. En algunos casos en los que lo que el diagnóstico sea dudoso se requiere el uso de telemetría para tener un trazado eléctrico sincrónico con un video que permita ver la correlación electroclínica.

Por supuesto el diagnóstico se confirma al evidenciar las crisis ante el estímulo desencadenante de forma repetitiva y consistente.

Tratamiento

El tratamiento depende de la etiología de la epilepsia refleja. En general se considera que la crisis reflejas de origen primario requieren la prevención y educación del paciente y sus familiares para evitar el fenómeno desencadenante. Para ello Harding y Jeavons plantearon algunas recomendaciones sobre todo para los pacientes con epilepsias o crisis fotosensibles, estas son:

1. Ver TV a más 2.5 metros de la pantalla y evitar el uso de videojuegos o el computador por tiempo prolongado
2. Ver TV en una habitación bien iluminada con una lámpara pequeña sobre el televisor.
3. No acercarse al televisor para hacerle ajustes o cambiar el canal (usar control remoto).
4. Cubrir un ojo si debe acercarse al TV.
5. Evitar las discotecas o lugares con destellos de luz.
6. Usar gafas polarizadas en días de sol para reducir los reflejos titilantes del agua, etc.

Si el paciente definitivamente presenta crisis con mucha frecuencia es necesario el uso de fármacos antiepilépticos. En las diferentes series se ha demostrado que el medicamento de elección es el ácido valproico, aunque hay buena respuesta con vigabatrín,

levetiracetam y benzodiazepinas. No se debe usar fenitoína, carbamazepina o gabapentin.

Las crisis reflejas secundarias requieren siempre de tratamiento. Se usan con frecuencias los medicamentos ya descritos. Pero en ocasiones requieren politerapia pues pueden cursar con crisis espontáneas cuyo mecanismos fisiopatológicos son diferentes. Por esta razón incluso pueden hacerse de difícil manejo.

Pronóstico

El pronóstico depende de su etiología, los casos primarios tienen una evolución favorable, sin alteración neurológica y con muy buena respuesta a las medidas preventivas.

Las secundarias secuelas tienen un pronóstico regular y depende del tipo de lesión secuelar que las genera. Su respuesta al tratamiento en la mayoría de los casos es favorable pero algunos se complican si no se hace un tratamiento temprano integral.

Las secundarias a enfermedad tienen mal pronóstico en general por el carácter progresivo de la causa de base, más que por las crisis y requieren de varias medicaciones, inclusive de terapias alternativas y manejo interdisciplinario para cubrir las necesidades de un paciente de una complejidad muy alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. 2004. Stimulus – Sensitive epilepsies in Aicardi's Epilepsy in Children Lippincott Williams & Wilkins 3a Edición 262 - 278
2. Parra J, Kalitzin S, Lopes da Silva F. Photosensitivity and visually induced seizures. *Curr Opin Neurol* 2005; 18: 155 - 159
3. De Bittencourt PRM. Photosensitivity: the magnitude of the problem. *Epilepsia* 2004; 45(1)
4. Erba G. Preventing seizures from "Pocket monsters": a way to control reflex epilepsy. *Neurology* 2001;57
5. Medina MC. Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá. Médica Panamericana 2004

9. EPILEPSIAS OCCIPITALES

John Jairo Silvestre¹
Angela Vélez²

La epilepsia del lóbulo occipital (1,9) fue descrita inicialmente por Gowers en 1885, quien reportó pacientes con síntomas visuales tipo alucinaciones elementales y amaurosis. Representan el 8% de las epilepsias focales sintomáticas. Se caracterizan por presentar fenómenos visuales positivos (colores, luces bri-

llantes) y negativos (escotomas, hemianopsias, amaurosis), sensación de movimientos oculares, nistagmus, movimientos oculares, parpadeo forzado y movimientos oculares y cefálicos versivos.

Se subdividen en (10):

- Paroxismos occipitales infantiles tipo *Gastaut* que corresponden al grupo de las epilepsias primarias genéticas

1. Neuropediatra. Universidad Nacional
2. Estudiante de medicina. Universidad Nacional

- Paroxismos occipitales juveniles tipo *Panayiotopoulos* que corresponden al grupo de las epilepsias primarias por canalopatías
- Epilepsia occipital fotosensible idiopática
- Epilepsia occipital sintomática ya sea secuelar por encefalopatía hipóxico isquémica, hipoglicemia, trauma craneoencefálico o por enfermedad por ejemplo lesiones tumorales entre otras.

En 1982 *Gastaut* describió niños con paroxismos occipitales caracterizados por crisis visuales con amaurosis, fosfenos, ilusiones o crisis que generalizan secundariamente. En el 25% de casos aparecían crisis migrañosas posictales. Las convulsiones ocurren en promedio a la edad de 7 a 9 años, son de duración corta y pronóstico incierto. En la serie original de *Gastaut* el 47% tenía historia familiar de epilepsia y el 19% de migraña. Los síntomas visuales eran amaurosis en el 65% de casos, alucinaciones visuales en un 23% de pacientes ilusiones en 12%. En algunas series se ha demostrado una remisión completa de las crisis en el 92% de pacientes a los 19 años.

En 1989 *Panayiotopoulos* definió un tipo similar de epilepsia en niños más jóvenes con edades entre 3 a 5 años; hasta en un 30% pueden tener solo un episodio. Las crisis son prolongadas, nocturnas, con desviación tónica de los ojos, vómito postictal, con excelente pronóstico. En algunos pacientes las crisis pueden consistir solamente en vómito y hasta el 20% el síncope puede ser la única manifestación paroxística. Las crisis pueden durar desde pocos minutos hasta varias horas. Se han demostrado en estos pacientes fallas a nivel de habilidades visoperceptuales, memoria visoespacial y verbal así como de destrezas motoras (9). En ambos tipos el electroencefalograma interictal muestra en el 80% de pacientes, puntas repetitivas de alto voltaje, ondas lentas en región occipital y temporal posterior, uni o bilateral, que desaparecen con la apertura ocular. La actividad de base es normal (11).

En la epilepsia occipital fotosensible idiopática, que puede ser genética o criptogenética aparecen crisis focales occipitales que son precipitadas por estimulación fótica como la televisión o los computadores. Es rara, se manifiesta por alucinaciones visuales como visión borrosa,

colores brillantes o ceguera, generalmente son de corta duración y se asocian a cefalea.

Presentan desarrollo mental normal y en el EEG con la fotoestimulación se generan descargas de punta onda en región occipital. El tratamiento consiste en evitar los factores precipitantes y la administración de medicaciones como el ácido valproico.

Existen estudios en niños como el realizado por *Gökçay et al* (12) en una población de 34 hombres y 20 mujeres comprendidos entre 5 y 19 años, encontró que 9 pacientes presentaban paroxismos occipitales de inicio temprano, 10 pacientes con paroxismos occipitales de inicio tardío, 10 casos con epilepsia occipital fotosensible idiopática y 25 casos con epilepsia occipital sintomática. Con un inicio de síntomas hacia los 4 años en el grupo de paroxismos de inicio temprano y en las sintomáticas. Se encontró excelente respuesta en los tipos de epilepsia primaria, mientras que en el grupo de las sintomáticas solo se controló el 52% de pacientes. No hubo anomalías al examen neurológico con excepción de las epilepsias sintomáticas que estaban afectados en un 76%.

Algunos autores han encontrado una relación estrecha entre la epilepsia de tipo paroxismos occipitales y la epilepsia tipo ausencias infantiles. *Caraballo* en el 2004 reporta 6 casos de pacientes con los dos tipos de epilepsia; 5 pacientes tipo *Gastaut* y uno tipo *Panayiotopoulos*, todos los pacientes tenían ausencias típicas, con inicio entre los 4 y 8 años. En el EEG todos los pacientes tenían paroxismos occipitales y descargas de punta onda de 3 ciclos por segundo activados con la hiperventilación. Esto sugiere que estas dos entidades pueden tener un origen genético común.

En nuestro medio son muy frecuentes las epilepsias occipitales sintomáticas ocasionadas por la hipoglicemia neonatal que afecta zonas metabólicamente más activas, lo que produce lesiones extensas parietooccipitales. Por todo lo anterior es importante hacer el diagnóstico diferencial entre paroxismos occipitales y epilepsias occipitales teniendo en cuenta aspectos como el desarrollo psicomotor, los antecedentes familiares y personales y el estado general buscando que la epilepsia no haga parte del cuadro de alguna enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wyllie E. The treatment of Epilepsy Principles and Practice, Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 469-473.
2. Shulman Melanie. The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. *Epilepsy & Behavior* 1, 384-395 (2000).
3. Hosking P. Surgery for frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 160-166.
4. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children, Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:131-137.
5. Sinclair DB, Wheatley M, Snyder T. Frontal Lobe Epilepsy in Childhood. *Pediatr Neurol* 2004; 30:169-176.
6. Gökçay A, Gökçay F, Ekmekçi O, Ülkü A, Occipital epilepsies in children. *European journal of Pediatric Neurology* 2002; 6:261-268.

10. EPILEPSIAS FOCALES DE INICIO EN LA ADOLESCENCIA

Angélica M. Uscátegui D*

Algunos adolescentes pueden presentar crisis focales aisladas no facilitadas por ningún desencadenante conocido y sin recurrencia. Según la serie pueden corresponder entre el 1.1% hasta el 22% de todos los episodios convulsivos en adolescentes.

Se presentan clásicamente entre los 10 y los 19 años, con un pico de edad entre los 13 y 15 años, de predominio en varones (71.2%); existe historia familiar de epilepsia en el 3% e historia personal de riesgo biológico en el 4% de los casos. En ninguno se ha logrado establecer factores desencadenantes sugestivos de epilepsias reflejas (supresión de alcohol o drogas, exposición lumínica, etc). Tampoco existen antecedentes de otras entidades neurológicas como crisis febriles o migraña.

Las crisis se caracterizan por manifestaciones motoras o sensitivas con un patrón de marcha jacksoniana (compromiso progresivo y migrante en cara, brazo y pierna), aunque ocasionalmente pueden presentarse como crisis versivas o con disartria. También pueden encontrarse asociados otros síntomas focales como alteraciones visuales o vértigo. No hay manifestaciones auditivas, gustatorias, olfativas o psíquicas.

Son de corta duración y hasta la mitad de ellas puede

generalizar. Se presentan aisladas o con recurrencia en las siguientes 36 horas.

El EEG intercrítico es normal o con anomalías inespecíficas no focales. En casos aislados cuando se ha realizado el EEG en las primeras ocho horas postcrisis pueden encontrarse descargas focales occipitales o hemisféricas, que luego resuelven.

Las neuroimágenes, tanto la TAC como la RNM cerebral son normales.

El diagnóstico diferencial debe incluir epilepsias sintomáticas, idiopáticas focales y episodios de migraña.

Su pronóstico es bueno, sin alteraciones en el futuro. Puede haber recurrencia de crisis en los siguientes meses posterior al episodio inicial, aunque la serie de 15 pacientes seguida cinco años luego del episodio, publicada por Caraballo, muestra que ninguno presentó nuevos episodios, ni requirió tratamiento anticonvulsivo.

Aunque algunos autores refieren dar tratamientos con carbamazepina por un lapso de dos años y luego suspenderla con éxito, la mayoría recomienda no dar tratamiento, buscando confirmar la presencia del sin-drome, que se diferencia de otros por la no recurrencia de crisis.

BIBLIOGRAFÍA

- Loiseau P, Jallon P, Wolf P. Crisis Partielles Isolées de l'adolescence. En: Les Syndromes Epileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4 edition. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari and PWotfeditores. John Libbey Eurotext, Montrouge. 2005: pp 149-158
- King M, Newton M, Berkovic S. Benign Partial Seizures of Adolescence. *Epilepsia*, 1999; 40(9): 1244-1247
- Caraballo RH, Cersosimo R&O, Fejerman N. Benign Focal Seizures of Adolescence; A Prospective Study. *Epilepsia*, 2004; 45 (12): 1600-1603

11. SINDROMES ESPECIALES

Carlos Ernesto Bolaños Almeida*

Crisis Convulsivas Febriles

Dentro de los síndromes especiales, deben considerarse también las crisis febriles, por cuanto su etiología, clínica y componentes las hacen diferentes a los otros síndromes epilépticos.

Es de clara importancia identificarlas, evaluarlas, estudiarlas y realizar un seguimiento estrecho de cada

paciente con este tipo de patología y por lo tanto es vital la necesidad de tener conceptos claros en la práctica médica.

Definición

A través del tiempo hemos venido observando cambios en todas las definiciones de crisis convulsivas febriles a medida que la comprensión de la fisiopatología mejora. Por lo tanto es conveniente referir dos de ellas, para entender la manera en que se están considerando actualmente estas crisis.

* RII Neuropediatría Universidad Nacional

Definición del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos en 1980:

“un evento en la infancia, que usualmente ocurre entre los 3 meses hasta los 5 años, asociado con fiebre, pero, sin evidencia de infección intracraneana o causa claramente definida, excluyendo a aquellos pacientes que han sufrido de crisis no febriles, antes de la crisis descrita” (1).

Esta definición sirvió para unificar criterios para investigación, pero fue modificada por la Liga Internacional contra la Epilepsia, ILAE, en el año 1993, de la siguiente manera: “crisis que ocurre en un niño mayor de 1 mes con una enfermedad febril, excluyendo aquellos pacientes que tengan antecedentes de crisis no provocadas, infección del sistema nervioso central, desorden electrolítico y otros eventos sintomáticos agudos” (2,3).

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos realizados en la población difieren entre las etnias evaluadas, y la incidencia establecida global está entre el 2 al 3 %, pero existe incidencia hasta el 10% en el Japón.

Los pacientes tienen factores de riesgo ya analizados y descritos para presentar crisis febriles y otros para recurrencia que se van a especificar más adelante. Existen algunos datos de importancia para definir el manejo y seguimiento del paciente como la recurrencia de segunda crisis febril, que puede estar entre el 30-50 % ($p < 0.05$), la recurrencia de crisis no provocadas entre el 2 al 10%, el riesgo de epilepsia después de una crisis febril. Si es crisis febril simple el riesgo de epilepsia es del 2%, y si es compleja el riesgo de epilepsia es del 8%; si tenemos una crisis febril secundaria con examen neurológico anormal el riesgo de epilepsia es de 33% y si el paciente tiene antecedente de epilepsia en la familia es del 17%.

En el estudio del Dr. Berg se evaluó una serie de 428 pacientes de los cuales 136 demostraron recurrencia y se encontró que la crisis inicial febril fue en el 35% de los casos compleja, el 5.1% de esta serie se presentó como estatus febril y el 58% de las crisis febriles simples recurrieron, mientras que el 41% de las crisis febriles complejas también lo hacían (16).

Fisiopatología

En el ámbito de la fisiopatología de las crisis febriles nuestro conocimiento aún es limitado. Basados en estudios comparativos en ratas con sobreestímulo térmico se encontraron alteraciones volumétricas a ni-

vel de áreas del lóbulo temporal en especial la región CA1 y CA3 y el giro del cíngulo; hubo mayor disminución en aquellas en las que usaron pilocarpina, y se considera por lo tanto, que un aumento de glutamato extracelular en la corteza inducido por la hipertermia propicia, a su vez, el aumento de receptores NMDA y esto facilita la inducción de las crisis convulsivas. Hay estudios que demostraron relación de las crisis con disminución de la osmolaridad y el nivel de electrolitos en líquido cefalorraquídeo (LCR), además de disminución de zinc, vasopresina y niveles de purinas.

La transmisión genética depende del síndrome al que nos enfrentemos, por cuanto se evidencia la predisposición en algunas familias a la asociación de este tipo de crisis con la presencia de síndromes del tipo Dravet, mioclónico juvenil, y otros; por lo tanto la heredabilidad está determinada por esa asociación, pero se cree que existen diferentes tipos de patrones de herencia: uno autosómica dominante con un patrón de penetrancia reducida, otro poligénico con una heredabilidad cercana al 70% o efecto de un gen mayor que ocasiona susceptibilidad.

Se han observado asociaciones con diferentes cuadros epilépticos, que cursan con crisis febriles, como se evidencia en el cuadro 1 (9).

Fenotipo	Locus	Gen	Función del producto
Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas	2q34	SCN1A	Canal (subunidad) sodio
	18q11	SCN1B	Canal (subunidad) sodio
	2q34	SCN2A	Canal (subunidad) sodio
	5q31	GABRG2	Receptor GABA (A)
Crisis febriles	0q13-q21	Ninguno	No identificados
	10p11.3		
	2q23-q4		
	5q14-15	IMP2	Impuls
	0q25-q4		
	10p11.2		
Crisis febriles prolongadas, recurrentes, hipocampa, epilepsia lóbulo temporal	6q11-16	IL13-511T	Interleucina
Crisis febriles en epilepsia lóbulo temporal	18qter	No identificado	No identificado
	1q25-29		
Epilepsia mioclónica infantil severa (DRAVET)	5p15	SCN1A	Subunidad canal sodio
	5q34	GABRG2	Subunidad receptor GABA(A)

Cuadro 1

Diagnóstico

La evaluación clínica se realiza a través de la historia clínica, con una excelente caracterización de crisis y de los síntomas acompañantes en el cuadro inicial del paciente y su evolución en las primeras 24 horas; también se deben descartar las patologías que son

excluyentes de las crisis febriles a nivel agudo o remoto dentro de la sintomatología y los antecedentes; para eso es muy útil tener en cuenta los pacientes según la edad y la clasificación de las crisis febriles. De esta manera, tenemos un grupo de pacientes con crisis febriles simples, complejas y otras secundarias o facilitadas por fiebre.

Crisis Febril Simple

Caracterizada por aquella crisis que cumpla con los siguientes criterios:

- Duración, incluido el postictal, de 10 a 15 minutos
- Crisis de tipo generalizado, probablemente de inicio tónico corto (1–3 minutos) y posteriormente clónico largo (3–5 minutos)
- Sin recurrencia de crisis en las 24 horas después de la primera crisis (2-5).

Crisis Febril Compleja

Caracterizada por aquella crisis que cumpla con los siguientes criterios:

- Duración incluido el postictal mayor a 10 o 15 minutos
- Crisis tipo focal
- Recurrencia de crisis en las siguientes 24 horas después de la primera crisis (2-5).

Estatus Febril

Aquella crisis que cruza un tiempo límite mayor a 30 minutos, acompañada de un cuadro febril. Se describió en un estudio, que el riesgo para crisis febriles o no provocadas después de un estatus febril se incrementaba en pacientes con lesión cerebral estructural, mientras que en los pacientes sin compromiso estructural no existen cambios, en los años siguientes para riesgo de crisis no provocadas o febriles (10, 11, 24).

Crisis Febril Secundaria (facilitada por fiebre)

Crisis en el curso de una enfermedad febril, en un paciente con patología de base como desencadenante remoto o agudo. Cuando mencionamos la patología de base nos estamos refiriendo a factores de riesgo perinatales (hipoxia, isquemia, hipertensión en embarazo, STORCH, trastornos metabólicos en el embarazo, etc.) que harían diagnóstico de epilepsia o pondrían al paciente en riesgo de ella; neuroinfección y otros que configurarían el diagnóstico de desorden epiléptico (2,3,6).

¿Cómo enfocar al paciente que ingresa a sala de urgencias, con un cuadro de crisis y fiebre?

La siguiente secuencia descriptiva nos puede ayudar para descartar las alteraciones sintomáticas agudas: en principio se debe clasificar al paciente según la edad, el tipo de crisis febril, el aspecto general, la signología de respuesta inflamatoria sistémica y la terapéutica antibiótica previa del paciente.

¿Cuándo hacer punción lumbar?

Con base en la clínica se haría a los siguientes pacientes:

- Menores de 12 meses de edad
- Aspecto general tóxico
- Terapia antibiótica previa en últimas 48 o 72 horas
- Y considerar según la clínica en aquellos pacientes mayores de 12 o 18 meses (7).

¿Cuáles serían las contraindicaciones para la punción lumbar? ¿ En qué situaciones, es necesaria la realización de neuroimagen previa a la punción lumbar? (7,5)

- Focalización neurológica
- Signos de inestabilidad hemodinámica
- Signos de hipertensión endocraneana
- Trastorno del estado de conciencia postictal
- Estatus epiléptico

Además se recomienda complementar el estudio paraclínico según el paciente: cuadro hemático, electrolitos, en los menores de 6 meses y en aquellos con síntomas sugestivos (vómito, diarrea, cetosis ,etc.).

Luego de descartar los trastornos metabólicos, endocrinológicos, degenerativos, infecciosos, congénitos, inmunológicos, neoplásicos, ambientales, psicógenos, traumáticos, vasculares, iatrogénicos, tumorales y tóxicos*, ya se deben haber establecido la mayoría de los diagnósticos diferenciales, en asocio con la sintomatología aguda etiológica, teniendo en cuenta el delirium febril, el síncope febril y otros cuadros de síndromes epilépticos mioclónicos(6,7).

Y si a pesar de todos los estudios el cuadro continúa siendo negativo, podemos probablemente denominar el cuadro como crisis febril.

Es aconsejable realizar electroencefalograma en forma inmediata a los niños en estatus febril y de manera ambulatoria y electiva en los otros pacientes con crisis febriles.

¿Cuáles niños tendrán crisis febriles?

El riesgo absoluto de la población está basado en la incidencia del 4% para epilepsia de manera que tenemos entonces algunos factores que determinan de manera más efectiva a los niños con riesgo para desarrollar el cuadro de crisis febriles como son a: el antecedente familiar positivo, el antecedente de estancia en unidad de cuidado intensivo neonatal prolongada y la suma de estos, como se expone en la Tabla 1.

Factor de riesgo	Riesgo (%)
Ausencia de todos	2.2
Cuidado día	6.6
Crisis febril / familiar 2º grado	7.7
Desarrollo psicomotor lento	10.3
Hospitalización neonatal > 20 días	11.0
Crisis febril / familiar 1º grado	
Uno	9.6
Dos	32.5
Dos factores de riesgo (promedio)	28

Tabla 1. Factores de riesgo para primera crisis febril (14)

¿Cuáles niños con fiebre tendrán crisis febriles?

Los factores de riesgo para desencadenar crisis en aquellos pacientes que se presentan con fiebre han sido estudiados, pero no completamente identificados, porque la mayoría de sus variables de análisis están confusas aún debido a la heterogeneidad de los cuadros. En el estudio del Dr. Berg no se demostró asociación fuerte para la temperatura mayor a 38 grados centígrados, y aunque el significado estadístico de los datos expresados en ese estudio no sea lo suficientemente amplio, se consideran características importantes la historia familiar y la temperatura, se muestra en la tabla 2 (15).

Factor de estudio	m OR ajustado	(95% CI)	P
Tº (38°C)	1.7	(1.1-2.5)	0.008
Gastroenteritis	0.1	(0.0-0.5)	0.006
Historia familiar			
Crisis febril 1º	4.8	(1.3-18.6)	0.022
Crisis febril 2º	4.5	(1.2-16.6)	0.024
Fumar durante embarazo	3.0	(1.0-9.0)	0.051

Tabla 2. Factores significativos para presentar crisis en pacientes con fiebre

* mnemotecnia: MEDICINAS TVYTT

¿Cuál niño con una crisis febril tendrá recurrencia o cursará con una crisis febril secundaria?

El riesgo de recurrencia en crisis febriles está determinado por las variables descritas tanto a nivel del diagnóstico, es decir sus antecedentes neonatales y perinatales, junto a la edad de presentación y los tipos de crisis.

En la tabla 3 se describe una tendencia de riesgo menor en especial para los dos factores más significativos de acuerdo al estudio evaluado que por su contenido estadístico son: la duración de la fiebre durante la primera crisis febril y la edad menor de 18 meses. Se demostró una baja asociación con riesgo de recurrencia y por el contrario la historia familiar de crisis febriles positiva, en el paciente, nos define un factor de asociación de riesgo para recurrencia, aunque su poder estadístico no sea tan significativo.

La definición de factores de riesgo para las crisis febriles posteriores o su recurrencia está asociada con los factores previos en conjunción, como muestra la siguiente grafica, en la que se observa mayor riesgo

Factor estudiado	RR	(95% CI)	P
Historia Familiar. Crisis febril	1.72	(1.19-2.49)	0.004
Duración de fiebre < 1 hora	0.45	(0.31-0.65)	0.001
Temperatura (38°C)	0.81	(0.70-0.94)	0.005
Edad 6 - 18 meses	0.78	(0.68-0.89)	0.001

Tabla 3 Factores significativos (16)

de crisis directamente proporcional al número de factores de riesgo para la primera recurrencia, aunque disminuye para las subsiguientes crisis porque el número de pacientes que persisten con convulsiones es mucho menor (16).

Epilepsia después de crisis febriles

Es muy importante hacer claridad sobre este aspecto porque las dudas para los médicos y la familia se basan en el riesgo de ese paciente hacia el futuro. Sin embargo, la investigación demostró que frente a las crisis febriles complejas y su relación con epilepsia el riesgo es más evidente si las crisis son recurrentes en más de tres y si existe un componente ictal focal o si los antecedentes de crisis no provocadas en la familia están presentes (17).

Factores de riesgo para epilepsia a largo plazo

	Focal	Generalizada
Crisis compleja		
Focal	7.7%	0.6%
Recurrente	7.7%	1.1%
Duración 10 - 29 min	2.0%	1.0%
Duración > 30 min	4.3%	1.2%
> 3 crisis febriles	0.4%	6.5%
Historia de crisis no provocadas en la familia	3.4%	

Tratamiento

Al evaluar los tratamientos empleados en los pacientes con crisis febriles debe tenerse en cuenta el tipo de crisis al que nos enfrentamos para definir el seguimiento y el manejo, no importa que el caso sea crónico o agudo.

Los tipos de terapia que han sido evaluados son:

- Profilaxis continua
- Profilaxis intermitente
- Terapia aguda
- No iniciar tratamiento

Profilaxis Continua

Se ha demostrado una gran mejoría de las crisis utilizando dos medicaciones anticonvulsivantes de primera línea, el ácido valproico o el fenobarbital. La primera con un 88 % de efectividad y la segunda con un 87 % para el control de crisis. Los efectos secundarios suelen estar presentes pero no se expresan en todos los pacientes: en aquellos que reciben tratamiento con fenobarbital el efecto secundario más común se encuentra a nivel comportamental con un 30 a 50%, y en los pacientes que reciben ácido valproico el efecto demostrable está a nivel hepatotóxico, entre los 0 y los 2 años una incidencia de 1/7000 y en los mayores de 2 años 1/45.000; no son útiles en el manejo de esta entidad ni la carbamazepina, ni la fenitoína (8).

Existen pocos estudios que demuestren eficacia con otros medicamentos anticonvulsivantes frente a las crisis febriles específicamente, dependiendo de su mecanismo de acción.

Profilaxis Intermitente

Se ha demostrado efectividad en ensayos clínicos, con las benzodiazepinas, pero en especial con el diazepam por vía oral y por vía rectal en forma de gel; otras medicaciones administradas de manera intermitente han

sido el hidrato de cloral, con efectividad probable y otras como fenobarbital, ácido valproico y los antipiréticos con efectividad nula porque en este tipo de tratamiento el objetivo es administrar el medicamento solo durante los episodios de enfermedad febril, y por esa razón las medicaciones de acción tardía necesitarían tener niveles séricos efectivos previos y no serían útiles para ese objetivo siendo únicamente las benzodiazepinas las que tendrían acción rápida (8).

Tratamiento Agudo

El manejo de crisis febriles de forma aguda, depende inicialmente del tratamiento antipirético, o con medios físicos, medidas locales y agua bicarbonatada para refrescar el cuerpo del niño; el manejo farmacológico de la crisis febril simple no es necesario, pero las crisis febriles complejas y repetitivas requieren tratamiento farmacológico, según la corriente que se estudie. Deben usarse medicaciones de manejo rápido en aquellas crisis prolongadas, mayores a 5 o 7 minutos que en los estudios se han demostrado efectividad: Diazepam rectal (solución o gel), con un 90% efectividad, Lorazepam rectal, Clonazepam por diferentes vías, Midazolam por vía oral y nasal, Hidrato de cloral rectal.

En nuestro servicio manejamos el control agudo o profiláctico intermitente con clobazam vía oral.

Aunque el manejo conlleva efectos secundarios a nivel de estado de conciencia, con probable depresión, hecho que siempre debe ser advertido a la familia del paciente. En primera instancia es necesaria la educación y el entrenamiento a la familia para disminuir la ansiedad y mejorar el cuidado del paciente (6,8).

Candidatos a terapia profiláctica intermitente o aguda

- Paciente con crisis febril *compleja*
- Alto riesgo de recurrencia en:
 - Niños pequeños (menores de 18 meses)
 - Historia familiar de crisis febriles
 - Crisis como manifestación inicial de fiebre
- Aquellos pacientes con riesgo y que residan en regiones apartadas de la atención médica temprana o rápida.

Según la entrevista con los padres debe buscarse el acuerdo, el entendimiento, los factores sociales y de aprehensión o ansiedad, para determinar en la balanza el uso de fármacos (6,8,12,13).

Pronóstico

Las series de descripción de pacientes con crisis febriles han logrado definir los cuestionamientos frente a los riesgos de trastornos de desarrollo y cognición, tal como lo demuestra el estudio del Proyecto Nacional Cooperativo Perinatal para correlacionar las crisis febriles y el coeficiente intelectual (NCPP), en el que describieron 431 pares de hermanos, donde uno de cada pareja tenía crisis febriles y los hallazgos fueron: Ninguna diferencia en IQ ⁽¹⁸⁾

Ninguna diferencia al compararlos si el hermano cursó con:
Crisis recurrente febril n=135
Compleja o inicio en <6 o >48 meses n=145
Estatus epiléptico febril (=30 min) n=37

Otra serie más amplia en Taiwán, describe a 4030 nacidos entre los años 1989 y 1990, con hallazgo de 103 pacientes con crisis febriles y seguimiento entre 3 a 6 años, se evaluaron con test de desarrollo, atención, comportamiento y memoria en los casos y en 87 controles y no se encontró ninguna diferencia en los grupos evaluados(19,20).

El estudio de la Sociedad Británica de Educación y Salud, realizado en 14.676 nacidos en 1 semana en abril de 1970, con 12.981 controles, describió 381 crisis febriles de las cuales 285 (75%) fueron simples y 94 (25%) fueron complejas; tampoco encontraron diferencias a nivel del seguimiento para pruebas cognitivas, habilidades académicas, de aprendizaje ni comportamiento hasta la edad de 10 años (21).

BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health. NIH Consensus Statement on febrile seizures. 1980;3:1-10.
2. ILAE Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34: 592-596.
3. Shinnar S. En: Swaiman KE, Ashwal S, eds. *Pediatric Neurology: Principles and Practice*. 3rd ed. St. Louis, Mo: Mosby; 1999:676-682.
4. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, Crain EF. A prospective study of recurrent febrile seizures *N Engl J Med* 1992; 327:1122-1127.
5. Stafstrom CE. In: Baram TZ, Shinnar S, eds. *Febrile Seizures*. San Diego, Calif: Academic Press; 2002:1-25.
6. Medina M.C., *Epilepsia aspectos clínicos y psicosociales*, Bogotá, ed Médica Panamericana 2004; pp 207-11
7. American Academy of Pediatrics. Practice Parameter: The Neurodiagnostic Evaluation of the Child With a First Simple febrile seizures. *Pediatrics* 1996;97:769-772.
8. Arzimanoglou et al, *Aicardi's Epilepsy in Children*, 3 ed, LWW, 2004, 220 – 235
9. Winawer M, et al. Turning on the heat. The search for febrile seizure genes, *Neurology*, 2004; 1770 - 1771
10. Maytal J, et al. Low morbidity and mortality of status epilepticus in children *Pediatrics* 1989;83:323-331.

12. EPILEPSIAS NEONATALES CON PATRÓN ESTALLIDO SUPRESIÓN

Angélica M. Uscátegui Daccarett*

Las epilepsias neonatales con patrón estallido supresión se refieren a las diferentes formas de presentación de la epilepsia del neonato que comparten manifestaciones tanto clínicas como electroencefalográficas.

Este síndrome se caracteriza por la presencia de actividad irregular de puntas, ondas agudas y ondas lentas, mezcladas de forma irregular, de pocos milisegundos de duración (estallido), que se presentan en forma paroxística y que están separados por una atenuación del trazado de fondo que puede llegar a tornarse completamente plano (supresión).

Este patrón se presenta en diferentes formas de encefalopatías como la hipóxico-isquémica, con un patrón transitorio; hacen parte de este síndrome aquellas formas de epilepsia en las cuales esta alteración electroencefalográfica tiene una duración mayor a dos semanas. Esta alteración la encontramos en dos

síndromes: la encefalopatía epiléptica precoz o síndrome de Ohtahara y la encefalopatía mioclónica temprana o síndrome de Aicardi.

Debe aclararse que cualquiera que sea la duración de este patrón en EEG, es de mal pronóstico y predice lesión secundaria debida a la encefalopatía.

Encefalopatía epiléptica temprana

Los niños con este síndrome presentan sus crisis en el primer mes de vida, la mayoría de los casos son de aparición durante la primera semana y hasta los tres meses. Esta altamente relacionado con la edad.

Se caracteriza clínicamente por la aparición de espasmos tónicos que pueden presentarse en salvos o aislados, crisis focales e incluso hemiconvulsión; las mioclonías son raras en este síndrome.

* Neuropediatra LICCE

El EEG muestra episodios de ondas lentas irregulares de alto voltaje que duran entre dos y seis segundos y se correlacionan clínicamente con los espasmos; se alterna con episodios de supresión de actividad eléctrica de tres a seis segundos. Con el tiempo este patrón se modifica hacia la hipsarritmia.

Clínicamente se observan en el recién nacido alteraciones del tono muscular (hipo o hipertonia) y del estado de conciencia.

La etiología generalmente es sintomática, pudiendo corresponder a lesiones secuelas por encefalopatías del periodo neonatal o por malformaciones corticales. Ocasionalmente se ha asociado a errores innatos del metabolismo, en estos casos se ha visto relación con encefalopatías mitocondriales.

El tratamiento es decisivo para evitar mayores complicaciones. Se han utilizado el valproico y la piridoxina con aceptable respuesta. El tratamiento de elección son los esteroides, idealmente el ACTH; aún no se conoce la respuesta a los nuevos anticonvulsivos. En casos como las malformaciones corticales, el vigabatrin y la cirugía de epilepsia podrían tener efectividad.

Encefalopatía mioclónica neonatal

Este síndrome inicia en los primeros días de vida, principalmente durante la primera semana, aunque puede iniciar dentro de los primeros dos meses.

Se caracteriza clínicamente por la aparición de mioclonías segmentarias o generalizadas, erráticas, que se pueden asociar a otro tipo de crisis como espasmos o crisis focales.

Inicialmente las mioclonías son sutiles, de miembros superiores, por lo que pueden pasar inadvertidas. Posteriormente hay compromiso de diferentes partes del cuerpo y se hacen más intensas, incluso presentándose en sueño. Después de los cinco meses inicia la presentación de espasmos, tanto en sueño como en vigilia.

El patrón de estallido puede durar de uno a cinco segundos con supresión eléctrica entre 3 a 10 segundos; puede evolucionar a hipsarritmia entre los tres a cinco meses.

Las neuroimágenes muestran atrofia difusa y lesión de la sustancia blanca que son progresivas. También pueden encontrarse malformaciones corticales, sin olvidar que estas se asocian a errores innatos del metabolismo.

Estos lactantes muestran severa alteración neurológica, con hipertonia, trismos, pobre contacto visual y sin desarrollo de habilidades para la edad.

En cuanto a la etiología, se ha encontrado un patrón familiar en algunos casos en los que se considera se trata de un patrón de herencia autosómico recesivo. Generalmente se relaciona con errores innatos del metabolismo, principalmente la hiperglicinemia no cetósica. También se han relacionado acidemias orgánicas, enfermedad de Menkes, déficit del cofactor de molibdeno y déficit de piridoxina.

En el tratamiento se han utilizado los corticoides, principalmente el ACTH y el dextrometorfano. En este síndrome aunque se evidencie displasia cortical no se recomienda la cirugía por la asociación con errores innatos del metabolismo.

El pronóstico en ambos síndromes depende de la causa subyacente. Los secundarios a errores innatos del metabolismo tienen de peor pronóstico, exigen un diagnóstico temprano y tratamiento específico. Esto obliga a que en todos los casos, así en las neuroimágenes se tenga explicación para la presencia de este tipo de anomalía, se deba siempre estudiar todo tipo de alteraciones metabólicas.

El 50% de estos niños fallecen en el primer año de vida, debido a su enfermedad de base o al deterioro neurológico. Quienes sobreviven evolucionarán a otros síndromes epilépticos como West, Lennox Gastaut o epilepsias multifocales, todos de difícil control; su neurodesarrollo en todos está alterado, e incluso llegarán al retardo mental.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aicardi J, Ohtahara S. Epilepsies Sévères du Nouveau-né Avec Tracé de "Suppression-burst". En: Les Syndromes Épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4 edition. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari and P Wolf editores. John Libbey Eurotext, Montrouge; 2005. pp 39-50.
2. Nabbout R, Dulac O. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview. J Clin Neurophysiol, 2003; 20 (6): 393-397.
3. Komaki H, Sugai K, Sasaki M, Hashimoto T, Arai N, Takada E, et al. Surgical Treatment of a Case of Early Infantile Epileptic Encephalopathy with Suppression-Burst Associated with Focal Cortical Dysplasia. Epilepsia, 1999; 40 (3): 365-369.
4. Tharp B. Neonatal Seizures and Syndromes. Epilepsia, 2002; 42 (suppl 3): 2 - 10.
5. Shields D. Catastrophic Epilepsy in Childhood. Epilepsia, 2000; 41 (suppl 2): s2- s6.

13. ESPASMOS INFANTILES

Juan David Roa¹
Fredy Forero²

Los espasmos infantiles constituyen un síndrome edad dependiente, que se inicia durante el primer año de vida, con mayor frecuencia entre los 4 y 7 meses de edad. Se caracteriza por la presencia de crisis epilépticas de tipo espasmos, que pueden aparecer en flexión o extensión o en forma mixta, con un patrón electroencefalográfico interictal característico de hipsarritmia, que puede ser focal o difuso. Se asocia frecuentemente a retardo en el desarrollo psicomotor.

La ILAE ha recomendado reservar el término de síndrome de West para aquellos pacientes que presentan crisis de tipo espasmos más hipsarritmia en el trazado electroencefalográfico y utilizar el término de espasmos infantiles para aquellos pacientes que presentan crisis de espasmos acompañadas de otro tipo de alteraciones electroencefalográficas interictales.

Los espasmos infantiles fueron clínicamente caracterizados antes de la invención del electroencefalograma, cuando el dr West describió en su propio hijo este tipo de crisis. Durante un largo tiempo se consideró como un tipo de mioclonía y se nombró en forma diferente, utilizando términos como epilepsia menor motora, los cuales tras los estudios realizados por los esposos Gibbs, Raymond y Gastaut entre otros, fueron desapareciendo paulatinamente una vez se logró la correlación entre las crisis de tipo espasmos e hipsarritmia permitiendo así que se configurara el complejo sindromático tal como lo reconocemos hoy. En 1989 cuando la ILAE propuso el uso del nombre Síndrome de West para este tipo de crisis generalizada sumada a un electroencefalograma hipsarrítmico.

Epidemiología

La incidencia de los espasmos infantiles varía con respecto al área geográfica donde se considere, sin embargo oscila entre 1 y 4.5 por 10 000 nacidos vivos, la prevalencia de los espasmos infantiles a los 10 años se encuentra entre 1.5 y 2 por 10.000 para los estudios realizados por Sindenvall et al y Trevathan et al, en Suecia y Atlanta (USA) respectivamente. Estadísticamente es más frecuente en niños que en niñas.

Etiología

Desde el punto de vista etiológico se han considerado dos posibilidades, sintomático y criptogénico. En

1. Residente II de Neuropediatria. Universidad Nacional
2. Neuropediatra. Universidad Nacional

Principales Causas de Espasmos Infantiles

Síndromes neurocutáneos

- Esclerosis tuberosa
- Neurofibromatosis
- *Incontinentia Pigmenti*
- Hipomelanososis de Ito
- *Nevus linar* sebáceo

Malformaciones Cerebrales

- Displasias corticales
- Síndrome de Aycardi
- Agiria, paquigiria
- Síndrome congénito perisilviano
- Hemimegalencefalia
- Holoprosencefalia
- Síndrome de Down
- Síndrome de X frágil

Enfermedades Metabólicas y degenerativas

- Fenilcetonuria
- Hiperglicinemia no cetósica
- Trastornos del metabolismo de los ácidos orgánicos
- Enfermedades mitocondriales
- Enfermedad de Menkes
- Dependencia de piridoxina
- Deficiencia de biotinidasa
- Alteraciones congénitas de glicosilación
- Síndrome de PEHO
- Espasmos infantiles ligados a X
- Deficiencia de 3-fosfato-glicerato-deshidrogenasa

Enfermedades infecciosas

Infecciones Fetales

- Infección por citomegalovirus

Secuelas de Encefalopatía hipóxico isquémica

- Prenatal, perinatal o postnatal
- Leucomalacia Periventricular
- Infartos cerebrales
- Casi ahogamiento
- Cirugía cardiaca con hipotermia

Trauma y hemorragia cerebral

Tumores cerebrales

Hemangiomas neonatales

* Tomado de Alexis Arzimanoglou, *Aicardi's Epilepsy in Children*

la medida en que se han refinado los métodos diagnósticos, especialmente los concernientes a neuroimágenes se ha disminuido en forma importante el porcentaje de los casos considerados como criptogénicos o idiopáticos, reconociéndose en el momento que un porcentaje cercano al 80% corresponde a etiología sintomática. Este grupo a su vez se puede dividir en prenatales, perinatales y postnatales.

Dentro de las causas prenatales se encuentran las infecciones, los trastornos de formación de la corteza cerebral, los síndromes neurocutáneos, enfermedades metabólicas y cromosomopatías, que corresponden a aproximadamente el 50 % de los casos sintomáticos. Dentro de las perinatales se encuentra la encefalopatía hipóxico-isquémica, los traumas derivados del trabajo de parto, entre otros y a nivel postnatal se tienen en cuenta los traumas, los tumores, las infecciones y la encefalopatía hipóxico-isquémica. Los pacientes criptogénicos son aquellos en los cuales no existían alteraciones neurológicas previas al inicio de las crisis y en los cuales no se logra determinar otra posible etiología.

Dentro de los factores a tener en cuenta dentro del cuadro clínico hay que resaltar la relación importante que existe entre el inicio de las crisis y la edad del paciente. La gran mayoría inician antes del año de edad, un porcentaje no mayor al 10 % dan inicio luego del año de acuerdo con los estudios llevados a cabo por diversos autores; son raros los casos de igual forma que inician antes de los 4 meses de edad. Esto se explica fundamentalmente por el tipo de etiología (criptogénica vs. sintomática) y por el tipo de lesión cortical que en un momento dado pueda presentar el paciente. El antecedente familiar de espasmos infantiles es raro, sin embargo el antecedente familiar de crisis de cualquier tipo es variable y puede estar entre un 5 y un 20 % aproximadamente según las diferentes publicaciones.

La asociación entre encefalopatía hipóxico-isquémica y espasmos infantiles es alta, aproximadamente en el 15 % de los pacientes puede encontrarse el antecedente. De igual forma se pueden encontrar hasta en un 30% de los casos trastornos de formación cortical y hasta en un 25 a 30% de los pacientes con esclerosis tuberosa.

Aspectos Clínicos

Los espasmos consisten en episodios de aparición súbita y de corta duración, generalmente bilaterales, con contracción simétrica de la musculatura axial, pueden ser en flexión o extensión, siendo los primeros más frecuentes. Los espasmos en flexión se caracterizan por una flexión súbita del cuello y de las extremidades con aducción de miembros superiores, mientras que los espasmos en extensión se presentan con episodios de hiperextensión de cuello y extremidades inferiores con abducción de miembros superiores. La aparición de los episodios en salvos, puede ayudar en el diagnóstico. Las crisis habitualmente se pueden precipitar con la somnolencia, la fiebre, en contacto físico o la alimentación, son muy frecuentes durante o poco tiempo después del despertar y son más raros durante el sueño. Los espasmos asimétricos son excepcionales.

Pueden coexistir con otro tipo de crisis; las crisis focales con una frecuencia alta acompañan a los espasmos infantiles, así como también algunos tipos de crisis generalizadas, tales como mioclonías, clonías y en forma menos frecuente atonías.

Los pacientes pueden tener o no retardo del desarrollo psicomotor al momento del inicio de las crisis; una vez estas dan inicio se puede observar una pérdida progresiva de las habilidades motoras previamente adquiridas, así como también una pérdida significativa de la incapacidad para interactuar socialmente. Puede existir un retardo en el neurodesarrollo previo, en especial en los casos sintomáticos. La ausencia de regresión en el neurodesarrollo se ha asociado con un mejor pronóstico.

Diagnóstico Electroencefalográfico

La hipsarritmia es el patrón electroencefalográfico característico del Síndrome de West. Se caracteriza por la aparición de ondas lentas de gran amplitud, y ondas agudas que aparecen en todas las áreas corticales. En sueño No REM, habitualmente aparece un patrón pseudoperiódico y discontinuo con brotes de puntas sincrónicas y ondas lentas, alternando con periodos de electrodecremento. El trazado de fondo frecuentemente es desorganizado, con alteración en el ciclo sueño-vigilia.

Pueden presentarse variantes tales como hipsarritmia asimétrica, asincrónica, con atenuación regional del voltaje o asociada a una actividad difusa paroxística de gran amplitud. Durante el sueño REM, el patrón hipsarrítmico tiende a desaparecer. Algunos pacientes con espasmos infantiles pueden presentar alteraciones focales del trazado y un pequeño porcentaje de los pacientes puede cursar con mínimos cambios electroencefalográficos, al menos al inicio del cuadro clínico.

Tratamiento y Pronóstico

El objetivo inicial del tratamiento es la supresión completa de los espasmos en forma temprana, del éxito en las medidas terapéuticas instauradas dependerá en gran medida el pronóstico desde el punto de vista cognitivo.

Los espasmos infantiles suelen ser refractarios al manejo farmacológico con las medicaciones antiepilépticas habituales. Desde hace aproximadamente 5 décadas se implementó el uso de ACTH y los corticoides para el manejo del Síndrome de West, con resultados favorables, especialmente en aquellos en los cuales su etiología se ha considerado criptogénica.

El ACTH y el vigabatrín, son las únicas medicaciones que cuentan con la evidencia necesaria para recomendar su uso en el manejo de espasmos infantiles. La tasa de respuesta al ACTH oscila entre el 50 y el 90% y para el vigabatrín se encuentra en una proporción muy similar, sin embargo la frecuencia de recaída con ACTH y de aparición de efectos secundarios tiende a ser más alta que con el vigabatrín.

El mecanismo de acción de estas medicaciones no es claro, sin embargo su uso se ha correlacionado con un control adecuado de crisis y con una mejoría en el patrón electroencefalográfico a corto plazo en los pacientes tratados.

No se han demostrado diferencias significativas en cuanto a la respuesta terapéutica con el uso de dosis altas de ACTH y la utilización de dosis bajas, sin embargo, si se observan mayores efectos secundarios con dosis altas. Los esquemas de manejo varían en relación con los diferentes autores sin embargo la dosis habitualmente utilizada está entre 20 y 40 UI día (3 a 5 U k/día). El término del tratamiento aún es debatido, pero se recomienda su uso por un periodo mínimo de 4 a 8 semanas y puede postergarse hasta 6 o más meses.

La dosis del vigabatrín usada se encuentra entre 50 y 150 mg/día en la mayoría de los casos, aunque en algunos de ellos se puede usar dosis un poco más altas. La principal dificultad en su uso es la posibilidad de causar compromiso de los campos visuales, efecto indeseado ampliamente descrito en adultos, pero menos frecuente en niños y adolescentes, por lo que precisan de un seguimiento neuro-oftalmológico estrecho. El control de los espasmos con esta medicación ocurre habitualmente sobre las 2 semanas de tratamiento, si esto no ocurre algunos autores recomiendan el uso concomitante de ACTH.

Los corticoides tales como la prednisona, hidrocortisona y dexametasona también han demostrado efectividad para el manejo del síndrome de West, sin embargo esta no es mayor que la conseguida con el uso de ACTH.

Otras medicaciones tales como el ácido valproico y las benzodiazepinas han demostrado tener la capacidad de disminuir los espasmos, pese a esto, la reducción total solo se ha conseguido tras la administración conjunta

de corticoides. La piridoxina en altas dosis 100 a 300 mg/k/día, se ha utilizado con algún éxito en pacientes con Síndrome de West, en especial en población japonesa. Actualmente no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su uso en todos los casos.

La remisión espontánea de los espasmos ocurre ocasionalmente en un porcentaje que varía entre un 5 y 25% al cabo de un año dependiendo de las referencias revisadas. La hipsarritmia se autolimita, entre el 70 y 100% de los pacientes no tienen espasmos a la edad de cinco años. La hipsarritmia como patrón electroencefalográfico tiende a desaparecer, es raro encontrarlo luego de los 3 años de edad, inicialmente disminuye la amplitud y se incrementa la organización y la actividad rítmica de fondo. En muy raras ocasiones el patrón electroencefalográfico llega a ser completamente normal.

El pronóstico depende en gran medida de la etiología, específicamente de la patología subyacente. La mortalidad en los primeros años de vida varía entre un 4 y un 11 %, es de alrededor de 19% a los 10 años y de 30% en la edad adulta, basado en el estudio realizado por Riikonen et al.

Una vez desaparecen los espasmos aproximadamente entre el 10 y el 30% de los pacientes pueden continuar con una epilepsia focal, el 40% de los pacientes pueden tener crisis de características generalizadas, entre el 20 y el 50% de los pacientes pueden evolucionar a un síndrome de Lennox Gastaut.

Entre el 10 y el 30% de los pacientes con espasmos infantiles tienen un coeficiente intelectual normal o cercano a lo normal, esto es especialmente cierto en aquellos individuos con etiología criptogénica. El pronóstico mejora en forma ostensible con el manejo farmacológico y empeora si la respuesta no es favorable o si la etiología es sintomática.

El riesgo de muerte es mayor en los pacientes con etiología sintomática que en los de etiología criptogénica, así como también en aquellos que reciben dosis altas de benzodiazepinas o de corticoides por un mayor riesgo de neumonía aspirativa, la cual constituye la causa más frecuente de muerte en estos pacientes, la mayoría de las cuales ocurren dentro de los 3 primeros años de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile Epileptic Encephalopathy with Hypsarrhythmia (Infantile Spasms/West Syndrome), *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):408–425.
2. Nabbout R, Dulac O. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview, *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):393–397
3. Ohtahara S, Yamatogi Y. Epileptic Encephalopathies in Early Infancy With Suppression-Burst, *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):398–407
4. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in Selected Generalized Seizures, *J Clin Neurophysiol* 2006;23: 312–332.
5. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children Third Edition. Section II 2004.
6. Wyllie E. The Treatment of Epilepsy Principles and Practice, Part III: Epileptic Seizures And Syndromes, 2001

14. EPILEPSIA ASTATO-MIOCLÓNICA (SINDROME DE DOOSE)

Juan David Roa¹
Fredy Forero²

Este síndrome fue descrito en 1970 por Doose. Es nominado inicialmente como *pequeño mal astato mioclónico*, nombre que fue posteriormente modificado por el actual. Se trata de un tipo de epilepsia considerado habitualmente como catastrófico cuya principal característica es la presencia de crisis de tipo mioclonías y astáticas.

En forma característica inicia antes de los 5 años de edad, en pacientes que previamente no tienen alteraciones en su neurodesarrollo, aunque en algunos casos se describe un leve compromiso en lenguaje. Se asocia frecuentemente con estatus epiléptico y deterioro cognitivo, con una respuesta variable al manejo farmacológico.

Corresponde aproximadamente al 2% de todas las epilepsias de inicio en la infancia y se ha encontrado un ligero predominio en hombres.

Desde el punto de vista etiológico se ha identificado una asociación genética con epilepsia idiopática generalizada hasta en la tercera parte de los pacientes. En algunos estudios se ha encontrado antecedente de crisis febriles previo al diagnóstico de Síndrome de Doose por lo que se ha sospechado la posibilidad de un fondo genético común al menos para algunos casos. Actualmente se reconoce a la epilepsia astato mioclónica como un síndrome de etiología criptogénica o sintomática, pese a que la mayoría de las veces no es posible identificar una alteración estructural claramente definida a través de los estudios imagenológicos.

Diagnóstico Clínico y Paraclínico

Las crisis pueden iniciar desde antes del año de edad hasta aproximadamente los 8 años, con un pico de incidencia entre 2 y 6 años; habitualmente no hay compromiso del neurodesarrollo del paciente antes de su inicio. Las crisis son de tipo mioclónico, astáticas o una combinación de las dos, donde se puede observar un componente mioclónico previo a la atonía. Se trata de episodios de corta duración 2 a 3 segundos en promedio, con recuperación inmediata. Durante el curso del cuadro clínico se pueden presentar crisis

tónico clónico generalizadas y en raros casos crisis tónicas axiales, lo cual hace con frecuencia difícil hacer el diagnóstico diferencial con el síndrome de Lennox Gastaut. De igual forma se han descrito ausencias atípicas y cuando el control de crisis no se logra en su totalidad, se asocia frecuentemente con estatus epiléptico convulsivo y no convulsivo.

Electroencefalográficamente se puede encontrar un EEG de fondo normal, especialmente al inicio de las crisis o puede también mostrar una lentificación en banda theta en regiones parietales. Las descargas epileptiformes identificadas son de punta onda lenta generalizadas de predominio en sueño al comienzo, pero en la medida en que aumenta la frecuencia de crisis también pueden observarse en vigilia. Durante las crisis astato-mioclónicas se pueden encontrar brotes de punta onda lenta o de polipunta onda de 2 a 4 ciclos por segundo. Las neuroimágenes frecuentemente son normales.

Tratamiento y pronóstico

El ácido valproico se considera la medicación de elección para el manejo inicial en las epilepsias mioclónicas, incluyendo el síndrome de Doose, sin embargo la respuesta en monoterapia es variable y con frecuencia no es suficiente, por lo que se ha usado en combinación con otras medicaciones tales como benzodiazepinas y etosuximida. Las benzodiazepinas son útiles para el manejo de estatus epiléptico y como coadyuvantes en el manejo de epilepsias mioclónicas, sin embargo en el manejo a largo plazo pueden generar un fenómeno de tolerancia y eventualmente pueden exacerbar las crisis tónicas cuando están presentes.

La lamotrigina ha demostrado ser efectiva en la reducción de crisis, aproximadamente en el 75% de los casos, al igual que el topiramato que logra una disminución hasta un 50% aproximadamente.

Se han realizado ensayos clínicos con corticoides y ACTH, con resultados favorables; pese a esto, no se dispone de estudios con suficiente nivel de evidencia que permitan recomendar su uso como parte de un protocolo de manejo. De igual forma se ha reportado buena respuesta al uso de dieta cetogénica, sin em-

1. Residente II de Neuropediatría. Universidad Nacional
2. Neuropediatra. Universidad Nacional

bargo el sostener el tratamiento a largo plazo se hace especialmente difícil.

El pronóstico, al igual que la respuesta al manejo es variable. Se ha demostrado que la duración de las crisis por un periodo mayor a 3 años, sin adecuado con-

trol, así como la presencia de estatus no convulsivos y la presencia de crisis tónicas vibratorias frecuentes, se asocian al desarrollo de retardo mental. La persistencia de las crisis y el retardo mental, son los principales factores relacionados con las dificultades de integración social que pueden presentar estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nabbut R, Dulac O. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview, *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):393–397
2. Guerrini R, Aicardi J. Epileptic Encephalopathies with Myoclonic Seizures in Infants and Children (Severe Myoclonic Epilepsy and Myoclonic-Astatic Epilepsy), *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):449–461
3. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures.
4. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in Selected Generalized Seizures, *J Clin Neurophysiol* 2006;23: 312–332.
5. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children Third Edition. Section II 2004.
6. Wyllie E. The Treatment of Epilepsy Principles and Practice, Part III: Epileptic Seizures And Syndromes, 2001.

15. SINDROME DE LENNOX –GASTAUT

Juan David Roa¹
Fredy Forero²

Descrito en 1966 por el dr. Gastaut, se define como el síndrome epiléptico que se caracteriza por múltiples tipos de crisis tónicas, atónicas, ausencias atípicas y en una menor proporción crisis de tipo mioclonías, asociadas con un patrón electroencefalográfico lento y desorganizado de fondo, con presencia de descargas de tipo punta-onda lenta por debajo de los 2.5 ciclos por segundo. Casi siempre se asocia a retardo mental pero no siempre se encuentra al inicio del cuadro clínico.

Las crisis tónicas pueden estar presentes en aproximadamente el 90% de los pacientes y son mucho más frecuentes durante el sueño NREM; las ausencias atípicas se pueden encontrar en un rango bastante amplio que va entre el 10 y el 100% de los pacientes; las mioclonías pueden estar hasta en el 30 % de los pacientes y las atonías llegan a encontrarse hasta en el 50% de los pacientes. Pueden acompañarse de crisis focales en una proporción importante de casos. Hasta el 75% de los pacientes con Lennox-Gastaut pueden presentar estatus epilépticos tanto convulsivos como no convulsivos.

1. Residente II de Neuropediatria. Universidad Nacional
2. Neuropediatria. Universidad Nacional

Epidemiología

Se considera que el síndrome de Lennox-Gastaut constituye aproximadamente entre el 1 y el 10% de todas las epilepsias de inicio durante la infancia. Tienen de ser más frecuente en hombres que en mujeres. Las crisis pueden comenzar entre el año y los 8 años, con una mayor incidencia entre los 3 y 5 años de edad, los casos de inicio en adolescentes y en el adulto son raros. Frecuentemente los pacientes pueden haber presentado otro tipo de crisis previo a la configuración del complejo sindromático como tal, por ejemplo pueden tener el antecedente de síndrome de Ohtahara o de síndrome de West; la presencia de crisis focales o de mioclonías previas no es inusual y las ausencias típicas que preceden a la instauración del cuadro clínico son muy infrecuentes.

Etiología

En la mayoría de los pacientes se demuestra una etiología sintomática. Se trata de un grupo de pacientes en el que se encuentra retardo en la adquisición en los hitos del neurodesarrollo, alteraciones en el examen neurológico o una lesión cerebral demostrable a través de neuroimágenes.

Dentro de las causas más frecuentes se encuentran casi todas las alteraciones de la formación y organización cortical, las lesiones por encefalopatía hipóxico isquémica, cuadros secuelares postinfecciosos y la esclerosis tuberosa. Puede haber historia familiar en un porcentaje que varía según diferentes estudios entre el 3 y el 47%, especialmente para los casos criptogénicos.

Diagnóstico Encefalográfico

El patrón gráfico encefalográfico descrito es el de punta onda lenta menor de 2.5 ciclos por segundo el cual casi siempre es bilateral simétrico, aunque no es raro encontrar algún tipo de asimetría, predomina sobre regiones fronto-centrales. Aproximadamente en el 70 % de los pacientes puede encontrarse lentificación del ritmo de fondo, con alteración en la arquitectura normal del sueño: los patrones de sueño NREM pueden estar alterados al igual que el sueño REM. Hasta en aproximadamente el 75% de los pacientes pueden observarse ondas agudas y puntas multifocales con predominio en regiones frontales y temporales, que no se modifican con la fotoestimulación ni con la hiperventilación. La aparición en el trazado de este tipo de descargas se produce en forma progresiva, no necesariamente en relación con la aparición de la primera crisis clínica y tiende a desaparecer con el tiempo. Se describen de igual manera ritmos rápidos asociados al sueño NREM; cuando están presentes se distribuye en forma difusa aunque con un ligero predominio en regiones anteriores y en algunas ocasiones acompañadas de un componente motor tónico.

Tratamiento

En forma característica el síndrome de Lennox-Gastaut es refractario al manejo anticrisis convencional, la mayoría de las medicaciones disponibles son inefectivas o tienen una efectividad limitada para el manejo de esta entidad. No existe evidencia que avale el uso de un esquema farmacológico en particular, sin embargo se aceptan el ácido valproico y las benzodiazepinas como medicaciones de primera línea para el tratamiento. Prácticamente todas las benzodiazepinas han sido utilizadas con una respuesta favorable, sin embargo los efectos secundarios tales como somnolencia, incoordinación e hiperactividad pueden presentarse frecuentemente. La combinación de ácido valproico y benzodiazepinas se utiliza en la práctica clínica en forma habitual con algún éxito pero puede incrementar el riesgo de hepatotoxicidad en especial cuando se asocia al uso de otras medicaciones.

Varios estudios han demostrado la efectividad del uso de la lamotrigina y del topiramato para la reducción de crisis, sin embargo pueden presentarse efectos secundarios importantes ante los cuales el personal médico deberá estar atento. Se ha encontrado que el vigabatrín puede igualmente ser efectivo en la reducción de la frecuencia de crisis, aunque debe evaluarse su uso por su potencial efecto tóxico sobre la retina; lo mismo sucede con el felbamato puede producir anemia aplásica y falla hepática que ha limitado su uso.

Cada vez se encuentra un mayor número de reportes en la literatura sobre la efectividad en cuanto a la reducción de crisis con el uso de levetiracetam, en el manejo de epilepsias refractarias tales como el Lennox-Gastaut. Algunos grupos de estudio han encontrado resultados favorables con el uso de ACTH a dosis baja, sin embargo no hay suficiente evidencia que sustente su utilización como primera línea de tratamiento.

Todas las medicaciones antes mencionadas han sido utilizadas en mono y politerapia con resultados variables para las diferentes asociaciones. Dentro del manejo no farmacológico se ha utilizado la estimulación del nervio vago con algún éxito a nivel de reducción en número de crisis, al igual que con el uso de la dieta cetogénica, sin embargo no hay estudios adecuadamente controlados que permitan recomendar su uso en forma extensiva.

Desde el punto de vista quirúrgico se ha utilizado la callosotomía como una alternativa de manejo en aquellos casos que no responden en la forma esperada al manejo farmacológico, que permite, en la mayoría de los casos intervenidos, reducciones significativas del número de crisis, especialmente de tipo atónicas.

Pronóstico

El pronóstico del síndrome de Lennox-Gastaut es malo, solo en una pequeña proporción de pacientes se logra un control satisfactorio de crisis; más de las dos terceras partes de los pacientes pueden persistir con crisis pese a los esquemas de tratamiento incrementados. El déficit cognitivo y las alteraciones comportamentales asociadas impactan en forma importante la calidad de vida del paciente y limitan la posibilidad de adquirir independencia durante la edad adulta. El coeficiente intelectual de la mayoría de los pacientes estará por debajo de 50 puntos.

La mortalidad reportada se encuentra entre un 4 y 7% asociados fundamentalmente a estatus epiléptico. El pronóstico tiende a ser más favorable en los casos criptogénicos que en los sintomáticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Markand ON. Lennox-Gastaut Syndrome (Childhood Epileptic Encephalopathy), *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):426–441,
2. Nabbout R, Dulac O. Epileptic Encephalopathies: A Brief Overview, *Journal of Clinical Neurophysiology* 20(6):393–397
3. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer; P.S. Barrett, PharmD; and J.A. Messenheimer, MD, Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures.
4. Richard A. Hrachovy; James D. Frost Jr. The EEG in Selected Generalized Seizures, *J Clin Neurophysiol* 2006;23: 312–332.
5. Alexis Arzimanoglou, Renzo Guerrini, Jean Aicardi. Aicardi's Epilepsy in Children Third Edition. Section II 2004.
6. Elaine Wyllie, The Treatment of Epilepsy Principles and Practice, Part III: Epileptic Seizures And Syndromes, 2001

16. EPILEPSIA DE AUSENCIAS MIOCLÓNICAS

Víctor Manuel Rozo Hernández*

Introducción

Los primeros informes referentes a ausencias con movimientos mioclónicos bruscos severos aparecieron en 1966 (Gibberd 1966). Algunos años más tarde las ausencias mioclónicas fueron reconocidas como un tipo específico de crisis (Tassinari y col 1969 y 1971). En 1973 Lugaresi y col. estudiaron la evolución de esta nosología. Y finalmente Tassinari y col. (1985) las proponen como la característica esencial de un síndrome distinto. Se determinó que correspondía a una forma más severa que las ausencias infantiles en cuanto al pronóstico (1, 3).

En 1989 en la reunión de la International League Against Epilepsy, ILAE, en Nueva Delhi se revisó la Clasificación Internacional de Epilepsias y los Síndromes Epilépticos y se ubicó este síndrome bajo el grupo de epilepsias y síndromes generalizados criptogénicos o sintomáticos (Comisión sobre la clasificación y terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia 1989) (1).

En Buenos Aires (2001) la ILAE la separa como una entidad sindromática aparte, tras previos intentos de encasillarla dentro de los síndromes epilépticos y condiciones relacionadas(1).

El diagnóstico clínico se basa en la observación del paciente mediante videotelemedría donde se observa una ausencia típica asociada a hipertonia axial seguida de sacudida de las extremidades en forma brusca que compromete especialmente los miembros superiores. No se pueden desconocer descripciones que hablan del compromiso de las 4 extremidades e incluso se habla de un mioclonus en el mentón, con un

electroencefalograma que muestra un patrón de punta onda lenta de 3 Hz rítmico, bilateral, sincrónico y simétrico (similar al patrón de las ausencias infantiles) asociadas a un electromiograma con mioclonías rítmicas repetitivas de 3Hz e incremento de la contracción tónica de los músculos proximales de los miembros superiores(1,2).

Este síndrome epiléptico ha sido muy controvertido por la asociación de dos tipos de crisis: ausencias y mioclonías, entidades que desde lo genético se han querido diferenciar. Si revisamos las últimas propuestas sugeridas por la ILAE nos damos cuenta de que hacen énfasis en descomponer cada uno de los automatismos que acompañan a las crisis de ausencias típicas complejas con el objetivo de agruparlos en distintos síndromes, lo que hace que cada una de estas variantes se convierta en un factor de confusión para una entidad claramente definida como veremos en el curso de esta revisión (2,3).

Etiología

La etiología de la epilepsia con ausencias mioclónicas (EAM) es desconocida. Los antecedentes familiares de epilepsia se pueden encontrar en cerca de un cuarto de los casos divulgados(1).

Se han reportados casos de pacientes con trisomía 12p y otros con monosomía parcial 8p o inversión-duplicación del cromosoma 15 con crisis de ausencias mioclónicas con buena respuesta al manejo con ácido valproico. Se encuentra una variedad de alteraciones a nivel cortical en especial en pacientes con trisomía 12p como por ejemplo: atrofia hemisférica con microgiria, hidrocefalia, displasias corticales y tejidos gliales ectópicos en las leptomeninges, aumento de

* Residente IV Neuropediatría. Universidad Nacional. LICCE

los valles silvianos, megacisterna magna y calcificaciones en los ganglios basales(7).

Recientemente han sido identificados dos miembros de la familia de los canales de potasio como genes del cromosoma 12p13 (KCNA1 y KCNA 5) importantes en el mantenimiento del potencial de membrana, el volumen celular y la excitabilidad eléctrica de las neuronas, con lo que podría especularse acerca de la epileptogénesis en la trisomía 12p(7).

Con la trisomía del 12p se ha hablado de una inversión pericéntrica p11-q13 que se ha relacionado con crisis del lóbulo temporal y con crisis de ausencias mioclónicas (5).

Las ausencias mioclónicas se han visto como manifestación epiléptica en otros tipos de síndromes del tipo catastrófico, como pacientes con etiología de displasias corticales en especial paquigirias parietotemporales o doble corteza, que pueden llegar a configurar estatus epilépticos durante el sueño (ESES), afasia epiléptica (síndrome de Landau-Kleffner), epilepsias focales benignas y formas intermedias (4).

Manifestaciones clínicas y evolución

Las ausencias mioclónicas son de preponderancia masculina (hombre > mujer, 2:1). La edad media del inicio es 7 años (rango: 6 meses a 12 años) (Verrotti et al 1999). Se ha descrito el predominio masculino, pero Manonmani y Wallace divulgaron la preponderancia femenina en una serie pequeña de casos (Manonmani y Wallace 1994). Alrededor de la mitad de los niños afectados son normales y la otra mitad se reportan con retardo mental, muchos relacionados con irregularidad en su manejo médico (Tassinari y col 1985, Tassinari y col 1992) (1).

Las crisis se caracterizan por ausencias acompañadas de contracciones musculares de alta frecuencia, rítmicas, bilaterales, de intensidad severa, precipitadas por la hiperventilación; se perciben como mioclonía repentina de ambos brazos con pérdida del contacto con el medio (1).

La pérdida de conciencia durante la ausencia puede ser completa o parcial. La mioclonía compromete principalmente los músculos de los hombros, de los brazos y de las piernas; mientras que los músculos faciales están menos implicados. Las mioclonías faciales son más evidentes alrededor de la barbilla y de la boca, y menos comunes las mioclonías palpebrales.

Los movimientos pueden ser sostenidos y progresivos asociados a la contracción tónica, que es máxima en músculos del hombro como el deltoides. Las mioclonías y las contracciones pueden ser simétricas o predominantes en un lado del cuerpo, con versión de la cabeza y del tronco. Las manifestaciones autonómicas tales como detención de la respiración y la incontinencia urinaria pueden también estar presentes (Tassinari et al 1985; Tassinari et al 1992) (1, 2).

Cada episodio de ausencia mioclónica puede durar de 10 a 60 segundos. Las crisis pueden ocurrir muchas veces al día. La hiperventilación, el despertar, y el estímulo por la luz intermitente pueden precipitar el ataque en el 14% de los pacientes. Durante el sueño, sin embargo, las crisis mioclónicas disminuyen en frecuencia con la progresión de las etapas hípnicas (Tassinari et al 1985; Tassinari et al 1992). Se han descrito despertares con la presencia de estas crisis en las primeras etapas del sueño e incluso se les reporta dentro del sueño No REM. Los episodios de estatus de ausencias mioclónicas, aunque raros, se han descrito (Manonmani y Wallace 1994; Tassinari et al 1995) (1,2). La asociación con otros tipos de crisis tales como tónico clónicas generalizadas, ausencias puras, atonías de la cabeza, ausencias atípicas y crisis del tipo Jacksoniano descendentes ocurre en cerca de dos tercios de los casos publicados (Tassinari et al 1985; Tassinari et al 1992); las tónico clónicas generalizadas y las atonías de la cabeza son las de peor pronóstico, lo que se asocia a la historia familiar de crisis tónico clónicas generalizadas (1).

El 10% de pacientes con EAM tiene más de 2 tipos de crisis(1).

Los antecedentes de riesgo neurológico tienden a presentarse en el grupo de EAM que es de buen pronóstico(47% vs 20%); en las formas primarias el antecedente de crisis familiares es mayor (33 vs 13%). El compromiso del desarrollo psicomotor es casi similar: 60% para el grupo sintomático frente a 52% del criptogénico; las imágenes son anormales en 27,7% del grupo sintomático vs 9% del criptogénico(1).

Datos Neurofisiológicos

Ya hemos descrito las características del episodio ictal y su similitud con el de ausencias típicas con inicio y terminación abrupta, que se correlaciona con la presencia de enlentecimiento de la actividad eléctrica frontal del rango de delta (1). El EEG ictal se caracteriza en vigilia por actividad de fondo normal, la punta-onda generalizada está en un tercio de los casos, la

estimulación fótica hace que se manifieste la ausencia mioclónica y rara vez se acompaña de actividad focal o multifocal.

Una serie de 8 pacientes del grupo de Gioliano Avanzini del Instituto Nacional Neurológico de Milán, Italia, describe la presencia de patrones de inversión de fase dentro del brote generalizado de punta-onda lenta de 3 Hz a nivel de F3 y F4 (1,6).

En el sueño la organización del ritmo de fondo es normal con una activación igual a las ausencias infantiles, frecuentemente con presencia puntas aisladas o punta-onda irregular más o menos simétrica en regiones anteriores. Durante el estado II de sueño No REM se pueden apreciar patrones de punta-onda generalizada algunas veces asociadas con mioclonías(1).

En la electromiografía se encuentra que la mioclonía se desarrolla 1-2 segundos luego del inicio de la actividad ictal. Algunos autores son más estrictos y dicen que la latencia es de 15-40seg para los músculos proximales y de los músculos distales de las extremidades superiores de 50-70 mseg. La duración de la mioclonía se estima en 60-120 mseg. y su frecuencia es igual a la de la punta onda registrada (1).

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma con el estudio poligráfico del electroencefalograma y la electromiografía pues permiten diferenciar las crisis clónicas generalizadas acompañadas por polipuntas y ondas y no por puntas ondas de 3Hz.

Hay que hacer el diagnóstico diferencial con las ausencias con componente clónico acompañante que presentan movimientos mioclónicos de los párpados y de los músculos faciales, ambas comparten el patrón de punta-onda generalizada de 3Hz y se diferencian por presencia de mioclonías faciales entendidas como automatismos de parpadeo, periorales, de mejillas, del mentón o del cuello (1,2).

Tratamiento

El ácido valproico ha mostrado ser un fármaco de primera elección en EAM; podemos considerar la

etosuximida y la lamotrigina como alternativas para su manejo. Sin embargo, la evidencia ha demostrado que el control de crisis es mejor con la asociación de ácido valproico con etosuximida o con lamotrigina dado el porcentaje grande (62,5%) de EAM con otro tipo de crisis asociadas que se relacionan con refractariedad. La etosuximida no ha mostrado ser eficaz sobre las crisis tónico clónicas generalizadas como sí lo han hecho las benzodiazepinas; la lamotrigina por su parte tiene menos efectos secundarios en cuanto a alteraciones metabólicas, comparada con el ácido valproico.

Las altas dosis de estos medicamentos se pueden relacionar con compromisos cognitivos importantes encontrados en algunos pacientes.

Pacientes con epilepsia refractaria, en particular por la persistencia de crisis tónico clónicas generalizadas responden a las alternativas ya mencionadas.

El arsenal se ve fortalecido con los nuevos FAE como topiramato, levetiracetam, zonisamida y probablemente el felbamato o benzodiazepinas a dosis bajas.

Hay que mencionar que la EAM se puede precipitar con el uso de medicamentos como fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, oxcarbazepina, vigabatrín, gabapentín o tiagabina que pueden aumentar las ausencias y las ausencias mioclónicas(1,2).

Pronóstico

Los pacientes con ausencias mioclónicas puras no son resistentes al tratamiento, pero la realidad es que las crisis de ausencias que aparecen a edad muy temprana con mioclonías están sujetas a que se asocien en las dos terceras partes con otro tipo de crisis; las crisis tónico clónicas generalizadas son el peor marcador para control de este síndrome con monoterapia (1, 2).

Es de recalcar que la falta de control rápido de las crisis en la EAM hace que se altere el coeficiente intelectual e incluso pueda terminar en un síndrome de Lennox-Gastaut dada su relación, como ya lo anotamos, con crisis tónico clónicas generalizadas, ausencias atípicas, crisis nocturnas y atonías de cabeza (drop attacks)(1,2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with Myoclonic absences. *Brain & Development* 27 (2005) 178-184.
2. Genton P, Bureau M. Epilepsy with Myoclonic Absences. *CNS Drugs* 2006; 20 (11): 911-916.
3. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalized epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*. Oxford: Bladon Medical Publishing. 2005:271-348. *Epilepsia*, Vol. 46, Suppl. 9, 2005

- 4 Kimura S, Adachi K. Localization-related epilepsy mimicking epilepsy with myoclonic absence in a patient with pachygyria. *Pediatrics Internacional* (2002) 44, 171–173.
- 5 Grosso S, et al. Epilepsy and Electroencephalographic Findings in Pericentric Inversion of Chromosome 12. *J Child Neurol* 2004; 19:604-608).
- 6 Avanzini G et al. Computerized wave-form analysis of the ictal EEG patterns in epilepsy with myoclonic absences and in childhood absence epilepsy. P-24-10. *Pediatric Neurology, Istituto Nazionale Neurologico C. Besta, Milano, Italy.*
- 7 Elia M et al. Trisomy 12p and epilepsy with myoclonic absences. *Brain & Development* 20 (1998) 127–130.

17. EPILEPSIAS NO IDIOPÁTICAS RELACIONADAS CON LOCALIZACIÓN EN LACTANTES Y PREESCOLARES

John Jairo Silvestre Avendaño¹, Cesar Andrés Quintana²,
Angélica M. Uscátegui Daccarett³, Ángela Velez⁴

En este artículo nos referiremos a las también llamadas epilepsias sintomáticas causadas por lesiones del tipo no progresivo. Se diferencian de las epilepsias del escolar en las etiologías asociadas y en el impacto sobre el neurodesarrollo que pueden tener estas formas de epilepsia.

Las etiologías más comunes en este grupo de pacientes, menores de 3 años, son:

- Secuelas de encefalopatía pre o perinatal: tales como asfixia, encefalopatía metabólica por hiperbilirrubinemia o por hipoglicemia y secuelas de infecciones del grupo STARCHS.
- Trastornos de la migración neuroblástica (serán tratados más adelante)
- Síndromes Neurocutáneos: síndrome de Sturge Weber, Neurofibromatosis, Esclerosis tuberosa, etc.
- Tumores: tumor disembrioplásico neuroepitelial, ganglioglioma, gangliocitoma, hamartoma glioneuronal, etc.

Esto hace que los pacientes en determinadas oportunidades puedan considerarse candidatos a manejo quirúrgico luego de constatar la refractariedad al manejo farmacológico.

Clínica

Las manifestaciones cambian de acuerdo a la localización del foco.

Epilepsia del lóbulo frontal

Se pueden manifestar con múltiples tipos de crisis como focales simples y complejas, atónicas, tónicas,

mioclónicas y tónico clónicas. Difieren de las originadas en el lóbulo temporal por su inicio abrupto, corta duración, rápida generalización secundaria y un corto o ningún período postictal. Frecuentemente presenta movimientos excesivos y posturas tónicas que oscurecen el patrón electroencefalográfico.

Las lesiones en los lóbulos están seguidas de dos tipos de manifestaciones: la primera donde existe “desinhibición”: marcada hiperactividad, pérdida del juicio, incapacidad de controlar sus acciones, encontrándose en lesiones del área frontal medial y orbitofrontal. La segunda con abulia, donde hay apatía, somnolencia, pérdida del interés sexual, pérdida de iniciativa y pobre planeación, principalmente en lesiones frontales dorsolaterales.

Existe gran diversidad de manifestaciones tanto ictales como interictales en estos pacientes, lo que ha llevado en ocasiones a pensar que se traten de pseudocrisis. Entre las más importantes se encuentran:

1. Corteza motora: crisis focales motoras, movimientos breves, precedidos de marcha Jacksoniana, inicio principalmente en labios, dedos y hallux, probablemente por su gran representación cortical. En algunos pacientes hay actividad refleja.
2. Corteza premotora: son breves, en salvas en la noche, pueden ser asociados con vocalización o perseveración, detención del lenguaje, movimientos cefálicos y oculares contraversivos, posición de esgrimista.
3. Corteza prefrontal:
 - A. Dorsolateral: descargas rápidas, hay desviación tónica contralateral de los ojos, versión de la cabeza, contracción facial clónica, alucinaciones e ilusiones. Las convulsiones pueden comenzar con un pensamiento obsesivo (ideación forzada) que puede ser actuada (acto forzado). Pueden ocurrir

1. Neuropediatra U Nal
2. Residente II Neuropediatría Universidad Nacional
3. Neuropediatra LICCE
4. Estudiante Medicina U. Nacional

crisis atónicas, afasia y detención del lenguaje en epilepsias que comprometen el área de Broca.

- B. Orbitofrontal: la semiología de estas crisis no es bien conocida, pueden permanecer silentes hasta que existe una propagación a estructuras temporales, donde ocurren signos autonómicos, ilusiones y alucinaciones olfatorias seguidas por signos motores tempranos, automatismos oroalimentarios, sensaciones epigástricas, miedo, taquicardia, palidez y piloerección, entre otras.
- C. Paralímbicas (cíngulo anterior): pueden producir manifestaciones dramáticas en la función motora, en la conducta afectiva como agresividad, miedo intenso, cambios autonómicos tales como taquicardia, taquipnea, sudoración, y palidez. Pueden alterar el nivel de conciencia y la atención imitando una crisis tipo ausencia. Puede haber detención motora y automatismos.
- D. Frontopolar anterior: ocurre pérdida del contacto con el medio, signos autonómicos, ideación forzada, crisis versivas y movimientos clónicos axiales.

Epilepsia del área opercular

Se caracteriza por crisis donde aparece, sialorrea, masticación, movimientos deglutorios, detención del lenguaje, síntomas laríngeos, rasgos autonómicos y manifestaciones motoras y del lenguaje. La pérdida de conciencia tardía, la precede el compromiso motor en la cara (ipsilateral, contralateral o bilateral), extremidades superiores (contralateral), miembro inferior (bilateral) u ocular (desviación no conjugada). Pueden ocurrir alteraciones en el lenguaje posictal cuando está comprometido el hemisferio dominante.

El electroencefalograma puede ser normal tanto ictal como interictal; en ocasiones se observan puntas y ondas en línea media, que aparecen en el sueño, de gran amplitud, siendo en niños difícil de diferenciar de ondas fisiológicas del vértex. El electroencefalograma ictal falla en registrar descargas epileptiformes en el 50% de casos.

Con excepción de los síntomas subjetivos, muchas de las características clínicas pueden ocurrir en niños. Los más pequeños tienden a tener sueño postictal aun después de crisis cortas.

En los niños las epilepsias frontales son difíciles de subclassificar, dado que el lóbulo frontal tiene una gran extensión y existe una rápida propagación de las crisis. Sinclair en el 2004 realizó un estudio con 22 niños, encontrando que la semiología descrita en adultos es diferente a la de los niños, la edad de inicio fue muy variable de 10 meses a 16 años, las crisis fueron breves (30 segundos a 2 minutos), estereotipadas, noc-

turnas y frecuentes (3 a 22 por noche). Estos pacientes no fueron diagnosticados al ingreso y fueron remitidos por diferentes motivos: alteraciones del sueño, problemas psiquiátricos y otros tipos de convulsiones. Los electroencefalogramas fueron normales en 17 pacientes lo cual dificultó el diagnóstico inicial. Las neuroimágenes fueron normales en 18 pacientes y solo se controlaron con medicamento la mitad de los casos. Con este tipo de estudios se demuestra que la epilepsia frontal en niños comparte las características generales de las crisis pero es difícil realizar una subclassificación por regiones de una manera clara.

Epilepsia del Lóbulo Parietal

Comprende el área 3, 1 y 2 de Brodmann. En general las áreas asociativas del lóbulo parietal izquierdo, están implicadas en procesos de información verbal en tanto que sus homólogos del lado derecho procesan datos visoespaciales.

La epilepsia del lóbulo parietal es relativamente más rara que la epilepsia del lóbulo frontal y temporal. La clínica y su origen, aun no se entiende totalmente. El lóbulo parietal ocupa un área cerebral relativamente pequeña en comparación con el temporal y el lóbulo frontal, y está adecuadamente conectado con los lóbulos adyacentes. Las funciones de este lóbulo son muy complejas lo que dificulta la comprensión del origen de la sintomatología de la epilepsia del lóbulo parietal.

Los síntomas de estos tipos de crisis pueden ser difíciles de diagnosticar principalmente en niños debido a que son muy subjetivos. Se caracterizan por síntomas somatosensoriales positivos y negativos, náuseas, molestia abdominal, ilusiones de movimiento o pérdida de la conciencia de algunas áreas del cuerpo (asomatognosia principalmente por compromiso de hemisferio no dominante), vértigo, desorientación en el espacio. Puede observarse compromiso del lenguaje y aparecer síntomas visuales (macropsia, micropsias o metamorfopsias). El compromiso del área parietal inferior puede acompañarse de movimientos rotatorios ipsilaterales y contralaterales con postura de las extremidades al hemisferio comprometido.

La epilepsia del lóbulo parietal se caracteriza por crisis parciales simples con generalización secundaria. Ocasionalmente se observan crisis parciales complejas, a partir de crisis parciales simples y acompañan la propagación de la descarga más allá del lóbulo parietal. Las crisis simples del lóbulo parietal son generalmente sensitivas, con parestesias y sensación de electricidad, que pueden quedar limitadas o progresar en forma de marcha jacksoniana. El paciente

puede tener deseo de mover una parte del cuerpo o sentir que esta se desliza. Puede también existir pérdida del tono muscular.

Las zonas más frecuentemente afectadas son aquellas que tienen una representación cortical más amplia, por ejemplo, la mano, el miembro superior y la cara. Puede también haber sensación de reptación lingual o de rigidez o frío; los fenómenos sensitivos faciales pueden ser bilaterales. Se observa también sensación abdominal de caída libre, de sofocamiento o de náuseas, especialmente cuando la parte inferior y lateral del lóbulo parietal está comprometida. Ocasionalmente se observa dolor, en forma de disestesia superficial de tipo quemante o de dolor vago pero intenso. Los fenómenos visuales del lóbulo parietal pueden tomar la forma de alucinaciones estructuradas: metamorfosis con distorsión, sensación de alargamiento o acortamiento, que corresponden frecuentemente a descargas que comprometen el hemisferio no dominante.

Se pueden observar también fenómenos negativos tales como entumecimiento, sensación de ausencia de una parte o mitad del cuerpo (asomatognosia), particularmente cuando el hemisferio no dominante está comprometido. La presencia de vértigo severo o de desorientación espacial orienta a un origen en la parte inferior del lóbulo parietal. Cuando las crisis comprometen el hemisferio dominante se observan perturbaciones en la recepción y conducción del lenguaje. Pueden sobrevenir sensaciones genitales bien lateralizadas cuando la región paracentral está afectada. Se pueden constatar también fenómenos rotatorios o posturales. Las crisis de la región paracentral tienden a generalizar secundariamente.

En los EEG interictales el 20% no muestra alteraciones y las descargas son con frecuencia amplias o están localizadas en regiones mediotemporales o frontales. El examen ictal a menudo es normal o puede demostrar una supresión difusa o anomalías amplias sin un claro inicio focal. En menos del 30% de casos se observa localización clara de la descarga y está confinada solo al lóbulo parietal en un 10%.

Epilepsia del lóbulo occipital

La epilepsia del lóbulo occipital fue descrita inicialmente por Gowers en 1885, quien reportó pacientes con síntomas visuales tipo alucinaciones elementales y amaurosis. Representan el 8% de las epilepsias focales sintomáticas. Se caracterizan por presentar fenómenos visuales positivos (colores, luces brillantes) y negativos (escotomas, hemianopsias, amaurosis), sensación de movimientos oculares, nistagmus,

temblor ocular, parpadeo forzado y movimientos oculares y cefálicos versivos.

Epilepsia de lóbulo temporal

La región temporal es considerada la zona epileptogénica más importante de las epilepsias focales en niños; las crisis pueden desarrollarse en las regiones laterales mediales e inferiores. Las manifestaciones clínicas, son tan amplias y diversas como el grado de desarrollo filogenético que esta estructura ha alcanzado en mamíferos, en especial en los humanos en los que debido a las múltiples conexiones con otras estructuras cerebrales las crisis del lóbulo temporal tienen presentaciones amplias y confusas que pueden simular otra localización. Su semiología puede abarcar signos y síntomas que van desde los vegetativos, hasta las más elaboradas alucinaciones somatosensoriales. También es frecuente que coexistan crisis con y sin alteración del estado de conciencia en el mismo paciente. La edad de inicio del cuadro clínico, el control logrado de las crisis con los manejos terapéuticos, la duración de los episodios, el tipo de crisis por sí mismo, son los factores pronósticos que se toman en cuenta en cada paciente, de la mano del antecedente genético, el apoyo social y familiar, la capacidad del paciente para acceder a los recursos en salud necesarios para el estudio diagnóstico y el tratamiento.

Sin embargo, los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, aún con control de crisis, presentan diversas alteraciones en memoria, lenguaje y aprendizaje; todo esto nos lleva a una entidad con manifestaciones clínicas amplias de etiología variable, y de gran compromiso en el desarrollo del niño lo que afecta su interacción social. Este aspecto debe ser abordado por un grupo interdisciplinario enfocado en el desarrollo integral en cada etapa de su vida y no solo en el control de las crisis.

Los síntomas que pueden presentarse en este tipo de epilepsias son:

Alteración de conciencia

Rara vez durante estos episodios se comprometen todas las esferas de la conciencia: Generalmente se presenta algún grado de confusión, en niños se asocian con episodios de miedo, pánico, rubicundez o palidez mucocutánea. De acuerdo con Wisner estas crisis se presentan en 65 % en la amígdala y ambos hipocampos, 25 % en los hipocampos, 6% en la amígdala sola y 4 % en otras formaciones límbicas.

Crisis afásicas

La afasia puede ser el único fenómeno que se presente. Se caracteriza generalmente porque la persona habla confusamente, desde la jerga hasta la disartria, para las frases en la mitad de una conversación, olvida el significado de lo que acaba de decir o utiliza neologismos intentando definir lo que se desea expresar, puede presentar parafasias fonéticas o semánticas, o bien puede presentar componente semántico exclusivo y en otros pacientes puede darse un fenómeno mixto. Durante las crisis las funciones motoras están mejor organizadas que las comprensivas, en un gran número de casos las crisis son tan sutiles que pasan desapercibidas por los familiares o el paciente y puede ser necesario el uso de pruebas psicológicas y EEG, y se encuentran asociadas a descargas temporales laterales del hemisferio dominante.

Alucinaciones auditivas

Durante estas crisis las manifestaciones clínicas son tan amplias que abarcan desde sonidos simples de un solo tono, paracusias con síntomas negativos como sordera, hipoacusia, o síntomas positivos como acúfenos; estos episodios pueden manifestarse como simples ruidos, tonos puros o de intensidad variable en el timbre, sensaciones que generalmente son percibidas por el oído contralateral al sitio de la descarga.

Otras veces, las alucinaciones se presentan con patrones complejos, frases estructuradas, inclusive diálogos, que deben diferenciarse de cuadros psiquiátricos no asociados a crisis. Estas manifestaciones se asocian a descargas de la región temporal superior.

Visuales

Las crisis visuales son las más frecuentes y pueden ser de varias clases. Consisten en escenas estructuradas, generalmente en color o en blanco y negro, se pueden presentar con sonido o sin él, las escenas se describen por parte del paciente como de diversas formas, que van desde movimientos acelerados o en cámara lenta, con alteración del tamaño, o la forma o también como si el sujeto se viera a sí mismo desde un espejo (autoscopia).

Estas manifestaciones se asocian a descargas de la región temporal posterior donde hay interacción con los lóbulos occipital y parietal.

Vertiginosas

Estas alucinaciones son muy raras, el paciente puede referir que baja por un ascensor, o de ser lanzado

por el aire. Se asocian a descargas a nivel de las circunvoluciones temporales superiores.

Olfativas

Cuando se presentan se asocian a percepciones de olores de materias orgánicas, excrementos, huevos podridos, materia descompuesta, o sustancias químicas, las crisis se relacionan con la región temporal anteromedial y la región uncinada.

Somatosensoriales

Extrañas, realmente aparecen poco descritas, generan gran ansiedad en el paciente que puede referir que lo tocan y discriminar la sensación de frío o calor, puede también referir la impresión de tener otra extremidad supernumeraria. Estas crisis se asocian a descargas temporoparietales.

Crisis ideatorias y de alteración de memoria

Son ideas obsesivas, parásitas o de pensamiento forzado, que pueden tener un contenido místico, mágico o trascendental; también se presentan alteraciones en la memoria como haber vivido algo o jamás haberlo vivido, algunas veces estas crisis acompañan a otras de tipo afásico, motor o sensorial; deben diferenciarse de episodios psicóticos, siendo una clave para esto su característica paroxística, siempre con iguales características y sin presencia de otros síntomas o signos psiquiátricos. Se asocian a compromiso de la corteza temporal con rápida conexión frontal, como la amígdala o el hipocampo.

Existen formas poco comunes de crisis focales en este grupo etéreo:

1. Espasmos Infantiles: el hallazgo de síndrome de West sintomático, secundario a las etiologías aquí mencionadas y que mejora con manejo quirúrgico de lesionectomías sugiere que puede existir un origen focal para la hipsarritmia. Pueden presentarse espasmos simétricos con EEG focal, EEG con hipsarritmia con manifestaciones clínicas focales o alternancia de ambas formas de crisis.

2. Asociadas a lesiones no corticales

a. Por hamartoma hipotalámico: se manifiestan con crisis gelásticas que pueden aparecer muy temprano en la vida de los niños, tanto como desde recién nacidos. A medida que avanza el proceso pueden presentarse crisis focales motoras e incluso generalizadas. El EEG puede presentar solo lentificación tanto difusa como focal o encontrarse

actividad de POL generalizada. El tratamiento de elección es el quirúrgico.

- b. Crisis hemifaciales de origen cerebeloso: se describen a partir de la historia de un lactante con confirmación de origen de crisis (por SPECT y electrodos profundos) en el hemisferio cerebeloso secundario a lesión tumoral.

Estudios

Para confirmar la causa de estas formas de epilepsia debe realizarse el estudio de neuroimágenes, idealmente resonancia magnética, dado que evidencia con mayor precisión las alteraciones corticales, evalúa las características de tumores de bajo grado de malignidad, estudia en detalle la maduración cerebral y permite la visión tridimensional de la lesión.

El EEG puede ser anormal, tanto por la presencia clara de descargas como por la organización anormal del trazado de fondo.

Pronóstico

El pronóstico podría llegar a ser desfavorable debido a la asociación con otras alteraciones neurológicas como déficit sensorial, motor o cognitivo. Esto empeora en la medida en que las crisis inician más tempranamente o si existen múltiples focos. Igualmente el pronóstico cambia dependiendo de la causa de la epilepsia; las crisis más refractarias son las que se originan por anomalías en la formación cortical.

BIBLIOGRAFIA

1. Wyllie E. The treatment of Epilepsy Principles and Practice, Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001: 469-473.
2. Shulman M. The Frontal Lobes, Epilepsy, and Behavior. *Epilepsy & Behavior* 2000;1: 384-395.
3. Hosking P. Surgery for frontal lobe epilepsy. *Seizure* 2003; 12: 160-166.
4. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children, Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:131-137.
5. Sinclair DB, Wheatley M, Snyder T. Frontal Lobe Epilepsy in Childhood. *Pediatr Neurol* 2004; 30:169-176.
6. Gökçay A, Gökçay F, Ekmekçi O, Ülkü A. Occipital epilepsies in children. *European journal of Pediatric Neurology* 2002; 6:261-268.
7. Corcia G, Blasetti A, De Simone M, Verrotti A, Chiarelli. Recent advances on autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: "understanding the nicotinic acetylcholine receptor (nAChR)". *European Journal of Paediatric Neurology*. 2005; 9: 59-66.
7. Carballo R, Sologuestua A, Grañana N, Adi J, Cersósimo R et al. Idiopathic Occipital and Absence Epilepsies Appearing in the Same Children. *Pediatric Neurol* 2004; 30: 24-28.
8. Ure J. Neuroanatomía de las funciones cognitivas humanas. *Revista Neurológica Argentina*
9. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J, Aicardi's Epilepsy in Children. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004: 156-160.
10. Carballo R, Cersosimo R, Medina C, Tenenbaum S, Fejerman N. Epilepsias occipitales idiopáticas. *ARCH Arg Pediatric*. 1998;Vol 96: 165

18. EPILEPSIA ASOCIADA AL ÁREA MESIAL TEMPORAL

Angélica M Uscátegui D¹ Cesar Andrés Quintana²

La esclerosis hipocámpal es el hallazgo histológico que se encuentra con más frecuencia asociado a epilepsia del lóbulo temporal.

Entre el 50 y el 70% de los casos no tiene buena respuesta farmacológica, por lo que es considerada como una de las indicaciones de cirugía de epilepsia.

Se caracteriza por crisis estereotipadas que consisten en la sensación de malestar epigástrico, detención de la actividad, mirada perdida, cambios en el estado de la conciencia (agitación, desorientación, confusión), automatismos orales, automatismos de las manos, rascado nasal que indica el lóbulo temporal ipsilateral, sensación de temor, activación autonómica manifestada por palidez de piel y mucosas, piloerección, rubefacción facial, midriasis, taquicardia y taquipnea; estas crisis reflejan la activación de las estructuras

temporolímbicas, así como de los circuitos de la corteza prefrontal, relacionados con la amígdala, el giro del cíngulo y su conexión con los ganglios basales. Las crisis iniciales pueden ser asociadas a fiebre, lo que ha generado la discusión si las crisis febriles son causa o consecuencia de la esclerosis mesial temporal.

Entre los fenómenos con compromiso no motor están:

1. Automatismos (44%).
2. Componentes hipomotores (16%).

Se aprecian más frecuentemente después de los 6 años. Esto se debe a la madurez tardía del sistema límbico, asociado a una más rápida y extensa activación extratemporal. No es frecuente la aparición de generalización secundaria.

1. Neuropediatra Universidad Nacional. LICCE 2. Residente II año Neuropediatría Universidad Nacional

La causa aún no es clara; se plantea un origen secuelar por lesiones ocurridas por noxas estáticas antes de los 5 años de vida; otros consideran un origen genético, basados en la aparición familiar y en gemelos con este tipo de lesión progresiva.

Anatómicamente se caracteriza por pérdida neuronal selectiva en el giro dentado, principalmente en los campos CA1 y CA3, siendo el área CA2 resistente al daño. En ocasiones solo existe pérdida de la población neuronal en la amígdala. Se cree que la pérdida neuronal compromete también neuronas inhibitorias y glía con función reguladora, situación que favorece su carácter de refractaria.

El diagnóstico se realiza por imágenes de resonancia magnética con cortes especiales para lóbulo temporal, estudio que se puede complementar con medicina nuclear o espectroscopia, donde se encuentra disminución en la concentración de Colina y N – Acetil Aspártico.

El EEG de superficie pocas veces logra registrar las crisis, por lo que se requiere de electrodos especiales como los esfenoidales o nasofaríngeos para el diagnóstico eléctrico.

Dado el carácter progresivo de la lesión, con pérdida neuronal que aumenta con el tiempo, facilitando la pérdida de habilidades cognitivas, debe considerarse un tratamiento agresivo para esta entidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children, Third Edition, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004:131-137.
2. Gastaut. Ataques epilépticos. Barcelona. Toray, 1975
3. Arzimanoglou. Cognitive dysfunction in children with temporal lobe epilepsy. UK John Libbey Euro -Text 2005.
4. Terra-Bustamante B, Velasco TR, Oliveira JAC, Sakamoto AC, Garcia-Cairasco N. A neuroethology application for the study of human temporal lobe epilepsy: from basic to applied sciences. *Epilepsy & Behavior*, 2006; 8: 149-160.
5. Volcy-Gómez M. Epilepsia Del Lóbulo Temporal Mesial: Fisiopatología Características Clínicas, Tratamiento y Pronóstico. *Rev Neurol*, 2004; 38: 663-7.
6. Uscátegui D A, Izquierdo BA. Esclerosis Mesial Temporal. *Acta Neurol Colomb*, 2003; 19: 203-208.
7. Koepp MJ. Hippocampal Sclerosis: Cause or Consequence of Febrile Seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2000; 79: 716-717.
8. Carreño JO, Medina-Malo C. Síndrome Mesial Temporal: Una Epilepsia poco Conocida en la Infancia. *Pediatría*, 1999: 34.

19. CRISIS NEONATALES SINTOMÁTICAS

Angélica M Uscátegui Dt*

Ya se mencionaron entre los síndromes generalizados organizados por edad las crisis neonatales benignas, sean o no familiares.

Sin embargo, dentro de los síndromes no clasificados se encuentran las crisis neonatales que se derivan de alteraciones agudas del periodo neonatal, como son la hipoxia-isquemia y las alteraciones metabólicas. Esto se debe a la dificultad de caracterizar su semiología como focal o generalizada mediante la clínica y la electroencefalografía.

Si bien estas crisis se podrían considerar un desorden epiléptico, según la severidad de la lesión, se convertirán en factor de riesgo a largo plazo para el desarrollo de epilepsias sintomáticas.

Causas

En este apartado trataremos las crisis facilitadas por encefalopatías del neonato. Estas pueden presentar-

se por factores como la hipoxia isquemia, las infecciones o las alteraciones metabólicas.

La asfisia en el niño puede presentarse tanto en el periodo pre, peri o postnatal.

La deficiencia autosómica recesiva de piridoxina puede causar crisis desde tan temprano como las 6 primeras horas de vida hasta tan tardío como los dos primeros años, aunque la mayor incidencia está desde el primer día hasta los tres meses. El patrón eléctrico puede ser muy variado, mostrando incluso fotoparoxismo y estallido supresión. Las neuroimágenes mostrarán lesión de sustancia blanca frontal y occipital y atrofia difusa. El tratamiento consiste en la administración de piridoxina intravenosa de 50 a 100 mg., con rápido control de crisis, al parecer por aumento de niveles de neurotransmisores inhibitorios. Algunos necesitarán recibir anticonvulsivos, que podrán retirarse de seis a ocho meses después para continuar con la administración de la vitamina. Estos pacientes requerirán toda la vida la administración de suplencia vitamínica.

* Neuropediatra . Universidad Nacional. LICCE

Factores que Facilitan las Crisis Epilépticas en los Neonatos

Receptores

En estudios realizados en ratas recién nacidas se ha encontrado mayor número de receptores de glutamato NMDA y AMPA, que facilitan la entrada de calcio y por ende, la disminución del umbral de descarga de las neuronas.

En cuanto a neurotransmisores, debe tenerse en cuenta que el GABA y la activación del receptor GABA A durante el periodo neonatal, actuarán como excitadores y no como inhibidores como sucede en el adulto; este receptor también facilita la entrada de calcio a la neurona.

Clínica

Las crisis pueden ser muy sutiles, como chupeteo, versión ocular, posturas anormales discretas, apneas e incluso cambios autonómicos. Muchos de los pacientes no presentan estas características clínicas por encontrarse bajo sedación farmacológica, presentando solo las manifestaciones electroencefalográficas.

Las crisis desaparecen días o semanas después, cuando se resuelve la encefalopatía.

El Dr Volpe clasifica las crisis de la siguiente manera:

- Clónica Focal
- Tónica Focal
- Multifocal
- Mioclónica focal o generalizada
- Generalizada sutil
- Espasmos

Sin embargo adaptar esta clasificación a la práctica clínica es bastante difícil, dado que se encuentra lo que se ha llamado la disociación electroclínica, encontrando que algunos recién nacidos pueden mostrar clínica sin alteración electroencefalográfica y más frecuentemente se encuentra alteración en el EEG sin manifestación clínica. Esta última parece ser facilitada por la parálisis que inducen las medicaciones que reciben los pacientes críticos, en particular los barbitúricos. Esto hace muy difícil evaluar claramente los tipos de crisis presentados y plantea la necesidad de valoración continua electroencefalográfica para definir el tratamiento de estos pacientes.

Diagnóstico

Dado que la causa es la encefalopatía, el diagnóstico debe basarse en su etiología para iniciar el tratamiento específico. Dentro de los estudios sugeridos se encuentran la realización de estudios para infección incluyendo estudio de líquido cefalorraquídeo, confirmación

paraclínica de asfixia (buscando otros órganos afectados), neuroimágenes como ecografía transfontanelar, tomografía (TAC) de cráneo y para mayor especificidad, la Resonancia Magnética Cerebral (RMC) para evaluar presencia de hemorragias, otras lesiones por asfixia o infecciones, eventos cerebrovasculares o lesiones congénitas como malformaciones o secuelas de infecciones del periodo gestacional.

Es importante siempre considerar la presencia de errores innatos del metabolismo, para lo cual debe realizarse un barrido inicial con gases arteriales, parcial de orina, amonio, lactato y cromatografías de aminoácidos y de ácidos orgánicos.

Tratamiento

Debe ser agresivo para evitar las secuelas descritas tanto en estudios clínicos como básicos.

Entre los medicamentos utilizados, el fenobarbital sigue siendo el más importante, aunque exista tanta controversia con su uso. Los medicamentos que se manejan en estos casos son:

1. Fenobarbital: a este medicamento responden hasta la mitad de los bebés con crisis neonatales. Se busca lograr niveles séricos entre 20 a 40 mcg/ml, aunque la gran mayoría logra el control de crisis con 25 mcg/ml, sin mayor beneficio con dosis más altas. La mayor discusión se basa en que este medicamento facilita la disociación electroclínica, sin embargo la buena respuesta en cuanto al control de convulsiones hace que se siga considerando la primera línea de tratamiento.
2. Fenitoína: cuando se utiliza como monoterapia en primera línea se describe control de crisis hasta del 40%, sin embargo cuando se usa como segunda opción cuando falla el fenobarbital, solo logra control de crisis en aproximadamente el 20% de los bebés. Por esta razón se considera como medicación de segunda línea.
3. Benzodiazepinas: por la larga vida media y por el riesgo de falla ventilatoria, el tipo de benzodiazepina ha sido modificado según los protocolos. La más usada es el clonazepam en goteo continuo por su seguridad y efectividad, aunque genera aumento de secreciones respiratorias. También se ha planteado el uso en infusión de midazolam, aunque se plantea que pueden presentarse mioclonías paradójicas y efectos a mediano y largo plazo si se usan concomitantemente con opioides.
4. Lidocaína: su uso es más común en Europa. Requiere monitoreo continuo y el goteo es solo efectivo en las primeras 48 horas.

5. Otras: se ha descrito el uso de paraldehído, lamotrigina, carbamazepina, valproato e incluso vigabatrin. Limita su uso el hecho de que no existan presentaciones endovenosas y su posible toxicidad en recién nacidos.

Pronóstico

Depende del grado de encefalopatía y de las lesiones que haya dejado. Los riesgos son epilepsia, parálisis cerebral y déficit cognitivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valencia I, Mishra O.P, Zubrow A, Fritz K, Katsetos C.D, Delivoria-Papadopoulus M, Legido A. Función del Calcio en la Lesión Neuronal Tras Hipoxia o Convulsiones Neonatales. *Rev Neurol*, 2006; 42 (suppl 3): s11 –s 15.
2. Tharp B. Neonatal Seizures and Syndromes. *Epilepsia*, 2002; 43 (suppl 3): 2- 10.
3. Mastrangelo M, Van Lierde A, Bray M, Pastorino G, Marini A, Mosca F. Epileptic Seizures, Epilepsy and Epileptic Syndromes in Newborns: A Nosological Approach to 94 New Cases by the 2001 Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and with Epilepsy. *Seizure*, 2005; 14: 304 – 311.
4. Rennie J, Boylan G. Neonatal Seizures and Their Treatment. *Curr Opin Neurol*, 2003; 16: 177-181.

20. EPILEPSIAS PARCIALES MALIGNAS MIGRATORIAS DE LA INFANCIA

Angélica M Uscátegui Daccarett*

Este síndrome epiléptico fue descrito en 1995 por Coppola y Plouin en 14 niños que presentaban las siguientes características:

- Crisis focales o multifocales de aparición en los 6 primeros meses de vida
- EEG caracterizado por descargas independientes y asincrónicas en ambos hemisferios
- Progresión a epilepsia de difícil manejo y se acompaña de retardo psicomotor

El pronóstico en la primera descripción fue muy pobre, con una mortalidad del 28% y los sobrevivientes presentaron retardo mental profundo.

Se presenta en ambos sexos, entre la primera semana de vida y los 7 meses, con frecuencia inicial de una crisis por semana, del tipo focal motor, con versión cefálica y ocular lateral, asociado a manifestaciones autonómicas como sialorrea, lagrimación o rubicundez, luego movimientos clónicos de un hemicuerpo que pueden pasar y alternar con movimientos del otro hemicuerpo o con generalización secundaria, llegando fácilmente al estatus epiléptico. Raras veces se asocia con espasmos o mioclonías. Las crisis cambian su manifestación clínica con el paso del tiempo, con aumento de frecuencia, de 5–30 crisis en salvas por periodos de 2 a 5 días; mientras esto sucede hay detención e incluso involución del neurodesarrollo, además se presenta microcefalia.

En la historia clínica no se encuentran generalmente antecedentes personales de riesgo biológico y solo en algunos casos hay historia familiar de epilepsia.

Las neuroimágenes y los estudios genéticos y metabólicos son normales.

El EEG interictal muestra lentificación del trazado de fondo, con asimetría interhemisférica fluctuante, con descargas de puntas multifocales ocasionales. En los momentos de crisis, no se puede definir si el trazado es de vigilia o de sueño, con descargas asimétricas persistentes de localización generalmente fronto-temporal, que a veces solo se acompañan de manifestaciones vegetativas o se presentan crisis motoras focales.

En estos lactantes se evidencia hipotonía axial asociada a signos tanto piramidales como extrapiramidales, caracterizado por coreoatetosis progresiva, que se acompaña de microcefalia, estrabismo y fallas en movimientos conjugados de ojos y en contacto visual. Hay una desviación del neurodesarrollo entre el 50 y 100%

La etiología es desconocida, aunque se ha planteado una mutación de novo en canales iónicos de sodio, potasio o cloro, que se han registrado de forma individual en algunos pacientes, como la sustitución CLCN2 Ser 668Thr. Esto hace sospechar que sea parte del espectro de canalopatías como los GEFS + o la epilepsia neonatal familiar benigna.

En cuanto al tratamiento, las medicaciones actuales así como los esteroides no han mostrado real control de crisis, tanto, que se plantea que la disminución de las mismas en el tiempo se debe a la historia natural de la enfermedad.

* Neuropediatra Universidad Nacional. LICCE

Sin embargo existen descripciones anecdóticas del uso de estiripentol asociado a dosis altas de clonazepam o de bromuros. Se sabe que el vigabatrin y la carbamazepina tienden a empeorar estas crisis.

Pese a ser de difícil manejo, dada su etiología incierta, no se recomienda considerar manejo quirúrgico en estos casos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dulac O. Crisis Partielles Migrantes Malignes du Nourrisson. En: Les Syndromes Épileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4 edition. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari and P Wolf editores. John Libbey Eurotext, Montrouge; 2005. pp 73-76.
2. Marsh E, Melamed S, Barron T, Clancy R. Migrating Partial Seizures in Infancy: Expanding the Phenotype of a Rare Seizure Syndrome. *Epilepsia*, 2005; 46 (4): 568- 572.
3. Korff CM, Nordli D. Epilepsy Syndromes in Infancy. *Pediatr Neurol*, 2006; 34: 253 – 263.
4. Coppola G, Veggiotti P, Miraglia E, Bellini G, Longaretti F, Tagliatalata M, Pascotto A. Mutational Scanning of potassium, Sodium and Chloride ion Channels in Malignant Migrating Partial Seizures in Infancy. *Brain & Development*, 2006; 28: 76 – 79.

21. SINDROME DE DRAVET. EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DE LA INFANCIA

Andres Naranjo Flórez*

Introducción

Es una de las más severas formas de epilepsia en la niñez. Se caracteriza por múltiples tipos de crisis incluyendo mioclonías, con detención y deterioro psico-motor, con anomalías neurológicas, curso progresivo, evolución desfavorable y son refractarias al tratamiento.

Representa el fenotipo de una encefalopatía epiléptica, por sus características de crisis refractarias, en la cual el deterioro cognoscitivo se atribuye a la aparición y falta de control de las crisis epilépticas.

Fue inicialmente descrito como epilepsia mioclónica severa de la niñez en 1982 por la doctora Charlotte Dravet, con etiología criptogénica. El doctor Engel en 2002 propuso el epónimo de síndrome de Dravet puesto que no todos los casos presentaban crisis mioclónicas y en algunos casos estaban ausentes.

Epidemiología

La incidencia es de 0.5-1 por 20000, pero corresponde al 1.6-7 % de las epilepsias en los lactantes, de inicio durante el primer año de vida, con una relación de 2:1 mayor en los varones.

Fisiopatología

En el 20 % de los casos se han hallado antecedentes prenatales tales como toxemia, hiperemesis gravídica, bajo peso al nacer o gestación múltiple.

* Residente IV Neuropediatría . Universidad Nacional

Se ha documentado que los factores genéticos, ocupan un factor importante, con una historia familiar positiva para crisis febriles o epilepsia en un 25-65% de los casos y se han documentado casos en gemelos monozygóticos. Se asocia a la epilepsia con crisis febriles generalizadas plus, con mutaciones en el gen SNC 1 A en el 10% de las familias estudiadas, se sugiere la posibilidad de un segundo gen asociado que aún no se ha identificado.

Las crisis febriles plus se asocian con mutaciones en SCN1A, SCN1B, SCN2A [genes que codifican las subunidades alfa 1, alfa 2 y beta 1 del canal de sodio y con el gen GABRG2 (codifica la subunidad 2 del receptor GABAA)].

La relación entre el síndrome de Dravet y las crisis febriles plus se estudió con mutaciones de novo en SCN1A en el 77-82% de los casos descritos por grupos japoneses, mientras que solo se reporta en el 35 % de los casos en los estudios occidentales, pero se ha propuesto un espectro donde una mutación sin sentido causaría las crisis febriles plus, mientras que la ausencia de función del SCN1A causaría el Dravet. Los casos con mutaciones sin sentido se manifiestan por crisis tónico clónicas, mientras que las crisis clónicas unilaterales se asocian a mutaciones puntuales en el SCN1A.

Aproximadamente el 10% de los casos se hereda de padres asintomáticos o con una forma leve de epilepsia.

Se han mencionado otros factores predisponentes como las infecciones sin fiebre y la inmersión en agua caliente como posible factor de epilepsia refleja.

Características clínicas

Inicia en el 70% de los casos en un niño con neurodesarrollo normal, entre un mes y un año de edad, con crisis febriles complejas, prolongadas, lateralizadas, o se pueden presentar generalizadas con características tónico-clónicas, en ocasiones precedidas de sacudidas mioclónicas, durante horas o días, anteriores a la crisis, que pueden debutar con estatus febril.

Se presenta un periodo asintomático de aproximadamente seis semanas, entre el primer y el segundo evento y con un periodo de latencia de cinco a seis semanas; aparecen crisis afebriles, desencadenadas por infecciones leves, prolongadas, de 5 minutos a 1 hora de duración. En este momento las crisis se presentan lateralizadas, pueden cambiar de hemicuerpo afectado durante la crisis o en episodios siguientes.

Durante el segundo y tercer año de vida se asocian las crisis mioclónicas y posteriormente las ausencias atípicas; a los 12 años de vida en todos los casos, están presentes las mioclonías generalizadas o segmentarias.

El desarrollo es normal hasta el inicio de las crisis, pero se deteriora progresivamente entre el segundo y tercer año de vida, con trastornos conductuales, déficit de atención con hiperactividad severo y en la niñez tardía y adolescencia tiene características de una encefalopatía crónica estática; la mayoría termina con retardo mental moderado a severo. Las crisis durante este periodo se tornan más frecuentes, aunque más cortas, con múltiples tipos de crisis, mioclonías, ausencias atípicas y crisis focales.

Las crisis persisten hasta la adultez y aunque las crisis mioclónicas cesan en la adolescencia, persisten otros tipos de crisis como las tónico clónicas generalizadas, las crisis clónicas y las crisis parciales.

Examen Clínico

El examen neurológico muestra hallazgos anormales, con retardo motor, marcha atáxica, signos piramidales, puede aparecer hemiparesia y distonía. El lenguaje tiene un desarrollo normal hasta el inicio de mioclonías, cuando se torna lento y persiste con frases simples; el desarrollo cognitivo muestra alteración severa entre los 2 y los 4 años.

Características Encefalográficas

En el registro electroencefalográfico la actividad interictal inicia normal en el primer año de vida, se torna lenta y se deteriora progresivamente, con actividad rítmica de 5-6 Hz central y en el vértex, con complejos de punta y polipunta onda lenta, simétricos o asimétricos, más frecuentes en los pacientes con mioclonías, con puntas focales o multifocales, en regiones centrales o posteriores; en el sueño de ondas lentas hay actividad paroxística, mientras que el registro ictal es asincrónico y asimétrico.

La fotosensibilidad es una característica del síndrome, que tiene una respuesta fotoparoxística desde los tres meses y se ha reportado en un 40% de los registros. El 25% de los niños presenta las crisis con cambios en la intensidad de la luz ambiente y desencadena crisis mioclónicas. Hay algunos reportes de crisis autoinducidas.

Las crisis clónicas pueden ser unilaterales, que cambian de localización durante la crisis o en los diferentes eventos, se tornan de escasa presentación después de los tres años. El electrodecremento ictal es seguido por descargas de punta onda lenta, de inicio bilateral.

Las crisis mioclónicas, pueden aparecer del año a los cinco años, y se observan dos tipos de crisis diferentes: con mioclonías masivas generalizadas, de corta duración, de menos de 100 milisegundos, con descargas de punta onda, de 2 a 3 Hz y mioclonías erráticas que no se acompañan de cambios eléctricos.

Los sobresaltos mioclónicos masivos, generalizados que afectan los músculos axiales causando caídas son altamente variables en intensidad, se pueden presentar en forma aislada o en brotes cortos, se presentan después del despertar, pero pueden durar todo el día, tienden a desaparecer durante el sueño. Pueden producir caídas, movimientos oscilatorios de la cabeza, elevación de hombro y abducción de los brazos. Se asocian con brotes de puntas ondas o polipuntas ondas en forma irregular. Se tiene evidencia de que esta actividad resulta del compromiso mioclónico multifocal.

También se pueden presentar mioclonías multifocales erráticas en el 35% de los casos que afectan las manos y la cara. Se pueden desencadenar alternando la intensidad de la luz, sacudiendo las extremidades, viendo televisión o forzando el cierre de párpados. Estas mioclonías se asocian a alteraciones en coordinación y motricidad fina y su fisiopatología aún es incierta.

Las ausencias atípicas, en el 40-93% de los casos, se asocian a movimientos de la cabeza y pérdida de tono, pérdida de control postural con descargas de punta onda lenta de 2.5-3 Hz, irregulares de tres a diez segundos, se puede presentar estatus no convulsivo.

Las crisis focales se presentan en un 45-80%, inician entre los cuatro meses y los cuatro años de vida, son crisis focales motoras o focales complejas, se acompañan de fenómenos autonómicos y pueden generalizar. Se presentan también en sueño en la segunda mitad de la noche.

También se pueden presentar, ocasionalmente, crisis tónicas usualmente cortas, únicas, durante el sueño.

Pueden presentarse episodios de estatus no convulsivos caracterizados por episodios fluctuantes de obnubilación, con sobresaltos, posterior inquietud y dromomanía (tendencia a moverse continuamente) de horas a días. Las mioclonías tienden a desaparecer con la edad, pero persisten los otros tipos de crisis, crisis tónico clónicas generalizadas, principalmente durante el sueño.

Neuroimágenes

A nivel imagenológico, la tomografía, y la resonancia magnética han reportado hallazgos inespecíficos, sin malformaciones significativas o anormalidades del parénquima cerebral excepto por leve atrofia cortical en estudios realizados en el transcurso de la entidad. No se ha detectado ninguna alteración metabólica. Se ha asociado con alteración mitocondrial, que no se ha logrado comprobar en las biopsias musculares.

En estudios de patología, se han encontrado microdisgenesias en corteza cerebral y cerebelosa.

Tratamiento

El tratamiento es limitado y generalmente inefectivo, son altamente refractarios a todos los medicamentos.

La carbamazepina, fenitoína y lamotrigina pueden empeorar las crisis, y están contraindicadas.

La zonizamida se ha usado en epilepsias mioclónicas progresivas, con algún grado de éxito pero sin evidencia en el síndrome de Dravet. El topiramato puede ser de ayuda, pero no hay estudios que muestren eficacia.

Se han utilizado ácido valproico y las benzodiazepinas especialmente el clonazepam con control parcial de crisis.

Los corticoesteroides proveen un alivio transitorio, con reducción en la frecuencia de crisis.

El único tratamiento que está mostrando eficacia es el uso de estiripentol. Un inhibidor del citocromo P450 que aumenta las concentraciones plasmáticas de los fármacos antiepilépticos, usado en combinación con clobazam porque aumenta las concentraciones de norclobazam su metabolito activo.

Caraballo y Fejerman en 2005, publicaron un estudio hecho con 52 niños con criterios de síndrome de Dravet: en los 20 tratados con dieta cetogénica siguiendo el protocolo del hospital John Hopkins, se encontró que 10 de los 13 niños que permanecieron con este tratamiento, durante seguimiento a 4 años, mostraron reducción en el número de crisis, con disminución el número de fármacos utilizados y mejoría en la calidad de vida. Esto abre la puerta al uso de este tratamiento como una alternativa favorable en el tratamiento del síndrome de Dravet.

Pronóstico

De acuerdo con los estudios realizados por Dravet, en un seguimiento a 11 años el 50% tenían coeficiente intelectual menor de 50. Todos los pacientes mayores de 10 años son dependientes. La mortalidad es alta en 15.9%. Los accidentes y la muerte súbita son la causa más frecuente de muerte en estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aicardi Jean, Aicardis epilepsu en chihldren. Lippincott williams & wilkins, 2004; 51-57.
2. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327±32.
3. Caraballo Roberto Horacio, Fejerman Natalio. Ketogenic Diet in Patients with Dravet Syndrome. *Epilepsia*. 46(9)1539-1544. 2005.
4. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998; 29: 229-38.
5. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Médicale* 1978; 8:543-8.
6. Dravet C. Severe Myoclonic Epilepsy in Infants and its Related Syndromes. *Epilepsia*, 41 suplemento 9, 7. 2000.
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796±803.
8. Perez J, Chiron C, Musial C, Dulac O. Stiripentol: Efficacy and Tolerability in Children with Epilepsy, *Epilepsia*. 40(1 1):1618-1626, 1999.

22. SINDROME DE PUNTA ONDA CONTINUA EN EL SUEÑO PROFUNDO (ESES)

Nancy Carolina Ñungo¹
Angélica María Uscátegui²

Generalidades

Este síndrome es conocido en niños desde 1971 cuando Patry describe el primera caso de alteraciones en el comportamiento asociadas a descargas de punta onda semicontinuas en el sueño; desde entonces se ha denominado de varias formas siendo hoy conocido como el Estatus Epiléptico eléctrico en sueño (*Electrical Status Epilepticus in Sleep* (ESES) o Síndrome de punta onda continua en el sueño profundo (*Continuous Spike-Waves of Sleep* CSWS).

Algunos autores como Galanopoulou sugieren no usar estos términos como sinónimos, más bien, al primero (ESES) relacionarlo con el evento eléctrico únicamente, sin manifestación clínica evidente y al segundo (CSWS) cuando se presente la fenomenología clínica y eléctrica. (En esta revisión se usará exclusivamente la sigla ESES para evitar confusiones posteriores).

La descripción eléctrica inicial fue hecha en 1977 por Tassinari quien describió el EEG del ESES como un trazado de punta onda de 1–3 Hz, continuo y difuso que aparece al inicio del sueño y posteriormente se prolonga hasta ocupar el 85% de la fase III y IV.

Teniendo en cuenta lo anterior se ha definido al síndrome de ESES como un “desorden con descargas de punta onda continua difusas en el sueño profundo que dura por meses o años; cuya manifestación clínica más frecuente son crisis (focales o generalizadas) y trastornos del comportamiento o cognitivos que en muy raros casos desaparecen espontáneamente y por lo tanto requiere un tratamiento agresivo para evitar su progresión y disminuir sus secuelas”.

Etiología

No hay claridad sobre la etiología del síndrome. Al parecer se está hablando más de un conjunto de patologías y desórdenes con causas diversas cuya característica común es la presencia del estatus eléctrico en el EEG. Así se ha encontrado por ejemplo que se presenta tanto en niños previamente sanos sin alteración en el neurodesarrollo como en aquellos con retardo del neurodesarrollo por causas variables.

Morikawa y Roulet encontraron en sus series de pacientes hasta un 20–30% con patología cerebral cla-

ra y muy pocos presentaban historia familiar de epilepsia (3%) o historia de crisis asociadas a fiebre (15%). Galanopoulou en el 2000 también encontró que hasta un 1/3 de sus pacientes tienen antecedentes de crisis neonatales, retardo global del desarrollo o hemiparesia congénita.

Se han descrito además hasta en un 30–50% de los pacientes anomalías en las neuroimágenes en especial polimicrogiria de todo un hemisferio o del área central cortical.

Todos estos hallazgos tienden a relacionar el ESES con un evento adquirido, más que genético, pero como se indicó arriba este síndrome corresponde más a un espectro de enfermedades que a una sola y por tanto no es posible aventurarse a dar conceptos definitivos al respecto.

Fisiopatología

La hipótesis que se plantea con respecto al síndrome de ESES y también al SLK es que corresponden al grupo de las encefalopatías epilépticas en las cuales la actividad de descargas continuas se produce por sí misma, se presenten o no crisis clínicas, la causante de diferentes alteraciones funcionales en las áreas corticales comprometidas provocando el trastorno cognitivo o del lenguaje respectivo.

Estas exclusiones funcionales son lo suficientemente prolongadas y ocurren en periodos críticos del desarrollo que provocan secuelas definitivas. En este sentido parece esencial controlar el patrón de estatus eléctrico lo más pronto posible en el curso de la enfermedad para evitar deterioros severos, por lo que se plantea la necesidad de tratamiento agresivo y oportuno de estos casos.

Clínica

Crisis

El inicio del cuadro es insidioso y muchas veces pasa desapercibido para la familia por meses o años porque las crisis se presentan durante el sueño y no son presenciadas en la mayoría de los casos. En general consultan después cuando inician crisis diurnas o se nota un deterioro progresivo en el comportamiento sin una causa clara.

Las crisis con frecuencia inician entre los 3–5 años, de características focales o generalizadas, algunas con una fenomenología similar a la epilepsia rolándica. También es muy frecuente la presencia de atonías

1. Residente II de Neuropediatria. Universidad Nacional

2. Neuropediatria. Universidad Nacional. LICCE

(50% casos) y ausencias atípicas. No son las típicas crisis tónicas lo que permite diferenciarlo del Síndrome de Lennox-Gastaut. Solo el 12% de los pacientes tienen un solo tipo de crisis.

El primer motivo de consulta común de los padres de los niños con ESES son las crisis atónicas (23% de los casos) que se presentan en múltiples ocasiones en el día, ya sea con caída únicamente de la cabeza o de todo el cuerpo.

EEG

El principal hallazgo que confirma el síndrome son las descargas de punta onda difusas continuas de 1.5–2.5 Hz en sueño profundo que ocupa aproximadamente el 85% del trazado, que pueden ser además asimétricas, cambiantes de hemisferio a hemisferio o incluso ser unilaterales o multifocales.

Con frecuencia el EEG interictal muestra descargas similares a la epilepsia rolándica primaria o un foco frontal uni o bilateral. Analizando estos hallazgos y mediante el estudio de los pacientes con video telemetría, PET y SPECT se plantea la posibilidad de un inicio focal de las descargas que posteriormente se propagan rápidamente por ambos hemisferios de forma sincrónica o asincrónica.

En la fase de sueño REM el trazado de descargas continuas se fragmenta y tiende a parecerse más al trazado de vigilia. Esta característica eléctrica se ha planteado como una forma de diferenciar el ESES del Síndrome de Landau Kleffner (SLK) en el cual las descargas continuas permanecen inclusive en el sueño REM.

Trastornos del comportamiento

El deterioro mental o del comportamiento es progresivo y de severidad variable siendo quizás la característica clínica más seria del síndrome. Existen casos con Coeficiente Intelectual previamente normal que llegan a deteriorarse hasta niveles entre 45 y 78 puntos, con las posteriores consecuencias a nivel del aprendizaje y psicosociales que en muchas ocasiones deben afrontar las familias de estos pacientes.

En un 40–60% de los niños se encuentra manifestación de alteraciones en el lenguaje y no es claro en muchos casos si se debe a una afasia o a un fenómeno asociado al trastorno del comportamiento. Algunos autores como Rouselle y Revol sugieren que el trastorno del lenguaje en el ESES es de tipo expresivo a diferencia del SLK en el que la alteración parece ser más de tipo receptivo.

Se puede presentar también déficit de atención e hiperactividad secundario hasta en dos tercios de los casos.

Es además evidente en muchos pacientes la disfunción del lóbulo frontal que concuerda con las descargas interictales con manifestaciones como agresividad, desinhibición, labilidad emocional, impulsividad, perseveraciones y comportamientos del espectro autista, por lo que algunos autores lo han llamado *trastorno autístico epileptiforme*.

Pronóstico

El curso de las crisis en general es favorable, suelen controlarse luego de un periodo promedio de 12 años y hasta en un 50% de los casos desaparecen también las anomalías EEG en el sueño; pero el déficit mental y del comportamiento persiste en grado variable y con leve mejoría luego de la desaparición de las descargas eléctricas (50% de los pacientes).

A mayor duración del ESES peor es el pronóstico en cuanto a la recuperación de las alteraciones cognitivas y del comportamiento; se acepta que una duración mayor de 2 años habla de un pobre resultado en este sentido.

Aicardi y Chevrie en 1982 describieron la Epilepsia focal atípica benigna, una forma leve del ESES, donde las descargas eléctricas se presentan de forma intermitente por días a semanas asociadas a clínica de crisis, alteraciones del comportamiento y disminución de la eficacia intelectual que desaparecen en cuanto vuelve a la normalidad el EEG. Aparentemente no deja secuelas o son muy leves, lo que hablaría de un mejor pronóstico a largo plazo.

Tratamiento

Aún no es claro cuál es el tratamiento de elección. Es difícil el control del estatus eléctrico con los fármacos anticonvulsivantes y en diferentes regiones del mundo se usan diferentes esquemas incluyendo el manejo con sultiamo, etosuximida, levetiracetam, topiramato y otras combinaciones. Algunas series muestran buena respuesta con el uso de benzodiazepinas principalmente clobazam. Hoy se acepta el uso de valproico en monoterapia o asociado a benzodiazepinas, así como evitar el uso de medicaciones como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína, que pueden empeorar tanto las crisis como las alteraciones cognitivas.

Se han probado terapias alternativas con ACTH y corticosteroides o inmunoglobulinas con resultados variables.

22A. SINDROME DE LANDAU-KLEFFNER O AFASIA EPILÉPTICA ADQUIRIDA

Nancy Carolina Ñungo¹
Angélica María Uscátegui²

Generalidades

El síndrome fue descrito por Landau y Kleffner en 1957 en 6 niños que desarrollaron afasia, luego de una adquisición del lenguaje previamente normal, relacionada con descargas en el EEG y con crisis epilépticas.

También se conoce como afasia adquirida de la infancia, en el que es frecuente encontrar alteraciones paroxísticas bitemporales o en regiones posteriores en el EEG, sin una lesión estructural evidente y con un curso progresivo en la infancia tardía y la adolescencia para entrar posteriormente en una fase de regresión o estabilización.

Las alteraciones EEG son muy evidentes y aumentan en el sueño profundo al igual que en el síndrome de ESES.

Previo a la sintomatología el paciente es sano, con un neurodesarrollo normal; pero al manifestarse el cuadro el niño presenta un deterioro súbito y rápido de sus habilidades del lenguaje verbal y conserva de forma casi indemne las habilidades no verbales. Además puede presentar trastornos del comportamiento (más de 2/3 de los pacientes) y afasia de forma permanente.

Las crisis se presentan en un 75-85% de los casos y remiten en la adultez.

El curso es variable con cuadros de progresión rápida que posteriormente se estabilizan quedando con secuelas estáticas o cuadros fluctuantes de empeoramiento y mejoría a pesar del tratamiento. Muy pocos se han descrito con clara mejoría de la afasia o de los trastornos del comportamiento. Esto claramente nos demuestra que en realidad la fenomenología clínica y eléctrica es muy variable entre pacientes y por tanto su curso y pronóstico en muchos casos es poco claro.

Etiología

Este síndrome puede presentar sus primeros síntomas entre los 18 meses y los 13 años con un promedio de edad entre los 4 y los 7 años (75% pacientes). Hay una predominancia en varones (60%) en los diversos estudios.

No hay una causa clara identificable, no hay lesión estructural; pero Worster-Drought en 1971 propuso una posible etiología inflamatoria al encontrar en una biopsia del temporal de un paciente con SLK hallazgos patológicos compatibles. Esta descripción no ha sido consistente en otros pacientes ni tampoco se ha podido correlacionar con neuroimágenes estructurales o funcionales.

Pascual-Castroviejo en 1992 encontró anormalidades en las arteriografías tomadas a 4 pacientes con SLK compatibles con arteritis localizadas del SNC por lo que les dio manejo con esteroides y bloqueadores de calcio aparentemente con buenos resultados.

Crisis

En el 60% de los casos se muestran como la primera manifestación del síndrome, en el 40% restante es la afasia. Entre el 17-25% pacientes nunca presentan crisis clínicas.

La frecuencia de crisis es variable en general, pero tienden a ser pocas, de presentación diurna o nocturna y es rara la evolución a un estatus, responden fácilmente a los fármacos anticonvulsivantes y remiten en la adultez.

Beaumanoir y Dulac describieron detalladamente la semiología de las crisis de 44 niños con SLK encontrando a 19 con crisis focales motoras con o sin generalización secundaria y algunas veces seguidas de Parálisis de Todd; 7 con crisis focales complejas, 7 con ausencias atípicas, 17 con crisis generalizadas. Algunos presentaban además mioclonias faciales u oculares.

EEG

El 100% de los pacientes muestran anormalidades en el EEG, con un trazado de fondo generalmente normal o con ocasional lentificación en la zona de descarga. Pueden presentarse trazados de puntas, ondas lentas o complejos de punta onda bilaterales y de predominio en regiones parietales o temporales multifocales. Cuando son unilaterales tienden a localizarse del lado derecho o cambiar de hemisferio de forma alterna.

Los estudios funcionales demuestran que un hemisferio descarga primero y luego de 20-40 ms se pre-

1. Residente II de Neuropediatria. Universidad Nacional
2. Neuropediatra. Universidad Nacional. LICCE

Trastorno del lenguaje

El trastorno típico del lenguaje es un déficit profundo en la comprensión auditiva, del tipo agnosia auditiva o trastorno semántico pragmático, que inclusive hace pensar que el niño es sordo o incluso en autismo. A medida que se pierde la habilidad receptiva se deteriora el lenguaje verbal hasta desaparecer.

Kaga en 1999 propuso la teoría en la cual la alteración se produce por un compromiso sistemático de las funciones del lenguaje iniciando con Afasia Sensitiva seguida por Agnosia Auditiva y finalmente con sordera a las palabras. Este deterioro se presenta en semanas o meses y se empeora luego de las crisis. La incapacidad demostrada por audiometrías tonales tiene que ver más con dificultades para decodificar sonidos que para escucharlos por lo cual el lenguaje verbal se va deteriorando progresivamente. También pueden tener inatención auditiva.

En pocos casos la afasia es fluente, el paciente presenta lenguaje en jerga, parafasias, asintaxia y estereotipias verbales lo que con frecuencia nos hace pensar en un posible autismo como diagnóstico diferencial.

En cada paciente es variable la severidad y tipo de trastorno del lenguaje.

Trastorno del comportamiento

Es una manifestación frecuente del síndrome con fenómenos de hiperquinesia, episodios de ira, agresión y oposición, ansiedad, estereotipias gestuales, tendencia a evitar el contacto interpersonal y comportamiento bizarro que se puede interpretar falsamente como correspondientes a un trastorno generalizado del desarrollo.

Dada su semejanza con el síndrome de ESES, Roulet y De Negri en 1993 proponen que estos dos síndromes hacen parte de un espectro en el que por un lado predominan las manifestaciones comportamentales (ESES) y del otro las dificultades en el lenguaje (SLK) y que deberían tener una fisiopatología similar.

El coeficiente intelectual es normal pero hay una gran discrepancia en las habilidades verbales versus las no verbales.

Suele además mostrar alteraciones motoras como apraxias, anormalidades del tono, movimientos anormales, ataxia, etc.

Evolución

La relación entre la actividad de la epilepsia clínica o la intensidad de las alteraciones EEG y el grado de afasia varía de caso a caso. En algunos la afasia precede a los cambios EEG pero con mayor frecuencia es al contrario, las alteraciones eléctricas preceden por más de 1 año a la afasia y cuando se presenta como estatus de punta onda continua se empeora la afasia y cuando resuelve se muestra una clara mejoría.

La presencia de crisis también provoca fenómenos variables en la afasia, en algunos no produce alteraciones, pero en otros es evidente que la empeora cuando no se pueden controlar los eventos epilépticos. Lo que se ha visto clínicamente es que a pesar de controlar las crisis no se logra una mejoría clara de la afasia.

Pronóstico

El resultado es variable y depende de cada caso en particular. La recuperación casi total con fenómenos afásicos residuales como anomia y parafasias se evidencia en las series en porcentajes variables entre 18–60%

Otros presentan un deterioro persistente con limitaciones importantes como reducción de la expresión oral, disminución de la comprensión y disintaxis

El pronóstico es más favorable cuando los síntomas inician por encima de los 5 años. La presencia y duración de las crisis parecen no afectar el pronóstico, mientras que la persistencia de anormalidades EEG y la mayor duración del estatus eléctrico en sueño se relacionan con un pobre resultado.

El efecto del tratamiento en la evolución del cuadro no es claro porque no hay protocolos unificados de manejo y muchas veces se recurre a diferentes alternativas para el manejo como ACTH, los esteroides, etosuximida, clobazam, etc. Aparentemente hay buenos resultados con la transección subpial que puede reducir los periodos de descarga activos y así disminuir las secuelas.

Diagnóstico diferencial

El primer cuadro que se descarta en estos casos es el que corresponde a los trastornos psiquiátricos o psicológicos sobre todo si son prominentes los cambios en el comportamiento. El segundo cuadro a descartar es la sordera adquirida, lo que impone un reto diagnóstico porque hay que utilizar pruebas de electrocoqueleograma y potenciales evocados auditivos de tallo para tratar de diferenciarlas porque clínicamente es imposible.

Cuando se presentan afasias secundarias a secuelas de encefalitis herpética es evidente el antecedente y en general se conserva parcialmente el lenguaje expresivo. Lo mismo sucede con otras etiologías vasculares o inmunológicas.

Otros cuadros a diferenciar son las afasias posictales y las disfasias del desarrollo.

Variantes de la Afasia Epiléptica

Como se aclaró en el síndrome de ESES el SLK tampoco es un cuadro homogéneo sino que parece corresponder a un conjunto de pacientes con etiologías variables y cursos diferentes que obviamente ponen en reto al clínico a la hora de darles tratamiento, porque muchas veces no es clara la evolución de cada uno.

Deonna en 1977 propuso dividir el SLK en 3 categorías:

1. Casos de inicio abrupto, crisis focales severas, regresión rápida del lenguaje o con fluctuaciones frecuentes en relación con el control de crisis. Mejoran con un adecuado tratamiento anticonvulsivante. Su etiología parece ser de origen congénito lesional sobre todo si previamente el paciente presentaba alteraciones en el lenguaje (afasia posictal).

2. Casos con deterioro persistente luego de un episodio de crisis frecuentes con posible lesión persistente de las áreas del lenguaje.
3. Casos clásicos con poca manifestación en cuanto a crisis pero con agnosia auditiva.

Tratamiento

Hay una mala respuesta al tratamiento con fármacos antiepilépticos. Los mejores reportes se tienen con ácido valproico, benzodiazepinas y etosuximida.

EIACTH y los corticosteroides tienen una mejor respuesta en cuanto a crisis, alteraciones EEG y el lenguaje, usando esquemas por lo menos durante 3 meses.

Las inmunoglobulinas al parecer tienen una buena respuesta pero aún faltan estudios al respecto.

Las transecciones subpiales realizadas en el giro temporal superior y alrededor de la corteza peri-silviana de forma unilateral parecen ser una buena alternativa, según los reportes de Polkey y Morrell (1989–1995), quienes demuestran mejorías a largo plazo sobre todo en el comportamiento y en lenguaje, con recuperación total hasta en el 50% de los pacientes. Sin embargo la evaluación prequirúrgica es altamente compleja, porque requiere múltiples pruebas neurofisiológicas y neuropsicológicas, incluyendo test de amobarbital (test de Wada) y electro-corticografía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Landau-Kleffner Syndrome And Syndrome Of Continuous Spike-Waves Of Slow Sleep. In Aicardi's Epilepsy In Children. Lippincott Williams & Wilkins, 3ª edición, 2004: 176 – 187.
2. Capovilla G, Beccaria F, Cagdas S, Montagnini A, Segala R, Pagnelli D. Efficacy of Levetiracetam in Pharmacoresistant Continuous Spikes and Waves during Slow Sleep. *Acta Neurol Scand*, 2004; 110: 144 – 147.
3. De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: ¿towards a unifying view? *Brain & Development*, 2003; 4: 447 – 451
4. Eslava-Cobos J, Mejía L. Landau-Kleffner syndrome: much more than aphasia and epilepsy. *Brain and Language*, 1997; 57: 215 – 224.
5. Galanopoulou AS, Bojko A, Lado F, Moshé S. The spectrum of neuropsychiatric abnormalities associated with electrical status epilepticus in sleep. *Brain & Development*, 2000; 22: 279 – 295.
6. Gordon N. The neurology of sign language. *Brain & Development*, 2004; 26: 146 – 150
7. Hellal P, Lorch M, West C. A 19th century perspective on acquired childhood aphasia. *Journal of Neurolinguistics*, 2005; 18: 345 – 360
8. Hirsch E, Valenti MP, Rudolf G, Seegmuller C, Saint-Martin A, Maquet P, Wioland N, Metz-Lutz MN, Marescaux Ch, Arzimanoglou, A. Landau-Kleffner syndrome is not a eponymic badge of ignorance. *Epilepsy Research*, 2006; suppl 70: S239 – S247
9. Holmes GL, Lenck-Santini PP. Role of interictal epileptiform abnormalities in cognitive impairment. *Epilepsy & Behavior*, 2006; 8: 504 – 515
10. Honbolygó F, Csépe V, Fekésházy A, Emri M, Márián T, Sárkösy G, Kálmánchey R. Converging evidences on language impairment in Landau-Kleffner Syndrome revealed by behavioral and brain activity measures: A case study. *Clinical Neurophysiology*, 2006; 117: 295 – 305

23. EPILEPSIA PARCIAL CONTINUA (SINDROME DE RASMÜSSEN)

Nancy Carolina Ñungo*

El síndrome de Rasmussen corresponde a un síndrome epiléptico de tipo focal sintomático según la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989. Se caracteriza por ser un cuadro progresivo, en pacientes previamente sanos, con deterioro neurológico, aparición de crisis epilépticas de diferentes tipos, déficit neurológicos como hemiplejía, movimientos anormales (corea), afasia y déficit cognitivo. Su etiología aún no es clara, situación que dificulta un tratamiento eficaz para detener la evolución de la enfermedad.

Cuadro Clínico

El inicio se presenta en pacientes previamente sanos entre los 18 meses y los 14 años de edad con un promedio de 7 años.

Hasta en el 50% de los casos se encuentra historia de infecciones o procesos inflamatorios en las semanas previas al inicio de las crisis.

Presentan múltiples tipos de crisis; por ejemplo en una serie de 47 pacientes, 20 tenían crisis tónico clónico generalizadas, 37 crisis focales simples, 15 crisis focales complejas y 27 crisis parcial continua (Síndrome de Kojewnikow).

Pueden presentar, en fases diferentes de evolución de la enfermedad, movimientos anormales y deterioro cognitivo.

Definición

Se han reportado casos de clínica fluctuante con periodos de agudización y periodos de estabilización a largo de varios años.

A largo plazo presentan secuelas motoras, afasia y retardo mental de grado variable.

Fases Clínicas

Fase prodrómica: presenta una baja frecuencia de crisis y en ocasiones se nota una leve hemiparesia. Dura en promedio 7 meses. Al parecer no hay cambios aún en las neuroimágenes en este estadio.

Fase aguda: hay un aumento abrupto de las crisis e inclusive hasta un 50– 60% de los pacientes desarrollan epilepsia parcial continua. En esta etapa casi todos desarrollan hemiplejía y en las imágenes se evidencia atrofia unilateral. Dura alrededor de 8 meses.

Fase crónica: el paciente cursa con una hemiparesia o hemiplejía estables, persiste con crisis las cuales suelen disminuir en frecuencia y severidad. En esta etapa es claro que el paciente presenta un déficit cognitivo que no mejora con el cambio en frecuencia de las crisis.

Neuroimágenes

En la fase prodrómica generalmente no se encuentran cambios significativos en la TC o en RM. A medida que progresa la enfermedad y cuando entra en fase aguda se evidencia un deterioro imagenológico con atrofia hemisférica unilateral de predominio frontotemporal. En imágenes de RM además se evidencia una señal anormal en T2 tanto en la sustancia blanca como en la corteza de los lóbulos frontal y temporal alrededor de la Cisura de Silvio. A medida que la lesión progresa se hace mayor la atrofia y compromete el hemisferio por completo.

Otro hallazgo muy llamativo descrito por Koehn y Zupanc en 1999 es que se presenta además una atrofia temprana del núcleo caudado del mismo lado de la lesión cortical, con una ampliación compensatoria del cuerno frontal unilateral. Ellos postulan que este puede ser el primer cambio en neuroimágenes en estos pacientes y que además puede estar acorde con la descripción de casos de Síndrome de Rasmussen que inician con movimientos coreicos unilaterales muy parecidos a los de la Corea de Sydenham.

EEG

El EEG muestra cambios progresivos con un trazado de fondo anormal con actividad de ondas lentas difusas y ondas deltas polimórficas asimétricas.

El trazado interictal puede presentar descargas paroxísticas de múltiples focos independientes localizadas en el lado del hemisferio afectado hasta en un 50% de los casos. Pero también pueden encontrarse descargas bilaterales asincrónicas.

* Residente III Año Neuropediatría Universidad Nacional

El trazado ictal muestra descargas multifocales asimétricas y asincrónicas, que en ocasiones pueden hacerse permanentes y hasta periódicas coincidentes con episodios clínicos de sacudidas mioclónicas continuas unilaterales.

Etiología

No hay claridad acerca de la causa real del síndrome y es probable que tenga múltiples causas con una manifestación clínica similar. Esto provoca muchas dificultades a la hora de decidir un tratamiento, su respuesta y el pronóstico a largo plazo.

En los estudios de patología de muestras de resecciones quirúrgicas o posmortem se han encontrado claros cambios inflamatorios con nódulos gliales e infiltrados perivasculares con plasmocitos, linfocitos y células microgliales. Estos hallazgos se localizan con mayor frecuencia en la región frontal posterior y temporal anterior unilaterales.

Se han postulado varias hipótesis para explicar su origen:

Hipótesis infecciosa: es la teoría clásica. Inicialmente el síndrome se conocía como Encefalitis de Rasmussen, se considera que un tipo de virus infecta de forma localizada el SNC provocando este cuadro progresivo. Se han reportado hallazgos de agentes como el CMV y el EBV sin que se haya podido hacer una asociación clara y consistente. La teoría ha perdido vigencia dadas las dificultades de encontrar un agente particular y el mismo hecho de que los cambios patológicos sean tan focales.

Hipótesis inmunoalérgica: es la teoría más aceptada hoy en día. Se cree que ante la exposición previa a agentes infecciosos (sobre todo virales) se crea una respuesta inmune cruzada contra estructuras proteicas específicas en el SNC lo que generaría lesiones localizadas y la aparición de crisis. Rogers en 1994 encontró la presencia de anticuerpos contra la porción R3 del receptor de glutamato en algunos de sus pacientes. Estos hallazgos han sido más consistentes pero no universales

Aún no es claro por qué el síndrome tiende a limitarse a un hemisferio, pero lo que sí se ha podido encontrar en casos más severos es que la lesión también puede comprometer el lado inicialmente sano. Este fenómeno ha hecho que se trate de forma más agresiva este cuadro para evitar secuelas más severas en el futuro.

Tratamiento

El tratamiento como se ha descrito previamente es muy variado con respuestas clínicas inconsistentes en muchos de los casos por lo que en realidad aún no hay un esquema claro ni estandarizado para su manejo. Se plantean las diferentes opciones terapéuticas descritas en el mundo:

Fármacos anticonvulsivantes: la respuesta a estos agentes es muy pobre para el control de crisis. En general se inicia con medicaciones para tratar crisis focales pero la respuesta es muy poca.

Corticoesteroides: se han usado varios esquemas: los que han mostrado mayor efectividad son aquellos que usan dosis altas y duran corto tiempo ya que se ha visto que hay una mejoría en los pacientes pero es temporal. A largo plazo la enfermedad continúa y los pacientes presentan mayor deterioro.

Inmunoglobulinas: es el tratamiento más aceptado hoy en día. Hay reportes de series de casos donde hay mayor éxito tanto en el control de la fase aguda y la progresión del cuadro. Su uso concomitante con corticosteroides no ha mostrado mayor beneficio.

Plasmaféresis: al igual que con los corticoides la respuesta es transitoria y la evolución no se detiene de forma permanente. Sus complicaciones son múltiples y en niños su realización es muy compleja.

Cirugía: ha sido el tratamiento más eficaz para este cuadro en muchos casos; pero requiere resecciones grandes e incluso hemisferectomías para lograr el éxito. Por supuesto las secuelas de este procedimiento limitan en muchos casos su realización pero se cree que los que tienen paresias faciales o hemiplejías establecidas son los pacientes que generalmente son candidatos para este tratamiento.

Otros: se han reportado casos de mejoría parcial con agentes antivirales, inmunosupresores, talidomida pero sin encontrarse estudios acerca de estos con mayor evidencia.

Pronóstico

En general el curso de la enfermedad dura varios años con una evolución en fases y al final una estabilización con la presencia de secuelas severas (hemiplejía, afasia, retardo mental).

La mayoría de los pacientes sobreviven pero la morbilidad y las secuelas se presentan en casi 100% de los casos a pesar de aplicarse un esquema de tratamiento, ya que generalmente este último se aplica más en la fase aguda que en la prodrómica.

Se han reportado pacientes quienes luego de la cirugía han recuperado algunas funciones al asumir-

las el hemisferio preservado. Esto se presentó en el caso de una niña con síndrome de Rasmussen con

afasia, que luego de la hemisferectomía recuperó el lenguaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. 2004. Epilepsies characterized by partial seizures in Aicardi's Epilepsy in Children Lippincott Williams & Wilkins 3a Edición 170 - 172
2. Maeda Y, Oguni H, Saitou Y, Mutoh A, Imai K, Osawa M, Fukuyama Y, Hori T, Yamane F, Kubo O, Ishii K, Ishiwata K. *Epilepsia* 44 (8), 1118 – 1121, 2003
3. McDonald D, Farrell MA, McMenamim J. Rasmussen's Syndrome associated with chronic brain stem encephalitis. *European Journal of Paediatric Neurology* 2001; 5: 203 – 206
4. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zdravkovic DS, Kravljanac RM, Djordjevic MS. Rasmussen syndrome and long term response to thalidomide. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 151 – 156
5. Freeman JM. Rasmussen's Syndrome: Progressive autoimmune multifocal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2005; 32: 295 – 299.
6. Loddenkemper T, Wyllie E, Lardizabal D, Stanford LD, Bingaman W. Late language transfer in patients with Rasmussen Encephalitis. *Epilepsia*, 44 (6), 870 – 871, 2003
7. DeToledo JC, Smith DB. Partially successful treatment of Rasmussen's encephalitis with zidovudine: symptomatic improvement followed by involvement of the contralateral hemisphere. *Epilepsia*, 35 (2), 352 – 355, 1994

24. SÍNDROME DE HEMICONVULSIÓN HEMIPLEJIA EPILEPSIA (HHE)

Nancy Carolina Ñungo*

Definición

Es un síndrome epiléptico de tipo focal sintomático según la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989. El primer caso fue descrito por Bravais en 1827 y posteriormente Gastaut en 1960 caracterizó el cuadro como se conoce hoy en día. Corresponde a un evento agudo, en pacientes previamente sanos que presentan asociado a un cuadro febril, un estatus epiléptico de hemiclónias y hemiplejia ipsilateral (Síndrome HH). Al tomar neuroimágenes se evidencia una hemiatrofia cerebral contralateral a la lesión clínica que es permanente. Meses o años después los pacientes desarrollan epilepsia de tipo focal secular conformando así el síndrome de HHE.

Epidemiología

- Generalmente se presenta en niños en los primeros 2 años de vida. El 60–85% de los casos ocurren entre los 5 meses y los 2 años. Muy pocos se presentan después de los 4 años.
- Ha disminuido la incidencia en países industrializados en los últimos 20 años por un mejor manejo de los cuadros febriles y de los estatus secundarios a este fenómeno. En países en desarrollo aún se describen algunos casos.
- No hay datos claros en el mundo de su incidencia o prevalencia. Generalmente en la literatura se describen reportes de casos pero no han sido objeto de revisiones estadísticas o epidemiológicas.

Fases Clínicas

- **1ª Fase:** el paciente ingresa con un cuadro febril generalmente de cualquier origen (incluida la neuroinfección) y un estatus epiléptico de hemiconvulsiones de 30 o más minutos de duración. En este momento se inicia manejo para estatus generalmente con necesidad de ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo porque las crisis son de difícil control por el tiempo de evolución.
- **2ª Fase:** en el examen clínico el paciente muestra una hemiparesia o hemiplejia flácida (ipsilateral a las crisis) que para diferenciarse de la *Parálisis de Todd* debe durar más de 7 días. Con el tiempo desaparece la flacidez para convertirse en espasticidad. Gastaut encontró que hasta en un 20% de los pacientes es transitoria y se recuperan totalmente entre 1 y 12 meses; en cambio para los pacientes descritos por Aicardi no hay una mejoría total sino que por el contrario persiste una leve espasticidad, con hiperreflexia y signos piramidales. En el resto de pacientes que persisten con alteración de la fuerza es más notoria en el miembro superior y la cara.
- **3ª Fase:** tres cuartas partes de los pacientes que se presentan con el síndrome de HH desarrollan epilepsia focal secundaria con el tiempo. El 85% lo hacen dentro de los 3 primeros años de inicio del cuadro pero se pueden llegar a presentar hasta 5–20 años después. Gastaut encontró que 66% de las crisis descritas en sus pacientes eran crisis focales complejas, 33% eran crisis focales simples, 20% eran crisis focales con generalización secundaria y 10% presentaban recurrencia del estatus epiléptico.

* Residente III Año Neuropediatría Universidad Nacional

Neuroimágenes

Las imágenes tomadas en el evento agudo por medio de TC generalmente no muestran cambios significativos, en algunos casos se observa edema del hemisferio comprometido. No hay cambios que sugieran eventos isquémicos, hemorrágicos o inflamatorio/infecciosos particulares.

Lo que recomiendan los diferentes estudios es la toma de resonancia magnética cerebral con especial énfasis en imágenes en T2 y de difusión; porque permiten ver los cambios radiológicos de forma temprana (tres días). Estos estudios muestran en la fase aguda hiperintensidad en la señal del hemisferio lesionado de forma difusa y compatible con edema cerebral.

En forma crónica (semanas o meses después), tanto las imágenes de TC como RM cerebral con imágenes en T1 y T2, muestran un proceso de atrofia generalizada del mismo hemisferio con compromiso tanto de la corteza como de la sustancia blanca. Estos cambios no corresponden a un territorio vascular específico, ni muestran cambios más focales en el mismo hemisferio. Las imágenes de difusión para esta época ya no muestran hiperintensidad en la señal.

EEG

El EEG en el cuadro agudo muestra cambios compatibles con estatus epiléptico focal que pueden o no acompañar a las crisis clínicas (es decir, puede incluso conformar un estatus eléctrico). Su zona de focalización más frecuente es el área temporal, pero pueden verse descargas multifocales. Con menor frecuencia se evidencian ondas lentas bilaterales asimétricas con episodios de estallido y atenuación.

De forma crónica los trazados parecen conservar su patrón de fondo pero claramente se pueden observar paroxismos epilépticos secuelares en el hemisferio lesionado que se corresponden con las crisis clínicas de los pacientes con el Síndrome HHE.

Otros estudios

Como vamos a ver más adelante ante una presentación de este tipo en el servicio de urgencias es necesario hacer un estudio completo al paciente para descartar lesiones agudas en el SNC que puedan estar provocando este cuadro y que requieran tratamiento inmediato o a largo plazo.

La mayoría de los artículos refieren la toma de cuadro hemático, química sanguínea completa, factor reuma-

toideo, anticuerpos antinucleares, lactato, amonio, homocisteinemia, LCR, estudios para virus, parásitos, hongos, cultivos en sangre, orina, proteína C y S, antitrombina III, dímero D (en general estudio de factores protrombóticos), estudio metabólico y angiorresonancia.

Etiología

No hay claridad sobre su etiología y el fenómeno fisiopatológico que provoca este particular síndrome. Según algunos autores se debe dividir el síndrome en 2 grupos (Roger):

- *Subgrupo sintomático*: este grupo corresponde a aquellos pacientes que presentan síndrome HHE secundario a eventos agudos como meningitis, efusiones subdurales, trauma, eventos tromboticos agudos (se han encontrado casos asociados a deficiencia de proteína S y mutaciones del Factor V), etc. En la serie de Roger, 33 de sus pacientes presentaban una misma causa fisiopatológica del estatus y de la hemiplejía secundaria a la etiología primaria.
- *Subgrupo idiopático o probablemente sintomático*: en este grupo se describen los pacientes con estatus febril asociados a cuadros infecciosos que no comprometen el SNC. Aparentemente tienen facilidad para presentar crisis de forma innata; ya sea por factores genéticos o por que presentan lesiones pre o perinatales que dejan pequeños focos que solo se manifiestan con la facilitación de la fiebre. En la serie de Roger 59 de sus pacientes correspondían a este grupo y las lesiones en el cerebro se correspondían probablemente a las secuelas del mismo estatus lo que los ubica dentro del grupo de las epilepsias secuelares.

Se ha tratado de relacionar este tipo de síndromes con la aparición de esclerosis mesial temporal secundaria y se han descrito algunos casos pero no hay datos sobre la incidencia real de esta patología como secuela asociada. Claro que fisiopatológicamente es posible dada la sensibilidad de esta región a lesionarse cuando se presentan crisis prolongadas.

Tratamiento

El tratamiento se debe realizar de acuerdo al momento de evolución del cuadro:

- *Preventivo*: es claro que es el más importante. Hoy en día es necesario enseñar a los padres el manejo adecuado de la fiebre y la rápida consulta a los servicios de urgencias ante su pobre control. Además

hay que educarlos para evidenciar cualquier cambio en el comportamiento del niño así como en la aparición de movimientos anormales (que con frecuencia ignoran o no saben interpretarlos según su gravedad). Si se logra prevenir que el paciente entre en estatus, si se diagnostican de forma temprana los cuadros de neuroinfección, trombosis o trauma y se inicia el tratamiento adecuado lo más pronto posible, probablemente la incidencia de este síndrome siga en descenso.

- *Estatus epiléptico*: si definitivamente el paciente ingresa en estatus hay que tratar de determinar si está asociado a fiebre o no. Se debe seguir el protocolo de estatus de cada institución que generalmente inicia con una benzodiazepina i.v. (preferiblemente clonazepam). Si el cuadro está asociado a fiebre se recomienda el uso de fenobarbital o valproato, de lo contrario se puede manejar fenobarbital o fenitoína.
- *Crónico*: no hay recomendaciones para el manejo crónico de estos pacientes en cuanto al uso de anticonvulsivos. La mayoría continúan tratamiento por 1–2 años con fármacos como ácido valproico y carbamazepina y según criterio del neuropediatra

se suspenden o no. Si reaparecen las crisis lo ideal es manejarlo con medicaciones para crisis focales.

- *Secuelas*: obviamente no hay que dejar de lado el manejo de la alteración motora que en la mayoría de los casos mejora ante un manejo rehabilitador y de terapias tempranas. Este debe iniciarse en la misma hospitalización y continuarse a largo plazo para evitar retracciones, mayor compromiso de la marcha o limitaciones en las habilidades motoras finas de forma definitiva, con implicación futura en autocuidado y desarrollo cognitivo.

Pronóstico

El pronóstico depende de su etiología, en los casos sintomáticos depende de lo temprano del tratamiento y una rehabilitación precoz. En los casos primarios o potencialmente sintomáticos se ha evidenciado una más rápida recuperación y menores secuelas.

En cuanto a las crisis, según Gastaut, hay un curso impredecible. Algunas son de fácil manejo pero la mayoría se convierten en refractarias y de muy difícil control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. 2004. Epilepsies characterized by partial seizures in Aicardi's Epilepsy in Children. Lippincott Williams & Wilkins 3a Ed; pp 167-168
2. Arrese-Gispert L, Gutierrez SLG, Garcia PJJ, Ruiz FML. Síndrome hemiconvulsión– hemiplejía: presentación de dos casos con los hallazgos de resonancia magnética cerebral en secuencias potenciadas en difusión. Rev Neurol 2005; 41 (6): 344 - 348
3. McDonald D, Farrell MA, McMenamim J. Rasmussen's Syndrome associated with chronic brain stem encephalitis. European Journal of Paediatric Neurology 2001; 5: 203–206
4. Marjanovic BD, Stojanov LM, Zdravkovic DS, Kravljanc RM, Djordjevic MS. Rasmussen syndrome and long term response to thalidomide. Pediatr Neurol 2003; 29: 151–156
5. Freeman JM. Rasmussen's Syndrome: Progressive autoimmune multifocal encephalopathy. Pediatr Neurol 2005; 32: 295–299.
6. Loddenkemper T, Wyllie E, Lardizabal D, Stanford LD, Bingaman W. Late language transfer in patients with Rasmussen Encephalitis. Epilepsia, 44 (6), 870 – 871, 2003
7. DeToledo JC, Smith DB. Partially successful treatment of Rasmussen's encephalitis with zidovudine: symptomatic improvement followed by involvement of the contralateral hemisphere. Epilepsia, 35 (2), 352 – 355, 1994
8. Lee C, Born M, Salomons G, Jakobs C, Woelfe J. Hemiconvulsion–Hemiplegia Epilepsy Syndrome as a presenting feature of L-2-hydroxyglutaric aciduria. J Child Neurol 2006; 21: 538-540
9. Mondal RK, Chakravorty D, Das S. Hemiconvulsion hemiplegia epilepsy syndrome and inherited protein S deficiency. Indian J Pediatr 2006; 73 (2): 157-159

25. ESTADO DEL MAL MIOCLÓNICO DE ENCEFALOPATÍAS NO PROGRESIVAS

Angélica M. Uscátegui D.*

Este infrecuente síndrome tiene relación con anomalías de origen genético como el síndrome de Angelman o la delección 4p- (Síndrome Wolf Hirschhorn) y se caracteriza por episodios de estatus epiléptico donde las crisis predominantes son mioclonías y se presentan de forma recurrente (1). El grupo de trabajo de la

ILAE (2001) lo ha clasificado en el grupo de síndromes en desarrollo. Algunos lo han llamado la variante mioclónica del Lennox Gastaut. Dada la rareza en la presentación de este síndrome, los estudios realizados corresponden a series de casos.

Estas series muestran mayor presencia en mujeres (relación hombre: mujer 1: 2), con una edad de aparición

* Neuropediatria LICCE

entre los dos a los 19 años; en el 15% de los casos se reportan antecedentes familiares de epilepsia.

Según la etiología de la encefalopatía no progresiva se clasifican en: (1)

1. Genética (47%) Aquí se encuentran niños con diagnóstico de síndrome de Angelman, Prader Willi y delección del brazo corto del cromosoma 4 (4p-).
2. Encefalopatía pre perinatal: 15.6% de los casos. Se confirmó con lesiones características en neuroimágenes.
3. Desconocida: corresponde al (37%) Con diversos hallazgos en neuroimágenes como trastornos de organización cortical, anomalías de formación cerebelosa y atrofia hipocámpal, a las que se les atribuyó etiología genética.

Estos pacientes presentan retardo psicomotor, que puede estar en su mayoría asociado a hipotonía o movimientos anormales, que orientan a un cuadro de parálisis cerebral atáxica vs. distónica. Evoluciona hacia el retardo mental con ausencia de lenguaje. Pueden presentar rasgos dismórficos, que se relacionan con su síndrome genético.

En el caso de los pacientes con síndrome de 4p-, estos pueden fallecer los primeros meses sin llegar a las manifestaciones convulsivas. Las crisis inician entre los 6 meses y el año de vida, de forma focal motora, pero rápidamente aparecen las mioclonías. Se ha planteado que estos pacientes tengan una deficiencia del receptor GABA A, pues es en el cromosoma 4 donde se codifican las subunidades $\alpha 2$ y $\alpha 3$ de este receptor. En los sobrevivientes hay retardo mental severo asociado a las crisis epilépticas (2).

El síndrome de Angelman se presenta secundario a alteraciones en el cromosoma 15, ya sea una delección o por mecanismos de disomía uniparental (imprinting). El 89% de quienes presentan esta alteración genética desarrollan epilepsia y de estos casi el 100% corresponde a quienes presentan como mecanismo de dicha alteración la delección (4). El 80% presentan estado de mal epiléptico y el 66% retardo mental. Nuevamente en este síndrome hay alteración del receptor de GABA A por mutación de la subunidad $\alpha 3$, codificada en el cromosoma 15 (4).

La edad promedio de inicio de crisis es de diez meses, aunque puede ser tan temprano como un día de vida; pueden presentarse ausencias, pero característicamente se presentan las mioclonías periorales, periorbitarias rítmicas. También pueden presentarse crisis focales motoras, ausencias mioclónicas, mioclonías masivas y crisis clínicas generalizadas, estas últimas generalmente asociadas a episodios

febriles. La aparición de las crisis es lenta y al inicio pueden pasar inadvertidas. Con el paso del tiempo las mioclonías progresan a otros grupos musculares, haciéndose asincrónicas y su correlación con el EEG es difícil de establecer. Además se confunden con los movimientos anormales.

Electroencefalograma

El trazado interictal se caracteriza por actividad lenta que se activa por los paroxismos que pueden reconocerse con relativa facilidad. La actividad de fondo consiste en ritmos delta theta monomorfos de amplitud variable con paroxismos de ondas delta rítmicas y puntas superpuestas y punta onda en regiones parieto-occipitales que se facilitan por la apertura ocular, pero que raramente aparecen.

El trazado ictal muestra breves brotes de puntas ondas lentas difusas acompañadas de mioclonías bilaterales y sincrónicas, que recuerda al EEG de las ausencias mioclónicas. La duración de estos brotes es variable y conforma el estado de mal epiléptico.

En sueño las puntas ondas lentas se hacen de mayor amplitud, sobreponiéndose a los husos de sueño y desaparecen las mioclonías. En sueño REM las descargas se localizan en regiones rolandicas de forma continua.

En un estudio realizado en el laboratorio de neurofisiología clínica de la Universidad de Sao Pablo (3) se planteó que estos patrones de EEG pueden ser utilizados en el diagnóstico del síndrome de Angelman, con una correlación del 96.2%, sin embargo estos mismos patrones de EEG pueden verse en otras entidades como síndrome de 4p- o de Retí (3, 4).

Los pacientes con síndrome de Angelman parecen presentar hiperexcitabilidad de la corteza occipital, lo que explica la activación del EEG por apertura y cierre ocular. Incluso se describen potenciales evocados visuales gigantes en pacientes con este síndrome y epilepsia (5). Algunos han correlacionado la severidad de las descargas subclínicas con el grado de retardo psicomotor, lo que justifica un tratamiento agresivo temprano, aunque aun no se ha confirmado dicha relación (6).

Desde el punto de vista electroclínico se consideran también tres grupos de pacientes: (1)

1. Niños con aparición de mioclonías y ausencias desde el año de vida, asociadas en EEG a brotes de actividad paroxística que alterna con actividad delta

theta discontinua de bajo voltaje. Son los que presentan las crisis con mayor duración en el tiempo, asociado a ataxia y alteraciones comportamentales marcadas y de difícil manejo farmacológico. Más común en los pacientes con síndromes de Angelman o 4p-.

2. Se caracterizan por episodios predominantemente inhibitorios (mioclonías negativas) y distonía fragmentaria. En el EEG hay PO lenta continua que acompaña a los fenómenos inhibitorios descritos. Son resistentes a la mayoría de los tratamientos, incluso benzodiazepinas i.v. y están más relacionados con la presencia de malformaciones corticales.
3. Niños con inicio más discreto, con crisis focales motoras o ausencias mioclónicas. El EEG muestra

paroxismos de punta onda generalizadas asociados a mioclonías faciales. Con la progresión de la enfermedad, aparece deterioro motor, temblor de intención y signos piramidales con deterioro cognitivo progresivo. Se relaciona este deterioro con atrofia discreta cerebelosa y córtico subcortical. También es resistente al tratamiento anticonvulsivo.

Tratamiento

Se ha utilizado ácido valproico y etosuximida con relativa efectividad. En este síndrome no parece tener mayor efectividad el uso de benzodiazepinas. Se describe que el primer grupo de la clasificación electroclínica es resistente al uso de ACTH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dalla B B, Fontana E; Danra F. Etat de Mal Myoclinique Dans les Encephalopathies Non-progressives. En: Les Syndromes Epileptiques de l'enfant et de l'adolescent, 4 ed. J Roger, M Bureau, Ch Dravet, P Genton, C.A. Tassinari and P Woff editores. John Libbey Eurotext, Montrouge; 2005. pp 149-158.
2. Sgr6 V, Riva E, Canevini MP, Colamaria V, Rottoli A, Minotti L, Ganger R, Dalla BB. 4P- Syndrome: A Chromosomal Disorder Associated with a Particular EEG Pattern. *Epilepsia*, 1995; 36(12): 1206-1214.
3. Valente K, Andrade J, Grossmann R, Kok F, Fridman C, Koiffmann C, Marques-Dias M.J. Angelman Syndrome: Difficulties in EEG Pattern Recognition and Possible Misinterpretations. *Epilepsia*, 2003; 44 (8): 1051-1063.
4. Valente K, Fridman C, Varela M, Koiffmann C, Andrade J, Grossmann R, Kok F, Marques-Dias MJ. Angelman Syndrome: Uniparental Paternal Disomy15 Determines Mild Epilepsy, but has no Influence on EEG Patterns. *Epilepsy Research*, 2005; 67: 163-168.
5. Yamanouchi H, Imataka G, Nakagawa E, Nitta A, Suzuki N, Hirano J, Suzumura H, Watanabe H, Arisaka O, Eguchi M. An Analysis of Epilepsy with Chromosomal Abnormalities. *Brain & Development*, 2005; 27: 370-377.
6. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ogino T, Ohmori I, Ogawa K, Oka E. Relationship Between Severity of Epilepsy and Developmental Outcome in Angelman Syndrome. *Brain & Development*, 2005; 27:95-100

26. EPILEPSIAS MIOCLÓNICAS PROGRESIVAS

Andrés Naranjo F*

Lipofuscinosis Ceroide

Las lipofuscinosis ceroides son un grupo de enfermedades pediátricas neurodegenerativas hereditarias consideradas el trastorno degenerativo neuronal más frecuente de los niños y se caracterizan por el acúmulo de lipofuscina, que es un pigmento lipídico autofluorescente que se deposita en las neuronas y en varios tejidos. El pigmento también se llama lipofuscina, por lo que a estas enfermedades se denominan lipofuscinosis neuronales o lipofuscinosis neuronales del ceroide.

Los daños fisiopatológicos se manifiestan por defectos en la apoptosis, el crecimiento y el ciclo celular, alteración del metabolismo de esfingolípidos y proteínas que llevan a la muerte neuronal masiva en todo el cerebro.

* Residente IV Neuropediatría

Estas enfermedades se manifiestan por ceguera, regresión en el neurodesarrollo con alteración motora y cognitiva, asociadas con crisis epilépticas y muerte temprana; se heredan como un rasgo autosómico recesivo aunque existen algunas formas de herencia autosómica dominante de inicio tardío.

Se observan en algunos grupos étnicos específicos. La forma infantil predomina en Finlandia donde hay una incidencia, aproximada, de 1/13.000 nacidos vivos. En Norteamérica la incidencia se estima entre 1/20.000 a 1/25.000 nacidos vivos.

De las nueve variantes solo se han identificado 6 desde el punto de vista genético, con mutaciones en distintos genes que son CLN1, CLN2, CLN3, CLN5, CLN6 YCLN8

Enfermedad de Santuavori-Haltia-Hagberg, lipofuscinosis ceroide neuronal tipo I

Las primeras manifestaciones de la enfermedad comienzan entre los 8 y los 18 meses de edad, con la pérdida de las habilidades previamente adquiridas y retroceso en el desarrollo psicomotor. Aparecen hipotonía, ataxia y alteraciones de la visión, debidas a la reducción de los vasos retinianos que provoca una palidez difusa de la retina. Posteriormente, entre el año y medio y los dos años de edad comienzan las crisis mioclónicas y espasticidad en las extremidades; los pacientes fallecen alrededor de los 10 años de edad. El diagnóstico clínico se sospecha por la edad de inicio, el compromiso visual, las convulsiones y la regresión de las funciones psicomotoras.

El electroencefalograma en las fases iniciales es desorganizado y lento; luego de 1 a 2 años se aplanan rápidamente y alrededor de los 4 años se vuelve isoeléctrico. A los 3 años los potenciales evocados visuales y el electrorretinograma están gravemente alterados.

Los estudios de neuroimágenes revelan atrofia cerebral y cerebelosa; en el segundo año de vida puede apreciarse lesión del tálamo y áreas hiperintensas periventriculares.

El examen que se hace con microscopía electrónica, del material obtenido mediante biopsia, muestra inclusiones típicas de carácter finamente granular. Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo; se ha identificado la mutación responsable en el gen CLN-1 que codifica la enzima palmitoil proteín tioesterasa 1 que. El gen CLN-1 se localiza en el brazo corto del cromosoma 1 (1p32).

La proteína CLN1 es la glicoproteína PPT1, que remueve los ácidos grasos de cadena larga de la cisteína y modifica las proteínas, eliminando los grupos palmitato de los ácidos grasos de las proteínas S-acetiladas. Su deficiencia, causa su acumulación así como de los tioésteres.

Enfermedad de Jansky-Bielschowski, lipofuscinosis ceroideneuronal tipo II

El CLN2 es una proteína tripeptidil peptidasa 1, TPP1, que es una enzima lisosomal, la peptidasa carboxílico de serina, que remueve los grupos tripéptidos de los oligopéptidos.

Se caracteriza por mioclonías masivas, crisis atónicas y astáticas, de inicio entre los 2 y los 4 años de edad.

El EEG tiene ritmos de fondo lentos, puntas multifocales, con respuesta fotoparoxística a baja frecuencia de estimulación.

Enfermedad de Spielmeyer-Vogt-Sjogren, lipofuscinosis ceroideneuronal tipo III o enfermedad de Batten

Se inicia entre los 6 y los 8 años, con disminución de la agudeza visual, detención del desarrollo psicomotor, signos cerebelosos y extrapiramidales y posteriormente aparición de crisis tónico clónicas generalizadas y por último se desencadenan mioclonías segmentarias y masivas, con EEG que muestra brotes de ondas lentas con punta onda lenta.

Fisiopatología

CLN 3 codifica una proteína ligadora de membrana que se mueve entre el aparato de Golgi y la membrana, a través de la vía de los endosomas Rab4 y Rab11. Las células deficientes en CLN3 presentan muerte y autofagias por la vía de la apoptosis mediada por caspasas. Se ha sugerido que es un transportador de la galactosil ceramida. La deficiencia de dicha enzima causa acumulación de ceramida y esfingomielina.

Enfermedad de Kufs o lipofuscinosis ceroide neuronal tipo IV

Es una enfermedad de depósito progresivo relativamente lenta, con crisis generalizadas intratables; es extremadamente fotosensible. El fondo de ojo es normal. El gen responsable aun no se ha determinado.

Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo V

La forma de inicio infantil tardía o variante finlandesa es la tipo V. Con una región homocigota común en el cromosoma 13q21-q22 y codifica la proteína CLN5 que es una glicoproteína de membrana.

Se caracteriza por torpeza motora e hipotonía de inicio entre los 4.5 y 6 años y la epilepsia se desarrolla entre los 7 y 8 años de edad, con crisis generalizadas y crisis parciales complejas.

Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo VI

Forma de inicio juvenil temprano, con una región homocigota común en el cromosoma 15q21-23, que configura el gen CLN 6 que codifica una proteína ligadora de membrana localizada en el retículo endoplásmico. Esta entidad se ha descrito en poblaciones de Portugal y Costa Rica y se manifiesta entre los 3 y 7 años.

Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo VII

Es la forma de inicio infantil tardía, de variante turca.

Epilepsia nórdica, Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo VIII o epilepsia progresiva con retardo mental

Es una epilepsia con retardo mental, autosómica recesiva. Solo se ha descrito en una pequeña población rural en Finlandia donde se identificaron 26 pacientes, caracterizada por crisis generalizadas tónico-clónicas, que inician entre los 5 y 10 años de edad, con retardo mental progresivo.

El gen se encuentra en el cromosoma 8p23 y codifica para la CLN 8 una proteína ligadora de membrana, que se localiza entre el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico y es una proteína que actúa con la dihidroceramida sintetasa

Lipofuscinosis ceroide neuronal tipo IX

Una nueva variante de CLN9 es similar a la lipofuscinosis de inicio juvenil, pero el gen de esta entidad aún no se ha logrado identificar. Los fibroblastos de estos pacientes crecen a unas ratas aceleradas con incremento de la apoptosis y niveles bajos de ceramida y esfingomielina.

Se cree que la CLN9 es un activado de la dihidroceramida sintetasa, que cataliza la conversión a dihidroceramida, precursor de la ceramida.

Enfermedad de Unverricht-Lundborg

Es una epilepsia autosómica recesiva que inicia entre los 6 y 18 años de edad que se denomina enfermedad de *Unverricht-Lundborg forma báltica o mioclonus báltico*.

Es la forma más común de epilepsias mioclónicas progresivas, se presenta en Estados Unidos, Canadá y el norte de Europa. Tiene una incidencia de 1 por 20 nacidos vivos.

Se caracteriza por un inicio entre los 6 y 15 años con mioclonias progresivas que son reflejas a los estímulos sensitivos como golpear un tendón, mover previamente una extremidad o por estímulos auditivos o luminosos. También se pueden presentar crisis generalizadas tónico-clónicas o clónicas, con pérdida prolongada de conciencia, ausencias atípicas, crisis

psicomotoras o focales motoras. Las crisis epilépticas son más frecuentes 3 a 7 años después de inicio de la enfermedad.

En reportes de patología se ha documentado pérdida de células de Purkinje

En el EEG hay desorganización de ritmos con pérdida del ritmo alfa y ondas lentas de 3 a 4 Hz mezcladas a veces con ondas lentas de 4 a 6 Hz. sincrónicas y bilaterales. Pueden aparecer puntas o complejos polipunta-onda de alto voltaje. Hay sensibilidad excesiva a la estimulación fótica.

Otras manifestaciones clínicas de esta entidad son ataxia cerebelosa progresiva, incoordinación, temblor de intención y disartria.

Usualmente la incapacidad ocurre a los 5 años de iniciado el cuadro, y el deterioro mental se presenta tardíamente.

El gen de esta entidad ha sido identificado en el cromosoma 21q22.3, con un patrón autosómico recesivo.

Estudios recientes proponen que una mutación que produce una expansión de de las repeticiones dodecaméricas polimorfas con más de 30 repeticiones, de la región promotora en el gen que codifica cistatina B, un inhibidor de la cistein proteasa de la familia de la papaína, e inhibidor de la catepsina lisosomal es la enzima responsable de las alteraciones primarias de la enfermedad de Unverricht-Lundborg

El diagnóstico diferencial se hace mediante biopsia de piel, que muestra cambios vesiculares en las glándulas sudoríparas y otros tejidos.

Enfermedad de cuerpos de Lafora

La epilepsia mioclónica progresiva de Lafora, es un trastorno autosómico recesivo, caracterizada por demencia rápidamente progresiva, crisis epilépticas y mioclonus severo por lo que esta enfermedad es conocida también como epilepsia mioclónica progresiva.

Descrita por primera vez en el año 1911 por Gonzalo Rodríguez Lafora, no presenta predilección por ningún género; la mayor parte de los casos descritos provienen de uniones entre consanguíneos.

Se estima que en todo el mundo pueden estar afectadas unas doscientas personas. Resulta especialmente frecuente en los países mediterráneos, el sur de Europa, Oriente Medio, el norte del África y el sur de India, existen también algunos casos aislados en Canadá, Australia, Suecia, EEUU, Costa Rica y Bolivia. Los primeros signos clínicos aparecen generalmente en la pubertad y la adolescencia (entre los 10 y 18 años) y se manifiestan generalmente como crisis epilépticas generalizadas y en el 80% de los casos crisis mioclónicas, clónicas o tónico clónicas; también se presentan crisis focales con síntomas visuales en el 50% de los casos, que suelen describirse como visión de luces o de estrellas. Poco después aparecen las mioclonías (sacudidas involuntarias de los brazos y piernas).

En pocos meses progresa y aparecen las crisis mioclónicas de predominio nocturno, que llegan a ser multifocales e incluso generalizadas, pero sin pérdida de conciencia. Progresivamente desarrollan demencia, con signos de deterioro neurológico, ataxia, alteración de los músculos y de los nervios y ceguera neurosensorial.

Su evolución está marcada por degeneración progresiva del sistema nervioso con deterioro de las funciones cerebrales, que lleva al paciente a un estado de dependencia total. El enfermo se vuelve incapaz de moverse, de hablar, de alimentarse, llegando a un estado vegetativo terminal. Los enfermos fallecen alrededor de diez años después de la aparición de los primeros signos neurológicos.

El diagnóstico se realiza basándose en los hallazgos clínicos y se confirma mediante la práctica de biopsia de piel y el estudio genético. La biopsia muestra cuerpos de inclusión intracelulares de poliglucosanos, sustancia parecida al glucógeno y positiva a la tinción con ácido de Schiff, típicos de la enfermedad y conocidos como cuerpos de Lafora, que pueden encontrarse también en cerebro, retina, hígado, músculo esquelético y cardíaco.

El material encontrado en dichos cuerpos parecen ser bioquímica y ultraestructuralmente similares al polisacárido que se acumula en la deficiencia enzimática de la glicogenólisis tipo IV; lo que sugiere un desorden en el metabolismo de los carbohidratos y en el almacenamiento de poliglucosanos. Los estudios actuales postulan que puede tratarse de un trastorno del metabolismo de las glicoproteínas, siendo una mutación de la enzima alfa-L-fucosidasa 2, la estructura candidata a ser mutada en su gen.

El EEG muestra desde su inicio un ritmo de fondo lento y desorganizado con polipuntas generalizadas, puntaondas de 3-5 Hz o polipunta-onda ocasionalmente asociada a las mioclonías con anomalías multifocales particularmente posteriores, con fotosensibilidad y deterioro de los ritmos de fondo.

Se hereda como un rasgo genético autosómico recesivo, es decir que dos copias del gen responsable deben de estar presentes para que la enfermedad aparezca. Cuando los dos padres son portadores del gen, la probabilidad de que cada uno de sus hijos desarrolle la enfermedad es del 25%, aunque se han dado casos de familias con todos sus hijos afectados.

Se han relacionado múltiples defectos genéticos con la presencia de la enfermedad. Uno de estos defectos genéticos se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 6 (6q23-25); se ha identificado otra mutación en el gen EPM2A, que se localiza en (6q24) y que está presente en cerca del 80% de las familias afectadas y codifica la proteína tirosina fosfatasa llamada laforina, que es un grupo heterogéneo de enzimas que regulan el metabolismo de los carbohidratos y pertenece a la familia de las llamadas fosfatasas. Se ha documentado un tercer locus asociado la enfermedad de Lafora en el cromosoma 6q25, lo que indica la heterogeneidad genética de la entidad.

Enfermedad de Gaucher

Es un continuo de fenotipos que se clasifican en tres tipos; tienen un patrón de herencia autosómico recesiva que se caracteriza por deficiencia de B-glucocerebrosidasa y se manifiesta en la infancia o adultez temprana, con mal pronóstico a los 10 años del diagnóstico.

Puede diagnosticarse por cultivos de linfocitos y fibroblastos de biopsia de médula ósea, realizando mediciones de B-glucocerebrosidasa y células nerviosas de biopsia rectal.

Únicamente el tipo 3 o forma juvenil de enfermedad de Gaucher se asocia con epilepsia mioclónica progresiva. Cursa con mioclonías severas y crisis epilépticas parciales o generalizadas, movimientos anormales sacádicos horizontales, parálisis supranuclear, apraxia ocular, hipotonía axial con hipertonia apendicular, que puede progresar a paraparesia espástica asociada a signos cerebelosos, con ataxia, y disartria además de hepato-esplenomegalia y demencia.

El EEG muestra deterioro progresivo de los ritmos de fondo, anomalías paroxísticas difusas, con polipuntas rápidas de predominio posterior y respuesta fotomioclónica anormal, con un enlentecimiento de ritmos de fondo.

Los potenciales evocados somatosensoriales muestran aumento de las amplitudes de las ondas.

Se encuentra ligada al cromosoma 1q21-q31

Se ha realizado terapia de reemplazo enzimático con imiglucerasa a una dosis de 100 u/k por mes, con resultados no conclusivos; además existe controversia sobre el trasplante de células hematopoyéticas.

Sialidosis tipo I

Síndrome de mioclonías con mancha rojo-cereza o síndrome de Guazzi

Se caracteriza por epilepsia mioclónica progresiva de inicio entre los 8 y 15 años, asociada con las características alteraciones en el fondo del ojo, con manchas rojo cereza y dolor urente en manos y pies, mioclonus, fotosensibilidad y ambliopía.

Es un trastorno lisosomal, con excreción de oligosacáridos sialidos en orina por deficiencia de sialidasa, una proteína que protege a la neuraminidasa y a B-galactosidasa contra la degradación intralisosomal.

El EEG revela actividad rápida de bajo voltaje y el EMG confirma actividad muscular con descargas de 10-20 Hz compatibles con mioclonías.

El diagnóstico se hace por niveles de neuroaminidasa y actividad en cultivos de linfocitos, fibroblastos y células amnióticas (diagnóstico prenatal). El gen responsable de esta entidad ha sido localizado en el cromosoma 10q23.

Encefalomiopatía mitocondrial con fibras musculares rojas rotas (MERRF)

La encefalopatía MERRF es una mitocondriopatía que forma parte de un grupo de enfermedades llamadas encefalopatías mitocondriales que son un grupo heterogéneo de desórdenes que afectan diferentes órganos y que en la actualidad se incluyen en las llamadas enfermedades de la oxidación mitocondrial.

El síndrome MERRF se caracteriza por epilepsia mioclónica, mioclonías subcorticales, oftamoplejía externa progresiva con retinopatía pigmentaria, ataxia, sordera progresiva, miopatía proximal y calcificación de los ganglios basales.

Durante la primera y la segunda década del curso de la enfermedad los pacientes presentan epilepsia mioclónica y ataxia, que se asocia a disartria, nistagmus y atrofia óptica. También se presentan alteraciones de la sensibilidad profunda y pies cavos y el cuadro termina en un deterioro intelectual lentamente progresivo.

Los hallazgos paraclínicos, incluyen hiperlactatemia, presencia de fibras rojas rotas en la biopsia muscular, con pérdida y degeneración de neuronas en el núcleo dentado y en el núcleo olivar inferior, con pérdida de las células de Purkinje y de neuronas del núcleo rojo. La vía de transmisión es materna (dado que el ADN mitocondrial es de herencia materna) y el gen responsable está relacionado con una mutación puntual de adenina a guanina del tRNA mitocondrial del DNA. La mutación más frecuente se sitúa en la posición A 8344G (RNA t Lys -mRNA) y A3243G. (RNA leu -mRNA) El porcentaje de mutación se correlaciona con la severidad clínica siendo esto más evidente en el compromiso de músculo que en el de sangre.

El EEG interictal muestra actividad de fondo de lenta de 5 a 7 Hz en el 85% de los casos y brotes de punta-onda, polipunta-onda o descargas de onda lenta o de ondas agudas de 2 a 5 Hz.

La TAC y la RMC evidencian atrofia cortical difusa, hipodensidad de la sustancia blanca, calcificaciones de ganglios basales o hipodensidad multifocal.

Todos los casos estudiados presentan potenciales visuales evocados gigantes

Síndrome de Ramsay Hunt

La disinerxia cerebelar con mioclonías o síndrome de Ramsay Hunt, aparece entre los 6 y 20 años, con una media de 11 años, con mioclonías y crisis tónico clónicas generalizadas, también presenta mioclonus de intención y de acción, de difícil control. Otras características del cuadro corresponden al compromiso cerebeloso.

El EEG mantiene los ritmos de fondo con anomalías paroxísticas generalizadas de puntas, puntas-ondas lentas y polipuntas ondas, con fotosensibilidad. Durante el sueño REM aparecen polipuntas rápidas en regiones de vértex.

Las crisis suelen ser refractarias al tratamiento antiepiléptico, no obstante el fármaco que mejor actúa en estos casos es el ácido valproico. El clonazepam y la lamotrigina pueden brindar resultados parciales y la fenitoína y la gabapentina pueden agravar el cuadro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rimoin D, Emery, Rimoin Principles and practice of medical genetics, 4 ed. 2002; vol 3: pp 3057.
2. Wyllie E. The treatment of epilepsy, Principles and Practice 3 ed 2001
3. Magaúda A. Unverricht-Lundborg disease, a condition with self-limited progression: long-term follow-up of 20. *Epilepsia*, 2006; 47(5):860-6.
4. Swaiman K. Pediatric Neurology; Principles and Practice, 4 ed. 2006 Vol 2
5. Volpe J, Neurología del recién nacido, 4 ed. 2003
6. Niedermeyer E. Electroencephalography, Basic principles, clinical applications and related Fields. 5 ed. 2005
7. Medina-Malo C Epilepsia aspectos clínicos y psicosociales. Bogotá. Médica Panamericana. 2004
8. Goker A. Gaucher disease phenotype, *The Journal of Pediatrics*, 2004; 145(6): 860–861.
9. Ashok VA. MERRF/PEO overlap syndrome associated with the mitochondria1 DNA 3243 mutation. *Neurology*, 1996; 46(5): 1334–1336.
10. Dixie A. Neuronal Ceroid Lipofuscinosis: A Common Pathway?, *Pediatric research*, Vol. 61, No. 2, 2007

27. DESÓRDENES EPILÉPTICOS

Víctor Manuel Roza Hernández*

Dentro del grupo los desórdenes convulsivos encontramos una serie de crisis que hacen parte del curso de enfermedades sistémicas, con manifestación en el sistema nervioso central, relacionadas con lesiones hemisféricas locales que pueden llegar a ser autolimitadas por el curso mismo de las nosologías o crisis generalizadas que, según el criterio de estabilización de la condición de base, se autolimitan en el tiempo según se logre una intervención médica que reconstituya la homeostasis cortical(1).

Con esta propuesta de etiologías se pretende hablar de una variedad de crisis en las que hay un factor irritativo cortical temporal que puede ser agudo o crónico y no de epilepsias sintomáticas, aunque pueden en un futuro dejar lesiones que lleven a síndromes epilépticos sintomáticos. En este caso el tratamiento se enfoca a la enfermedad de base.

Con este preámbulo podemos decir entonces que: los desórdenes epilépticos pueden ser agudos o crónicos; focales o generalizados; progresivos o no progresivos.

Ahora bien estas patologías que pueden expresarse en el sistema nervioso central (SNC) como crisis, también pueden hacerlo con cuadros de alteración de la conciencia secundarios a la entidad misma, que pueden llevar a encefalopatías.

Según la etiología se pueden clasificar en: Metabólicas, Endocrinológicas, Degenerativas, Inmunológicas, Congénitas, Infecciosas, Nutricionales, Ambientales, Síquicas, Tóxicos, Vasculares, Iatrogénicas, TumORAles, Traumáticas (2).

Metabólicas

Son comunes en los recién nacidos y lactantes por su susceptibilidad a las alteraciones hidroelectrolíticas y

de metabolitos; aunque también se presentan en personas de mayor edad que cursen con una enfermedad que favorezca la presencia de estas alteraciones. Dentro de este grupo se encuentran los errores innatos del metabolismo, las alteraciones hidroelectrolíticas, las alteraciones de la glucosa y las enfermedades hepáticas o renales.

En los recién nacidos y lactantes podemos enfrentarnos con los errores innatos del metabolismo que pueden producir crisis focales asociadas a retraso del desarrollo psicomotor o crisis generalizadas. Su inicio puede ser precoz o tardío. La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce, la fenilcetonuria, la galactosemia, la hiperglicinemia y otros trastornos importantes que pueden manifestarse con crisis precoces; mientras que los trastornos degenerativos heredados, progresivos, que se caracterizan por anomalías de depósito (como la gangliosidosis GM1 y GM2 y la lipofuscinosis ceroides neuronal) aparecen en un momento posterior a la lactancia o a comienzos del periodo infantil. En aquellos trastornos en los que predominan las anomalías de la sustancia gris, las convulsiones son tempranas y predominan las mioclonías. Las crisis son menos llamativas en las leucodistrofias donde predomina la espasticidad con paresias progresivas. Todos estos errores innatos del metabolismo producen fundamentalmente crisis focales o multifocales (1, 2).

Otros trastornos metabólicos como la hipoglucemia tienen causas subyacentes como las glucogénesis, la hipoglucemia hidropática, los insulinomas, los nesidoblastomas, la intolerancia a la fructosa, la sensibilidad a la leucina, la hipoglicemia cetósica, y la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce(1,2).

Alteraciones de la concentración de sodio como en el caso de la hiponatremia dilucional por intoxicación acuo-

* Residente IV de Neuropediatria. Universidad Nacional

sa pueden deberse a una ingesta excesiva de agua, ya sea por dilución incorrecta del biberón, por secreción inadecuada de hormona antidiurética como consecuencia de alguna anomalía intracraneal, o por una reposición intravenosa demasiado agresiva y rápida tras la deshidratación por síndrome adrenogenital. Condiciones estas para las que la depleción salina que no recibe el tratamiento adecuado puede ser letal (1,2).

La deshidratación hipertónica y la diabetes insípida, ya sea originalmente hipofisaria o nefrótica, pueden dar lugar a hipernatremia. En contadas ocasiones se han encontrado hipernatremias por una ingesta salina masiva como consecuencia de una preparación incorrecta del biberón. La contracción encefálica general y la consiguiente tensión de los vasos corticales y la trombosis venosa pueden ocasionar secuelas neurológicas permanentes. Las crisis focales pueden deberse tanto a hiponatremia como a hipernatremia (1).

En ocasiones las crisis neonatales son debidas a hipocalcemia, siendo su incidencia máxima hacia el tercer día de vida. A menudo las crisis son multifocales y habitualmente no se acompañan de ninguna alteración de la conciencia. Aunque la tetania neonatal primaria es la causa más frecuente de hipocalcemia, existen otras causas como la encefalopatía hipóxico-isquémica, los traumatismos de parto, la diabetes gestacional, las transfusiones, la ventilación con presión positiva intermitente, la reparación de fistulas traqueoesofágicas, las anomalías de la absorción del magnesio, el hipoparatiroidismo, la esteatorrea materna y los trastornos renales. Además de las convulsiones se pueden observar con frecuencia otras manifestaciones como aumento del tono extensor y mioclonias, tanto en reposo como en movimiento. La hipocalcemia neonatal se asocia a hipomagnesemia en más de la mitad de los lactantes afectados. En los niños mayores la hipocalcemia puede ser consecuencia de un hipoparatiroidismo primario. La tomografía puede mostrar calcificaciones en los ganglios basales(2).

Endocrinológicas

Muchos de los desordenes metabólicos tienen su origen en un trastorno endocrinológico; es así como el hipoparatiroidismo, el hiperparatiroidismo, hipotiroidismo, hipertiroidismo, secreción inapropiada de hormona antidiurética, alteración del metabolismo de los carbohidratos (diabetes mellitus e hipoglicemia) terminan siendo generadores de crisis(1, 2).

Degenerativas

Dentro de estas enfermedades encontramos enfermedades de sustancia blanca y de sustancia gris siendo

estas últimas las que van a cursar con crisis de variado tipo dependiendo de la región cortical comprometida asociadas con deterioro intelectual y ceguera. Y detrás de cada una de ellas encontraremos un trastorno metabólico o bioquímico específico(3).

Inmunológicas

Las entidades representativas de este grupo son el Lupus eritematoso sistémico y el síndrome de Rasmussen; el primero es un trastorno inflamatorio del tejido conectivo por medio de autoanticuerpos, de predominio en mujeres y de etiología hoy en día poco clara. Las crisis que se presentan con esta entidad son de tipo focal o multifocal, tras la afección de vasos de pequeño calibre responsables de la supresión sanguínea cortical con la consiguiente facilitación de convulsiones ante el aturdimiento de la sustancia gris(1).

En ocasiones son los FAE los que generan la aparición de pseudolupus, es el caso de fenitoína, fenobarbital, etosuximida, primidona, carbamazepina y ácido valproico, que lógicamente desaparece con la suspensión de estos medicamentos(2).

Congénitas y perinatales

Las cromosomopatías pueden causar malformaciones y también se ha confirmado que las infecciones intrauterinas, en especial la enfermedad citomegálica, la toxoplasmosis, la rubeola y la sífilis pueden provocar anomalías en el desarrollo cortical encefálico(6).

La exposición materna a las radiaciones, el consumo de sustancias teratógenas pueden causar igualmente importantes malformaciones cerebrales. Además de otras manifestaciones, todas ellas pueden generar crisis focales o multifocales. Los espasmos mioclónicos pueden deberse a veces a infecciones intrauterinas. La esclerosis tuberosa puede causar manifestaciones durante los primeros meses de vida y acompañarse de crisis focales o de crisis mioclónicas (1,2).

Infecciosas

Con frecuencia, las convulsiones son el primer indicio de meningitis bacteriana en lactantes y niños, siendo los mecanismos de producción la trombosis de vasos corticales o la trombosis de los senos venosos, la lesión primaria del tejido cerebral, la cerebritis y posterior formación de abscesos y los derrames subdurales. La hidrocefalia con convulsiones puede deberse a epidemio, ventriculitis o afección meníngea con la consiguiente alteración de la absorción del líquido cefalorraquídeo (LCR).

Las encefalitis virales pueden producir crisis focales y multifocales por invasión directa del virus al cuerpo neuronal. Encefalitis como las del herpes virus y la del virus de Epstein-Barr tienen predilección por el lóbulo temporal y pueden acarrear consecuencias como epilepsias de difícil control y déficit cognitivo. La rubeola puede producir encefalitis esclerosante subaguda. Este trastorno suele ser precedido de crisis mioclónicas, crisis focales o multifocales. La vacunación contra el tétanos, difteria y tosferina (DPT) pueden provocar crisis focales o generalizadas. Generalmente se considera que estas crisis son inducidas por la fiebre.

Las infecciones parasitarias pueden dar lugar a crisis focales. En particular la cisticercosis se acompaña de quistes corticales circunscritos y en ocasiones provocan el bloqueo del flujo del LCR. La equinococosis es otra parasitosis que da lugar a lesiones encefálicas focales. La tuberculosis con formación de tuberculomas encefálicos sigue siendo frecuente en nuestras latitudes y debe siempre considerársele al igual que las micosis; pues pueden comportarse como cuadros de encefalopatías larvadas dentro de su evolución (1,2).

Nutricionales

La desnutrición durante los periodos de desarrollo es causa significativa de daño neurológico. Puede existir como condición previa a la enfermedad y por lo tanto ser un factor predisponente o puede presentarse como parte del cuadro clínico. Afecta al SNC causando lesiones de forma aislada o extensa y se ven principalmente relacionadas con los síndromes carenciales vitamínicos (1,2).

Ambientales

Son los factores socioculturales y económicos los que en último término van a determinar las posibilidades de la pronta y no fortuita recuperación de los niños afectados por situaciones como la desnutrición, las intoxicaciones y los traumas. La red de apoyo que organiza la sociedad junto con una familia conciente de la condición de su hijo va a evitar la recurrencia de este tipo de procesos que pueden llegar a cursar con convulsiones(1,2).

Psíquicas

Otro grupo de pacientes puede cursar con trastornos emocionales, con un sustrato de retardo mental o de trastornos comportamentales que los hace vulnerables para manifestar fenómenos motores paroxísticos

muy bruscos y simétricos llamados pseudocrisis; en ocasiones son difíciles de diagnosticar y se hace necesario el apoyo en exámenes como la telemetría para su confirmación e intervención (1).

Tóxicos

Existe un grupo de sustancias que por su naturaleza pueden alterar la normalidad de la membrana neuronal que de no controlarse llevan al daño definitivo de la corteza por destrucción axonal y dendrítica (1, 2).

Estos son: plomo, arsénico, monóxido de carbono, hidrocarburos, psicoactivos, alcohol y fármacos como los antiarrítmicos, antibióticos, anticolinérgicos, anti-epilépticos, antidepresivos, antihistamínicos, antineoplásicos, antipsicóticos, ansiolíticos, beta agonistas, betabloqueadores, ketamina, levotiroxina y litio(1, 2).

Vasculares

Los eventos isquémicos en niños se relacionan con fenómenos cardioembólicos secundarios a malformaciones cardiovasculares, infecciones, fenómenos inflamatorios y trastornos de la coagulación. En los adultos las causas más frecuentes son la enfermedad arteriosclerótica y la hipertensión arterial(10).

La primera manifestación de los ataques cerebrovasculares puede ser un desorden epiléptico; sin embargo hasta el 30% puede presentar un síndrome epiléptico sintomático, siendo esta la secuela más frecuente.

Yatrogénicas

Se pueden desencadenar por interacciones medicamentosas que hacen que los niveles de fármacos antiepilépticos resulten subterapéuticos; para lo cual hay que recordar que hay medicamentos que son inductores de su metabolismo o de otros medicamentos, tales como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital(2).

Se pueden encontrar crisis secundarias en el tratamiento con citotóxicos para neoplasias como l-asparaginasa, ciclosporina, ifosfamida, cisplatino, vincristina. Por radionecrosis con la utilización de radioterapia, por la utilización de antibióticos como el imipenem o la ceftriaxona en recién nacidos (1, 8).

Tumores

Las neoplasias son responsables del 1% de las epilepsias y los tumores del lóbulo temporal se manifiestan con crisis en el 62% de los casos.

El tumor que más se relaciona con crisis es el oligodendroglioma seguido por los meningiomas; las crisis son del tipo focal y su semiología dependerá del área cortical afectada(11,12).

En el 20% de los casos también pueden presentarse

crisis secundarias a metástasis de tumores primarios de cualquier localización; en adultos los más frecuentes son seno, próstata y pulmón. En los niños se da la infiltración meníngea por linfomas, leucemias y tumores neuroectodérmicos primitivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seizures in children. *Pediatr Clin North Am.* 2006 Apr;53(2):257-77.
2. Medina MC. Etiología de la epilepsia. En: *Epilepsia, aspectos clínicos y psicosociales.* Bogotá. Médica Panamericana. 2004. pp: 90-145
3. Adult epilepsy. *Lancet.* 2006 Apr 1;367(9516):1087-100.
4. Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review. *Epileptic Disord.* 2006;8 Suppl 1:44-54.
5. Lingual epilepsy partialis continua in Rasmussen's encephalitis. *Epileptic Disord.* 2006 Jun;8(2):114-7.
6. Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disord.* 2005 Sep;7(3):181-92.
7. Seizures, epilepsy and infectious diseases of the nervous system. *Epileptic Disord.* 2006 Apr;8 Suppl 1:59-67.
8. Postictal behaviour in temporal lobe epilepsy. *Epileptic Disord.* 2006; 8(3):228-31.
9. Descriptions of clinical semiology of seizures in literature. *Epileptic Disord.* 2006;8(1):3-10.

28. EPILEPSIA POSTRAUMÁTICA (EPT)

Carlos Ernesto Bolaños Almeida*

Introducción

Cualquier persona puede tener el riesgo de sufrir un trauma craneano con repercusión en su funcionalidad intelectual, en otras esferas de tipo ejecutivo, o tener secuelas a nivel estructural, electroquímico y posiblemente crisis convulsivas. Históricamente se han encontrado reportes de series de casos de pacientes con epilepsia postraumática desde principios del siglo XIX. El Dr. Benjamín Winslow Dudley (1785–1870) fue un cirujano americano entrenado en Europa, que trabajó en el valle del Missisipi y describió 6 pacientes con crisis postraumáticas entre los años 1816–32, a los que practicó trepanación y desbridamiento de tejido cerebral; atribuía su éxito al aire rural de la región de Kentucky. Desde esa era preantibiótica y preantiséptica hasta nuestros días, el avance ha sido significativo sin embargo, las secuelas persisten en nuestros pacientes y los preceptos básicos clínicos siguen siendo invaluable, como lo decía el Dr. Dudley “podría no haber daño en el uso del trépano pero debe confiarse en manos cautas, firmes e inteligentes” (1).

La complejidad del trauma craneoencefálico y la fisiopatología de las crisis postraumáticas han hecho difícil la comprensión de esta patología, porque el daño cerebral es más extenso de lo que podemos observar. Son procesos difusos, a los que se suman

otros factores como alteraciones respiratorias, circulatorias y mayor índice de ingesta de alcohol que pueden contribuir a modificar el efecto epileptógeno del traumatismo. Todo ello dificulta la utilización de fármacos que puedan variar la evolución natural del proceso (2).

Se debe esclarecer la terminología usada para este tipo de síndromes epilépticos, por cuanto desde el punto de vista clínico se define la crisis como una manifestación de una descarga cerebral excesiva e hipersincrónica y la epilepsia como un desorden crónico cerebral con crisis recurrentes, entonces en la primera fase posterior al trauma se debe hablar de crisis y dividir las según su tiempo de aparición.

Crisis tempranas

Las crisis que debutan en la primera semana se subdividen a su vez en *inmediatas* si ocurren a los 5, 10, 60 minutos o incluso en las primeras 24 horas y *diferidas* si ocurren entre las 24 horas y la primera semana; sin embargo, otros autores las consideran inmediatas si se presentan hasta la segunda semana.

Las características comunes son: mayor incidencia en la primera semana, la mayoría son focales y limitadas a la cara y la mano y tienen una menor tendencia a recurrir en comparación con las crisis de aparición más tardía. La incidencia de las crisis tempranas en series no seleccionadas y en la mayoría de las que analizan

* RIII Neuropediatría Universidad Nacional - Licce

casos de TCE cerrado es del 3 al 6% y si el trauma es severo llega a una incidencia del 35% tanto en adultos como en niños. Las crisis pueden presentarse aisladas, más frecuentemente en niños y TCE leves, las crisis recurrentes o el estado epiléptico, pueden añadir en este caso un mayor riesgo de daño cerebral si no se actúa con rapidez.

La hipótesis desencadenante está relacionada con:

1. Hematomas intracraneales
2. Focos de contusión cerebral
3. Alteración hidroelectrolítica aguda
4. Trastorno de la circulación vascular cerebral o hipoxia
5. Embolia grasa
6. Complicaciones infecciosas

En algunas series la presencia de crisis tempranas no aumentó la mortalidad, ni la morbilidad, aunque se refieren en otras series como un factor de riesgo para el desarrollo de EPT tanto en adultos como en niños si aparecen después de un TCE leve y moderado. El riesgo es dependiente de la edad, siendo un 33% en mayores de 16 años y un 17% en menores de 16 años (2). También es importante tener en cuenta la frecuencia de las crisis: el riesgo de desarrollar EPT es del 4% si aparecen de forma única, del 26% en las recurrentes y de un 38% en el estado epiléptico. En el caso de los TCE graves la aparición de crisis tempranas no aumenta el riesgo de EPT (2).

Cuanto más precozmente aparezcan las crisis, menor probabilidad habrá de que se deban a un hematoma y tendrán menor posibilidad de recurrencia.

Factor de Riesgo	(%)
Fractura lineal	6
Fractura lineal en <5 años	9
Pérdida de conciencia >24 h	12
Déficit focal	13
Fractura deprimida	10-19 ^a
Penetración duramadre	26
Hematoma intracraneal	15-41 ^b
Lesión focal cerebral	43
Daño cerebral difuso	53
Pérdida de conciencia >7 días	71

Factores de riesgo en crisis tempranas.

^a El riesgo se incrementa si se asocian otros factores; ^b En el hematoma epidural el riesgo es menor. (Tomado de Sander JWAS, et al [3]).

Crisis tardías

Son aquellas crisis que se presentan mas allá de la primera semana posterior a un TCE. De la recurrencia de crisis tardías se deriva la definición de *epilepsia postraumática EPT*, como un desorden caracterizado por ellas sin otra causa atribuible; por lo cual debe reservarse únicamente para aquellos pacientes que presenten crisis postraumáticas después de la primera semana del TCE y que recurran en el tiempo.

Dentro de la etiología de epilepsia en general se encuentra una incidencia de 5% y dentro de las sintomáticas hasta un 20%, pero según el grado de TCE, se observa que el 80% de todos los TCE son leves y la incidencia en ellos de EPT es menor de 5%, mientras que en el TCE severo la incidencia será hasta de 15 a 20%, pero las series son muy dispares en la descripción de crisis y epilepsia sin tomar en cuenta una definición clara, ni del tipo de TCE, ni del tiempo de aparición de crisis (3).

Se refiere en una revisión de epilepsia postraumática que los TCE graves y moderados tienen un riesgo relativo de desarrollar EPT de 2,6. RR de 1,7 durante el primer año posterior al TCE, 4,4 en los 4 años siguientes y de 1,4 posteriormente (2).

En un estudio de 480 pacientes se encontró que la probabilidad de desarrollo de crisis tardías postraumáticas iba hasta los dos años con 13,8% y de ellos la crisis ocurrió entre el 8 día y el primer mes en un 33%, hasta los 6 meses el 63,6%, hasta los 12 meses el 80,3% y hasta los 18 meses en un 92,4%, de estos pacientes el 79% tuvieron crisis secundariamente generalizadas y el 21% focales, no se demostró asociación de riesgo entre crisis tardías y edad, género, etnia, ni etiología del TCE (4).

Sobre el desarrollo de crisis tardías hacia los dos años, frente a la escala de coma de Glasgow se encontró que la probabilidad entre 3 a 8 era de 16,8% entre 9 a 12 de 24,3% y entre 13 a 15 de 8% (4).

Factores de riesgo en EPT

Se han analizado diversos factores asociados a la EPT y al TCE, de forma aislada o combinada que incrementan el riesgo a largo plazo de EPT (4).

Factores de riesgo en la epilepsia postraumática.

Es importante destacar que todos los factores de riesgo citados están relacionados con la lesión cerebral

primaria y si se produce una lesión cerebral secundaria (isquemia, infección, etc.) aumentarán el riesgo de que se produzcan crisis precoces y tardías.

La evaluación paraclínica de estos pacientes nos ha brindado aportes adicionales desde el punto de vista imagenológico, como se describe en la tabla previa, tanto en TAC como en RMN (5). La presencia de un foco irritativo el EEG un mes después de TCE incrementaba el riesgo en 3.94 veces. El otro factor importante está dado por la frecuencia de crisis observando que el 50% de pacientes remitían a los 15 años del TCE y que el número de crisis durante el primer año tiene un valor predictivo positivo para tal desenlace de forma directamente proporcional (5,7).

En el 42% de los pacientes con EPT establecida se encuentran EEG anormales a los 12 años del TCE. De

Factor de Riesgo	(%)
Heridas penetrantes	53
Hematoma intracerebral	39
Daño cerebral focal en TC	32
Crisis tempranas	25
Fractura deprimida con afectación dural	25
Hemorragia extra o subdural	20
Fractura deprimida	20
Pérdida de conciencia > 24 h	5
Fractura lineal	5
Contusión moderada	1

Tomado de P. de la Peña, J. Porta-Etessam, *Epilepsia postraumática* rev neurol 1998; 26: 256-61

Factor de riesgo	Probabilidad acumulada
Contusión cortical múltiple	25,2%
Contusión cortical bilateral	25,4%
Contusión frontal unilateral	20,1%
Contusión frontal bilateral	25,6%
Contusión temporal unilateral	15,8%
Contusión temporal bilateral	31,2%
Contusión parietal unilateral	19,1%
Contusión parietal bilateral	66%
Contusión subcortical	15 - 33%
Resección de Ventriculostomía	24,8%
Penetración de fragmentos metal y óseo	62,5%
Evacuación hematoma subdural	27,8%
Múltiples craneotomías	26,5%

Tomado de Englander J., Bushnik T. *Analyzing Risk Factors for Late Posttraumatic Seizures: A Prospective, Multicenter Investigation.* Arch Phys Med Rehabil Vol 84, March 2003. 365 - 373

estos, un 9% presentan puntas focales y el 33% restante actividad lenta focal. Sin embargo, existen pacientes en los que persisten EEG anormales y no han desarrollado crisis clínicas. Sería interesante aumentar la sensibilidad de esta prueba (pruebas de activación, monitorización, montajes especiales) en los grupos de riesgo y en la fase precoz, al presentarse la epilepsia clínicamente en un 50% durante el primer año (9).

La utilidad del EEG en EPT es controvertida como factor predictivo, aunque clara desde un punto de vista diagnóstico. En monitorización continua en la Unidad de Cuidados Intensivos, Vespa et al, en un estudio sobre 94 pacientes, crisis convulsivas y no convulsivas comprobaron (en la mitad de ellos), en 21 con características de estado epiléptico, de los cuales 6 murieron. Con independencia de estos hallazgos demostrativos, no se ha encontrado mayor riesgo de epilepsia si existen anomalías focales en el EEG en el momento del TCE y pacientes que desarrollan EPT pueden presentar un EEG normal en fases precoces. En un 40% de los casos el trazado permanece o se vuelve normal sin excluir la aparición posterior de epilepsia. La persistencia, aparición o empeoramiento de anomalías localizadas, principalmente la aparición de puntas que se unen a ondas lentas previas, es muy evocadora de una próxima crisis. Sin embargo, también hay un porcentaje significativo de pacientes con EEG anormal que nunca desarrollan crisis clínicas (10).

Haltiner et al, encontraron que el 86% de pacientes con TCE y una crisis tardía experimentaban recurrencia y al menos el 82% lo hacían en el primer año posterior a la lesión (7) y encontraron en ese estudio que los factores pronósticos más importantes para aumentar la recurrencia fueron: hematoma subdural agudo con el TCE con un RR de 1,86 y la duración del coma (mayor a 7 días) con un RR de 1,56 (7).

La distinción de la semiología de las crisis, entre focales y generalizadas, no fue significativa en ningún estudio y probablemente existía un sesgo en la descripción de muchas de las crisis generalizadas, bien sea porque tenían un inicio focal de rápida generalización o porque no fueron presenciadas en su inicio, esto se ha demostrado en todas las series (7).

Tratamiento y seguimiento

Ensayos clínicos bien diseñados no han mostrado diferencias entre pacientes tratados y no tratados con FAE a largo plazo para prevenir crisis tardías o EPT, con excepción de las crisis tempranas, que disminuyen el riesgo en un 73% con el uso de estos medicamentos.

A pesar de su gran importancia clínica, la profilaxis farmacológica de la EPT permanece como fuente de controversia en el campo de la epilepsia (8).

Schierhout y Roberts (6) han publicado una revisión de la base de datos Cochrane sobre FAE para la prevención de crisis epilépticas después de una lesión cerebral traumática aguda; en ella se revisan los ensayos clínicos en los que se ha realizado una intervención terapéutica dentro de las ocho semanas siguientes al TCE. Examinan 10 ensayos clínicos comparativos y aleatorizados, que incluyeron 2.036 pacientes (6).

Estos autores analizan cuatro factores: prevención de crisis, muerte y discapacidad neurológica, aparición de exantema y alteraciones sobre el comportamiento (6).

Prevención de Crisis

El número de pacientes con crisis tempranas se dispuso en cuatro ensayos clínicos, que representaban 890 pacientes asignados al azar. No había heterogeneidad estadística entre los ensayos. Todos los estudios mostraron una eficacia similar sobre las crisis tempranas, a excepción del de Young et al, que no demostró efecto. El riesgo relativo global de prevención de crisis tempranas fue de 0,34 (0,21-0,54 de intervalo de confianza del 95%). Sobre la base de esta estimación, el número necesario de pacientes a tratar, para conseguir uno libre de crisis sería de 10. Al analizar la prevención de las crisis tardías hubo heterogeneidad estadística. Los datos de cuatro estudios mostraron un riesgo relativo de prevención de crisis tardías de 1,28 (intervalos de confianza de 0,90 a 1,81) (6).

Se mencionó en la revisión de P. de la Peña, y J. Porta-Etessam que existen varios factores que se han relacionado con la aparición de las EPT. En ese análisis retrospectivo se planteó que algunos factores implican un peor control de las crisis en los pacientes que ya sufren una EPT. Parece que los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave o alteraciones hemorrágicas en la TAC presentan un índice menor en el control de las crisis. Hallazgos similares se han descrito a la hora de valorar la incidencia de las crisis. También observaron que los pacientes cuyas crisis presentaban un debut en el primer año tenían un mayor control. Como en otras series, las crisis parciales complejas resultaron más difíciles de controlar. Señalan además que en esa serie ni la RM ni la SPECT aportaron nuevos datos a la TAC inicial al valorar el control de las crisis (9).

Muerte y discapacidad

La mortalidad se estudió en cinco ensayos clínicos, sin heterogeneidad estadística, que incluyeron 1.054 pacientes aleatorizados, y que no mostraron efectos beneficiosos. Dos estudios valoraron la discapacidad neurológica por medio de la escala de Glasgow, sin que ninguno encontrara efecto beneficioso. Glotzner et al, con la utilización de carbamazepina, obtuvo una tendencia sustancial al empeoramiento en el grupo tratado. Temkin et al con fenitoína no encontraron efectos en la recuperación neurológica (6).

Exantema

Solo dos estudios refieren un incremento del exantema en pacientes que tomaban antiepilépticos. Por cada 100 pacientes tratados con FAE, en cuatro aparecería un exantema (6).

Efectos cognitivos

Solo un ensayo clínico refirió efectos cognitivos adversos en el grupo tratado. Estos autores infieren de su estudio:

- *Implicaciones para la práctica clínica.* No hay evidencia de que la profilaxis con FAE, usada en cualquier momento después del TCE, reduzca la muerte y la incapacidad neurológica. Se demuestra que la administración profiláctica de FAE reduce las crisis tempranas, pero esto no se basa en una reducción en las crisis tardías. Las evidencias disponibles son insuficientes para establecer un beneficio neto del tratamiento, en cualquier momento después de un TCE (6).
- *Implicaciones para la investigación.* Se necesitan posteriores estudios comparativos con placebo para establecer el beneficio del tratamiento profiláctico con FAE después de un TCE. Los ensayos futuros deben incluir todos los eventos clínicamente relevantes, y no solo el número de crisis (6).

Recientemente Haltiner et al presentaron los resultados de un subanálisis de un ensayo clínico ya publicado, que mostraba que la incidencia de crisis epilépticas postraumáticas tempranas puede reducirse efectivamente mediante el uso profiláctico de fenitoína durante una o dos semanas, sin un aumento significativo de efectos adversos. La reducción del número de crisis durante la primera semana no se correlacionó con un descenso de la mortalidad. Temkin et al presentaron un ensayo clínico comparativo de fenitoína con valproato en la profilaxis de las crisis tempranas postraumáticas; observan que el valproato no mostró

efectos beneficiosos sobre la fenitoína para la prevención de crisis tempranas, y ninguno de los dos tratamientos resultó eficaz en la prevención de crisis tardías. Se observó una tendencia a una más alta mortalidad entre los pacientes tratados con valproato. Estos autores refieren que el fallo de beneficios adecuados y una potencial mortalidad más alta sugieren que el valproato no debe usarse sistemáticamente para la prevención de crisis postraumáticas. Sin embargo, Beenen et al presentan un ensayo clínico comparativo, doblemente ciego de fenitoína y valproato en la prevención de crisis epilépticas después de una craneotomía, sin encontrar diferencias de eficacia, tolerabilidad, impacto en la función cognitiva y calidad de vida entre los dos tratamientos (6, 14, 15).

En los niños se han realizado otros estudios comparativos entre placebo y fenitoína para TCE moderado a severo sin encontrar en algunos una probabilidad estadística significativa, como el de Young et al, que mostró una reducción en la probabilidad de EPT posterior al TCE, con una eficacia profiláctica de la fenitoína de 0,383 (13).

Como los fármacos antiepilépticos no parecen ser útiles para inhibir la epileptogénesis, se intentan otras estrategias terapéuticas basadas en la fisiopatología. En el foco epileptógeno existe una pérdida neuronal, gliosis reactiva, receptores alterados o brote axonal, hay pérdidas de interneuronas gabaérgicas y formación de circuitos excitadores recurrentes, así como cambios en el microambiente celular provocados por la gliosis reactiva. Estos cambios morfológicos conducen a una alteración en el equilibrio excitador-inhibidor (9, 17, 18).

Las alteraciones bioquímicas subyacentes a los cambios anteriormente descritos se inician en el TCE por distintas lesiones: fragmentos óseos, metálicos, necrosis y fundamentalmente por la presencia de hierro, liberado del catabolismo de la sangre, que activa la formación de radicales libres e inicia los procesos de peroxidación de lípidos y ácidos grasos poliinsaturados de la membrana neuronal causando una disrupción de la misma. Se alteran las corrientes de Na, K y Ca con producción de una depolarización anómala, liberación de glutamato con activación de los receptores NMDA que, a su vez, provoca mayor depolarización y liberación de calcio, que puede ocasionar alteraciones del citoesqueleto y muerte celular. La liberación de hierro es, por tanto, un factor histopatológico prominente en el desarrollo de la EPT y explica el valor predictivo como factor de riesgo de las hemorragias intradurales. Hay dudas sobre el papel de la gliosis en la EPT. En la patogenia de la epilepsia las cicatrices gliales desempeñan un papel importante: la glía alterada modifica el microambiente iónico

extracelular. Pero en el caso de la EPT hay quienes piensan que puede proteger, por su papel tampón, manteniendo la homeostasis del potasio intracelular previniendo la aparición de descargas neuronales (18). Para Majkowskij, la EPT puede resultar de dos procesos contrapuestos entre sí: primero por la epileptogénesis posibilitada por los cambios bioquímicos ya descritos, y segundo por el desarrollo de gliosis alrededor del área epileptogénica. Si la primera se desarrolla más rápido aparecerán crisis, si ocurre lo contrario no. Esta teoría contesta en parte a la cuestión de por qué unos TCE desarrollan epilepsia postraumática y otros no (17, 18).

Aunque en este momento el mejor tratamiento preventivo de la EPT sigue siendo, como indica Cavennes, el evitar los TCE aumentando las medidas de seguridad, la 'antiepileptogénesis' es una posibilidad profiláctica, pudiendo ser efectiva dados los cambios bioquímicos descritos, los agentes antioxidantes, antagonistas del calcio, inhibidores del glutamato y antagonistas de los receptores NMDA. Excepto la utilización clínica de esteroides como antioxidantes en el traumatismo medular y los antagonistas del calcio en la hemorragia subaracnoidea, el resto de las posibilidades permanecen, de momento, en el campo experimental (9, 17, 18).

¿Debe hacerse profilaxis con FAE en todos los casos?

Aparentemente no existe evidencia suficiente para realizar esta terapia, por lo que su uso en pacientes asintomáticos ha de ser cuidadosamente ponderado. Más aún, si se tiene en cuenta que el riesgo porcentual medio (5%) de aparición de crisis en la población global de TCE es menor que el riesgo previsto de recidiva de crisis (alrededor de un 20%) que se asume al suprimir la medicación en un paciente con epilepsia focal (10, 13, 14, 16).

¿Están indicados los FAE en un paciente con epilepsia postraumática?

¿Debe hacerse profilaxis en los casos que han sufrido una primera crisis?

Hay un acuerdo general en esta decisión y hasta la fecha, los fármacos de elección han sido, en la mayoría de series controladas, los antiepilépticos clásicos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital). A pesar de la relativa controversia que persiste sobre esta decisión de tratar, esta recomendación es en la actualidad generalmente aceptada y seguida, sobre la base de que la profilaxis antiepiléptica a corto plazo tras la aparición de crisis precoces, no ha mostrado efecto deletéreo alguno, aunque tampoco beneficio claro

sobre las cifras de mortalidad. En diferentes series, observan que los pacientes cuyas crisis tienen un debut en el primer año y pueden ser tratadas presentan con posterioridad un mejor control (10,16).

¿Previene el uso profiláctico de FAE el inicio de epilepsia postraumática?

Experimentalmente se ha comprobado que los FAE, en distinto grado, son capaces de atenuar o neutralizar el efecto *kindling*. Sobre esta base, la administración de FAE podría evitar la aparición de focos epilépticos postraumáticos. Sin embargo, los ensayos más recientes, controlados y randomizados, y con muestras más amplias, sugieren que no tienen un claro efecto protector más allá de las primeras semanas (10, 16).

¿Previene el uso profiláctico de otros fármacos el inicio de epilepsia postraumática?

Los radicales libres oxidativos y la peroxidación lipídica, en conjunto con la fracción de hierro liberada por el trauma a nivel primario generan múltiples pasos de excitotoxicidad y alteraciones iónicas. Sobre estas bases, se han desarrollado varias líneas de investigación de terapéuticas supuestamente neuroprotectoras, en las que en una revisión se destacan los calcio antagonistas (11), corticoides, otros antioxidantes, antagonistas de receptores de glutamato, antagonistas de receptores de opioides, análogos de la TRH, magnesio y otros tratamientos antiinflamatorios y neuromoduladores. Se destaca la solidez del soporte experimental del uso de antagonistas del receptor de NMDA y el interés de la modulación de la apoptosis por inhibición de las caspasas (11,12). Pero hasta el momento clínicamente no existe demostración de dichos efectos en forma evidente.

¿Qué factores de riesgo se deben analizar antes de iniciar tratamiento con FAE?

Se ha encontrado que la complejidad de los mecanismos desencadenados por un TCE posibilitan que pueda haber desproporción entre la gravedad del daño y sus secuelas, pero además hay que tener en cuenta la posible influencia de otros procesos patológicos sobreañadidos (enfermedades sistémicas, hábitos de comportamiento y alimentación, ingesta de tóxicos, actividad del paciente...) que pueden con-

tribuir a modificar el efecto epileptógeno de dicho traumatismo.

Diversos estudios han intentado realizar tablas según la presencia y asociación de algunos factores de riesgo, sobre todo a partir de la comparación de pacientes que han sufrido un TCE, con y sin EPT pero sin eficacia evidente, debe entonces entenderse que lo importante en la definición para iniciar tratamiento es establecer a quien estamos tratando y cuáles factores son más influyentes para ese paciente en todas las áreas biopsicosociales, es decir establecer las características claves de nuestro paciente para iniciar tratamiento.

Conclusiones

Los tratamientos profilácticos con antiepilépticos son efectivos en la reducción de las crisis tempranas, pero no hay evidencia que indique que reduzcan la aparición de crisis tardías o que tengan algún efecto sobre la mortalidad y la discapacidad neurológica. La evidencia disponible es insuficiente para establecer un beneficio neto del tratamiento profiláctico suministrado en cualquier momento después de la lesión (6).

En circunstancias especiales, en las que el riesgo de presentar crisis tempranas es alto, como la existencia de un hematoma intracerebral o una contusión difusa, se deberá indicar la administración temporal de tratamiento antiepiléptico con fenitoína, fenobarbital o carbamazepina por una semana a partir del TCE o durante el tiempo de tratamiento antibiótico si existiera una complicación infecciosa. El uso profiláctico de fenitoína, carbamazepina, valproato o fenobarbital no se recomienda para prevenir la EPT producida por lesiones cerebrales traumáticas penetrantes.

Por último no debemos olvidar algunos preceptos importantes en esta área escritos por Dudley (1832) que aun hoy tienen vigencia: *El uso del trépano podría no estar justificado excepto en casos de depresión ósea evidente o una condición mórbida producida por la violencia u otras causas, lo que deja pocas dudas de cuándo usarlo, así como lo práctico de retirar la causa productora de la excitación cerebral mórbida ... el profesional no puede ser demasiado escrupuloso... discriminando entre los síntomas genuinos y los ocasionales de la enfermedad que él mismo pudiera poner de manifiesto como su triunfante éxito en la práctica.*

BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen RL., Stone JL., Dudley BJ. Early American Trephination for Post traumatic Epilepsy [Legacies], *Neurosurgery*, 1997; 41(1): 263-268
2. De la Peña P, Porta-Etessam J, Epilepsia postraumática. *Rev Neurol Clin* 2000;1: 246-55
3. Sander JWAS, Hart YR, Johnson AL, Shorvon SD. National general practice study of epilepsy: newly diagnosed epileptic seizure in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267 - 71.
4. Englander J., Bushnik T. Analyzing Risk Factors for Late Posttraumatic Seizures: A Prospective, Multicenter Investigation.

Arch Phys Med Rehabil, 2003; 84: 365 - 373

5. Sancho-Rieger J, Parra-Martínez J. Actitud preventiva y terapéutica en las crisis epilépticas postraumáticas, Rev Neurol 2002; 35 (supl 1): s39-42
6. Schierhout G, Roberts I. Drogas antiepilépticas para prevenir crisis secundarias a Lesión Cerebral por Trauma agudo (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. A substantive amendment to this systematic review was last made on 26 June 1998.
7. Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of Seizure Recurrence After the First Late Posttraumatic Seizure. Arch Phys Med Rehabil 1997; 78: 835-40.
8. Garibi JM. Tratamiento antiepiléptico profiláctico de las agresiones cerebrales, Rev Neurol. 2002; 34: 446-8

ANEXO

EPILEPSIAS PRIMARIAS GENÉTICAS

SINDROMES	MUTACIONES EN CANALES			OTRAS MUTACIONES	
	Gen y Subunidad	Locus y Mutación	Canal Afectado	Gen Locus	Comentario
Epilepsia autosómica dominante nocturna de lóbulo frontal (ADNFLE)	CHRN2 β 2 CHRNA4 α4	1p21 Missense 20q13 missense, insertion	Receptor de Acetil Colina (Canal excitador Catiónico)		
Epilepsia Rolándica (RE)	CHRNA7 α7	15q14	Receptor de Acetil Colina (Canal excitador Catiónico)		Deleciones largas en 1q
Convulsiones Neonatales Familiares Benignas (BFNC)	KCNQ2 CNS2A α2	20q13.3 missense y truncation 2q24 missense	Canal de Potasio (inhibitorio) Canal de Sodio (excitatorio)		
Ataxia Episódica Familiar	Tipo1 KCNA1 Kv1.1 Tipo2 CACNA1A α1a	12p13 missense	Canal de Potasio (inhibitorio) Canal de Calcio (excitatorio)		
Epilepsia Generalizada con crisis Febriles Plus (GEFS+)	GABRG2 γ2 CNS1A α1 CNS2A α2 CNS1B β2	5q34 missense, truncation 2q24 missense, truncation, nonsense, splicing (skipped phase) 2q24 Missense 19q13 missense	Receptos GABA _A (inhibitorio) Canal de Sodio (excitatorio) Canal de Sodio (excitatorio) Canal de Sodio (excitatorio)		
Crisis Febriles (FE+)	KCNQ2	20q13 missense y truncation	Canal de Potasio (Inhibitorio)		
Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (Dravet)	CNS1A α1	2q24 missense, truncation, nonsense, splicing (skipped phase)	Canales de Sodio (excitatorio)		

EIG: Epilepsia Idiopática Generalizada

AD: Autosómica Dominante

Cortesía: Dra. Laura Guío Médica Rural LICCE-Instituto de Genética U. Nacional

SINDROMES	MUTACIONES EN CANALES			OTRAS MUTACIONES	
	Gen y Subunidad	Locus y Mutación	Canal Afectado	Gen Locus	Comentario
Epilepsias Idiopáticas Generalizadas	KCNQ2 CLCN2 CLC-2 CACNA1A α1a CACNB4	20q13 missense y truncation 3q26 missense, truncation, splicing	Canal de Potasio (Inhibitorio) Canal de Cloro (Inhibitorio) Canal de Calcio (excitatorio)		
Ausencias en la Infancia y Adolescencia (EIG)	Juveniles GABRG2 γ2 CNS1B β2	5q34 nonmissense, truncation 19q13 missense	Receptor GABA A (Inhibitorio) Canal de Sodio (excitatorio)	GRIK1 22q21.1 1p	Receptor kainato glutamato
Epilepsia Mioclónica Juvenil (EIG)	KCNQ3 EBN2 KCNMB3 Canales B GABRA1 α1 CHRNA7 α7	8q24 (india) 3q26 5q34 missense (A322D) 15q14	Canal de Potasio (Inhibitorio) Receptor canal GABA A (Inhibitorio) Receptor de Acetilcolina (canal catiónico, excitatorio)	6p11-12 6p21,3 15q14 y 5q34 6p21 6p11-12 6p12	HLA (region) BRD2 (Regulador nuclear de transcripción) EJM1 (region) EFHC1 (proteína relacionada con apoptosis) micro disgenesias
Gran Mal del Despertar (EIG)	KCNQ3	8q24			
Convulsiones Infantiles Familiares Benignas	CNS1A α1 ATP1A1 α2	2q24 missense, truncation, nonsense, splicing (skipped phase) 1q21 missense	Canal de Sodio (excitatorio) Transportador iónico Na/K ATPasa.	9q12-13	Locus candidato.
Epilepsia Mioclónica Progresiva de Lafora				6p24 EPM2A	Gen dual de fosfato (tiroxina fosfatasa)
Focales Idiopáticas	KCNA1 Kv1.1	12p13 missense	Canal de Potasio (Inhibitorio)		
Epilepsia Focal con Manifestaciones Auditivas (AD)				LGI1	Proteína transmembrana de leucina
Epilepsia Centro Temporal	KCNQ2	20q13 missense y truncation	Canal de Potasio (Inhibitorio)		