

Apuntes de Epilepsia en la infancia y adolescencia

Juan Carlos Lara Girón.

Alvaro Antonio Jerez Magaña.

Academia de Epilepsia de Guatemala.

Centro de Epilepsia y Neurocirugía

Funcional HUMANA

Clinicas de Neurociencias

Como citar esta obra:

[Autor del capítulo][Título del capítulo] En: Jerez Magaña
AA & Lara Girón JC. Clínicas de Neurociencias: Appuntes
de Epilepsia en la infancia y adolescencia. 1ª Ed, Humana
Editores, Guatemala. 2016; 265pp. (p-[número de página])

Una publicación de la Academia de Epilepsia de Guatemala (AEG) y del Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.

Directores Editoriales: Dr Juan Carlos Lara Girón
Dr Alvaro Antonio Jerez Magaña

Salvo que se especifique lo contrario, todas las fotografías e ilustraciones son originales y propiedad de los autores de cada capítulo.

Foto de la cubierta propiedad de Xxxx.

Serie: “Clínicas de Neurociencias”
Vol. 2: “Apuntes de Epilepsia en la infancia y adolescencia”, Nov 2016
Primera edición: 500 ejemplares.
Impreso por: Humana Editores.

Fieles a la convicción de que el conocimiento científico es propiedad intelectual de la comunidad científica, autorizamos la reproducción parcial o total del contenido de este volumen, por cualquier medio conocido o por conocer, siempre y cuando sea una reproducción SIN FINES DE LUCRO, y se cite apropiadamente a las fuentes. En el caso de las herramientas puede solicitarse la autorización a los autores (Siempre y cuando sea sin fines de lucro)

ISBN: 978-9929-40-398-7

Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA
7ª Calle “A” 1-62 zona 10, Ciudad de Guatemala, Guatemala
Teléfonos: (502) 2362-3209 Y 32623211.
www.humanagt.org

A mis colegas cuyo esfuerzo hizo posible este trabajo; a Diana, mi esposa, quien durante este tiempo ha recorrido conmigo y en solitario esta aventura que sin su apoyo y comprensión no habría sido posible, a mis hijos, a mis padres y a mi amigo y maestro Dr. Mario Alonso Vanegas.

Juan Carlos Lara Girón

A todos y cada uno de quienes hicieron realidad este proyecto, colegas y amigos que con su pluma plasmaron lo mejor de sí mismos compartiendo desinteresadamente su conocimiento para el beneficio de los pacientes, mi gratitud, admiración y respeto; y a mi esposa Leonor, a Alvaro, Fernando, Stephanie y Samira, con todo mi amor.

Alvaro Antonio Jerez Magaña

PRESENTACIÓN:

Juan Carlos Lara Girón

Contenido:

Prólogo.		xvii
Capítulo 1.		
Ictiogénesis y epileptogénesis.	Carla Scorza & Esper Abrão Cavalheiro.	1
Capítulo 2.		
Displasia cortical y epilepsias. Hallazgos histopatológicos.	Orlando Rodas Pernillo & Victor Cifuentes Castillo	21
Capítulo 3.		
Muerte súbita inexplicada en epilepsia.	Reyna M. Durón, Eduardo S Núñez, Gabriela A Guifarro, Sylvia Y Gonzáles, Allan E Cáceres, Karla Funes Chirinos.	35
Capítulo 4.		
Neurofisiología en la epilepsia pediátrica	Jorge Martínez C, Matilde Zamora P, Alejandra Martínez Z.	47
Capítulo 5.		
Neuroimagen en la epilepsia pediátrica.	Charlie Akos Szabo & Linda Leary.	71
Capítulo 6.		
Síndromes epilépticos de la infancia y la adolescencia.	Elsa Marcia Yacubian.	107
Capítulo 7.		
Rendimiento escolar en niños con epilepsia.	Raúl Roberto Cardona, Estefanía Nickolle Cardona Alvarez, Cynthia Paola Alvarez Méndez.	133
Capítulo 8.		
Epilepsia de la infancia con punta centro temporal. Espectro y trastornos asociados.	Jorge Alfredo León Aldana.	159
Capítulo 9.		
Cirugía de Epilepsia en Pediatría: ¿Por qué?, ¿Cuándo?, ¿Cómo?	Juan Carlos Lara Girón, Walter R Duarte, Gabriela Rodenas.	174
Capítulo 10.		
Terapia Nutricional en Epilepsia.	Mary Jane Cordero Cizón.	213
Capítulo 11.		
Epilepsias reflejas.	Eleonora Vega Zeissig.	235
Capítulo 12.		
Crisis psicogénicas no epilépticas.	Alvaro Antonio Jerez Magaña, Juan José Jerez Díaz, Alvaro Antonio Jerez Pietropaolo, Leslie Maria Izaguirre.	255

Autores:

BRAZIL

Abrão Cavalheiro, Esper. Scorza, Carla Alessandra.
Yacubian, Elza Marcia.

EL SALVADOR

Jerez Díaz, Juan José.

ESTADOS UNIDOS

Leary, Linda D. Szabo, Charles Akos

GUATEMALA

Álvarez Méndez, Cynthia Paola.	Jerez Magaña, Alvaro Antonio.
Cardona Álvarez, Estefania Nicolle.	Jerez Pietropaolo, Alvaro Antonio.
Cardona, Raúl R.	Lara Girón, Juan Carlos.
Cifuentes Castillo, Victor.	León Aldana, Jorge Alfredo.
Cordero Cizón, Mary Jane	Rodas Pernillo, Orlando
Duarte, Walter R.	Vega Zeissig, Luz Eleonora.
Izaguirre, Leslie M.	

HONDURAS

Cáceres, Allan E.	Gonzáles, Silvia Y.
Durón Martínez, Reyna M.	Guifarro, Gabriela A.
Funes Chirinos, Karla.	Núñez, Eduardo S.

NICARAGUA

Martínez Cerrato, Jorge Alberto	Martínez Z, Alejandra
Zamora P, Matilde	

Prólogo

Ictiogénesis y epileptogénesis.

Abreviaturas:

BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro.

BHE: Barrera hematoencefálica.

LCT: Lesión traumática del cerebro.

TLE: Epilepsia del lóbulo temporal.

TSC: Complejo de esclerosis tuberosa.

Carla Scorza¹

Esper Abrão Cavalheiro¹

1. Neurociencias, Departamento de Neurología e Neurocirugía, Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, São Paulo, Brasil.



Esper.cavalheiro@unifesp.br

Introducción.

El cerebro es el más complejo y aún es el órgano menos comprendido. En un sistema complejo, colecciones masivas de componentes interactúan de maneras no lineales produciendo resultados inesperados. Por lo tanto, el cerebro es visto como una red de componentes interactivos que, cuando funciona apropiadamente, codifica y procesa dinámicamente la información en formas altamente sofisticadas. Sin embargo, cuando los componentes fallan, se producen cambios patológicos (Kramer y Cash, 2012). En la actualidad, existe un gran vacío en nuestra comprensión de funcionamiento del cerebro sano, un desafío más grande es entender su mal funcionamiento. En este escenario, después de varias décadas de investigación, las epilepsias, entre otros trastornos neurológicos, siguen siendo resistentes al tratamiento. A pesar de innumerables estudios, aun no hay cura para la epilepsia.

La epilepsia es un trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición duradera para generar convulsiones epilépticas (Fisher et al, 2005). Convulsión epiléptica es un evento definido por la aparición transitoria de signos y/o síntomas debidos a la actividad neuronal excesiva o sincrónica anormal en el cerebro. Por lo tanto, la aparición de convulsiones espontáneas y recurrentes, define la epilepsia; pero el cerebro normal también es capaz de generar las convulsiones inducidas por una diversidad de eventos. Aun no se ha aclarado cómo es que las redes cerebrales generan sus diferentes patrones de actividad, incluyendo la hiperactividad patológica que se ve en la epilepsia. La epilepsia es una enfermedad altamente dinámica en la que se intercalan periodos ictales con interictales. El período interictal se refiere al intervalo entre una y otra convulsión, el período ictal se refiere a los acontecimientos que tienen lugar durante una convulsión o a la actividad cerebral característica de la población

de neuronas involucradas en las convulsiones (actividad ictal similar). La transición de interictal a ictal se llama ictogenesis. Por lo tanto, una pregunta sin respuesta esencial es cómo y por qué los cerebros epilépticos presentan apariencia de dinámica normal la mayor parte del tiempo y a continuación, cambian de forma espontánea del estado interictal a estado ictal (Da Silva et al, 2012). En este sentido, el drástico impacto de la epilepsia en sujetos humanos es percibido a través de las convulsiones debido a su impredecibilidad e incontrolabilidad (Zhang y cols., 2012). Para empeorar la situación, por lo menos un 30% de pacientes con epilepsia tienen convulsiones consideradas resistentes al tratamiento (Kwan y cols., 2011). Como un factor agravante, no existe cura para la epilepsia. Las terapias farmacológicas disponibles en la actualidad simplemente suprimen los síntomas, v.gr. convulsiones (Pitkänen, 2010). Hasta recientemente, se están realizando estudios en epilepsia, enfocados predominantemente en los mecanismos del desarrollo de las convulsiones en el cerebro epiléptico. Adicionalmente a algunos esfuerzos para comprender la ictiogénesis, las mayor área de la epileptogénesis es también un punto crucial de la investigación. (Schmidt y cols., 2014; Löscher & Brandt, 2010). Para comprender cómo prevenir, tratar e incluso curar la epilepsia, los investigadores deben comprender como emerge. No existe una definición global de la epileptogénesis (Pitkänen et al., 2011). En general, la epileptogénesis es considerada el proceso por el cual un cerebro previamente considerado normal se convierte en un cerebro epiléptico. En la epilepsia adquirida la epileptogénesis es usada como un sinónimo de periodo de latencia: el periodo de tiempo entre la lesión/proceso iniciado y la primer convulsión espontánea, la cual inaugura la epilepsia (Pitkänen y cols., 2011). Más recientemente, sin embargo, el término epileptogénesis también comprende un proceso ininterrumpido que evoluciona incluso durante la fase de la epilepsia. De acuerdo a la revisión de 2013 por Pitkänen y cols., "epileptogénesis" se refiere al desarrollo y extensión de tejido capaz de generar convulsiones espontáneas, resultantes en (1) desarrollo de una condición epiléptica y/o (2) progresión luego de que la condición se haya establecido, y la modificación de la enfermedad tiene dos componentes: antiepileptogénesis y modificación de las comorbilidades. A pesar de todos los esfuerzos, los mecanismos biológicos subyacentes a la ictiogénesis y epileptogénesis permanecen oscuros y su mejor entendimiento es nuestro mayor reto.

Ictiogénesis

Aunque es de enorme importancia comprender la dinámica de las convulsiones, aún hace falta una definición universal de las convulsiones (Soltesz & Staley, 2008). La impresionante diversidad de epilepsias en humanos y los abordajes experimentales hacen notablemente árdua la búsqueda de principios unificadores. Virtualmente, cualquier alteración de la actividad cerebral normal puede desencadenar convulsiones. De forma interesante, las convulsiones pueden ser activadas experimentalmente en cerebros normales de moscas y humanos (Jirsa y cols., 2014). Además, robusta investigación se ha dedicado a estudiar la transición entre el estado normal y paroxístico. La epilepsia es una enfermedad crónica donde las convulsiones se producen espontáneamente. La epilepsia, por sí misma, no se correlaciona con cualquier proceso de enfermedad particular sino que es una enfermedad que puede ocurrir sólo o asociada a una diversidad de trastornos del desarrollo, metabólicos y neurodegenerativos. Los trastornos cerebrales se asocian comúnmente a las modificaciones de la dinámica del cerebro y de los mecanismos homeostáticos. Los mecanismos homeostáticos son fundamentales para asegurar la funcionalidad adecuada y la estabilidad de las neuronas y redes neuronales (Marder & Prinz, 2002; Marder & Goaillard, 2006). En este razonamiento, las neuronas pueden ajustar su excitabilidad a través de mecanismos de auto sincronización (Turrigiano, 2008). La evidencia actuar sugiere que las neuronas pueden detectar su actividad y evitar estados de hipoexcitabilidad o hiperexcitabilidad (Davis & Bezprozvanny, 2001; Marder & Prinz, 2003). Los neurocientíficos han ilustrado de forma magistral como la coordinación de los fenómenos es decisiva para la dinámica cerebral, mediante la demostración de que el cerebro es un sistema a la criticidad (Haimovici y cols., 2013). Un problema aún inexplicable es la implicación de la criticidad cerebral organizada y cómo afecta a las condiciones patológicas (Bak & Paczuski, 1995; Meisel y cols., 2012). Los sistemas críticos se refieren a los sistemas cercanos a un punto crítico, generalmente designado como cerca de una transición de fase orden-desorden. Utilizando de enfoques experimentales in vivo y en modelos computacionales, los investigadores han mostrado que durante las crisis epilépticas la dinámica cerebral se desvía del estado crítico (Meisel y cols., 2012). En este escenario, Jirsaand y cols (2014), propusieron las convulsiones como parte de un repertorio de actividades cerebrales e investigaron la dinámica de las convulsiones y terminaron la clasificación de las mismas, que pueden describirse por cinco variables de estado que definen adecuadamente las el inicio de las crisis, desarrollo, compensación y recurrencia. Adicionalmente propusieron un separador, que constituye un límite entre los estados normal e ictal: mientras más

cerca del seoador será más fácil desencadenar convulsiones (Jirsa y cols., 2014). Aún de acuerdo con estos autores, sustratos patológicos (es decir, enfermedad de Alzheimer, autismo, etc.) pueden llevar el sistema más cercano al separador con lo que disminuye el umbral convulsivo. Con este razonamiento, dado que las convulsiones aparecen de distintos sustratos patológicos, Perucca y cols., (2014) estudiaron individuos con epilepsia resistente al tratamiento farmacológico mostrando que diferentes lesiones epileptogénicas exhiben similares patrones electroencefalográficos intracraneales del inicio de la convulsión. En este contexto, con el fin de entender la ictiogénesis, es imperativo considerar que el cerebro patológico (ej.: epilepsia) opera de dos modalidades diferentes: un estado aparentemente normal y otro estado identificado por las convulsiones epilépticas. Así, el umbral convulsivo es mucho más bajo en el cerebro epiléptico como consecuencia del paradigma de la existencia de los disturbios subyacentes. En contraste, la transición del estado normal al epiléptico no sucede fácilmente en el cerebro normal debido al marco que mantiene la estabilidad del sistema (Da Silva FH y cols., 2012).

Enfoques para enfrentar la Ictogenesis

En la actualidad, el pilar de la terapia para la epilepsia es el enfoque profiláctico con fármacos antiepilépticos (FAE) para suprimir el inicio de la crisis. Hasta ahora, la investigación y el desarrollo de FAE convencionales tomaron en cuenta el aspecto neurocéntrico de la generación de la convulsión que culminó en el desarrollo de un FAE eficaz (Marchi et al., 2011), que a menudo actúa para suprimiendo un único o grupos de canales iónicos. Sin embargo, las acciones farmacológicas exactas de los FAE siguen siendo desconocidos. A pesar de los avances, el tratamiento con FAE puede controlar las convulsiones en aproximadamente el 70 por ciento de los casos (vale la pena recordar que alrededor de 50 millones de personas en el mundo tienen epilepsia) (Banerjee et al., 2009). Para empeorar, farmacoresistencia es el principal responsable de la alta morbilidad y mortalidad en las personas con epilepsia (más flojo et al., 2014). En este escenario, a pesar del hecho de que en los últimos 10 años han ingresado más FAE nuevos que en cualquier otro tiempo, solo ha mejorado la frecuencia de efectos secundarios de los medicamentos mientras que no hay mayor cambio en la frecuencia de pacientes libres de crisis (Schmidt, 2011). Es digno de mencionar que incluso en este subgrupo de pacientes libres de crisis pueden hay algunos que pueden desarrollar posteriormente farmacoresistencia; de tal manera, el uso intermitente de FAE no puede impedir la futura farmacoresistencia (Berg et al., 2003). Por lo tanto, todavía no está

claro por qué las convulsiones son o se convierten en cualquier materia resistente a los medicamentos.

El desarrollo de nuevos fármacos anticonvulsivos depende del uso de modelos animales preclínicos. Históricamente, la era de la investigación con FAE fue inaugurada por el descubrimiento de las propiedades antiepilépticas de la fenitoína (Dilantin) por Merrit y Putnam (1937), que utilizó el modelo de convulsión por electrochoque máximo para identificar el potencial anticonvulsivo de la droga. Desde entonces, además de entregar FAE al mercado, la investigación de los anticonvulsivos ha hecho avanzar nuestra comprensión de la fisiopatología de las convulsiones. En este escenario, la descarga eléctrica máxima y los modelos pentilentetrazol, ambos caracterizados desde hace más de 60 años, son hasta ahora los modelos animales de convulsiones mas frecuentemente usados (Löscher, 2011; Bialer et al, 2010;.. White et al, 2006) . Además, el modelo de kindling, que es un modelo crónico de la epilepsia, también se utiliza actualmente en la investigación FAE (Löscher, 2011).

En la búsqueda de nuevos enfoques para el manejo de las crisis, la investigación en neuroingeniería en la epilepsia se está expandiendo rápidamente. A fin de promover la excitación o la inhibición y prevenir la propagación de la sincronía, las estrategias de estimulación cerebral están ganando momentum. Como un método no invasivo, ultrasonido transcraneal puede utilizarse para interrumpir la actividad convulsiva electrográfica (Tufaillet al., 2011). Recientemente, la optogenética han sido una opción adicional. En esta línea, las neuronas blanco enfocadas a través de circuito cerrado optogenetico provocan la interrupción inmediata de la crisis (Paz et al., 2013). Las investigaciones sobre dispositivos implantables antiepilépticos es tambien alentador. Estos dispositivos se han proyectado para predecir, detectar, prevenir e incluso detener las convulsiones (Stacey et al., 2008). Además, los recientes avances en las estadísticas de previsión de crisis y en nuestra comprensión de la naturaleza probabilística del inicio de la actividad paroxística ha tenido avances decisivos en la investigación en la epilepsia (Mormann et al, 2006; Stacey y Litt., 2008). Sin lugar a dudas, las estrategias de investigación para el nuevo descubrimiento de FAE necesitan cambiar paradigmas y cambiar desde el tratamiento sintomático de la epilepsia a las terapias dirigidas a la epilepsia intratable con las drogas y que pueden interferir con éxito con los sustratos subyacentes de la epilepsia.

epileptogénesis

El termino epileptogénesis se refiere al proceso de transformación del cerebro a un estado crónico donde se producen convulsiones reurrentes y espontaneas.

Regularmente, la epileptogénesis ha sido vista como un proceso continuo. En este escenario, las convulsiones repetitivas promueven el empeoramiento de la epilepsia con el tiempo, lo que se conoce como la epileptogénesis secundaria (Ben-Ari y Dudek, 2010). La plasticidad es fundamental para la epileptogénesis (Scharfman 2002). La plasticidad se refiere a la increíble capacidad del cerebro para cambiar como resultado de las experiencias de la vida. Cómo la plasticidad patológica termina en la epileptogénesis es un tema de extremo interés. Los errores en el proceso de plasticidad se pueden dar en muchos niveles (Hsu et al., 2008). Esto no es de extrañar, el cerebro humano, por ejemplo, (Azevedo et al, 2009) esta formado en un promedio de 86 mil millones de neuronas, las células con la vida más larga del cuerpo, los seres humanos pueden tener las mismas neuronas para toda su vida útil; y, por otro lado, las proteínas neuronales tienen una vida finita y necesitan ser reemplazadas constantemente, mostrando tasas de rotación de minutos a días (Cohen et al, 2013; Marder y Prinz, 2002) esta complejidad exige mecanismos reguladores sofisticados para coordinar adecuadamente el actividad de la red neuronal y mantener la función estable, es increíble cómo el cerebro reacciona adecuadamente (Chin y Scharfman, 2013). Más curioso es la gran diversidad de combinaciones y parámetros, tales como propiedades de resistencia sináptica y de membrana, que pueden dar lugar a la misma descarga electrofisiológica (Prinz et al., 2004). Interesantemente, Prinz y Marder (2004) demostraron que la actividad una de red idéntica puede ser el resultado del estímulo de distintos conjuntos de mecanismos. Entonses, las neuronas poseen la competencia para integrar los niveles de actividad, detectar y ajustar su excitabilidad para de mantenerse en un rango operativo ideal (Lee et al., 2014). La regulación homeostática de la excitabilidad neuronal designa los mecanismos por los cuales las neuronas cambian sus propiedades para sostener una actividad en el nivel deseado (Turrigiano et al, 1994; Marder y Goaillard, 2006). El reto pendiente es descifrar cómo las neuronas y redes con tales propiedades dinámicas sorprendentes pueden sostener su función estable. En este razonamiento, los factores homeostáticos se vuelven críticamente importantes durante la epileptogénesis, un proceso que implica la interrupción del complejo mecanismo de autorregulación (Boison et al., 2013). Cuando los eventos homeostáticos son perturbados drásticamente, el cerebro puede que ya no ser capaz de adaptarse adecuadamente a los cambios y su actividad puede volverse inestable, de ahí que el imbalance entre la excitación y la inhibición puede dar lugar a la hiperexcitabilidad (Kapur J, y Trotter, 2005). Así, eventos compensatorios disfuncionales pueden resultar en epileptogénesis. De esta manera, la epileptogénesis es un tipo de plasticidad aunque errónea. Estas cascadas de reacciones

maladaptadas conducen a redes hiperexcitables están implicados en diversas enfermedades cerebrales y este razonamiento esta soportado por fuerte evidencia que apoya la posible relación entre la epilepsia y otros trastornos neurológicos que pueden compartir vías biológicas comunes (Lee et al, 2015; Meeus et al, 2015; Born et al, 2014; Holth et al, 2013). En este sentido, con el fin de prevenir y tratar la epilepsia, tenemos que comprender los procesos subyacentes de la epileptogénesis en el complejo contexto de la plasticidad del cerebro.

Epileptogenesis- ¿Qué es conocimiento y que es comprensión?

Desde el punto de vista de la traducción, la investigación experimental se enfrenta con el problema principal que no se han descubierto los mecanismos que conducen de un insulto epileptógeno inicial al desarrollo posterior de la epilepsia.

epilepsia adquirida (es decir, después de una lesión cerebral) usualmente ocurre después de un período de latencia que dura meses o años en los seres humanos (es decir, la epileptogénesis), un período que ofrece una ventana de oportunidad crítica para la intervención terapéutica antes de del inicio de la epilepsia (Wong, 2009). Vale la pena señalar que, más allá de epilepsia adquirida, epileptogénesis sin duda juega un papel en las causas genéticas y desconocidas de la epilepsia (Löscher y Brandt, 2010). En este escenario, el desarrollo de fármacos verdaderamente antiepileptogénico se basa en la identificación de las cascadas de señalización responsables de la epileptogénesis. En total, la epilepsia puede ser causada por factores genéticos o factores adquiridos, sin embargo, surge generalmente de ambos. La nueva clasificación etiológica de las epilepsias toma en cuenta tres grupos principales: genética, estructural / metabólica, y causas desconocidas (Berg et al, 2010; Shorvon, 2011). La etiología genética se asume cuando la epilepsia del individuo resulta de factores genéticos, lo que corresponde a un tercio de los casos. Los desordenes metabólicos son comúnmente asociados con la epilepsia y es un campo de investigación que está ganando cada vez más atención. La etiología estructural se refiere a la existencia de una anormalidad estructural conocida altamente asociada con el riesgo de epilepsia. En este último concepto, entre las causas estructurales comunes de lesión cerebral están epilepsia postraumática, malformaciones del desarrollo cortical, hipoxia, evento isquémico cerebral, entre otros. Hay una robusta cantidad de datos comunes del grupo de las epilepsias con una etiología estructural (Ettinger, 1994; Menzler et al., 2011). En este escenario, la esclerosis temporal mesial es la característica anatomopatológica de la epilepsia mesial del lóbulo temporal, que es el tipo más común de

epilepsia localizada inducida por una lesión cerebral (Löscher y Brandt, 2010). Curiosamente, la esclerosis temporal mesial es también comúnmente asociada con epilepsia del lóbulo temporal mesial intratable con las drogas (Blümcke et al., 2012).

Antes de 1881, la idea conceptual de la epileptogénesis ya fue reconocida por Gowers quien observó un continuo empeoramiento de los síntomas relacionados en algunos de sus pacientes con epilepsia, lo que sugiere que las convulsiones pueden empeorar la condición, que conduce a la falta de respuesta a medicación. Sin embargo, hasta ahora, la cascada de eventos que conducen a las modificaciones progresivas y permanentes vistas en la epileptogénesis permanecen sin ser elucidadas.

Se han propuesto varios mecanismos potenciales para la cascada de la epileptogénesis, entre ellos hay algunos candidatos:

La vía de mTOR: La mTOR (diana de la rapamicina en mamíferos) envuelve numerosas funciones impactando en la excitabilidad neuronal directamente. La hiperactivación de la señalización de mTOR se ha descrito comúnmente en la epilepsia. la inhibición de mTOR rapamicina a través de su antagonista y análogos exhibió actividad severamente antiepileptogénica. Vale la pena mencionar que la desregulación de mTOR ha sido altamente implicada en la patogénesis de la epilepsia con túberos asociada al complejo de esclerosis tuberosa (TSC).

Pero, a través de un modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal, se ha demostrado recientemente que la activación de mTOR es resultado de la excitabilidad neuronal, lo que sugiere que la inhibición de la señalización de mTOR no debe ser indicado como terapia antiepileptogénica adecuada para este tipo de epilepsia (Wong, 2010; Aristeu et al, 2012; Feliciano et al, 2013; Meng et al, 2013; LaSarge y Danzer, 2014; Shima et al, 2015).

Inflamación: procesos inflamatorios pueden desempeñar un papel fundamental en la epileptogénesis. La inflamación se ha descrito extensamente en modelos animales de epilepsia y en el tejido cerebral humano epiléptico resecaado. Actualmente, los investigadores están explorando extensamente los roles activos de las citoquinas inflamatorias en diferentes formas de epilepsia. En este razonamiento, la señalización de IL-1 β se ha convertido en un objetivo prometedor para la manipulación farmacológica. El bloqueo de la señalización-1 β -IL promueve la neu-

roprotección durante la epileptogénesis. Adicionalmente, otras citoquinas inflamatorias y sus vías han estado recibiendo atención, a saber, los receptores tipo Toll, la COX-2 y TGF- β señalización. El antibiótico miociclina, que regula la inflamación, ha demostrado la acción modificadora de la enfermedad en roedores sometidos al modelo de pilocarpina. Estudios sobre la inflamación han ofrecido esperanza en la búsqueda de fármacos anti-epileptógenos que pueden cambiar la progresión de la enfermedad (Vezzani et al, 2011; Vezzani et al, 2013; D'Ambrosio y col, 2013; Noe et al, 2013; Wang et al, 2015).

Las células gliales: El importante papel de las células gliales, predominantemente astrocitos y microglia, en la fisiopatología de la epilepsia se reconoce cada vez más. Estas células proporcionan soporte metabólico y trófico y su papel es esencial en el inicio y mantenimiento de la respuesta inmune en el cerebro. Las interacciones de la neurona-glía se han convertido en un tema clave en la investigación del cerebro. Las células gliales influyen profundamente el desenlace del insulto epileptogénico. Adicionalmente, a muchos cambios en los mecanismos astrocíticos, como óxido nítrico, adenosina y receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR) mediada por la señalización y K (+) de amortiguación, un aumento de la señalización de Ca (2+) también es reportado en astrocitos en el período de latencia (epileptógena) de epilepsia del lóbulo temporal. Frecuentemente, el aumento de la síntesis y liberación de citoquinas inflamatorias por las células gliales reactivas ha sido considerada como un sello de focos epileptógenos en varios tipos de epilepsia resistente a los fármacos. Alteraciones importantes en las propiedades fisiológicas de las células gliales se han mostrado tanto en el tejido cerebral de pacientes con epilepsia resistente a los medicamentos y los resultados experimentales en modelos animales. En este razonamiento, investigación masiva se ha centrado en el papel de la glía reactiva en los procesos fisiopatológicos subyacentes de la epileptogénesis (Aronica et al, 2012; Kovács et al, 2012; Heuser et al 2014; Szokol et al, 2015; Vezzani, 2015; Wang et al, 2015).

- La barrera hematoencefálica (BHE): La evidencia de numerosas investigaciones clínicas y animales sugiere que la ruptura de la BHE provoca una cadena de eventos que culminan en la epilepsia. Por lo tanto, la epileptogénesis desatada por la ruptura BHE es aparentemente mediada por la activación de células gliales y la respuesta inflamatoria. La

unidad Neuroglía-vascular está profundamente involucrada en el desarrollo y progresión de la epilepsia, sin embargo, la amplia complejidad de las interacciones implicadas en estos procesos son aún desconocidos (Friedman y Heinemann, 2012; Kim et al, 2012, Vezzaniet al, 2013.).

- Aspectos genéticos y moleculares: las Proteínas en la membrana celular son fundamentales para el proceso neuronal. Investigadores de señales neuronales se han dedicado a estudiar proteínas, tales como receptores de membrana y los canales iónicos: su fisiología celular, genética y su disfunción también. Las investigaciones actuales han obtenido importantes avances en la identificación de mutaciones genéticas implicadas en las epilepsias. Varias formas de la epilepsia han sido vinculados a genes defectuosos para los canales de iones. Un ejemplo es la patogenicidad de mutaciones en SCN1A del síndrome de Dravet. En este sentido, los modelos genéticos de síndrome de Dravet se han recreado en diferentes tipos de animales. Por otra parte, debido a los avances en la producción de células adultas reprogramadas, los investigadores están usando en el modelo del síndrome de Dravet células madre pluripotentes inducidas con el fin de estudiar mecanismos de la enfermedad. (Lerche y otros, 2005; Majores et al, 2007; Cain & Snutch, 2012; Brunklaus y Zuberi, 2014; Kearney, 2014).

- vías de neuromoduladores: (A) BDNF-TrkB: BDNF pertenece a la familia de factores de crecimiento de neurotrofinas y, junto con su receptor (TrkB) receptor de la tirosina quinasa B tiene un papel en el desarrollo del cerebro y la plasticidad. Las investigaciones realizadas en pacientes humanos con epilepsia detectaron asociación entre polimorfismos de BDNF y el riesgo de epilepsia. Además, los estudios han demostrado que el BDNF-trkB puede contribuir a la epileptogénesis, la mejora de la excitabilidad neuronal en varios modelos animales de epilepsia: modelos de PTZ, KA, kidling, pilocarpina. La hiperactivación de la vía de la ciclotiazida BDNF-TrkB está involucrada en la epileptogénesis en hamartoma hipotalámico humano. Sin embargo, la literatura científica es aún controvertida y ambos efectos pro y antiepileptogénicos han sido descritos por la vía de BDNF-TrkB (Nissinen et al., 2002; Tongiorgi et al., 2004; Koyama & Ikegaya, 2005; Wang et al., 2009; Heinrich et al, 2011; Paradiso et al, 2011; Liu et al, 2013; Semaan et al, 2015; Sha'ari et al, 2015)

(B) La adenosina quinasa (ADK)/adenosina: (ADK)/Adenosina es otro sistema neuromodulador que participa en los mecanismos de epileptogénesis. Adenosina es un modulador inhibitorio potente con actividad anticonvulsiva. La sobreexpresión de ADK astroglial y disminución del contenido de adenosina son características patológicas descritas en modelos de epilepsia en roedores y en el tejido humano resecado de los pacientes con epilepsia refractaria a tratamiento médico. Numerosas investigaciones han demostrado que la aplicación local de la adenosina en el cerebro puede prevenir las convulsiones y la epileptogénesis (Aronica et al, 2013; Li et al, 2007; Boison2012; 2013).

- Las reorganizaciones sinápticas: En este tema se considera la importante contribución de la reorganización de los circuitos GABAérgicos y glutamatérgicos. La gran pregunta es ¿Cómo la plasticidad sináptica patológica lleva a epileptogénesis? En este sentido, una gran cantidad de elementos a nivel sináptico puede ser alterados durante la epileptogénesis (Bernard, 2012). células y redes cerebrales logran tratar con la plasticidad y con el mantenimiento de la función neuronal apropiada y la estabilidad de circuito que se requiere para la salud del cerebro normal (Marder, 2011; Turrigiano, 2008). Sin embargo, uno de los problemas más profundos y fundamentales es la ruptura de estos mecanismos homeostáticos que se ve en epileptogénesis. Así, tomando en consideración el desarrollo de la red de epilepsia, cada uno de estos elementos alterados deben ser identificados en virtud de uno de los tres aspectos distintos: causal, la respuesta a la epileptogénesis o agente no contributiva (incidental) (Hsu et al., 2008). Por lo tanto, el reto es clasificar cada alteración en consecuencia. Por otra parte, Hsu y colegas (2008) han sugerido un mínimo de tres condiciones obligatorias para la epileptogénesis: la excitabilidad neuronal, la sobreconectividad en el espacio y en el tiempo. Ver los comentarios excelentes del tema: Hsu et al, 2008; Turrigiano, 2008; Timofeev et al., 2010; Marder, 2011; Bernard, 2012 y O'Leary et al., 2014.

Epileptogénesis - un proceso continuo hacia un nuevo orden

Epileptogénesis refiere a una secuencia de los acontecimientos y procesos que convierte un cerebro normal en uno que puede generar convulsiones. La epilepsia frecuentemente ocurre después de un período latente de meses a años (es decir, la epileptogénesis) como consecuencia de una lesión cerebral. Aunque el período epileptógeno obviamente significa una ventana terapéutica, no tenemos claro quienes son los individuos en riesgo de desarrollar epilepsia

después de un insulto epileptogénico (Dichter, 2009). Solamente una subpoblación de las personas que han sufrido una lesión cerebral va a desarrollar epilepsia. Eventos epileptogénicos clínicamente importantes son lesión cerebral traumática (LCT), derrame cerebral, estado epileptico, entre otros (Pitkänen et al., 2007). Con fines ilustrativos, el riesgo relativo de desarrollar epilepsia es de 20-40% después de estado epileptico, 4-53% después de una lesión cerebral traumática (según la gravedad), 9.7% después del accidente cerebrovascular isquémico, el 26% después del accidente cerebrovascular hemorrágico, 2% después de las convulsiones febriles (Herman, 2002). La epilepsia del lóbulo temporal (TLE) es el principal tipo y también la que más comúnmente hace epilepsia medicamente resistente en adultos (Löscher y Brandt, 2010). En el caso de la epilepsia del lóbulo temporal, el período de latencia promedio es de 7.5 años después de la lesión (French et al, 1993; Fuente, 2000). El cerebro es un sistema biológico complejo y dinámico que actúa para repararse a sí mismo después de un insulto, lo más a menudo con éxito, ya que la mayoría de los sujetos no desarrollan epilepsia después de LCT (Löscher y Brandt, 2010). Sin embargo, cuando la reparación también falla, los resultados pueden ser devastadores. Hasta ahora, los investigadores todavía están tratando de evitar las epilepsias entre las personas en situación de riesgo y promover una remisión completa de convulsiones en personas con epilepsia, es decir, una cura.

Por lo tanto, es vital para descifrar el pobre entendimiento de los eventos y procesos simultáneos responsables de la cascada epileptogénica que aparentemente tiene lugar durante el periodo de silencio (Löscher, 2010). El cerebro puede ser modelado como una red a gran escala para mejorar nuestra comprensión de los cambios re-estructurales plásticos. Tales sistemas complejos están constantemente cambiando, aprendiendo y adaptándose. No hacen caso de la predicción exacta, y hacen caso omiso del tipo de equilibrio que les haría más accesible la interpretación para los investigadores. Más difícil es el hecho de que no tenemos una clara comprensión de cómo funciona el cerebro normal, consecuentemente es más ardua la construcción de una hipótesis de investigación para revelar los mecanismos de epileptogénesis (Bernard, 2012). En este sentido, sobre la base de la teoría de grafos, el cerebro humano puede ser modelado como una red expresada por nódulos (es decir, las áreas del cerebro) y enlaces (es decir, las asociaciones entre los nodulos) (Sporns et al., 2005). Este enfoque representa una forma robusta de estudiar las interacciones activas entre varias áreas del cerebro y cómo ellos generan comportamientos

complejos en los seres humanos (Song et al., 2015). Con este enfoque, la investigación cerebral funcional ha sugerido que la epileptogénesis culmina con una disminución de la eficiencia local y aumento de la eficiencia global a nivel de las redes de todo el cerebro (Song et al., 2015). Además, estos resultados indican que las personas con las conexiones de la epilepsia tienen más conexiones entre las redes, pero están conectadas débilmente, corroborando la anormalmente alta eficiencia global exhibida (Song et al., 2015). Otros datos recogidos de un modelo animal de epilepsia temporal sugirieron que pequeños grupos de neuronas patológicamente interconectadas se desarrollan durante el período de latencia después de lesión cerebral (Bragin et al., 2000). Estas agrupaciones son capaces de producir ráfagas hipersincrónicas que producen potenciales de acción, que inician la cascada de epileptogénesis a través de fenómeno de kindling.

Procesos de Epileptogénesis: las descargas de difusión en el sistema límbico y el enrolamiento posterior de otras áreas, originan crisis clínicas acabando con la fase latente. En adición, datos sólidos apoyan el papel central de las oscilaciones ondulares rápidas, dentro de conjuntos ensamblaje neuronal, en el progreso de la epileptogénesis (Bragin et al., 2000).

Los modelos animales de epilepsia son cruciales para el avance científico. Sin embargo, en oposición a los varios modelos animales que se han utilizado para identificar numerosos fármacos anticonvulsivos para el tratamiento eficaz de las crisis, no hay modelos animales de epileptogénesis clínicamente legitimados (White y Löscher, 2014). Dicha validación solo puede ser posible después del establecimiento del primer enfoque genuinamente antiepileptogénico utilizando un determinado modelo. Una serie de modelos animales se han utilizado para investigar la epileptogénesis, incluyendo cepas genéticas y modelos de epilepsia sintomática (por ejemplo, post-status epileptico, modelos de epilepsia del lóbulo temporal, lesión cerebral traumática, kindling, los modelos de accidente cerebrovascular, entre otros) (para una revisión, véase: Löscher y Brandt, 2010; White & Löscher, 2014). En la literatura se han discutido exhaustivamente similitudes y discrepancias entre los modelos en animales adultos. Consideraciones Especiales se refieren a la patología subyacente, la existencia de un período de latencia, y la generación de convulsiones espontáneas. En este razonamiento, la investigación futura podría beneficiarse de una perspectiva de la epilepsia adquirida que surge después de una lesión cerebral seguida de un proceso lento (período de latencia) (Ben-Ari y Dudek, 2010). De tal manera que kindling, post-status epilepticus y lesión cerebral traumática son los modelos que se utilizan comúnmente para estudiar los mecanismos

básicos de epileptogenicidad (White, 2012). Vale la pena señalar que el período de latencia es apreciablemente más corto en los modelos post-status epilépticus (1-4 semanas) que en lesión cerebral traumática (varios meses). Por otra parte, el porcentaje de ratas que desarrollan convulsiones espontáneas es considerablemente diferente entre estos dos tipos de modelos: post-status epilépticus (90-100%) y lesión cerebral traumática (sólo 50%). Estas importantes diferencias explican por qué la investigación antiepileptogénesis se lleva a cabo habitualmente utilizando modelos de post-status epilepticus (Löscher y Brandt, 2010). Teniendo en consideración la progresión de la epileptogénesis, incluso después de la instalación de la epilepsia, un tema crítico importante que merece atención se refiere al período relativamente corto de tiempo elegido por los investigadores, por lo general cuando la epileptogénesis no está totalmente desarrollada (Ben-Ari y Dudek, 2010).

En este sentido, la epileptogénesis también se refiere a alteraciones y procesos que contribuyen a la progresión detectada en algunas epilepsias. Aproximadamente un tercio de las personas con epilepsia tienen convulsiones que no pueden ser tratados con éxito con terapia farmacológica disponible fármaco. Esta situación se conoce como la epilepsia resistente a fármacos, o también llamada médicamente refractaria, intratable o epilepsia farmacorresistente (Weaver & Pohlmann-Eden, 2013). Tres principales candidatos patológicos se han sugerido para interpretar la resistencia a los medicamentos en epilepsia: la genética, los mecanismos relacionados con la enfermedad y mecanismos relacionados con las drogas (Schmidt & Löscher, 2005; Remy & Beck, 2006). Las causas de resistencia a las drogas todavía nos están confundiendo. De tal manera, con el fin de desarrollar fármacos válidos para el tratamiento de las epilepsias resistentes, necesitamos investigar con eficacia la epileptogénesis.

En algunos casos de epilepsia farmacorresistente, la cirugía del cerebro puede ser una opción. El buen pronóstico de la cirugía depende de la precisión con la que la red epileptógena es eliminada (Banerjee et al., 2014). En este sentido, la literatura ha demostrado que el tiempo libre de convulsiones después de la cirugía es inversamente proporcional a la duración de la epilepsia, lo que sugiere que con el paso del tiempo más neuronas han sido reclutadas en la red epileptógena (Janszky et al., 2005). Por lo tanto, la epileptogénesis en general, debe ser vista como un proceso continuo tiempo-dependiente. De manera similar, datos adicionales indican que el tiempo libre de convulsiones después de la cirugía cae más de 3 años después de la interrupción de los fármacos antiepilepticos (Schmidt et al., 2004). El foco en espejo es una de las evidencias de progresión en la epilepsia (Kim et al., 2014). Morrel (1985) describió la

epileptogénesis secundaria como el proceso por el cual una región epileptogénica activa puede inducir condiciones similares en otras áreas del cerebro previamente no afectadas. Su discusión se centró en dos modelos animales relacionados entre sí: el foco en espejo y el kindling. Posiblemente, la epilepsia y los trastornos del estado de ánimo tienen diversos mecanismos fisiopatológicos comunes, tales como el fenómeno de kindling (Mula et al., 2010). Por otra parte, fuerte evidencia apoya el complejo de asociación entre la epilepsia y varios trastornos neurológicos. Curiosamente, varios síntomas de las enfermedades psiquiátricas, cognitivas y conductuales ocurren comúnmente en personas con epilepsia, más que en la población general (Berg, 2011). En este escenario, una hipótesis plausible es que la existencia de una patología subyacente que es responsable de provocar epilepsia, también está produciendo otros trastornos neurológicos asociados (Jensen, 2011). Curiosamente, algunas comorbilidades se inician antes del inicio de la epilepsia, mientras que otros aparecen durante el curso de la epilepsia (Brooks-Kayal et al., 2013). estrategias de modificadores de la enfermedad también están destinadas a mejorar la calidad de vida de las personas con epilepsia. Por lo tanto, los estudios que se centran en nuevos enfoques para tratar el espectro completo de las condiciones que conlleva la epilepsia están utilizando modelos de roedores de epilepsia en los que se han descrito anomalías de comportamiento y déficit cognitivos (es decir, kindling, post-status epiléptico, lesión cerebral traumática) (Brooks-Kayal et al., 2013).

Referencias:

- (Aronica y cols., 2012). Aronica E, Ravizza T, Zurolo E, Vezzani A. Astrocyte immune responses in epilepsy. *Glia.* 2012; 60(8):1258-68.
- (Aronica y cols., 2013). Aronica E, Sandau US, Iyer A, Boison D. Glial adenosine kinase—a neuropathological marker of the epileptic brain. *Neurochem Int.* 2013; 63(7):688-95.
- (Azevedo y cols., 2009). Azevedo FA, Carvalho LR, Grinberg LT y cols. Equal numbers of neuronal and nonneuronal cells make the human brain an isometrically scaled-up primate brain. *J Comp Neurol.* 2009; 513(5):532-41.
- (Bak & Paczuski, 1995). Bak P, Paczuski M. Complexity, contingency, and criticality. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92(15):6689-96.
- (Banerjee y cols., 2009). Banerjee PN, Filippi D, Allen HW. The descriptive epidemiology of epilepsy – A review. *Epilepsy Res.* 2009; 85:31-45.
- (Banerjee y cols., 2014). Banerjee J, Chandra SP, Kurwale N, Tripathi M. Epileptogenic networks and drug-resistant epilepsy: Present and future perspectives of epilepsy research utility for the epileptologist and the epilepsy surgeon. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17 Suppl S1:134-40.
- (Ben-Ari & Dudek, 2010). Ben-Ari Y, Dudek FE. Primary and secondary mechanisms of epileptogenesis in the temporal lobe: there is a before and an after. *Epilepsy Curr.* 2010; 10(5):118-25.
- (Berg, 2011). Berg AT. Epilepsy, cognition, and behavior: the clinical picture. *Epilepsia.* 2011; 52(Suppl 1):7-12.
- (Berg y cols., 2003). Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, y cols. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology.* 2003; 60:186-90.

- (Berg y cols., 2010). Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, y cols. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85.
- (Bernard, 2012). Bernard C. Alterations in synaptic function in epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, Editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. 4th Ed., Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- (Bialer & White, 2010). Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Discov*. 2010; 9:68-82.
- (Blümcke y cols., 2012). Blümcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clínico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol*. 2012; 22(3):402-11.
- (Boison, 2012). Boison D. Adenosine dysfunction in epilepsy. *Glia*. 2012; 60(80):1234-43.
- (Boison, 2013). Boison D. Role of adenosine in status epilepticus: a potential new target? *Epilepsia*. 2013; 54 Suppl 6:20-2.
- (Born y cols., 2014). Born HA, Kim JY, Sajvani RR, y cols. Genetic suppression of transgenic APP rescues hypersynchronous network activity in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2014; 34(11):3826-40.
- (Bragin y cols., 2000). Bragin A, Wilson CL, Engel J Jr. Chronic epileptogenesis requires development of a network of pathologically interconnected neuron cluster: a hypothesis. *Epilepsia*. 2000; 41:S144-52.
- (Brooks-Kayal y cols., 2013). Brooks-Kayal AR, Bath KG, Berg AT, y cols. Issues related to symptomatic and disease-modifying treatments affecting cognitive and neuropsychiatric comorbidities of epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54Suppl 4:44-60.
- (Brunklaus & Zuberi, 2014). Brunklaus A, Zuberi SM. Dravet syndrome—from epileptic encephalopathy to channelopathy. *Epilepsia*. 2014; 55(7):979-84.
- (Cain & Snutch, 2012). Cain SM, Snutch TP. Voltage-Gated Calcium Channels in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th ed., Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- (Cohen y cols., 2013). Cohen LD, Zuchman R, Sorokina O, y cols. Metabolic turnover of synaptic proteins: kinetics, interdependencies and implications for synaptic maintenance. *PLoS One* 2013; 2(5):e63191.
- (Coppola & Moshe, 2009). Coppola A., Moshe S.L. Why is the developing brain more susceptible to status epilepticus? *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl. 12):25-26.
- (Chin & Scharfman, 2013). Chin J, Scharfman HE. Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav*. 2013; 26(3): 343-351.
- (D'Ambrosio y cols., 2013). D'Ambrosio R, Eastman CL, Fattore C, Perucca E. Novel Frontiers in Epilepsy Treatments: Preventing Epileptogenesis by Targeting Inflammation. *Expert Rev Neurother*. 2013; 13(6): 615-625.
- (Da Silva y cols., 2012). Da Silva FH, Gorter JA, Wadman J. Epilepsy as dynamic disease of neuronal networks. *Handb Clin Neurol*. 2012; 107:35-62.
- (Davis & Bezprozvanny, 2001). Davis GW, Bezprozvanny I. Maintaining the stability of neural function: a homeostatic hypothesis. *Annual Review of Physiology*. 2001; 63: 847-869.
- (Dichter, 2009). Dichter MA. Posttraumatic epilepsy: the challenge of translating discoveries in the laboratory to pathways to a cure. *Epilepsia*. 2009; 50 Suppl 2:41-5.
- (Ettinger, 1994). Ettinger AB. Structural causes of epilepsy. Tumors, cysts, stroke, and vascular malformations. *Neurol Clin*. 1994; 12(1):41-56. Review.
- (Feliciano y cols., 2013). Feliciano DM, Lin TV, Hartman NW y cols. A circuitry and biochemical basis for tuberous sclerosis symptoms: from epilepsy to neurocognitive deficits. *Int J Dev Neurosci*. 2013; 31(7):667-78.
- (Fisher y cols., 2005). Fisher RS, van Em de Boas W, Blume W y cols. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46:470-472.
- (Fountain, 2000). Fountain NB. Status Epilepticus: Risk Factors and Complications. *Epilepsia*. 2000; 41(Suppl. 2):S23-S30.

- (French y cols., 1993). French JA, Williamson PD, Thadani VM y cols. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* 1993; 34(6):774-80.
- (Friedman & Heinemann, 2012). Friedman A, Heinemann U. Role of Blood-Brain Barrier Dysfunction in Epileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, Eds. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- (Gananopoulou y cols., 2012). Galanopoulou AS, Gorter JA, Cepeda C. Finding a better drug for epilepsy: the mTOR pathway as an antiepileptogenic target. *Epilepsia.* 2012; 53(7):1119-30.
- (Gowers, 1881). Gowers W: Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases. London:Churchill, 1881.
- (Haimovici y cols., 2013). Haimovici A, Tagliazucchi E, Balenzuela P, Chialvo DR. Brain Organization into Resting State Networks Emerges at Criticality on a Model of the Human Connectome. *Phys Rev Lett.* 2013; 110:178101.
- (Heinrich y cols, 2011). Heinrich C, Lähtinen S, Suzuki F y cols. Increase in BDNF-mediated TrkB signaling promotes epileptogenesis in a mouse model of mesial temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2011; 42(1):35-47.
- (Herman, 2002). Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology.* 2002; 59 (9Suppl 5):S21-6. Review.
- (Heuser y cols., 2014). Heuser K, Szokol K, Taubøll E. The role of glial cells in epilepsy. *Tidsskr Nor Lægeforen.* 2014; 134(1):37-41.
- (Holmes & Zhao, 2008). Holmes GL, Zhao Q. Choosing the Correct AED: From Animal Studies to the Clinic. *Pediatr Neurol.* 2008; 38(3): 151-162.
- (Holth y cols., 2013). Holth JK, Bomben VC, Reed JG y cols., Tau loss attenuates neuronal network hyperexcitability in mouse and Drosophila genetic models of epilepsy. *J Neurosci.* 2013; 33(4):1651-9.
- (Hsu y cols., 2008). Hsu D, Chen W, Hsu M, Beggs JM. An open hypothesis: is epilepsy learned, and can it be unlearned? *Epilepsy Behav.* 2008; 13(3):511-22.
- (Janszky y cols., 2005). Janszky J, Janszky I, Schulz R y cols. Temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: Predictors for long-term surgical outcome. *Brain* 2005; 128:395-404.
- (Jensen, 2011). Jensen FE. Epilepsy as a Spectrum Disorder: Implications from novel clinical and basic neuroscience. *Epilepsia.* 2011; 52(s):1-6.
- (Kapur & Trotter, 2005). Kapur J, Trotter S. Homeostatic plasticity hypothesis and mechanisms of neocortical epilepsies. *Epilepsy Curr.* 2005; 5(4):133-5.
- (Kearney, 2014). Kearney J. The More, the Better: Modeling Dravet Syndrome With Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Neurons. *Epilepsy Curr.* 2014; 14(1):33-4.
- (Kim y cols., 2012). Kim SY, Buckwalter M, Soreq H, Vezzani A, Kaufer D. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2012; 53Suppl 6:37-44.
- (Kim y cols., 2014). Kim J, Shin HK, Hwang KJ y cols. Mirror Focus in a Patient with Intractable Occipital Lobe Epilepsy. *J Epilepsy Res.* 2014; 4(1):34-7.
- (Kovács y cols., 2012). Kovács R, Heinemann U, Steinhäuser C. Mechanisms underlying blood-brain barrier dysfunction in brain pathology and epileptogenesis: role of astroglia. *Epilepsia.* 2012; 53Suppl 6:53-9.
- (Koyama & Ikegaya, 2005). Koyama R, Ikegaya Y. To BDNF or not to BDNF: that is the epileptic hippocampus. *Neuroscientist.* 2005; 11(4):282-7. Review.
- (Kramer & Cash, 2012). Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *Neuroscientist.* 2012; 18(4):360-72.
- (LaSarge & Danzer, 2014). LaSarge CL, Danzer SC. Mechanisms regulating neuronal excitability and seizure development following mTOR pathway hyperactivation. *Front Mol Neurosci.* 2014; 7: 18.
- (Lähtinen y cols, 2002). Lähtinen S, Pitkanen A, Saarelainen T, J, Koponen E, Castrén E. Decreased BDNF signaling in transgenic mice reduces epileptogenesis. *Eur J Neurosci* 2002; 15: 721-734.
- (Lee y cols., 2015). Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav.* 2015. pii: S1525-5050(15)00122-5.
- (Lee y cols., 2014). Lee KF, Soares C, Béique JC. Tuning into diversity of homeostatic synaptic plasticity. *Neuropharmacology.* 2014; 78:31-7.
- (Lerche y cols., 2005). Lerche H, Weber YG, Jurkat-Rott K, Lehmann-Horn F. Ion channel defects in idiopathic epilepsies. *Curr Pharm Des.* 2005; 11(21):2737-52. Review.

- (Li y cols., 2007). Li T, Steinbeck JA, Lusardi T y cols. Suppression of kindling epileptogenesis by adenosine releasing stem cell-derived brain implants. *Brain*. 2007; 130:1276–1288.
- (Liu y cols., 2013). Liu X, Liu J, Liu J y cols. BDNF-TrkB signaling pathway is involved in pentylenetetrazol-evoked progression of epileptiform activity in hippocampal neurons in anesthetized rats. *Neurosci Bull*. 2013; 29(5):565–75.
- (Loscher & Wolfgang, 2010). Loscher W. Wolfgang. Strategies for antiepileptogenesis: Antiepileptic drugs versus target-specific approaches. *Epilepsia*, 2010; 51(Suppl. 5):88.
- (Löscher & Brandt, 2010). Löscher W, Brandt C. Prevention or modification of epileptogenesis after brain insults: experimental approaches and translational research. *Pharmacol Rev*. 2010; 62(4):668–700.
- (Majores y cols., 2007). Majores M, Schoch S, Lie A, Becker AJ. Molecular neuropathology of temporal lobe epilepsy: complementary approaches in animal models and human disease tissue. *Epilepsia*. 2007; 48Suppl 2:4–12. Review.
- (Marder, 2011). Marder E. *Variability, compensation, and modulation in neurons and circuits*. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108Suppl 3:15542–8. Review.
- (Marder & Goaillard, 2006). Marder E, Goaillard JM. *Variability, compensation and homeostasis in neuron and network function*. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Jul;7(7):563–74. Review.
- (Marder & Prinz, 2002). Marder E, Prinz AA. *Modeling stability in neuron and network function: the role of activity in homeostasis*. *Bioessays*. 2002 Dec;24(12):1145–54. Review.
- (Meeus y cols., 2015). Meeus M, Kenis S, Wojciechowski M, Ceulemans B. *Epilepsy in children with Down syndrome: not so benign as generally accepted*. *Acta Neurol Belg*. 2015 Apr 17.
- (Meng y cols., 2013). Meng XF, Yu JT, Song JH, Chi S, Tan L. *Role of the mTOR signaling pathway in epilepsy*. *J Neurol Sci*. 2013 Sep 15;332(1–2):4–15.
- (Menzler y cols., 2011). Menzler K, Thiel P, Hermsen A, Chen X, Benes L, Miller D, Sure U, Knake S, Rosenow F. *The role of underlying structural cause for epilepsy classification: Clinical features and prognosis in mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis versus cavernoma*. *Epilepsia*. 2011;52(4):707–11.
- (Morrell, 1985). Morrell F. *Secondary epileptogenesis in man*. *Arch Neurol*. 1985;42(4):318–35.
- (Mula y cols., 2010). Mula M, Marotta AE, Monaco F. *Epilepsy and bipolar disorders*. *Expert Rev Neurother*. 2010;10(1):13–23.
- (Noe y cols., 2013). Noe FM, Polascheck N, Frigerio F, Bankstahl M, Ravizza T, Marchini S, Beltrame L, Banderó CR, Löscher W, Vezzani A. *Pharmacological blockade of IL-1 β /IL-1 receptor type 1 axis during epileptogenesis provides neuroprotection in two rat models of temporal lobe epilepsy*. *Neurobiol Dis*. 2013;59:183–93.
- (O’Leary y cols., 2014). O’Leary T, Williams AH, Franci A, Marder E. *Cell types, network homeostasis, and pathological compensation from a biologically plausible ion channel expression model*. *Neuron*. 2014 May 21;82(4):809–21.
- (Paradiso y cols., 2011). Paradiso B, Zucchini S, Su T, Bovolenta R, Berto E, Marconi P, et al. *Localized overexpression of FGF-2 and BDNF in hippocampus reduces mossy fiber sprouting and spontaneous seizures up to 4 weeks after pilocarpine-induced status epilepticus*. *Epilepsia* 2011, 52: 572–578.
- (Paz y cols., 2013). Paz, J. T., Davidson, T. J., Frechette, E. S., Delord, B., Parada, I., Peng, K., et al. (2013). *Closed-loop optogenetic control of thalamus as a tool for interrupting seizures after cortical injury*. *Nat. Neurosci*. 16, 64–70.
- (Pitkänen y cols., 2007). Pitkänen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismägi J, Gröhn O, Nissinen J. *Epileptogenesis in experimental models*. *Epilepsia*. 2007;48Suppl 2:13–20. Review.
- (Prinz y cols., 2004). Prinz AA, Bucher D, Marder E. *Similar network activity from disparate circuit parameters*. *Nat Neurosci* 2004;7(12):1345–1352.
- (Remy & Beck, 2006). Remy S, Beck H. *Molecular and cellular mechanisms of pharmacoresistance in epilepsy*. *Brain*. 2006 Jan;129(Pt 1):18–35.
- (Scharfman, 2002). Scharfman HE. *Epilepsy as an example of neural plasticity*. *Neuroscientist* 2002;8(2):154–173.
- (Schmidt y cols., 2004). Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. *Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: A review of current clinical experience*. *Epilepsia* 2004;45:179–86.

- (Schmidt & Löscher, 2005). Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia*. 2005;46(6):858-77. Review.
- (Semaan y cols., 2015). Semaan S, Wu J, Gan Y, Jin Y, Li GH, Kerrigan JF, Chang YC, Huang Y. Hyperactivation of BDNF-TrkB signaling cascades in human hypothalamic hamartoma (HH): a potential mechanism contributing to epileptogenesis. *CNSNeurosciTher*. 2015;21(2):164-72.
- (Sha'ari y cols., 2015). Sha'ari HM, Haerian BS, Baum L, Tan HJ, Rafia MH, Kwan P, Cherny SS, Sham PC, Gui H, Raymond AA, Lim KS, Mohamed Z. Association of BDNF Polymorphisms with the Risk of Epilepsy: a Multicenter Study. *MolNeurobiol*. 2015 Apr 16.
- (Shima y cols., 2015). Shima A, Nitta N, Suzuki F, Laharie AM, Nozaki K, Depaulis A. Activation of mTOR signaling pathway is secondary to neuronal excitability in a mouse model of mesio-temporal lobe epilepsy. *Eur J Neurosci*. 2015 Apr;41(7):974-86.
- (Shorvon, 2011). Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia*, 52(6):1052-1057, 2011
- (Song y cols., 2015). Song J, Nair VA, Gaggli W, Prabhakaran V. Disrupted Brain Functional Organization in Epilepsy Revealed by Graph Theory Analysis. *Brain Connect*. 2015 Mar 26. [Epub ahead of print].
- (Szokol y cols., 2015). Szokol K, Heuser K, Tang W, Jensen V, Enger R, Bedner P, Steinhäuser C, Taubøll E, Ottersen OP, Nagelhus EA. Augmentation of Ca(2+) signaling in astrocytic endfeet in the latent phase of temporal lobe epilepsy. *Front Cell Neurosci*. 2015(25):9:49.
- (Timofeev y cols., 2010). Timofeev I, Bazhenov M, Avramescu S, Nita DA. Posttraumatic epilepsy: the roles of synaptic plasticity. *Neuroscientist*. 2010;16(1):19-27.
- (Tonggiorgi y cols., 2004). Tonggiorgi E, Armellini M, Giulianini PG, Bregola G, Zucchini S, Paradiso B, et al. Brain-derived neurotrophic factor mRNA and protein are targeted to discrete dendritic laminae by events that trigger epileptogenesis. *J Neurosci* 2004, 24: 6842-6852.
- (Tufail y cols., 2011). Tufail Y, Yoshihiro A, Pati S, Li MM, Tyler WJ. Ultrasonic neuromodulation by brain stimulation with transcranial ultrasound. *Nat Protoc*. 2011 Sep1;6(9):1453-70.
- (Turrigiano y cols, 1994). Turrigiano G, Abbott LF, Marder E (1994). Activity-dependent changes in the intrinsic properties of cultured neurons. *Science*. 264(5161):974-7.
- (Turrigiano, 2008). Turrigiano GG. The self-tuning neuron: synaptic scaling of excitatory synapses. *Cell*. 2008 Oct 31;135(3):422-35.
- (Vezzani, 2015). Vezzani A. Anti-inflammatory drugs in epilepsy: does it impact epileptogenesis? *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):583-92.
- (Vezzani y cols., 2011). Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol*. 2011; 7(1): 31-40.
- (Vezzani y cols, 2013). Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013;69:16-24.
- (Wang y cols., 2009). Wang Y, Qi JS, Kong S, Sun Y, Fan J, Jiang M, et al. BDNF TrkB signaling pathway mediates the induction of epileptiform activity induced by a convulsant drug cyclothiazide. *Neuropharmacology* 2009, 57: 49-59
- (Wang y cols., 2015). Wang N, Mi X, Gao B, Gu J, Wang W, Zhang Y, Wang X. Minocycline inhibits brain inflammation and attenuates spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neuroscience*. 2015;26:144-56.
- (Weaver & Pohlmann-Eden, 2013). Weaver DF, Pohlmann-Eden B. Pharmacoresistant epilepsy: unmet needs in solving the puzzle(s). *Epilepsia*. 2013; 54Suppl 2:80-5.
- (White HS, 2012). White HS. Animal Models for Evaluating Antiepileptogenesis. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012.
- (White & Löscher, 2014). White HS, Löscher W. Searching for the Ideal Antiepileptogenic Agent in Experimental Models: Single Treatment Versus Combinatorial Treatment Strategies. *Neurotherapeutics*. 2014;11(2):373-84. doi: 10.1007/s13311-013-0250-1. Review.
- (Wong, 2009). Wong M. The Window of Epileptogenesis: Looking Beyond the Latent Period. *Epilepsy Curr*. 2009 Sep; 9(5): 144-145.
- (Wong, 2010). Wong M. Mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibition as a potential antiepileptogenic therapy: From tuberous sclerosis to common acquired epilepsies. *Epilepsia*. 2010;51(1):27-36.

Displasia Cortical y epilepsia. Hallazgos histopatológicos.

Resumen:

El término epilepsia se emplea para definir una condición en la cual una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente, es una enfermedad multicausal. Las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son causa importante de epilepsia. Las displasias corticales focales (DCF) se encuentran ubicadas como una rama de las MDC. En este trabajo se describen los principales hallazgos histopatológicos encontrados en las displasias corticales.

Palabras Clave: Displasia cortical, histopatología, epilepsia.

Orlando Rodas Pernillo
Victor Cifuentes Castillo

Abreviaturas:

DCF: Displasias corticales focales.

H&E: Hematoxilina / Eosina.

IRM: Imágenes de Resonancia Magnética.

MDC: Malformaciones del desarrollo cortical.

SNC: Sistema nervioso central.



orlandorodaspernillo@gmail.com

Epilepsia y sus alteraciones neuropatológicas

El término epilepsia se emplea para definir una condición en la cual una persona tiene convulsiones recurrentes debido a un proceso crónico subyacente. La epilepsia es una enfermedad multicausal (Lowenstein, 2012).

Se ha notado que las malformaciones del desarrollo cortical (MDC) son causa importante de epilepsia. Diferentes estudios que han mostrado que del 12% al 38% de la población pediátrica y adulta con epilepsia recurrente se encuentran asociados a malformaciones corticales. (E Brannon Morris III Y Colaboradores 2006) Las displasias corticales focales (DCF) se encuentran ubicadas como una rama de las MDC y fueron descritas por Taylor & Falconer (1971), quienes describen 10 casos de 300 pacientes con síndromes epileptogénicos resistentes al tratamiento, a quienes les realizaron resección del área de corteza afectada, que evaluados macroscópicamente no parecían tener alguna anormalidad evidente, pero presentaban formaciones que semejabán neuronas de Betz, algunas incluso con binucleación, de gran tamaño, sustancia de Nissl desorganizada en áreas no correspondientes a su localización, siempre rodeadas por gliosis reactiva. A partir de entonces han surgido varias clasificaciones, siendo de las últimas la clasificación sugerida por Lümkken el 2011,

luego de lo cual surgió un estudio realizado por Yoon-SungBae y colaboradores en el cuál consideraron sus limitaciones y ventajas comparadas con la clasificación anterior sugerida por Palmini (Tabla 1) (Taylor &Falconer, 1971; Morris y cols., 2006; Blümcke y cols., 2011; Bae y cols., 2012).

Tabla 1. Sistema de clasificación de Palmini de displasia cortical

Tipo	Subtipo	Características neuropatológicas principales
MDC leve	Tipo I	Heterotopia/exceso de neuronas en capa I
	Tipo II	Heterotopia/exceso de neuronas fuera de la capa I
DCF tipo I	Tipo Ia	Únicamente deslaminación cortical
	Tipo Ib	Deslaminación cortical + neuronas gigantes o inmaduras
DCF tipo II	Tipo IIa	Deslaminación cortical + neuronas dismórficas
	Tipo IIb	Deslaminación cortical + neuronas dismórficas y células balonizadas.

MDC, malformaciones de desarrollo cortical; DCF, displasia cortical focal

Una serie de 117 pacientes realizada en el Hospital Severance en Seúl, Korea, incluía 71 pacientes de género masculino y 46 de género femenino, los cuales fueron evaluados bajo la clasificación propuesta por Blumcke Tabla 2, resultando en 16 casos reclasificados, siendo en la primera clasificación (Palmini) más común la MDC, y los casos reclasificados correspondían al tipo DFCIIa (Bae y cols., 2012).

Tabla 2. Clasificación de Blümcke de displasia cortical focal

DCF tipo I (aislada)	
DCF Ia	DCF con laminación cortical radial.
DCF Ib	DCF con laminación cortical tangencial
DCF Ic	DCF con laminación cortical tangencial y radial.
DCF tipo II (aislada)	
DCF IIa	DCF con neuronas dismórficas
DCF IIb	DCF focal con neuronas dismórficas y células balonizadas
DCF tipo III (asociada con lesión principal)	
DCF tipo IIIa	Anormalidades de laminación corticales en el lóbulo temporal con esclerosis del hipocampo
DCF tipo IIIb	Anormalidades de laminación corticales adyacentes a un tumor glial o glioneuronal
DCF tipo IIIc	Anormalidades de laminación corticales adyacentes a malformación vascular
DCF tipo IIId	Anormalidades de laminación corticales adyacentes a cualquier otra lesión adquirida durante la vida temprana, ej: encefalitis, lesión isquémica, trauma, entre otras
<i>DCF, displasia cortical focal (Kabat&Król, 2012)</i>	

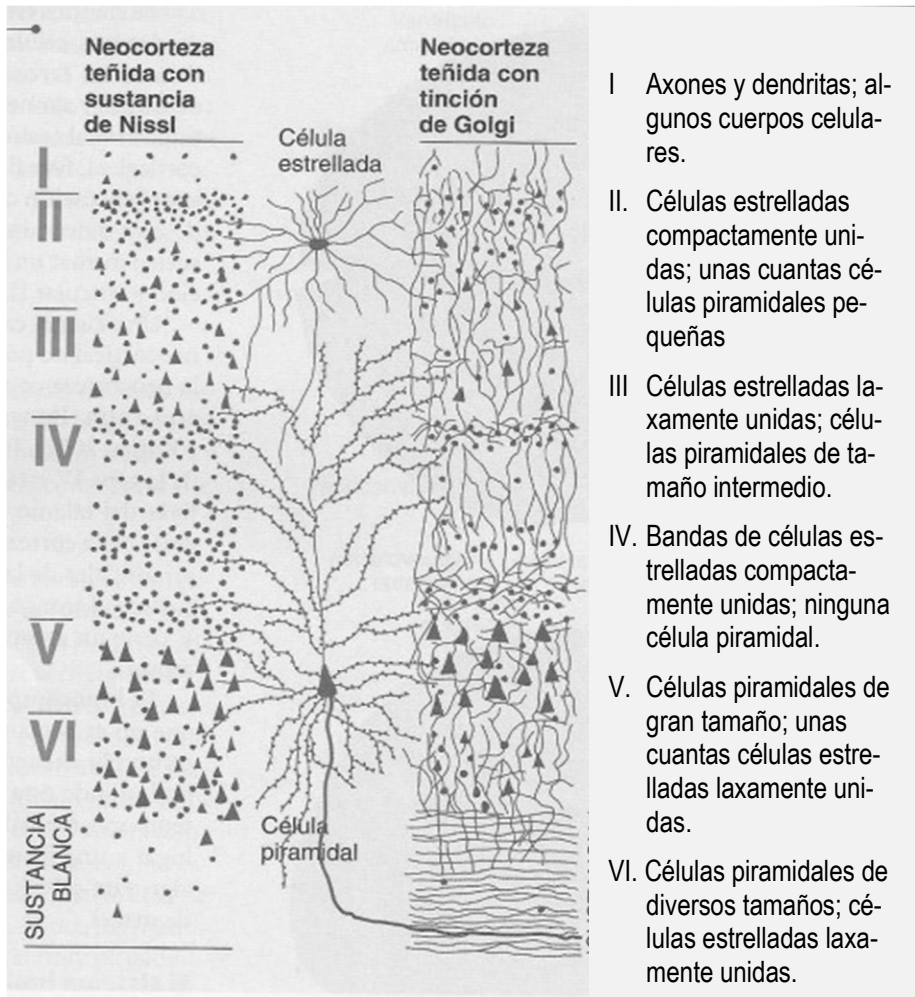


Figura 1. Tomado de: <https://deconstructingadri.wordpress.com/tag/parietal/>

Displasia Cortical Focal Tipo I

De acuerdo a la clasificación hecha por Blümcke la DCF tipo I se refiere a malformaciones en las capas corticales (arquitectural) comprometiendo la migración radial y maduración neuronal o la composición tangencial de 6 capas del neocortex (Figura 1). Estas se detallarán más adelante (Morris y cols., 2006; Blümcke y cols., 2011; Estupiñan y cols., 2014).

Cabe mencionar que las DCF tipo I con sintomatología leve y aparición tardía son más comunes en adultos con cambios observables en el lóbulo temporal (Kabat&Król, 2012).

Displasia cortical con laminación radial anormal (DCF Tipo IA)

En esta se puede encontrar organización microcolumnar abundante de las capas 2 a 4 con un ordenamiento microcolumnar de neuronas pequeñas. Siendo definida una microcolumna como más de 8 neuronas en dirección vertical perpendicular a la superficie meníngea.

La correlación radiológica es bastante importante para las lesiones de SNC, sin embargo este tipo de DCF se correlaciona la mayor parte de las veces con hallazgos normales de Imágenes de Resonancia Magnética (IRM), o puede verse un borramiento de la unión Sustancia Blanca/Sustancia Gris (SB/SG) (Blümcke y cols., 2011).

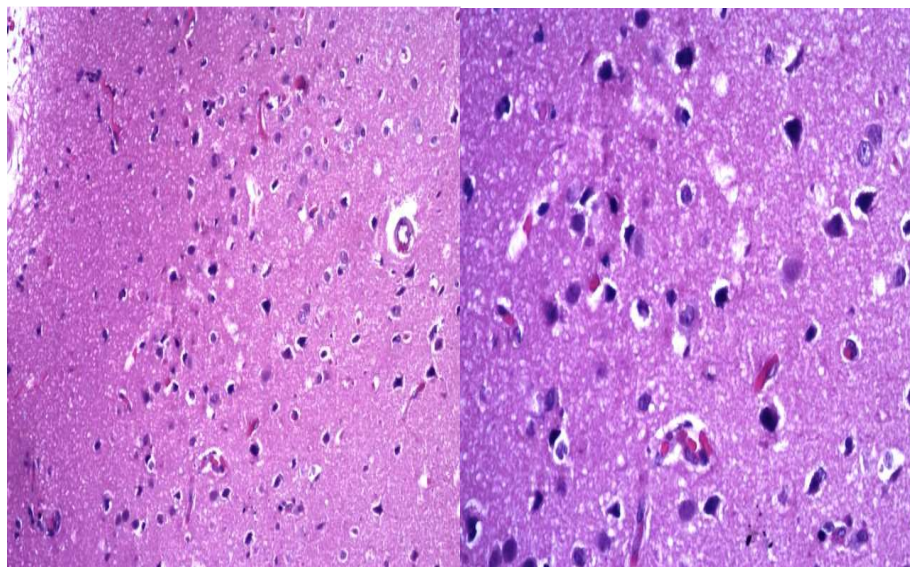


Figura No. 2. Biopsias cerebrales muestran la presencia de deslaminación algunas neuronas de tamaño grande, dismórficas, algunas mal orientadas, compatible con displasia neuronal. (Dr. Orlando Rodas Pernillo).

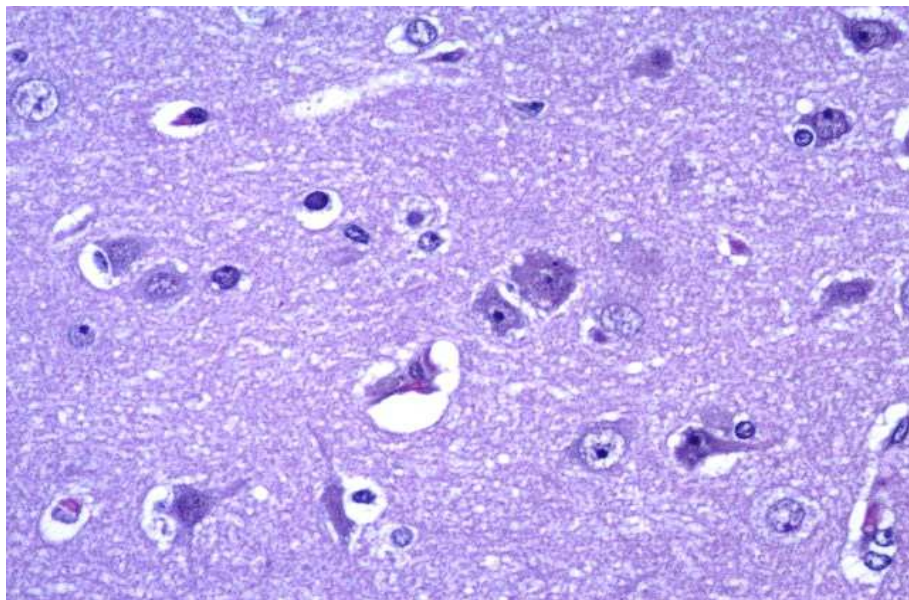


Figura No. 3. Se aprecian cuerpos neuronales dismórficos sin evidencia de células globoides. (Dr.Orlando Rodas Pernillo).

Displasia Cortical Focal con laminación tangencial anormal (DCF tipo IB)

Caracterizada por un patrón tangencial de 6 capas del isocortex, lo cual es un punto clave de este tipo de displasia. El patrón arquitectónico puede ser irreconocible exceptuando la capa 1, puede haber depleción de la capa 2. Se observa difuminación del gradiente de la capa 1 y 2 así como de la capa 2 y 3. Puede haber ausencia de capa 4 del neocortex o puede haber borramiento menos distinguible de las capas 3 y 5. Un punto importante es que la mayor parte de las veces no se encuentra tan bien definido el borde entre la sustancia gris y la blanca por el incremento en el número de neuronas. Las anomalías encontradas en este tipo pueden ser neuronas inmaduras de diámetro pequeño o neuronas piramidales hipertróficas no contenidas en la capa 5 (Figura 3) (Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012; Estupiñan y cols., 2014).

En un consenso publicado en enero del 2011 donde participaron Blümcke y Palmini entre otros, se incluyó la clasificación DCF tipo Ic, la cual se refiere a lesiones aisladas con laminación radial y tangencial (Blümcke y cols., 2011; Estupiñan y cols., 2014).

Displasia Cortical tipo II

Esta clasificación es similar la propuesta por Palmini, se caracteriza por laminación cortical distorsionada exceptuando la Capa 1 también presenta anomalías citológicas características.

Displasia Cortical Focal con neuronas dismórficas (DCF tipo IIA)

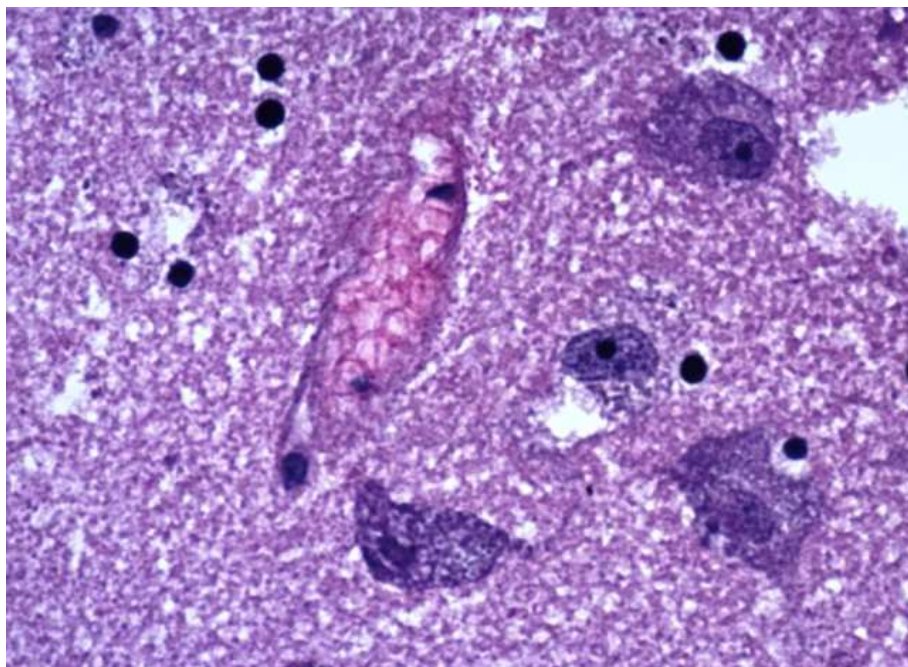


Figura No. 4. Se aprecia tejido cerebral con presencia de cuerpos neuronales dismórficos. (Dr.Orlando Rodas Pernillo).

El punto clave es la presencia de neuronas dismórficas, las cuales se caracterizan por cuerpos celulares y núcleos aumentados de tamaño, mal orientados, con distribución aberrante de la sustancia de Nissl y acumulación de proteínas neurofilamentosas. La única capa que no se ve tan afectada es la capa I, por lo contrario no hay excepción en esta anomalía en ninguna de las demás capas.

Las neuronas dismórficas suelen ser bastante grandes, pueden estar presentes en disposición laminar y ocasionalmente pueden verse aisladas en cortezas aparentemente normales adyacentes a las áreas lesionales, pueden verse en grupos migrando hacia la sustancia blanca. Se ha visto que en algunos casos las neuronas dismórficas predominan en las capas III y V. Las dendritas pueden verse tortuosas y con dimorfismo.

El tamaño de las neuronas puede variar de 16 a 43 μm a diferencia de los 12 a 25 μm que es el tamaño normal de una neurona localizada en la capa III de células piramidales. Los núcleos también se encuentran aumentados de tamaño midiendo de 15 a 28 μm , cuando los de una neurona de capa III normalmente suelen medir 10 a 18 μm . La orientación anatómica también se encuentra perdida, y los bordes adyacentes a la neocorteza de apariencia normal no se encuentran bien demarcados.

La unión entre sustancia gris y sustancia blanca normalmente se encuentra difuminada por el incremento de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca.

Displasia Cortical Focal con neuronas dismórficas y células balonizadas (FCD tipo IIB).

Aparte de la presencia de neuronas dismórficas con sustancia de Nissl alterada y acumulación citoplasmática de proteína neurofilamentosa sin diferencia citológica con la DCF tipo IIA, también se pueden observar células balonizadas. Se correlacionan estos hallazgos con un incremento del grosor cortical involucrando todas las capas corticales exceptuando la capa I, acompañado de hipomielinización de la sustancia blanca.

Las células balonizadas tienen cuerpos neuronales redondeados con citoplasma vidrioso u opaco en la tinción de hematoxilina y eosina. La opacidad citoplasmática es debida a la ausencia o pérdida de la sustancia de Nissl. Estas células pueden presentar también multinucleación (Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012).

Las células balonizadas (Figura 3) pueden llegar a tener un diámetro de 20 a 90 μm o más. El núcleo localizado a la periferia siempre con un citoplasma vidrioso como se mencionó anteriormente, las células balonizadas carecen de botones axonales y pueden estar localizadas en cualquier parte de la neocorteza incluyendo la capa I en pequeños agregados o “sueltas” y dispersas en tejido cerebral (de apariencia normal) adyacente.

En cuanto a la deslaminación cortical, lo más importante que cabe notar es que el borde de la capa I permanece siempre visible. Los límites entre la materia gris y blanca suelen estar borrados. La sustancia blanca subyacente suele mostrar signos de hipomielinización, lo cual puede ser comprobable con tinciones de Luxol-Fast-Blue (Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012).

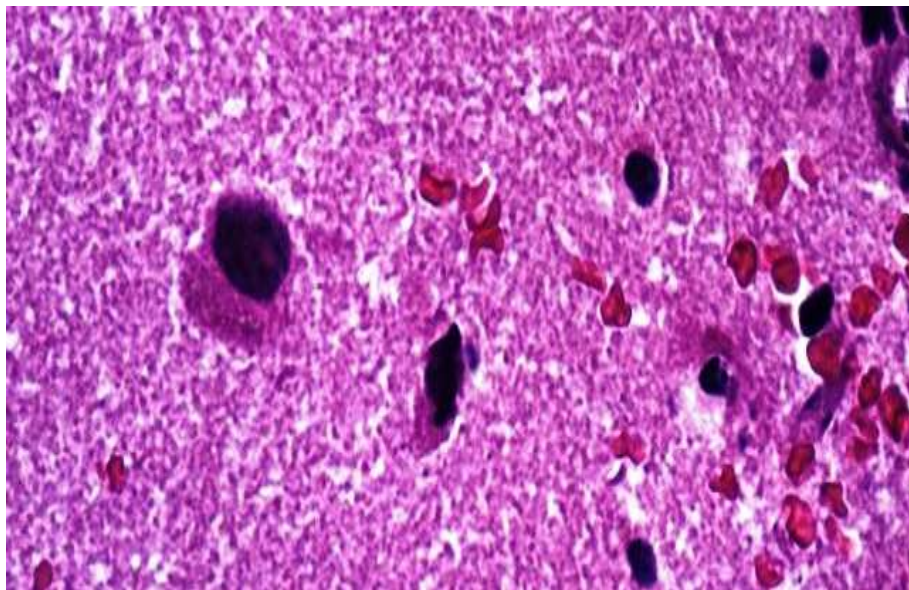


Figura No. 5. En esta fotografía microscópica con tinción H&E se pueden observar las características citológicas de las células balonizadas con núcleos grandes y vesiculosos, nucléolo prominente, citoplasmas eosinófilos vidriosos rodeadas por algunas células gliales con un neuropilo abierto (Dr.Orlando Rodas Pernillo).

Displasia Cortical Focal tipo III (DCF tipo III)

En un estudio llamado New classification of focal cortical displasia: application to practical diagnosis, Yoon-SungBae y colaboradores aplicaron la reciente clasificación (Blümcke) a 117casos previamente diagnosticados con la clasificación de Palmi, luego de lo cual los previamente diagnosticados como malformación del desarrollo cortical fueron los más reclasificados, ya que se encontraron displasias corticales focales asociadas a otras patologías la cuales se detallan a continuación.

Tabla 3

Variantes de Displasia Cortical Focal tipo III (DCF tipo III)	
Variante	Clasificación
Tipo IIIa	Displasia cortical focal asociada a esclerosis mesial temporal.
Tipo IIIb	Displasia cortical focal asociada a neoplasias.
Tipo IIIc	Displasia cortical focal asociada a malformaciones vasculares.
Tipo IIId	Displasia cortical focal asociada a lesiones adquiridas en la vida temprana.

Displasia Cortical Focal asociada a esclerosis mesial temporal (FCD tipo IIIA)

De acuerdo a Blümcke y colaboradores, las alteraciones arquitectónicas y citoarquitectónicas que componen el lóbulo temporal se encuentran en esta categoría. Mencionan que ocurre en pacientes con esclerosis mesial temporal la cual es definida como pérdida neuronal y gliosis en hipocampo y fue descrita por primera vez en 1825 por Bouchet y Cazauvielh; posteriormente en 1880 Sommer la asoció a pérdida neuronal en regiones del hipocampo. Ha sido asociada a crisis epilépticas y a trastornos del espectro autista.

Morfológicamente se ha asociado a deslaminación cortical temporal y a presencia de neuronas hipertróficas fuera de la capa V en pacientes con esclerosis del hipocampo, en cuanto a los patrones morfológicos se pueden reconocer 5 variantes (Thom y cols., 2008; Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012; Estupiñán y cols., 2014):

Tabla 4

VARIANTES MORFOLÓGICAS RECONOCIDAS EN LA DCF tipo IIIA	
1.	Esclerosis mesial temporal (EMT) con anormalidad en la arquitectura del lóbulo temporal.
2.	Esclerosis mesial temporal con esclerosis del lóbulo temporal (ELT)
3.	Esclerosis mesial temporal con esclerosis del lóbulo temporal y presencia de neuronas heterotópicas en la sustancia blanca subyacente.
4.	Esclerosis mesial temporal con esclerosis del lóbulo temporal y pequeñas heterotopias “lenticiformes” en la sustancia blanca subcortical.
5.	Esclerosis mesial temporal con pequeñas heterotopias lenticiformes en la sustancia blanca subcortical.

En cuanto a las neuronas hipertróficas de las piezas obtenidas de pacientes con esclerosis mesial, éstas acumulan proteínas neurofilamentosas y pueden ser observadas en las capas II, III y IV, cuando únicamente se encuentran en la capa V en la corteza cerebral normal.

La esclerosis del lóbulo temporal se observa como una banda de neuronas pequeñas, agrupadas y granulares en un 10% de los especímenes quirúrgicos. Puede observarse pérdida de neuronas en las capas II y III con gliosis laminar y pueden observarse grupos de axones mielinizados horizontales.

Las heterotopias pequeñas lentiformes y/o las neuronas heterotópicas en la sustancia blanca pueden no ser detectadas por IRM, es característica su orientación radial a lo largo de la unión entre sustancia gris y blanca, están constituidas por proyecciones neuronales.

Displasia Cortical Focal asociada a neoplasias (DCF tipo IIIB)

Se caracteriza por presentar deslaminación cortical, hipoplasia cortical con pérdida de la estructura normal compuesta por 6 capas del neocortex asociado o no a alteraciones citológicas como neuronas hipertróficas ocurriendo adyacentes a tumores, entre los cuales se pueden contar los Gangliogliomas, tumores neuroepitelialesdisembrioplásticos u otras neoplasias asociadas a epilepsia.

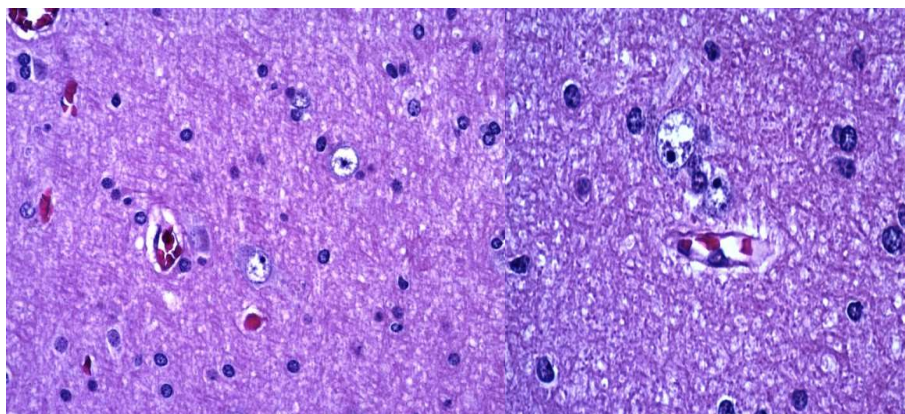


Figura No. 5. Se aprecian regular cantidad de cuerpos neuronales agrandados y proliferados con pérdida de la relación entre el neurópilo. (Dr.Orlando Rodas Pernillo).

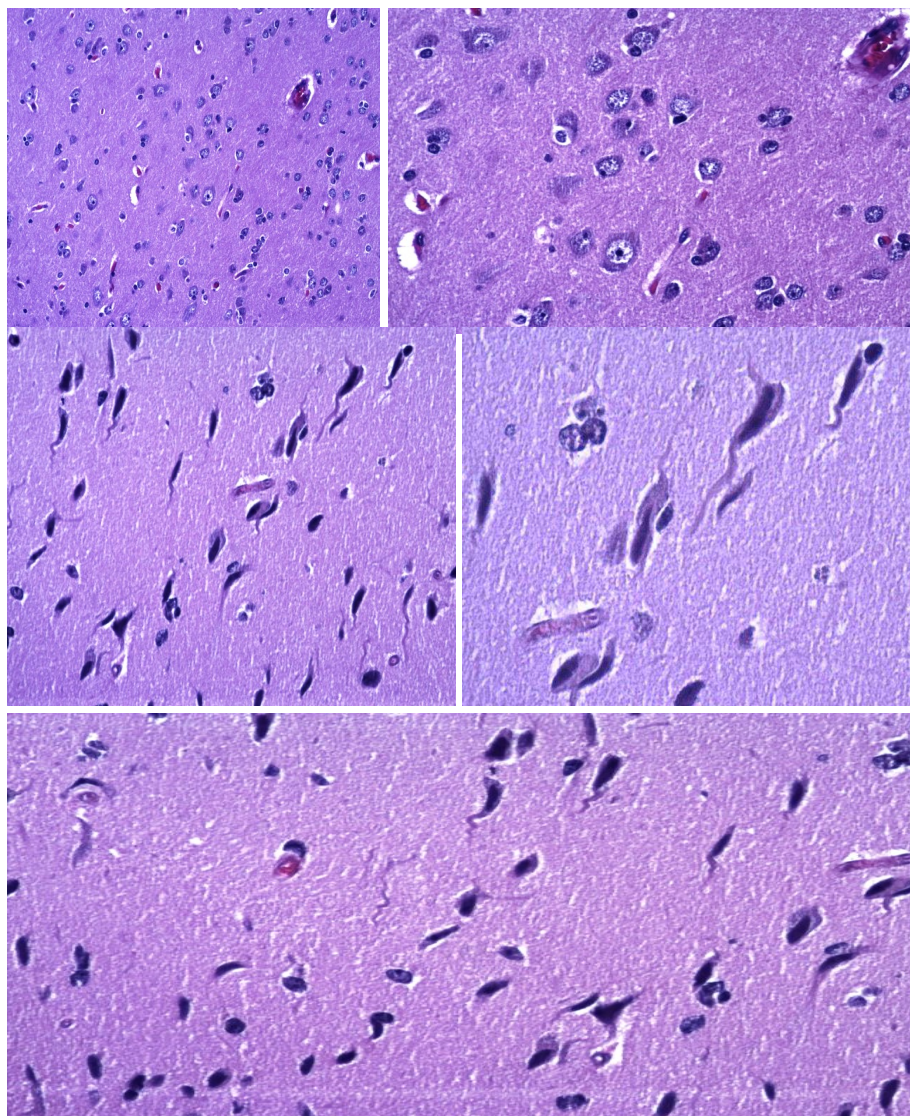


Figura No. 6. En el tejido clínicamente identificado como neocorteza T4, se aprecian abundantes cuerpos neuronales con severo dismorfismo. (Dr.Orlando Rodas Pernillo).

Presentan un patrón similar a la DCF tipo IIIA que no se encuentra de ninguna manera infiltrado por la lesión neoplásica, puede haber alteraciones severas de la arquitectura cortical mostrando hipoplasia y falla en la organización normal

de todas las capas del neocortex(Thom y cols., 2008; Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012; Estupiñán y cols., 2014; Thom, 2015).

Displasia Cortical Focal asociada con malformaciones vasculares y/o cicatrices gliales (DCF tipo IIIC)

Se han descrito en este tipo de lesiones hipoplasia cortical deslaminativa u otras alteraciones citoarquitectónicas del neocortex, las cuales se encuentran cercanas a áreas de malformación vascular (cavernomas, malformaciones meníngeas vasculares, telangiectasias, malformaciones arteriovenosas entre otras).

En un estudio realizado por Niehusmann P y cols, en el que evaluaron especímenes de biopsias de 72 pacientes con síndromes epileptogénicos refractarios con malformaciones cavernosas cerebrales encontraron en 47 casos DCFIIIC constituyendo un 4.3% de las lesiones, pero incrementaba considerablemente en pacientes con múltiples malformaciones corticales cerebrales.

Displasia Cortical Focal asociada a otras lesiones adquiridas durante la vida temprana (DCF tipo IIId).

En esta se ha descrito como bastante importante aparte de las alteraciones en la arquitectura y citoarquitectura del neocortex que ocurre adyacente a otras lesiones antiguas como por ejemplo lesiones hipóxicas, traumas cerebrales o procesos infecciosos previos (encefalitis de Rasmussen, encefalitis límbica, o por las de etiología viral o bacteriana) (Blümcke y cols., 2011; Kabat&Król, 2012; Thom, 2015).

Referencias:

- (Bae y cols., 2012) – BaeYS, Kang HC, Kim HD, Kim SH. New classification of focal cortical dysplasia: Application to practical diagnosis. *J Epilepsy Res.*
- (Loweinstein, 2012) – Lowenstein DH. Seizures and Epilepsy. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. New York. McGraw-Hill; 2012.P.3251.
- (Morris y cols., 2006)– Morris EB, Parisi JE, Buchhalter JR. Histopathologic findings of malformations of cortical development in an epilepsy surgery cohort. *Arch Pathol Lab Med.* 130, Aug 2006.
- Blümcke I, Thom M, Aronica E, Armstrong D, Vinters H, Palmini A. The clinico-pathological spectrum of Focal Cortical Dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia.* 2011 January ; 52(1): 158–174
- Taylor DC, Falconer MA. Focal dysplasia of the cerebral cortex in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 1971, 34, 369-387.
- Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia-review. *Pol J Radiol.* 2012 Apr-Jun; 77(2): 35–43

- Estupiñán D BO, Morales C LM, Báez M MM, Lorigados P CL, García M IG, Quintanal C N et al. Displasia cortical focal y epilepsia focal fármacorresistente. 2º.Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas. Morfovirtual. 2014. p. 1-22.
- Thom M, Sisodiya S, Najm I. Neuropathology of epilepsy. In: Love S, Louis DN, Ellison DW/Editores. Florida. Greenfield's Neuropathology Eighth Edition. Hodder Arnold, 2008. P.833 -87.
- Thom M. Neuropathology of epilepsy. Chapter 4. SE. United Kingdom. [9/10/2015].
<http://www.epilepsysociety.org.uk/sites/default/files/attachments/Chapter04Thom2015.pdf>.
- Prayson RA. Brain Tumors in adults with medically intractable epilepsy. Am J Clin Pathol 2011;136:557-563.

Muerte súbita inexplicada en epilepsia.

Abreviaturas:

MSC: Muerte súbita cardíaca.

MSIE: Muerte súbita inexplicada en epilepsia.

SUDEP: Muerte súbita en epilepsia.

Reyna M Durón Martínez^{2,3}

Estuardo S Nuñez¹

Gabriela A Guifarro²

Sylvia Y González²

Allan E Cáceres²

Karla Funes Chirinos²

1. Clínica Médica Los Ángeles, Cortéz, Honduras.
2. Fundación Lucas para la Salud, Unidad de Investigación, Tegucigalpa, Honduras.
3. Facultad de Ciencias de la Salud, UNITEC-Honduras, Tegucigalpa, Honduras.



Reynaduron2002@yahoo.com

Definición.

La Muerte Súbita Inexplicada en la Epilepsia (MSIE), se define como la muerte súbita, inesperada, con o sin testigos, no traumática y no por ahogamiento en un paciente con epilepsia, cuando en el examen post-mortem no se revela causa anatómica o toxicológica de la muerte; con o sin evidencia de un ataque excluyendo la documentación de estado epiléptico (Norris & Kolin, 1997; Donner, 2011).

Se considera MSIE Definitiva al cumplir con los criterios descritos anteriormente. Probable MSIE cuando no existe evidencia postmortem, pero se reúnen los demás criterios y finalmente Posible MSIE, si existen causas de muerte, pero no se puede constatar MSIE (Norris & Kolin, 1997; Sowers y cols., 2013).

Epidemiología

La muerte súbita es 20 veces más frecuente en población con epilepsia que en la población en general. En la mayoría de los casos, en el contexto de una convulsión tónico-clónica generalizada (Norris & Kolin, 1997; Thurman y cols., 2014). Se han reportado casos de MSIE en edades comprendidas entre

los 8 meses y los 83 años (Sillanpää & Shinnar, 2013) con un pico de incidencia a los 30 años (Sowers y cols., 2013). La incidencia entre los pacientes con epilepsia es variada y depende de la cohorte estudiada pero se estima en 1:1000 cada año (Norris & Kolin, 1997; Sowers y cols., 2013; Thurman y cols., 2014). La incidencia puede ser aún más elevada en subgrupos específicos.

Los niños con epilepsia refractaria o con crisis frecuentes tienen mayor riesgo de MSIE. En niños, la incidencia es menor, pero se desconocen las razones de este cambio según edad (Norris & Kolin, 1997). En la actualidad la MSIE es responsable de 7.5-17% de todas las muertes por epilepsia (Donner, 2011) y 18 al 50% de las muertes en sujetos medicamente refractarios al tratamiento antiepiléptico. La MSIE como causa de muerte es rara en quienes se logra un control adecuado con antiepilépticos habituales Tomson y cols., 2005). Los estudios demuestran que la MSIE es extremadamente rara en niños con epilepsia sin problemas neurológicos asociados (Sillanpää & Shinnar, 2013). El inicio de la epilepsia en el primer año de vida se asocia significativamente a un exceso de mortalidad comparado con inicios más tardíos (Devilat y cols., 2004; Sillanpää & Shinnar, 2013).

Factores de riesgo

Las causas por las que se produce la muerte súbita en epilépticos son muy variadas. Diferentes estudios han señalado que en la tercera parte o en la mitad de los casos ocurre durante el sueño (Devilat y cols., 2004; Tomson y cols., 2005; Galtés & Cos, 2009). Dentro de los factores de riesgo estrechamente ligados a MSIE se menciona la edad temprana de inicio de las crisis epilépticas. Se ha estimado que la prevalencia de muerte súbita en dicha población es de 7%; los niños con epilepsia presentan mayor riesgo de muerte en comparación con la población general. Gran parte de su elevada incidencia está relacionada a enfermedades subyacentes y a la presencia de trastornos del neurodesarrollo y epilepsia sintomática (Tomson y cols., 2005; Donner, 2014). El Cuadro 1 resumen los factores de riesgo y las causas de MSIE.

En la población adulta diferentes autores han descrito como principales factores de riesgo las convulsiones tónico-clónicas generalizadas que ocurren frecuentemente (Donner, 2014). En pacientes que presentan más de tres convulsiones tónico-clónicas durante el año, el riesgo de MSIE se incrementa en 8% (Devinsky, 2011). Asimismo, se han relacionado las convulsiones nocturnas,

epilepsia de larga duración, demencia, retraso mental, asma, ataques nocturnos y género masculino (Amorim y cols., 2013). Otros factores relacionados son los niveles subterapéuticos de drogas anticonvulsivantes, poli-terapia y cambios constantes en fármacos antiepilépticos (Devinsky, 2011). Por otra parte, se ha considerado asociación a ciertos comportamientos de riesgo tales como posición decúbito prono, abuso de alcohol y mala adherencia al medicamento antiepiléptico (Donner, 2011, 2014; Amorim y cols., 2013).

Cuadro 1 resumen los factores de riesgo y las causas de MSIE.

Riego Aumentado de MSIE	Causas de MSIE
Convulsiones frecuentes (especialmente tónico-clónicas generalizadas y nocturnas).	Mecanismos respiratorios primarios
Comorbilidad: esclerosis tuberosa, autismo, retraso mental, demencia.	Colapso cerebral
Niveles infra terapéuticos de anticonvulsivantes	Anormalidades cardíacas
Politerapia anticonvulsivante	Disfunción autonómica
Larga duración de epilepsia (inicio temprano)	
Sexo masculino	
Mala adherencia al tratamiento antiepiléptico	
Posición decúbito prono	
Alcoholismo	

Mecanismos de la MSIE

Los mecanismos de la MSIE permanecen aún poco claros. Es improbable que un solo mecanismo explique las muertes (Tomson y cols., 2005; Donner, 2011). Se cree que un solo individuo puede tener varios factores de riesgo, que en conjunto resulten en la muerte. En los últimos años, gracias a las iniciativas de varias instituciones y sociedades neurológicas como la Joint American Epilepsy Society/Epilepsy Foundation Task Force on SUDEP y el NIH/National Institute of Neurological Disorders and Stroke, se ha logrado establecer mayor énfasis en la teoría y la investigación para ayudar a comprender la MSIE (Donner, 2011).

Son varios los mecanismos que podrían estar implicados en la MSIE. Los más conocidos son los cardiovasculares y respiratorios (Donner, 2011; Scorza y cols., 2011). Sin embargo, comúnmente se le atribuye a tres: arritmias cardíacas, apnea central inducida por el episodio convulsivo y edema pulmonar neu-

rogénico (Shuele y cols., 2007). Los síntomas respiratorios ocurren frecuentemente, durante las convulsiones y van desde tos e hiperventilación hasta paro respiratorio (Surges y cols., 2009).

La MSIE puede ser inducida por la actividad epiléptica o presentarse en la fase post ictal. En el único modelo animal de MSIE, un tercio de los casos murieron por hipoventilación y presentaron edema pulmonar en la autopsia (Shuele y cols., 2007). Tanto la apnea central como la obstructiva pueden ocurrir, durante o inmediatamente después de una convulsión. Sin embargo la apnea central se considera como la causa más frecuente de MSIE (Surges y cols., 2009). Una apnea obstructiva usualmente complicara una convulsión tónico-clónica generalizada, mientras que una apnea central puede ocurrir durante convulsiones parciales y generalizadas (Surges y cols., 2009; Scorza y cols., 2011).

La hipopnea o apnea produce hipoventilación y subsecuentemente comprometen el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono, lo que resulta en un exceso de secreciones bronquiales y edema pulmonar (Surges y cols., 2009). Un mecanismo propuesto para el edema pulmonar neurogénico inducido por la convulsión es la vasoconstricción intensa generalizada que proviene de la descarga masiva de la actividad central simpática, asociada a la convulsión, lo que produce a un incremento en la resistencia vascular pulmonar (Shuele y cols., 2007; Surges y cols., 2009).

Dicho edema está asociado a una alta mortalidad si no se trata, sin embargo esta entidad puede resolver en 1-3 días luego de intervención terapéutica. En resumen, la disfunción respiratoria es frecuente en las convulsiones y puede resultar en hipoxemia severa e hiperapnea, dañando la oxigenación cerebral la cual puede ser fatal en el contexto de una demanda energética incrementada (Surges y cols., 2009).

Se considera que el mecanismo implicado en la MSIE se encuentra relacionado con el mecanismo de la Muerte Súbita Cardíaca (MSC). Durante el sueño el corazón es más susceptible a las catecolaminas. Tanto la MSIE como la MSC se presentan con mayor incidencia por las mañanas. El tono vagal se aumenta durante el sueño, esto añadido a la descarga masiva simpática por las convulsiones en un paciente con epilepsia puede precipitar una arritmia cardíaca letal (Shuele y cols., 2007).

Las alteraciones cardíacas isquémicas encontradas en estudios postmortem sugieren la posibilidad de MSIE cardiogénica inducida por convulsiones. Ejemplos de los hallazgos son corazones más pesados y dilatados que lo normal,

fibrosis de las paredes de las pequeñas arterias coronarias, atrofia de los cardiomiocitos, degeneración miofibrilar, edema del tejido conductivo y anomalías morfológicas del sistema de conducción cardíaco. Todas estas consecuencias son probablemente producidas por hipoxemia repetida y/o asociadas con el incremento de catecolaminas durante la tormenta simpática isquémica (Shuele y cols., 2007; Scorza y cols., 2011).

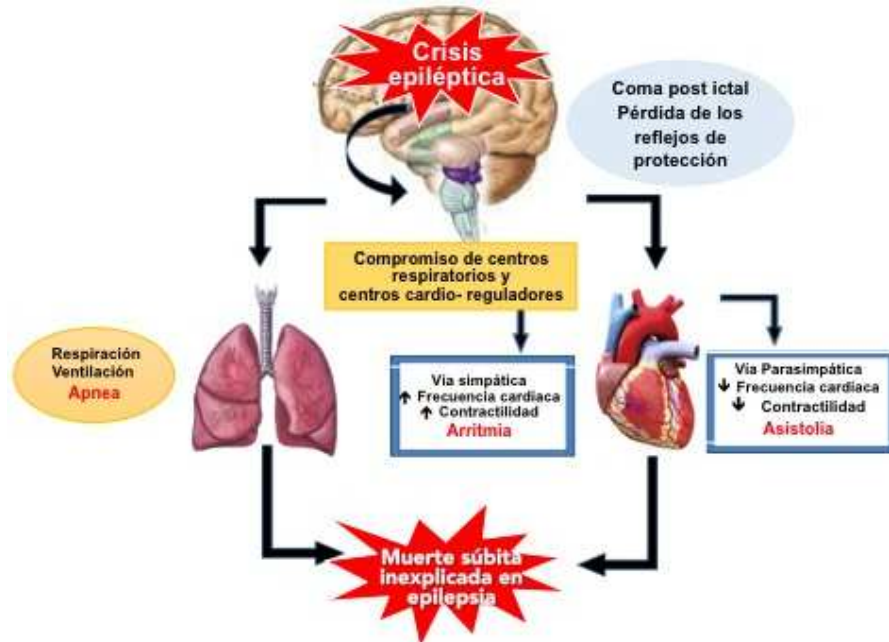


Gráfico 1. Mecanismos en la fisiopatología de la MSIE.

Asimismo, se han descrito dos arritmias potencialmente letales implicadas en la MSIE, estas son: taquiarritmia ventricular ictal y la bradicardia/asistolia ictal (Shuele y cols., 2007). Un estudio realizado en Brazil (2005), concluyó que la bradicardia intensa ocurre al inicio de las convulsiones y es seguida de taquicardia refleja; vinculándose de forma directa con el número de convulsiones generalizadas. Esto demostró que las convulsiones tónico-clónicas generalizadas manifiestas de forma repetitiva, afectan el flujo simpático (Shuele y cols., 2007; Scorza y cols., 2011). Con lo anterior, se vislumbra que al comprender los mecanismos subyacentes de la MSIE pueden orientarnos en la identificación de posibles factores de riesgo antes no reconocidos, mejorando eventualmente el manejo y prevención de dichos pacientes (Scorza y cols., 2011). El Gráfico 1 esquematiza los mecanismos de la MSIE.

Prevención de la MSIE

La prevención de la MSIE es una medida de relevancia, dado que podría evitarse en el 39% de los adultos y 59% de los niños (Devilat y cols., 2004). Aun sin en el conocimiento preciso de la patogénesis de la MSIE, la prevención comienza con la identificación de los factores de riesgo más prominentes y los eventos terminales asociados con la MSIE (So, 2006). El riesgo de pacientes con epilepsia fármaco resistente de fallecer a causa de MSIE, se puede reducir luego de una cirugía para epilepsia exitosa (So, 2006; Shuele y cols., 2007).

La supervisión durante la noche, las modificaciones de las posiciones para dormir, lograr la adherencia del paciente al tratamiento, disminuir los cambios en las terapias para la epilepsia, la administración de oxígeno se han asociado como factores independientes que reducen el riesgo de un evento de MSIE (Shuele y cols., 2007; Sillanpää & Shinnar, 2013). La supervisión durante la noche involucra la presencia de un individuo con inteligencia normal y que por lo menos tiene 10 años de edad. La utilización de implementos especiales, como un monitor de convulsiones o una alarma respiratoria en la cama son útiles para detectar convulsiones tónico clónico generalizadas (Scorza y cols., 2011).

Es importante mejorar la adherencia a la terapia en los pacientes, lo cual se logra cuando tienen acceso a los medicamentos, recuerdan tomarlos en los horarios prescritos y entienden las instrucciones brindadas (Scorza y cols., 2011). El reducir el estrés e incentivar la participación en actividades físicas y deportes son factores que disminuyen la frecuencia de episodios convulsivos. La actividad física también puede ayudar a prevenir las anomalías cardíacas que más adelante culminarían en un evento de MSIE (Scorza y cols., 2008; 2011).

Educación a pacientes y a familias

Actitud de los proveedores de salud

Discutir el tema de MSIE puede ser incómodo para los médicos y potencialmente estresante para los pacientes y las personas que les brindan cuidado. De un estudio realizado entre 1,200 médicos de Estados Unidos y Canadá, 7% reportaron haber discutido el tema de MSIE con sus pacientes o familiares (Friedman y cols., 2014). La posibilidad de que se discutiera el tema con los pacientes dependió del número de pacientes vistos por año y si el médico había

tenido conocimiento de casos de MSIE entre sus pacientes en los últimos 24 meses. Aquellos que tenían más años de práctica médica y que atendían tanto adultos como niños parecían tener mejor efectividad y menos reacciones negativas al hablar del tema con sus pacientes (Friedman y cols., 2014).

Otro estudio de proveedores de salud dedicados al cuidado de pacientes con epilepsia reveló que sus decisiones acerca de discutir la posibilidad de un evento de SUDEP con pacientes y familiares son fuertemente influenciadas por sus puntos de vista personales. Aquellos que sí discutieron la posibilidad de un evento de MSIE con sus pacientes, consideraron como factores clave para hacerlo su responsabilidad moral y la toma de conciencia por parte de los pacientes de ser responsables de su enfermedad. Los proveedores que no discutieron la posibilidad de un evento de MSIE con sus pacientes respaldaron su decisión, en aguardar a construir una relación de confianza con sus pacientes antes de abordar la discusión. En ambos grupos, las estrategias para tomar la decisión de abordar el tema con sus pacientes, a pesar de ser bien intencionadas, ninguno tomo en cuenta la opinión de sus pacientes. No involucraron a sus pacientes en el proceso de toma de decisiones (Miller y cols, 2014).

Actitud de los pacientes y/o familiares

Un estudio realizado en Canadá recopiló datos de entrevistas hechas a (43 participantes) familiares que habían perdido hijos a causa de MSIE. Los pacientes y familiares ocasionalmente pueden tener una reacción negativa, cuando se aborda el tema. Por otro lado, los familiares que no tenían información de MSIE y perdieron a un ser querido luego de un evento, expresaron descontento y una ansiedad aumentada por no haber estado informados (Miller y cols., 2014).

Experiencia en Latinoamérica

En una muestra de 70 pacientes fallecidos con diagnóstico de epilepsia, entre 1986 y 1995 en dos hospitales en Cuba, se reportó como causa de muerte: Muerte Súbita e Inesperada (MSEI) en tres pacientes (4%) (Bender y cols., 2001). En un estudio sobre muerte por epilepsia en Brasil, se infirió que varias muertes codificadas como epilepsia, pueden deberse a síntomas agudos de una convulsión sintomática (Gomes, 2011). La MSEI puede ser mal diagnosticada y probablemente estar representada en el grupo de muertes en casa en los adultos jóvenes.

En un estudio prospectivo realizado en Chile durante 6 años (1996 a 2002) se reportó el fallecimiento de 16 niños con epilepsia controlada, de los cuales 5 murieron de MSEI (Devilat y cols., 2004). Entre los 5 casos, se encontraba una paciente de 16 años con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil y embarazo de 22 -23 semanas. Dos de los cinco pacientes presentaron EEG normal y sin comorbilidad neurológica (los otros tres casos presentaron retraso mental). De los 5 pacientes, dos se encontraron muertos durante el sueño, dos luego de una crisis epiléptica y uno luego de un sismo leve. La mortalidad en esta casuística, se encontró ser tres veces mayor a la esperada, muy similar a la descrita en adultos.

A pesar de los grandes avances científicos en MSEI en las últimas dos décadas, la discusión de muertes potenciales relacionadas con convulsiones es todavía un tópico de discusión entre epileptólogos. Algunos clínicos creen que informar a los pacientes puede causar estrés y ansiedad. Se ha propuesto que los pacientes deben estar bien informados acerca de los riesgos de cualquier condición o su tratamiento, aunque hay un debate acerca de la calidad y el tiempo en que se da la información de MSEI a los pacientes y familiares (Scorza, 2012). Por lo tanto, los neurocientíficos de América Latina no tienen una opinión establecida sobre el tema y concluyen que una guía práctica sobre MSEI debe crearse vía todas las Ligas de Epilepsia en América Latina. La función primordial será desarrollar una agenda de investigación (experimental y clínica), diseminar información consistente a profesionales de la salud, y mediante las agencias de investigación de los gobiernos de cada país Latinoamericano, fomentar el destinar fondos para este propósito (Carrizosa & Cornejo Ochoa, 2004; Duron y cols., 2014).

En un estudio que compara dos centros pediátricos de referencia en Chile y Colombia la brecha terapéutica fue de 20.5%, lo que infiere que la misma en la población general debe ser más alta. Determinar este porcentaje en los diferentes países es vital para establecer las medidas correctivas de sus causas en programas de salud pública. Mediante ella el médico puede influir estratégicamente en el control de la epilepsia, disminuyendo la morbilidad y mortalidad causadas por la enfermedad y mejorando la calidad de vida de los pacientes (Carrizosa & Cornejo Ochoa, 2004).

En Honduras se evaluó el conocimiento sobre epilepsias en pacientes con dicha condición, a sus familiares, profesionales y estudiantes en el área de la salud (Duron y cols., 2014). De la muestra total, un 18% refirió desconocer que los pacientes epilépticos podían morir por una crisis. La mayoría de participantes consideran que la muerte súbita es más común en cardiopatas que

en epilépticos (94% vs 62%) y 87% (la mayoría no médicos) y no habían escuchado el término MSIE. Sólo los neurólogos y neurocirujanos hablaron a sus pacientes sobre MSIE y/o mortalidad por epilepsia. Se concluyó que tanto los pacientes epilépticos como sus familiares y los profesionales de la salud (especialmente si no son neurólogos o neurocirujanos) tienen conocimiento escaso e insuficiente sobre MSIE. Dichos hallazgos destacaron la necesidad por mejorar y ampliar los programas educativos sobre epilepsia. A la vez, resaltó la importancia de evaluar mediante pruebas de campo el material informativo en una comunidad en estudio para desarrollar educación sobre MSIE culturalmente apropiada (Gayatri y cols., 2010).

Así como es importante informar sobre MSEI, lo es también el tratamiento adecuado para controlar las crisis. La brecha terapéutica se define como la diferencia numérica entre todas las personas con epilepsia activa y aquellas con epilepsia activa y tratamiento adecuado. La epilepsia activa es la que en el último año ha presentado fenómenos ictales. El tratamiento adecuado es el que se rige acorde a los estándares nacionales e internacionales para el diagnóstico y manejo de la epilepsia, y que los pacientes deben estar tomando en la semana previa a la consulta médica. Por diferentes razones sociales, políticas, económicas y culturales, los países en desarrollo tienen una gran brecha terapéutica (Scorza, 2012).

Conclusión

Los pacientes con mayor riesgo de un evento MSIE pueden ser identificados, lo que nos lleva a preguntarnos si informamos solamente a las familias de los pacientes que presentan un alto riesgo, o brindar consejería a todas las familias, en vista de que un evento MSIE le puede suceder a cualquier persona que padezca de epilepsia (Friedman y cols., 2010). Se ha demostrado que las creencias de muchos médicos, en relación al impacto negativo que puede provocar discutir con los familiares y/o niños, acerca de la posibilidad de un evento MSIE, probablemente no son válidas.

La mejor manera de proveer información acerca de MSIE es primero discutir con los familiares cara a cara, y luego brindarles información escrita para que lleven a casa (Friedman y cols., 2014). En vista que todos los proveedores buscan mejorar la salud de sus pacientes por medio de la educación, el diagnóstico certero y el tratamiento efectivo, la educación acerca de los eventos MSIE debe ser un componente en el manejo integral de la epilepsia (Miller y cols., 2014).

Los médicos deben incluir a sus pacientes de una manera más activa en el proceso de toma de decisiones, además de proveerles con la información necesaria para que tomen decisiones acerca de su cuidado. Educar a los pacientes acerca de MSIE puede reducir la morbilidad y mortalidad de la epilepsia por medio de la mejora en la disciplina del paciente para la toma de sus medicamentos, modificación de hábitos de estilo de vida y otras medidas de seguridad para su autocuidado (Miller y cols., 2014).

Referencias:

- (Amorim y cols., 2013). Amorim HA, Scorza CA, Cavalheiro EA, Albuquerque M, Scorza FA. Profile of neurologists in Brazil: a glimpse into the future of epilepsy and sudden unexpected death in epilepsy. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013; 68:896-8. doi: 10.6061/clinics/2013(07)01.
- (Bender y cols., 2001). Bender JE, León LM, Rodríguez MP. Mortalidad en Epilepsia en la provincia de Sancti Spiritus, Cuba. *Rev Mex Neuroci*. 2001; 2:40-7. <http://revmexneuroci.com/articulo/mortalidad-en-epilepsia-en-la-provincia-de-sancti-spiritus-cuba/>
- (Carrizosa & Cornejo Ochoa, 2004). Carrizosa, M. J., Cornejo Ochoa, W. (2004) Epilepsia curada y controlada. *Rev Mex Neuroci*. 2004; 5:319-24
- (Devilat y cols., 2004). Devilat BM, Rivera Gómez G, Gómez Muñoz V, Sepúlveda Olmos JP. Mortality in children with epilepsy. A clinical prospective study. *Rev Neurol*. 2004; 38:607-614.
- (Devinsky, 2011). Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *NEJM*. 2011; 365:1801-11. doi: 10.1056/NEJMr1010481
- (Donner, 2011). Donner EJ. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Currents*. 2011;11, 45-9. doi:10.5698/1535-7511-11.2.45.
- (Donner, 2014). Donner JE. Sudden unexpected death in epilepsy: Who are the children at risk? *Paediatr Child Health*. 2014; 19:239.
- (Duron y cols., 2014). Durón RM, Argenal JC, Gonzalez-Canelo S, Zuniga-Martinez D, Martinez L, Pietsch-Escueta S. Knowledge about sudden unexpected death in epilepsy among health personnel, epilepsy patients and their relatives. A pilot survey in Honduras. *Neurology*. 2014; 82:P5.063
- (Friedman y cols., 2014). Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy Behav*. 2014; 35:13-8. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.03.022
- (Galtés & Cos, 2009). Galtés I, Cos M. Muerte súbita y epilepsia. *Cuad Med.*, 2009; 15:231-5.
- (Gayatri y cols., 2010). Gayatri NA, Morrall MC, Jain V, Kashyape P, Pysden K, Ferrie C. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of writtensudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia*, 2010; 777-82. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02483
- (Gomes, 2011). Gomes M. Mortality from epilepsy: Brazil (capitals), 1980-2007. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011; 69:166-9. doi:10.1590/S0004-282X2011000200004.
- (Miller y cols., 2014). Miller WR, Young N, Friedman D, Buelow JM, Devinsky O. Discussing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with patients: practices of health-care providers. *Epilepsy Behav*. 2014; 32:38-41. doi:10.1016/j.yebeh.2013.12.020
- (Norris & Kolin, 1997). Norris JW, Kolin A. Sudden unexplained death. *Lancet*. 1997; 349:134-5. doi:10.1016/S0140-6736(05)60920-8.
- (Scorza, 2012). Scorza F. Epilepsy kills. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012; 70:226-227. Doi:10.1590/S0004-282X2012005000004.
- (Scorza y cols., 2008). Scorza F, Colugnati DB, Pansani AP, Sonoda EYF, Arida RM, Cavalheiro E. Preventing tomorrow's sudden cardiac death in epilepsy today: what should physicians know about this? *Clinics (Sao Paulo)*, 2008; 63:389-94. doi:10.1590/S1807-59322008000300017

- (Scorza y cols., 2011). Scorza FA, Cysneiros RM, De Albuquerque M, Scattolini M, Árida RM. Sudden unexpected death in epilepsy: an important concern. *Clinics (São Paulo)*. 2011; 66 Suppl 1:65–9.
- (Shuele y cols., 2007). Schuele SU, Widdess-Walsh P, Bermeo A, Lüders HO. Sudden unexplained death in epilepsy: the role of the heart. *ClevClin J Med*. 2007; 74:S121–127.
- (Sillanpää & Shinnar, 2013). SUDEP and other causes of mortality in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013; 28:249–55. doi:10.1016/j.yebeh.2013.04.016.
- (So, 2006). So EL. Demystifying sudden unexplained death in epilepsy—are we close? *Epilepsia*, 2006; 47 Suppl 1:87–92. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00667.
- (Sowers y cols., 2013). Sowers LP, Massey CA, Gelthbach BK, Granner MA, Richerson GB. Sudden unexpected death in epilepsy: Fatal post-ictal respiratory and arousal mechanisms. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013, 189:315–323. doi:10.1016/j.resp.2013.05.010.
- (Surges y cols., 2009). Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. (2009). Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol*, 2009; 5:492–504. doi:10.1038/nrneurol.2009.118
- (Thurman y cols., 2014). Thurman DJ, Hersdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public burden. *Epilepsia*. 2014; 55:1479–1485. doi: 10.1111/epi.12666.
- (Tomson y cols., 2005). Tomson T, Walczack T, Sillanpää M, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia*. 2005; 46, Suppl11:54–61.

Neurofisiología en epilepsia pediátrica.

Resumen:

La neurofisiología clínica a través de la electroencefalografía (EEG) y las técnicas de registro de EEG prolongado (video-EEG, monitoreo de EEG con o sin video) tienen una contribución fundamental en el diagnóstico de las epilepsias en pediatría. El EEG interictal o ictal permite diferenciar las crisis epilépticas de las crisis no epilépticas. Si el EEG se hace sincronizado con video, ayuda a establecer la localización de las crisis en pacientes con epilepsia. La correlación de la historia clínica con los estudios de neuroimagen (resonancia magnética) y los hallazgos del EEG definen los síndromes electroclínicos. El EEG en las epilepsias pediátricas muestra algunos patrones que son específicos de ciertos síndromes electroclínicos. Las técnicas de registro de EEG prolongado como video-EEG, EEG ambulatorio con o sin video o EEG continuo en pacientes hospitalizados son muy útiles en casos de epilepsia refractaria que van a ser sometidos a cirugía de epilepsia. Asimismo, el monitoreo continuo en la unidad de cuidados intensivos establece crisis subclínicas en pacientes críticamente enfermos con deterioro de la conciencia

Palabras Clave:

Electroencefalograma, EEG continuo, epilepsia, monitoreo de EEG, video-EEG.

Jorge Alberto Martínez Cerrato

Matilde Zamora P

Alejandra Martínez Z

Centro de Neurociencias, Clínica de Neurofisiología, Hospital Metropolitano Vivian Pellas. Managua, Nicaragua.



jamc@cablenet.com.ni

Abreviaturas:

BPDs: Descargas periódicas bilaterales

DDP: Desplazamiento despolarizante paroxístico

EEG: Electroencefalograma

EEGc: Electroencefalograma continuo

EENC: Estado epiléptico no convulsivo

GPDs: Descargas paroxísticas generalizadas

Hz: Hertzios -número de ciclos por segundo

LPDs: Descargas periódicas lateralizadas

LRDA: Actividad delta rítmica lateralizada

Mseg: milisegundos

No MOR: No movimientos oculares rápidos

PDs: Descargas periódicas generalizadas

SI-evolving LRDA: Actividad delta rítmica lateralizada

evolucionando-inducida por estímulos

UCI = Unidad de cuidados intensivos

Video-EEG = Video electroencefalografía

Comentado [JAV1]:

Comentado [JAV2R1]:

Introducción.

En 1770, Luigi Galvani publicó sus observaciones sobre la electricidad animal. En 1848 y 1849, Emil du Bois Raymond publicó un libro titulado “*Investigaciones sobre la Electricidad Animal*”. Posteriormente, Richard Caton hizo las primeras descripciones sobre la existencia de actividad eléctrica del cerebro. En 1912 y 1913, Paul Kaufman y Pradvich Neminski fueron los primeros en establecer que los potenciales eléctricos cerebrales se pueden recoger a través del cráneo intacto.

En 1924, Hans Berger hace el primer registro electroencefalográfico a través de un orificio de trepanación utilizando un galvanómetro de cuerda. En 1930, Hans Berger describió los ritmos alfa y beta del electroencefalograma.

En 1935, se hizo la primera electrocorticografía por Forester y Altenburger. En el mismo año, Gibbs y Lennox demostraron la presencia de complejos punta-onda durante las crisis de ausencia y ellos mismos en 1936 registraron descargas focales en crisis parciales. Estos fueron los primeros grafoelementos epileptiformes registrados. (Palacios, 2002).

Grafoelementos epileptiformes.

En las epilepsias en edad pediátrica y en adultos es importante que el médico pueda reconocer los grafoelementos epileptiformes en EEG. Estos grafoelementos son: puntas, ondas agudas y complejos que pueden ser punta-onda, onda aguda-onda o polipuntas-onda. La punta es un grafoelemento con un potencial negativo (con deflexión hacia arriba en el EEG) que sobresale de la actividad de fondo y tiene una duración entre 20 a 70 milisegundos. La onda aguda es un grafoelemento agudo pero menos puntiforme que la punta y con una duración de 70 a 200 milisegundos (Tabla 1) (Pedley, 1980). La polipunta es la secuencia repetitiva de varias puntas. Los complejos es la asociación de los grafoelementos epileptiformes definidos anteriormente seguidos de una onda lenta que pueden repetirse con una frecuencia determinada (Fig. 1).

La actividad basal del EEG si muestra un enlentecimiento focal persistente nos puede ayudar a determinar si la epilepsia es secundaria a una alteración estructural, tales como un tumor, accidente cerebro-vascular, gliosis u otra alteración (Figura 2). Si la actividad basal tiene un enlentecimiento generalizado, esto favorece la posibilidad de un estado post-ictal, encefalopatía metabólica o encefalopatía epiléptica. La actividad lenta focal o generalizada no es específica de epilepsia. La actividad lenta focal transitoria puede reflejar inhibición de puntas interictales profundas no detectadas. (Abraham & Marsan, 1958; Cooper y cols., 1965; Gambardella y cols., 1995)

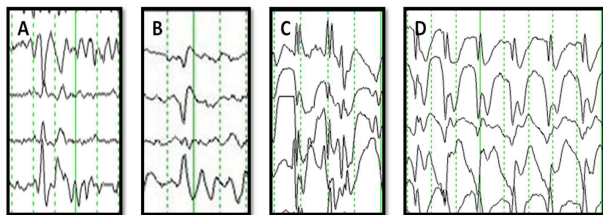


Figura 1. Grafoelementos epileptiformes. A. Puntas; B. Ondas agudas; C. Polipuntas; D. Complejos punta-onda.

Tabla 1. Criterios para puntas y ondas agudas interictales

1. La descarga debe ser paroxística y fácilmente se distingue de la actividad basal de fondo.
2. Demuestra un cambio agudo de polaridad durando más de varios milisegundos y con un contorno agudo y punteagudo.
3. La duración debe ser menor de 200 mseg. Puntas durante entre 20 y 70 mseg, y las ondas agudas entre 70-200 mseg. No hay ninguna razón clínica para procurar distinguir una punta de una onda aguda.
4. Debe tener un campo eléctrico, la descarga debe ser registrada en más de un electrodo o más de una derivación y un gradiente de voltaje debe estar presente.
5. Puntas y ondas agudas son típicamente de polaridad negativa.
6. La mayoría de las puntas u ondas agudas son seguidas de una onda lenta.

Otro grafoelemento son las ondulaciones rápidas en un rango de frecuencia de 250 a 600 Hz detectadas con el EEG digital a frecuencias altas y con tasas de muestreo de 2000 Hz. Las ondulaciones rápidas en pacientes epilépticos son un biomarcador de la presencia de tejido epileptogénico y probablemente van a tener un gran valor para la cirugía de epilepsia.



Figura 2

A. Actividad de base normal con puntas temporales izquierdas. La actividad basal normal es indicativa de un síndrome electroclínico “benigno” o una epilepsia de causa no conocida.

B. Actividad basal con enlentecimiento focal temporal izquierdo con crisis resistentes al tratamiento que orienta a epilepsia de causa estructural.

Origen de los grafoelementos epileptiformes.

El EEG registra los potenciales de campo en el espacio extracelular producidos por los cambios de la actividad neuronal asociado con flujos de corriente en la red neuronal. La hipersincronización de la red neuronal es necesario para inducir señales electroencefalográficas registrables (Gorji & Speckman, 2009).

Los grafoelementos epileptiformes se originan a nivel cortical y se requieren de por lo menos 6 cm² de corteza cerebral (Tao y cols., 2005). En las neuronas y en la glía de la corteza cerebral se originan flujos de corrientes que son debidas al movimiento iónico a través de la membrana celular. Las corrientes positivas que fluyen al interior de las células originan un potencial negativo registrado extracelularmente. Las puntas y las ondas agudas interictales tienen un potencial de superficie extracelular negativo debido a una gran corriente positiva al interior de las células cercanas a la superficie del giro cerebral que es captado por los electrodos de registro del EEG. En las dendritas apicales hay una gran corriente hacia el interior que genera un potencial de superficie negativo, que corresponde a la punta en el EEG y que por convención los potenciales negativos son registrados hacia arriba (Maganti & Rutecki, 2013). Esto a nivel neuronal corresponde al desplazamiento despolarizante paroxístico (DDP), que es una despolarización que desencadena una salva de potenciales de acción mediados por canales AMPA y NMDA activados.

Posteriormente, en los somas de las células hay corrientes de potasio que salen de la célula; y, a nivel de las dendritas, hay entrada de corrientes de cloro que establecen una corriente eléctrica que genera un potencial negativo de superficie que corresponde a la onda lenta que inmediatamente sigue a la punta u onda aguda. Esto corresponde a nivel de los grupos neuronales a la hiperpolarización que sigue a la DDP mediada por la activación de receptores GABA.

En las crisis generalizadas participan núcleos y circuitos cortico-tálamo-corticales que permiten la sincronización de los grafoelementos epileptiformes mostrándose en el EEG como complejos punta-onda u ondas agudas-onda generalizados. La punta u onda aguda representa un bombardeo de la entrada sináptica talámica a la corteza y la onda lenta corresponde al gran componente inhibitorio sincrónico (McCormick & Contreras, 2001).

Los potenciales de campo registrados durante la actividad eléctrica son debidos a alteraciones de los potenciales de membrana neuronales. El DDP es característico de la actividad epileptiforme en neuronas individuales. Los potenciales de campo epileptiformes son generados en estructuras funcionalmente diferentes con mecanismos elementales diferentes (Gorji & Speckman, 2009).

EEG INTERICTAL

El EEG interictal es de valor para: 1. Soportar el diagnóstico de epilepsia; 2. Clasificar si la epilepsia es focal o generalizada; 3. Identificar síndromes electroclínicos específicos; 4. Detectar fotosensibilidad; 5. Diagnosticar estado

epiléptico convulsivo y no convulsivo. La correlación entre los hallazgos clínicos, los estudios de neuroimagen y la electroencefalografía ayudan a establecer un síndrome electroclínico (Pillai & Sperling, 2006).

Los requerimientos mínimos del EEG son una duración mínima de 30 minutos, registro de vigilia y sueño, y que incluya medidas de activación como hiperventilación con duración de 3 minutos, estimulación fótica y en algunos casos, privación de sueño.

La hiperventilación vigorosa induce crisis acompañada de actividad epileptiforme en pacientes con ausencias, pero también puede activar descargas epileptiformes en epilepsias focales. Los complejos punta-onda lenta de 3 Hz de las crisis de ausencia son incrementados en un 50 a 80% durante la hiperventilación (Fig. 3) (Sato y cols., 1983).



Fig.3 Después de 50 segundos de hiperventilación se desencadena un paroxismo generalizado de complejos punta-onda de 4 Hz.

La estimulación fótica puede desencadenar descargas epileptiformes en cerca de 5% de los pacientes con epilepsia. La respuesta fotoparoxística consiste en un paroxismo de punta-onda generalizado o polipunta-onda, con mayor amplitud anterior o posterior, y puede o no estar asociada con pérdida de conciencia o con mioclonías. La respuesta fotoparoxística es a menudo observada en epilepsias generalizadas idiopáticas, tales como epilepsia de ausencia de la infancia, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis tónicas clónicas al despertar pero puede observarse en epilepsia parcial del lóbulo occipital (Wolf & Goosses, 1986).

La privación de sueño incrementa la probabilidad de encontrar grafoelementos epileptiformes en 30% a 70% de los casos (Pratt y cols., 1968; Veldhuizen y cols., 1983; Fountain y cols., 1998). La tasa de activación es del 52% con privación de sueño cuando los EEG iniciales son normales. La activación del EEG por privación de sueño es mas común en pacientes jóvenes y en síndromes de epilepsia generalizada primaria. La privación parcial de sueño con EEG cortos parece tener el mismo rendimiento para el diagnóstico que la privación de sueño de 24 horas y EEG prolongados (Giorgi y cols., 2014). Una privación de sueño de 6 horas con un registro de EEG de 150 minutos tiene una buena sensibilidad y especificidad (Giorgi y cols., 2013).

Las etapas del sueño puede influenciar la aparición y localización de las puntas interictales. Las ondas agudas del lóbulo temporal que ocurren durante el sueño No MOR son mas frecuentes, bilaterales y tienen mayor distribución que las que aparecen en vigilia (Sammaritano y cols., 1991). Los complejos punta-onda generalizados llegan fragmentarse y ser de menor frecuencia durante el sueño. Los complejos punta-onda lenta de 2 Hz, las puntas centro temporales y los complejos punta-onda de 3 Hz son mas frecuentes durante el sueño de ondas lentas.

EEG DESPUES DE UNA PRIMERA CRISIS

El EEG con grafoelementos epileptiformes después de una primera crisis predice la recurrencia de crisis tanto en niños como en adultos. La tasa de recurrencia en niños es del rango del 23 al 71% en los primeros tres años. El tratamiento con antiepilepticos disminuye el riesgo por la mitad (Hirtz y cols., 2003; Marson y cols., 2005; Chadwick, 2008).

Los factores que incrementan el riesgo de recurrencia son el primer año después de la primera crisis, EEG anormal, etiología sintomática de la crisis, estado epiléptico, crisis nocturna, crisis febriles previas y paresia de Todd (Chelse y cols., 2013)

EEG INTERICTAL: SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La sensibilidad del primer EEG para detectar grafoelementos epileptiformes es de 29% a 55% y mejora hasta un 80% a 90% si se repiten los EEG a través del tiempo (Marsan & Zivin, 1970; Salinsky y cols., 1987; Goodin y cols., 1990) El tiempo al momento de realizar un EEG es importante. Si se realiza en las primeras 24 horas después de una crisis se pueden obtener EEG anormales hasta en un 51% y si se realiza después de varios días, el EEG puede demostrar anomalías solo en un 34%.

La especificidad del EEG para diagnosticar epilepsia es mucho más alta y tiene un rango de 78% a 98%.

ANORMALIDADES EPILEPTIFORMES EN PERSONAS SIN EPILEPSIA

En niños o adultos sanos se pueden encontrar descargas epileptiformes del 0.2% al 3%. Las personas ciegas sin epilepsia pueden tener puntas occipitales hasta en un 15% y en familiares de primer grado de pacientes con epilepsia generalizada idiopática pueden tener puntas generalizadas sin haber tenido crisis epilépticas. Asimismo, los pacientes que reciben medicamentos tales como bupropion, litio, clorpromazina, tramadol, clozapina, cefepime pueden tener puntas interictales o descargas epileptiformes (Helmchen & Kanowski, 1971; Itil & Soldatos, 1980). Las encefalopatías metabólicas como uremia, demencia por diálisis, hipocalcemia, eclampsia, tirotoxicosis y encefalopatía de Hashimoto pueden presentar grafoelementos epileptiformes en el EEG.

La presencia de grafoelementos epileptiformes no siempre significa epilepsia. Lo recomendado es hacer una correlación con los hallazgos del EEG con la clínica del paciente.

Las causas principales de errores en el diagnóstico de epilepsia es cuando un paciente tiene crisis no epilépticas y el EEG muestra un enlentecimiento focal o un patrón benigno que es interpretado como epileptiforme. También, ocurre cuando la actividad epileptiforme es causado por medicamentos o por trastornos metabólicos.

PATRONES EPILEPTICOS ANORMALES

En el EEG de pacientes con epilepsia pediátrica pueden encontrarse los siguientes patrones

1. Puntas y ondas agudas focales.
2. Puntas generalizadas: 2 a 3 Hz; 3 a 4 Hz y polipuntas-ondas
3. Punta-onda lenta
4. Actividad delta rítmica temporal
5. Alteraciones electroencefalográficas en encefalopatías epilépticas (Maganti & Rutecki, 2013)

PATRON DE PUNTAS Y ONDAS AGUDA FOCALES

Estos grafoelementos epileptiformes pueden ser focales o multifocales dependiendo del síndrome epiléptico. Las puntas y ondas agudas generalmente van

seguidas de una onda lenta. La punta u onda aguda focal se localiza en un área del cerebro con oposición de fase (fase reversa) en un solo sitio y en tiempos diferentes y las multifocales se originan de focos múltiples, independientes, con oposición de fase en diferentes regiones del cerebro en un mismo tiempo o tiempos diferentes (Fig. 4)



Fig. 4 Patrón de puntas y ondas aguda focales. A. Puntas fronto-centrales izquierdas. B. Puntas multifocales independientes, fronto-centrales izquierdas y derechas

Los síndrome epilépticos focales pediátricos mas frecuentes son la Epilepsia benigna con puntas centrotemporales, epilepsia occipital de inicio temprano en la infancia (Síndrome de Panayiotopoulos) y la epilepsia occipital de inicio tardío en la infancia (Síndrome de Gastaut) (Fig. 5) (Sánchez Fernández & Loddenkemper, 2012)



Fig. 5 Puntas fronto-centrales izquierdas y derechas en una paciente con Epilepsia Rolándica.

PATRON DE PUNTAS GENERALIZADAS: 2 A 3 HZ; 3 A 4 HZ Y POLIPUNTAS-ONDAS

Los paroxismos de punta-onda generalizadas tienen una distribución simétrica, una amplitud similar, se repiten a una frecuencia regular y tienen usualmente un predominio anterior y ocasionalmente, un predominio posterior.

Los complejos de punta-onda de 3 Hz son característicos de la epilepsia de ausencia y los complejos de punta-onda rápidos y polipuntas-onda de 4 a 6 Hz de predominio anterior, bilateral y simétrico son vistos en la epilepsia mioclónica juvenil (Fig 6) (Dreifuss, 1989).

PATRON DE PUNTA Y ONDA LENTA

Este patrón es observado en epilepsias catastróficas como el Síndrome de Lennox-Gastaut. Los complejos de punta-onda lenta tienen una frecuencia de 1.5 a 2.5 Hz, pueden ser generalizados o tener rasgos focales, la amplitud puede ser mayor en regiones frontales o frontocentrales y rara vez demuestran una frecuencia de repetición regular. La actividad basal tiene un enlentecimiento difuso y hasta un 14% a 18% de los pacientes tienen grafoelementos epileptiformes focales o multifocales (Fig. 7) (Markand, 2003).

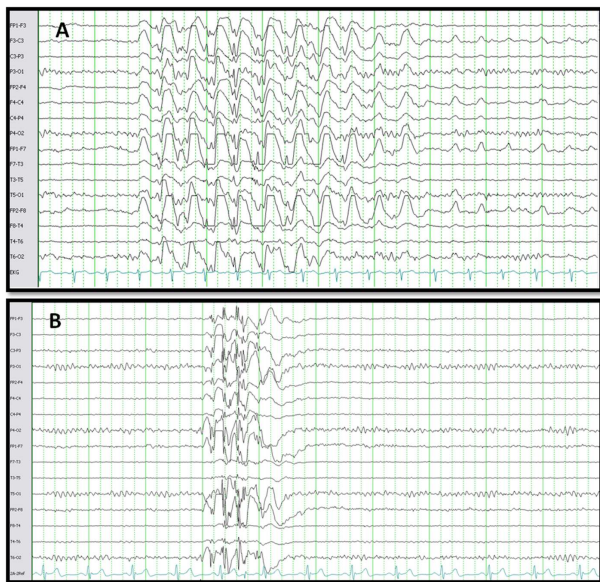


Fig. 6 Patrón de puntas generalizadas: 3-4 Hz; 4 a 6 Hz y polipuntas-onda lenta. A. Paroxismo de complejos punta-onda a 3 Hz típico de epilepsia de ausencia de la infancia. B. Paroxismo breve de polipuntas-onda a 4 Hz de mayor amplitud anterior, típico de epilepsia mioclónica juvenil.



Fig. 7 Patrón de punta y onda lenta de 1.5-2 Hz. A y B muestran actividad basal lenta difusa con paroxismos generalizados de complejos punta onda lenta de 1-2 Hz en un paciente con Síndrome de Lennox-Gastaut.

PATRON DE ACTIVIDAD DELTA RITMICO TEMPORAL

Este patrón se observa en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal y tiene una alta especificidad y valor predictivo positivo para este tipo de epilepsia (Fig 8).

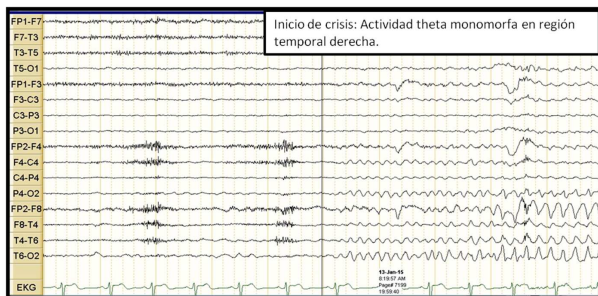


Fig. 8 Epilepsia del lóbulo temporal mesial derecha con esclerosis hipocámpica. Inicio de crisis con actividad theta monomorfa en región temporal derecha que luego incrementa en amplitud y disminuye en frecuencia.

PATRON ELECTROENCEFALOGRAFICO EN ENCEFALOPATIAS EPILEPTICAS

El síndrome de Ohtahara o Encefalopatía epiléptica infantil temprana se presenta en los primeros 3 meses de edad con espasmos tónicos y tiene un patrón EEG de brote-supresión en vigilia como en sueño (Fig. 9).



Fig. 9 Síndrome de Ohtahara o Encefalopatía epiléptica infantil temprana en un niño de 2 meses con EEG con patrón de brote-supresión.

El síndrome de West se presenta entre los 4 a 8 meses de edad con espasmos epilépticos en flexión, extensión o combinados y se caracteriza por un patrón



Fig. 10 Síndrome de West en un niño de 1 año con espasmos infantiles. EEG con 30 uV/mm con patrón de hipsarritmia (ondas lentas de gran amplitud). Flecha negra indica espasmo infantil con brote de onda lenta de mayor amplitud y seguido de atenuación del voltaje (flecha azul).

EEG de hipsarritmia o hipsarritmia modificada (Fig. 10).

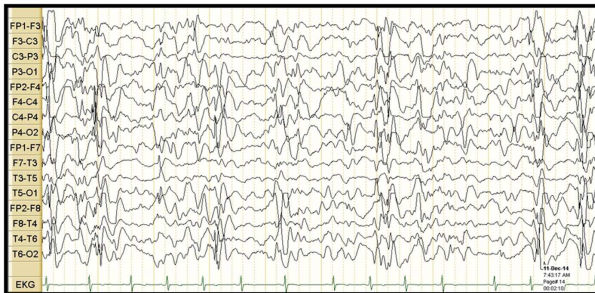


Fig. 11 Síndrome de Lennox-Gastaut. Paciente de 3 años en sueño con paroxismos de polipuntas ondas lentas generalizados.

El síndrome de Dravet y Epilepsia Genética con crisis febriles plus (GEFS+) se presenta entre el primer y tercer año de vida con convulsiones febriles infantiles seguido de sacudidas mioclónicas, ausencias atípicas, crisis focales con deterioro de la conciencia con un patrón de punta-onda generalizado o punta-onda multifocal con fotosensibilidad y una actividad basal lenta y progresiva.

El síndrome de Lennox-Gastaut se presenta entre los 3 a 5 años de edad con crisis tónicas, atónicas y crisis de ausencia atípicas y tiene un patrón de punta-onda lenta generalizado de 2 a 2.5 Hz en la vigilia y paroxismos de actividad rápida de 10 Hz o brotes de polipuntas lentas durante el sueño (Fig 11).

El síndrome de Landau-Kleffner se presenta entre los 5 a 7 años de edad con afasia adquirida, anormalidades del comportamiento, disfunción cognitiva y crisis clínicas con un EEG con un patrón de puntas multifocales, puntas temporales posteriores facilitadas por el sueño y se observan continuamente en el sueño de ondas lentas.

La epilepsia mioclónica progresiva se presenta desde los 5 a los 20 años con mioclonías progresivas, deterioro cognitivo y afasia con un patrón de polipuntas-onda de 3 a 6 Hz y fotosensibilidad (Parisi y cols., 2011).

MONITOREO DE EEG AMBULATORIO CON O SIN VIDEO

Fig. 12. Paciente femenina de 12 años con monitoreo de EEG ambulatorio de 24 horas

El monitoreo de EEG prolongado se indica para: 1. Definir crisis epilépticas vrs crisis no epilépticas; 2. Clasificar el síndrome electroclínico en pacientes con epilepsia definida; 3. Establecer la



localización electroclínica en candidatos para cirugía de epilepsia.

El monitoreo de EEG ambulatorio ayuda a redefinir el diagnóstico en un 50 a 75% de los casos y es útil en los casos pediátricos de todas las edades. Las principales dificultades que tiene el monitoreo de EEG ambulatorio son los artefactos y que los electrodos que se han desprendido de su lugar no pueden ser recolocados y que no se les puede reducir u omitir los medicamentos anti-epilépticos por el riesgo asociado de crisis (Fig. 12)

VIDEO-ELECTROENCEFALOGRAMA PROLONGADO EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

El video-EEG tiene iguales indicaciones que el monitoreo de EEG prolongado ambulatorio. Se ha demostrado que hasta un 25% de los pacientes que se les realiza video-EEG tiene crisis no epilépticas psicogénicas y entre un 9% a 15% de los pacientes epilépticos tienen crisis epilépticas y crisis no epilépticas psicogénicas. En la población pediátrica, los estudios también han demostrado esta coexistencia que oscila en un rango entre 11% a 73% (Fig. 13).

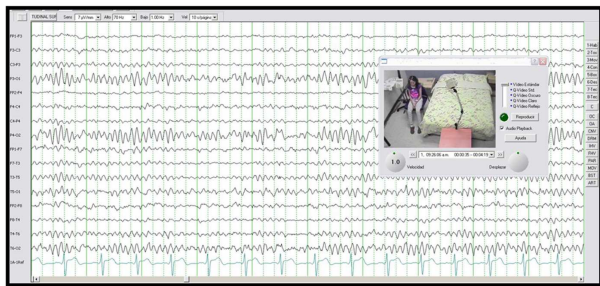


Fig. 13 Paciente femenina de 12 años con video-EEG continuo prolongado para determinar la presencia de crisis epilépticas versus crisis no epilépticas psicogénicas.

En las crisis no epilépticas psicogénicas, la actividad electrocerebral es normal con artefacto de movimiento y se puede preservar el ritmo alfa posterior. En el postictal, la actividad basal normal se reasume inmediatamente después de

haber finalizado la crisis. Los eventos no epilépticos paroxísticos en niños tienen trastornos comórbidos asociados como depresión, ansiedad, conflictos familiares, conflictos escolares, abuso sexual, emocional o físico previo.

En el video-EEG hay algunos datos clínicos que nos pueden orientar a crisis no epilépticas psicogénicas (Tabla 2) (Morgan & Buchhalter, 2015)

Tabla 2 Diferencias clínicas de crisis epilépticas y crisis no epilépticas psicogénicas en población pediátrica.

	Crisis epilépticas	Crisis no epilépticas psicogénicas
Sexo	La frecuencia es igual en hombres y mujeres	Adolescentes: Mas frecuente en mujeres Escolares: igual hombres y mujeres
Tiempo de ocurrencia	Vigilia o sueño	Mas en vigilia y ante una audiencia
Evento inducido por sugestión	Raro	Común
Incontinencia	Frecuente	Ocasional
Lesión durante la crisis	Frecuente (mordedura de la lengua o trauma en la cabeza)	Muy poco frecuente
Frecuencia de la crisis por estrés	No cambio	Incremento
Inicio/fin	Abrupto	Lento
Cierre de los ojos (ictal)	Raro	Frecuente
Movimiento pélvico	Nunca	Mas común en adultos que en niños
Movimientos	Sincrónicos	Desorganizados
Vocalización	Llanto breve, vocalización al inicio, no contenido emocional	Vocalizaciones complejas, llanto, grito, lenguaje vulgar
Duración	Menos de 3 minutos	Mas de 3 minutos
Comportamiento post-crisis	Confusión, letárgico	Normal

Es necesario mencionar que hay crisis epilépticas que no muestran actividad epileptiforme como las crisis gelásticas simples o las crisis de la epilepsia del lóbulo frontal que se originan a nivel orbitofrontal o medial. En estos casos, la estereotipia de los movimientos, los cambios de la actividad eléctrica antes y después del evento y la duración del evento son muy importantes para hacer la diferencia con las crisis no epilépticas psicogénicas.

En los neonatos en riesgo con disfunción cerebral como lesiones cerebrales agudas o trastornos del desarrollo cerebral, a menudo tienen encefalopatías y

crisis. Las crisis neonatales son a menudo subclínicas pero también, el neonato puede tener movimientos anormales que no necesariamente son crisis. El monitoreo continuo con video-EEG es útil para el diagnóstico, la cuantificación del número de crisis y para guiar el tratamiento (Shellhaas, 2015). El video-EEG en neonatos debe acompañarse siempre con registro electrocardiográfico y respiratorio pero es útil registro de la electromiografía de superficie y del oculograma (Epstein, 2006). Las crisis en neonatos tiene una alta morbilidad, un 15% de ellos fallecen y un 50% de los que sobreviven tiene problemas del neurodesarrollo, parálisis cerebral, incapacidad intelectual y epilepsia (Ronen y cols., 2007)

El monitoreo de video-EEG continuo o prolongado en neonatos está indicado en eventos paroxísticos anormales (episodios clónicos multifocales, tónicos o clónicos focales, desviación recurrente forzada de los ojos, mioclonos, inestabilidad autonómica de etiología no determinada como hipertensión o taquicardia paroxística, fenómenos de liberación de tallo como chupeteo, pedaleo, y otros movimientos anormales), evaluación de crisis subclínicas (diagnóstico inicial, monitoreo de respuesta a anticonvulsivantes o reaparición de crisis durante o después del retiro de anticonvulsivantes) y evalúo de la actividad de fondo del EEG (Shellhaas, 2015)

MONITOREO INVASIVO

La indicación de monitoreo invasivo es para candidatos para cirugía de epilepsia que permite localizar el inicio de las crisis. Se usan electrodos profundos o una grilla de electrodos subdurales. Los electrodos profundos intracraniales se utilizan sobretudo en epilepsias relacionadas con una localización y que no tienen una lesión definida. La grilla de electrodos subdurales se colocan quirúrgicamente cuando la zona de inicio de la crisis se considera que está cercana a una zona elocuente.

MONITOREO DE EEG CONTINUO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS

Este tipo de monitoreo se realiza en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y puede durar horas o días. Las indicaciones en pacientes pediátricos son alteración severa de la conciencia donde crisis subclínicas o estado epiléptico no convulsivo es sospechado, monitoreo de la respuesta al tratamiento en estado epiléptico, investigar crisis en pacientes con parálisis neuromuscular y caracterizar eventos paroxísticos que se sospecha que pueda ser crisis electrográficas.

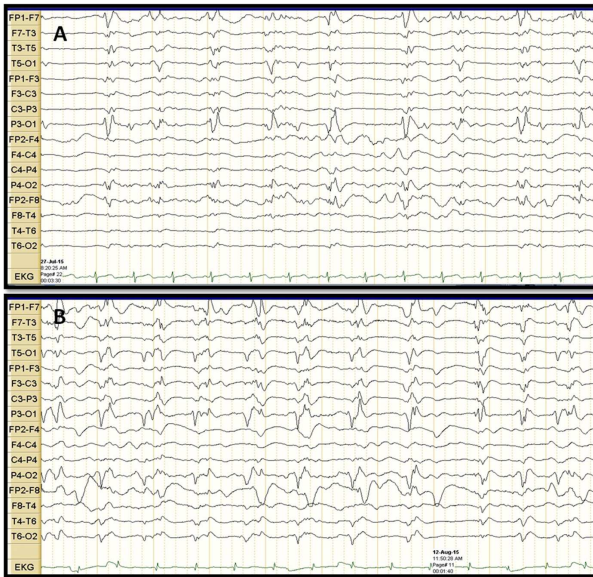


Fig. 6.14 Estado epiléptico parcial motor “super-refractario”. A Paciente femenina con hemorragias múltiples y neuroinfección. EEG con descargas periódicas lateralizadas en hemisferio izquierdo. El estado epiléptico cede con tiopental IV mas midazolam IV. B. Posterior a 72 horas sin sedación recurrentes las descargas periódicas lateralizadas.

La frecuencia de estado epiléptico varía de 8% a 37% en pacientes comatosos en la UCI. Hasta un 20% de los pacientes con lesión cerebral traumática tiene estado epiléptico no convulsivo y 6% de los pacientes con accidente cerebrovascular o hemorragia intracraneal (Fig. 14).

Los pacientes pediátricos con encefalopatías y críticamente enfermos frecuentemente presentan crisis electrográficas en un rango entre 7% a 46% y estado epiléptico en 1% a 23% de los pacientes en estudios observacionales, por lo que el monitoreo de EEG continuo es necesario para el diagnóstico y manejo. La mayoría de las crisis son subclínicas y empiezan en las primeras veinticuatro horas del registro EEGc. La duración del EEGc no está bien definida pero como mínimo deben ser 24 horas (Payne & Hahn, 2014).

Los patrones del EEG continuo encontrados en pacientes con enfermedades críticas en las unidades de cuidados intensivos son:

1. Descargas paroxísticas generalizadas (GPDs) continuas a 2/segundos con morfología trifásica.
2. Descargas periódicas lateralizadas (LPDs)
3. Descargas periódicas bilaterales (BPDs)
4. Descargas periódicas generalizadas (PDs)
5. Actividad delta rítmica generalizada breve 2 c/segundos ocasionalmente predominantemente frontal.
6. Actividad delta rítmica lateralizada evolucionado-inducida por estímulos (SI-evolving LRDA)
7. Actividad delta rítmica lateralizada evolucionado (LRDA)
8. Casi actividad delta rítmica
9. Coma con descargas periódicas lateralizadas (coma-LPDs)
10. Coma con descargas periódicas generalizadas (coma-GPDs) (Hirsch y cols., 2013)

El estado epiléptico convulsivo fácilmente es identificado por la correlación clínica y los hallazgos electroencefalográficos. La dificultad radica con el estado epiléptico no convulsivo (EENC) que puede manifestarse con alteración de la conciencia o conciencia reducida, trastorno del comportamiento, manifestaciones vegetativas o síntomas subjetivos como auras sin movimientos convulsivos con una duración mínima de 10 minutos (Drislane, 2000). El EENC puede llevar al paciente al coma o los pacientes en coma, críticamente enfermos pueden acompañarse de descargas periódicas que pueden ser descargas periódicas lateralizadas (coma-LPDs) o descargas periódicas generalizadas (coma-GPDs) (Bauer & Trinka, 2010). Se ha propuesto que cualquier

patron ictal con una evolución típica temporo-espacial o descargas epileptiformes mas rápidas que 2.5 Hz reflejan crisis no convulsivas o EENC y debe ser tratado. Las LDPs o GPDs de menos de 2.5 Hz o descargas rítmicas mas rápidas que 0.5 Hz están en la zona limítrofe del EENC y en estos casos es necesario por lo menos un criterio adicional para diagnosticar EENC, tales como 1. Fenómeno clínico ictal; 2. Evolución típica temporo-espacial; 3. Una respuesta al tratamiento antiepileptico (Trinka & Leitingner, 2015).

PUNTOS CLAVES:

- Los grafoelementos epileptiformes son puntas, ondas agudas y complejos punta onda, onda aguda onda y polipuntas onda.
- Los requerimientos mínimos del EEG son: duración 30 minutos, registro de vigilia y sueño, maniobras de activación como hiperventilación y foto-estímulo.
- Los EEG repetidos y la privación de sueño incrementan el rendimiento diagnóstico
- El EEG anormal después de la primera crisis epiléptica es un factor de riesgo de recurrencia.
- La correlación de la historia clínica, hallazgos de neuroimagen y el electroencefalograma definen los síndromes electroclínicos.
- Los patrones epilépticos anormales son: Puntas y ondas agudas focales; Puntas generalizadas: 2 a 3 Hz; 3 a 4 Hz y polipuntas-ondas; Punta-onda lenta; Actividad delta rítmica temporal y alteraciones electroencefalográficas en encefalopatías epilépticas. Hay patrones específicos que orientan síndromes electroclínicos.
- El monitoreo de EEG ambulatorio ayuda a redefinir el diagnóstico en un 50 a 75% de los casos y es útil en los casos pediátricos de todas las edades.
- El video EEG en pacientes hospitalizados ha demostrado que un 25% tiene crisis no epilépticas psicogénicas y entre un 11% a 73% de los pacientes epilépticos pediátricos tienen crisis epilépticas y crisis no epilépticas psicogénicas.
- El monitoreo invasivo está indicado en pacientes epilépticos refractarios que van a ser sometidos a cirugía de epilepsia y que permite localizar el inicio de las crisis.
- El monitoreo EEG en pacientes críticamente enfermos y con alteración del estado de conciencia ayuda a diagnosticar estado epiléptico no convulsivo.
- Se ha propuesto en el estado epiléptico no convulsivo en pediatría que cualquier patrón ictal con una evolución típica temporo-espacial o descargas

epileptiformes mas rápidas que 2.5 Hz es el reflejo de crisis no convulsivas o EENC y debe ser tratado.

Referencias:

- (Abraham & Marsan, 1958). Abraham K, Marsan CA. Patterns of cortical discharges and their relation to routine scalp electroencephalography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1958; 10(3):447-61.
- (Bauer & Trinka, 2010). Bauer G & Trinka E. Nonconvulsive status epilepticus and coma. *Epilepsia*, 2010; 51(2):177-90.
- (Cooper y cols., 1965). Cooper R, Winter AL, Crow HJ, Walter WG. Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically indwelling electrodes in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1965; 18:217-228.
- (Chadwick, 2008). Chadwick DW. The treatment of the first seizure: the benefits. *Epilepsia*. 2008; 49 Suppl 1:26-8.
- (Chelse y cols., 2013). Chelse AB, Kelley K, Hageman JR, Koh S. Initial evaluation and management of a first seizure in children. *Pediatr Ann*. 2013; 42(12):244-8.
- (Dreifuss, 1989). Dreifuss FE. Juvenile myoclonic epilepsy: characteristics of a primary generalized epilepsy. *Epilepsia*. 1989; 30 Suppl 4:S1-7.
- (Drislane, 2000). Drislane FW. Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epileps Behav*. 200; 1(5):301-14.
- (Epstein, 2006). Epstein CM. Guidelines Two: minimum technical standards for pediatric electroencephalography. *J Clin Neurophysiol*. 2006; 23:92-96.
- (Fountain y cols., 1998). Fountain NB, Kim JS, Lee SI. Sleep deprivation activates epileptiform discharges independent of the activating effects of sleep. *J Clin Neurophysiol*. 1998; 15(1):69-75.
- (Gambardella y cols., 1995). Gambardella A, Gotman J, Cendes F, Andermann F. Focal intermittent delta activity in patients with mesiotemporal atrophy: a reliable marker of the epileptogenic focus. *Epilepsia*. 1995; 36(2):122-9.
- (Giorgi y cols., 2013). Giorgi FS, Perini D, Maestri M, y cols. Usefulness of a simple sleep-deprived EEG protocol for epilepsy diagnosis in de novo subjects. *Clin Neurophysiol*. 2013; 124(11):2101-7.
- (Giorgi y cols., 2014). Giorgi FS, Guida M, Caciagli L, y cols. What is the role for EEG after sleep deprivation in the diagnosis of epilepsy? Issues, controversies, and future directions. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014; 47:553-48.
- (Gorji & Speckmann, 2009). Gorji A, Speckmann EJ. Epileptiform EEG spikes and their functional significance. *Clin EEG Neurosci*. 2009; 40(4), 230-3.
- (Goodin y cols., 1990). Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1990; 27(3):330-4.
- (Helmchen & Kanowski, 1971). Helmchen H, Kanowski S. EEG changes under lithium (li) treatment. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1971; 30(3):269.
- (Hirsch y cols., 2013). Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, Gerard E, Svoronos A, Herman ST y cols. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol*. 2013; 30(1):1-27.
- (Hirtz y cols., 2003). Hirtz D, Berg A, Bettis D, y cols. Practice parameter: treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2003; 60(2):166-75.
- (Itil & Soldatos, 1980). Itil TN, Soldatos C. Epileptogenic side effects of psychotropic drugs. Practical recommendations. *JAMA*. 1980; 244(13):1460-3.
- (Maganti & Rutecki, 2013). Maganti RK, Rutecki P. EEG and epilepsy monitoring. *Continuum (Minneapolis)*. 2013; 19(5 Epilepsy), 598-622.
- (Markand, 2003). Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). *J Clin Neurophysiol*. 2003; 20(6):426-41.
- (Marsan & Zivin, 1970). Marsan CA, Zivin LS. Factors related to occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia*. 1970; 11(4):361-81.

- (Marson y cols., 2005). Marson A, Jacoby A, Johnson A, y cols. Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005; 365(9476):2007-13.
- (McCormick & Contreras, 2001). McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annu Rev Physiol*. 2001; 63:815-46.
- (Morgan & Buchhalter, 2015). Morgan LA, Buchhalter J. Psychogenic paroxysmal nonepileptic events in children: a review. *Pediatr Neurol*. 2015; 53(1):19-22.
- (Palacios, 2002). Palacios L. Breve historia de la electroencefalografía. *Acta Neurol Colomb*. 2002; 18:104-7.
- (Parisi y cols., 2011). Parisi P, Verrotti A, Paolino MC y cols. "Electro-clinical syndromes" with onset in paediatric age: the highlights of the clinical-EEG, genetic and therapeutic advances. *Ital J Pediatr*. 2011; 37:58.
- (Payne & Hahn, 2014). Payne ET & Hahn CD. Continuous electroencephalography for seizures and status epilepticus. *Curr Opin Pediatr*. 2014; 26:675-681.
- [Pedley, 1980]. Pedley TA. Interictal epileptiform discharges: discriminating characteristics and clinical correlation. *Am J EEG Technol*. 1980; 20:101-109.
- (Pillai & Sperling, 2006). Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 Suppl 1: 14-22.
- (Pratt y cols., 1968). Pratt KL, Mattson RH, Weikers NJ, Williams R. EEG activation of epileptics following sleep deprivation: a prospective study of 114 cases. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1968; 24(1):11-5.
- (Ronen y cols., 2007). Ronen GM, Buckley D, Penney S & Streiner DL. Long-term prognosis in children with neonatal seizures: a population-based study. *Neurology*. 2007; 69:1816-22.
- (Salinsky y cols., 1987). Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia*. 1987; 28(4):331-4.
- (Sammartano y cols., 1991). Sammartano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1991; 41(2 (Pt 1)):290-7.
- (Sánchez Fernández & Loddenkemper, 2012). Sánchez Fernández I, Loddenkemper T. Pediatric focal epilepsy syndromes. *J Clin Neurophysiol*. 2012; 29(5):425-40.
- (Sato y cols., 1983). Sato S, Dreifuss FE, Penry JK, Kirby DD, Palesch Y. Long-term follow-up of absence seizures. *Neurology*. 1983; 33(12):1590-5.
- (Shellhaas, 2015). Shellhaas RA. Continuous long-term electroencephalography: the gold standard for neonatal seizure diagnostic. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2015; 20:140-153.
- (Tao y cols., 2005). Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, Ebersole JS. Intracranial substrates of scalp EEG spikes. *Epilepsia*. 2005; 46(5), 669-676.
- (Trinka & Leitinger, 2015). Trinka E & Leitinger M. Which EEG patterns in coma are nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsy Behav*. 2015; 49:203-22.
- (Veldhuizen y cols., 1983). Veldhuizen R, Binnie CD, Beintema DJ. The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1983; 55(5):505-12.
- (Wolf & Goosses, 1986). Wolf P, Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1986; 49(12):1386-91.

Comentado [AJM3]: Corregir esta referencia

Neuroimágenes en la epilepsia pediátrica.

Abreviaturas:

EEG = Electroencefalograma/Electroencefalografía.

MEG = Magnetoencefalografía.

PET = Tomografía por emisión de positrones.

RM = Resonancia magnética.

RMf = Resonancia magnética funcional.

SPECT = Tomografía computarizada por emisión de fotón único.

TAC = Tomografía axial computarizada.

VNS = Estimulación del nervio vago

Charles Akos Szabo

Linda D Leary



szabo@uthscsa.edu

Introducción

Los avances en neuroimágenes han mejorado la posibilidad de visualizar la zona epileptogénica, revolucionando tanto el diagnóstico de la epilepsia como nuestra comprensión de los mecanismos subyacentes. En este capítulo, nos enfocaremos en las imágenes diagnósticas, tanto desde el punto de vista estructural como funcional. Si bien ha habido un gran interés por las nuevas técnicas de resonancia magnética y análisis, incluyendo morfometría basada en voxel, tractografía, la resonancia magnética funcional en estado de reposo y EEG-fRM, modalidades que han sido clínicamente utilizadas principalmente en la evaluación de riesgo quirúrgico y la planificación de los procedimientos (Duncan 2009). Limitaremos nuestra revisión a las herramientas clínicamente eficaces para identificar la causa de la epilepsia y para localizar la zona epileptogénica. En general, la RM de rutina identifica la causa de la epilepsia en aproximadamente 15-30% de los pacientes. El uso de técnicas de RM más sofisticadas con mayor resolución mejora el rendimiento diagnóstico en un 20%. La tomografía por emisión de positrones puede identificar anomalías focales en un 20% adicional de las personas con epilepsia focal médicamente refractaria.

Neuroimágenes estructurales

Tomografía computarizada (TAC)

La TAC de cabeza estuvo clínicamente disponible en la década de 1970, eliminando la necesidad de neumocencefalografía, una técnica invasiva con alto potencial de morbilidad (Rastogi *et al*, 2008). La TAC de la cabeza es una técnica no invasiva que mide la radiodensidad de diferentes tejidos. Por lo general, se adquiere en el plano axial, lo que requiere sólo unos pocos minutos. Sin embargo, la adquisición de imágenes en tres dimensiones, también está disponible actualmente. La TAC de la cabeza es útil para el diagnóstico de la sangre fresca, lesiones calcificadas, hidrocefalia o anomalías estructurales más grandes, pero no es útil para la identificación de la esclerosis mesial temporal, displasia cortical, o gliomas de bajo grado. La TAC de la cabeza tampoco es tan eficaz como la RM para diferenciar los tumores cerebrales recurrentes de la radionecrosis. La TAC de la cabeza es mejor que la RM en la evaluación de la integridad de las estructuras del cráneo y otras estructuras óseas. Los riesgos de la TAC incluyen la exposición a la radiación y la posibilidad de reacción alérgica a los materiales de contraste.

Imagen de Resonancia Magnética (RM)

La RM estructural se ha convertido en la herramienta de imagen más importante para el diagnóstico de la epilepsia y la evaluación de los pacientes para la cirugía de la epilepsia (Duncan, 2009). La RM estructural revolucionó el diagnóstico de esclerosis temporal mesial, tumores de bajo grado y displasia cortical focal. La RM también proporciona información etiológica importante en las personas con epilepsia focal y es capaz de diferenciar los distintos tipos de malformaciones vasculares, incluyendo malformaciones arteriovenosas, angiomas venosos y aneurismas intracraneales.

Las Imágenes de resonancia magnética se pueden realizar en diferentes intensidades de campo magnético. Las Intensidades de campo de magnético convencionales utilizados para neuroimágenes clínicas son 1,5 o 3 Tesla. El campo magnético que se genera produce imágenes de T1 ponderada o T2 ponderada, dependiendo de cuantos protones (principalmente en las moléculas de agua) son capaces de recuperarse o desecharse antes de medir la señal de RM. La recuperación depende de los ajustes de los tiempos de los tiempos de repetición y la decadencia de los cambios en los tiempos de eco. Las secuencias de repetición cortas / eco (TR/TE) mejoran las diferencias en los tiempos de

relación-T1, mientras los tiempos más largos TR/TE tienden a mejorar los tiempos de relajación-T2. Las lesiones comunes asociadas con la epilepsia se evidencian mejor en el tejido en T1 y T2 de relajación. Anomalías de señal del lóbulo temporal se identifican mejor por secuencias pesadas en T2 obtenidas en el plano coronal, mientras que las secuencias pesadas en T1 son excelentes para la diferenciación de la materia gris y blanca, y se pueden utilizar para la evaluación cuantitativa de las estructuras de materia gris. La secuencia de pulsos recuperación de la inversión de líquido atenuada (FLAIR; TR largo/TE corto) es útil para identificar los aumentos de señal en las estructuras corticales o subcorticales, especialmente para la diferenciación de líquido cefalorraquídeo, y también son útiles para la identificación de patología del hipocampo, neoplasias de bajo grado y displasia cortical focal. T2 * se adquiere usando una secuencia de gradiente eco (GRE; TR largo/TE largo pero ambos más cortos que para T2 regular) (Hu *et al*, 2008). GRE es eficaz para identificar depósitos de hemosiderina relacionados con lesiones hemorrágicas, la calcificación altera los niveles de deoxihemoglobina. los sistemas de 3 teslas de alta resolución, son capaces de adquirir rápidamente los datos tridimensionales para cualquier secuencia, lo que facilita la generación de imágenes de alta resolución en cualquier plano, así como la reconstrucción cortical de co-registro con otras modalidades de imágenes o electrodos intracraneales. Mientras que el contraste aumenta solo mínimamente la sensibilidad de la RM en la epilepsia, si puede proveer información destacando las lesiones neoplásicas, la ruptura de la barrera hematoencefálica, y las malformaciones arteriovenosas. El agente de contraste más comúnmente utilizado es el gadolinio, el cual es paramagnético y menos alergénico que el contraste de TAC. La susceptibilidad ponderada es una nueva técnica de resonancia magnética, que es capaz de mejorar el contraste de susceptibilidad magnética local entre los tejidos (Chavhan *et al*, 2009). Esta técnica se puede utilizar en conjunción con técnicas de resonancia magnética convencionales para visualizar anomalías neurovasculares, alteraciones del flujo sanguíneo, así como hemorragia, la calcificaciones o depósitos de hierro.

Otras modalidades de RM que son fundamentalmente experimentales, pero se están utilizando cada vez más en el ámbito clínico, incluyen relaxometría-T2, espectroscopia de resonancia magnética, RM de difusión ponderada, y la resonancia magnética funcional (Duncan, 2009). La relaxometría-T2 es un enfoque cuantitativo para la identificación de los cambios de señal en la amígdala o el hipocampo en niños con imágenes de lóbulo temporal por lo demás normal, sobre todo después de un estado epiléptico. La difusión de resonancia magnética mide difusión de moléculas de agua en los tejidos. Restricción de

la difusión se puede encontrar en la fijación de lesiones agudas en los estudios corticales o subcorticales, no sólo en trastornos isquémicos o metabólicos, sino también en el estado epiléptico criptogénico. Imágenes de tensor de difusión se utiliza para mapear la difusión anisotrópica a lo largo de tractos de fibras, aplicando tractografía para asignar la conectividad córtico-cortical. Espectroscopía de RM puede medir metabolitos en los tejidos del cerebro mediante la producción de un espectro de resonancias mediante la activación de isótopos en diferentes moléculas. Los metabolitos más comunes son aspartato N-acetilo, colina, creatina, glutamato / ácido gamma-aminobutírico, o fosfatos. La resonancia magnética funcional (RMf) señala cambios asociados con la utilización de oxígeno del tejido neural. El aumento de la actividad neuronal conduce a un exceso de compensación vascular, aumentando el flujo sanguíneo a la región, y el posterior aumento de la señal dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) refleja los incrementos en la tasa de hemoglobina oxigenada a desoxigenada. Esta respuesta puede ser utilizada para el mapeo funcional de cortezas elocuentes pero también para evaluar la conectividad funcional en estado de reposo de las cortezas cerebrales.

Anteriormente la RM cerebral estaba contraindicada en personas con marcapasos cardíacos o estimuladores del nervio vago (VNS). El uso de cabezas de bobinas especiales de transmisión y recepción permiten la exploración con RM en las personas cuyos generadores VNS están apagados, y en especial las personas con marcapasos cardíacos especialmente encajonados también pueden ser escaneados con estas antenas. Las Resonancias magnéticas estructurales suelen tardar 30-45 minutos, mientras las exploraciones funcionales y estructurales combinadas pueden tomar hasta 90 minutos de duración. Los artefactos de movimiento pueden ser problemáticos para la interpretación de la RM, y la sedación es a menudo utilizada en pacientes pediátricos.

Neuroimágenes Funcionales

Tomografía por Emisión de Positrones (PET)

La ¹⁸fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET era el pilar para la localización de la zona epileptógena antes de la disponibilidad de la RM (Henry & Chugani, 1997). Se mide el metabolismo de la glucosa en el cerebro como promedio durante un período de captación de 40 minutos durante el cual el paciente está en reposo. Las áreas de lesiones y la disminución en la cantidad de neuronas puede demostrarse por disminución en el metabolismo. El PET es capaz de identificar anomalías focales en 20-25% de los pacientes con epilepsia médicamente

refractaria con RM normal y puede tener un campo mayor en los niños. El FDG-PET es útil para lateralizar los focos de las epilepsias temporales, pero en los niños, además, es eficaz en la demostración de la disminución de metabolismo en la región cortical debido a displasia cortical. Los aumentos en la señal de PET también se han encontrado en pacientes con lesiones neoplásicas y en niños con descargas epilépticas ictales - o interictales frecuentes - de lesiones epileptógenas con focos extremadamente activos. La necesidad de correlacionar el metabolismo cerebral con ictal o actividad interictal, es la razón principal de que los estudios de PET requieran simultáneamente electroencefalogramas (EEG) de superficie. Otros ligandos de PET también se han utilizado para demostrar cambios neuroquímicos in vivo y para la localización de la zona de epileptógena. Estos incluyen triptófano 11C-alfa-metil (AMT) y 11C-flumazenil (Henry & Chugani, 1997; Juhász & Chugani, 2003). La captación de AMT puede identificar la lesión epileptógena predominante en los pacientes con más de un foco potencial, tal como el complejo de esclerosis tuberosa, y en algunos niños con epilepsia no lesional. El Flumazenil PET mide la densidad de receptores benzodiazepínicos (GABA) en el tejido cerebral, que normalmente se disminuye en las regiones epileptógenas en lóbulo temporal mesial y epilepsias neocorticales. Es muy sensible, pero no es tan específica para delimitar la zona epileptógena como AMT-PET, pero similar a la FDG-PET, las anomalías más difusas predicen enfermedad multirregional y pobres resultados quirúrgicos en pacientes médicamente refractarios (Juhász *et al*, 2009).

Tomografía computarizada con emisión de fotón único (SPECT)

SPECT puede ser usado para medir la perfusión cortical y subcortical durante (ictal) y entre (interictales) convulsiones (Berkovic & Newton, 1997). La disponibilidad de escaneos tanto ictal como interictales permite la sustracción de mapas CBF para producir una región más localizada de absorción conforme a la zona de inicio de la crisis. Las inyecciones deben realizarse tan pronto como sea posible durante la convulsión, al trazador le toma casi 10 segundos en llegar al cerebro después de la inyección en una vena cubital. La mayor parte del radiotrazador se fija en el tejido cerebral en el primer paso. Hay dos tipos de trazadores que se utilizan normalmente e incluyen ligandos de tecnecio 99mTc-hexametil-propilenamina-oxima (HMPAO, Ceretec) o dímero 99mTc-etil-cisteinato (ECD, Neurolite). Los compuestos tienen una vida media de cuatro horas proporcionando sólo ventanas de tiempo breves para la inyección. El SPECT ictal puede ser una herramienta muy eficaz en pacientes

con convulsiones que se pueden activar de forma fiable por un estímulo específico. Incluso en la unidad de monitoreo de epilepsia, cuando a los pacientes se les retira la medicación, y están en mayor riesgo de convulsiones frecuentes, el SPECT ictal puede ser útil, particularmente con el acceso al sistema SISCOM de co-registro con resonancia magnética y análisis de la sustracción (es la resta de un escaneo interictal de uno ictal) (Newey *et al*, 2013). Los retos son muchos, incluyendo la corta ventana de tiempo para la inyección, la necesidad de personal capacitado para observar al paciente y realizar la inyección, el costo del trazador radiactivo, y la interpretación de retraso ictal o las inyecciones peri-ictales, especialmente en los casos de epilepsia neocortical. Inmediatamente después de breves convulsiones del lóbulo frontal pueden ocurrir dramáticos decrementos peri-ictales en CBF. Cuando la sedación o anestesia se llevan a cabo fuera del período de absorción, tanto para PET y SPECT no interfieren con los resultados. Un pequeño riesgo de una reacción alérgica (<0.1%) puede ocurrir y por lo general se invierte con antihistamínicos. Las cantidades de radioactividad a la que están expuestos los niños durante PET y SPECT es pequeña y no se ha asociado con carcinogénesis.

Magnetoencefalografía

Duplas eléctricas en el cerebro inducen campos magnéticos, que son detectables fuera del cráneo (RamachandranNiar *et al*, 2007). El reto consiste en localizar la fuente de los dipolos eléctricos con estos campos magnéticos utilizando los parámetros estimados del modelo. Este proceso demuestra un "problema inverso", que genera varias soluciones. Mientras la magnetoencefalografía (MEG) proporciona una excelente resolución espacial y temporal, alterado en menor grado por el cráneo y el cuero cabelludo de EEG, la señal que genera requiere un extenso análisis estadístico. Es más útil en la localización de componentes tangenciales de una fuente eléctrica, es decir, uno que se encuentra en el surco o en la cisura de Silvio. El uso de la MEG se muestra prometedor en la identificación de lesiones epileptogénicas en niños con imágenes por RM normales (RamachandranNiar *et al*, 2007). También es útil en la predicción del resultado quirúrgico y para el mapeo funcional (Albert *et al*, 2014).

Esclerosis Mesial temporal

Mientras que la atrofia del hipocampo, a menudo bilateral, se encuentra en niños con epilepsias generalizadas y parciales sintomáticas, esclerosis mesio-temporal rara vez se diagnostica en niños con epilepsia del lóbulo temporal

médicamente refractaria (Wyllie *et al*, 1993). La esclerosis mesiotemporal se define por una combinación atrofia de la amígdala y del hipocampo, gliosis, y una pérdida de la estructura laminar del hipocampo (Rastogi *et al*, 2008) (ver figura 1).

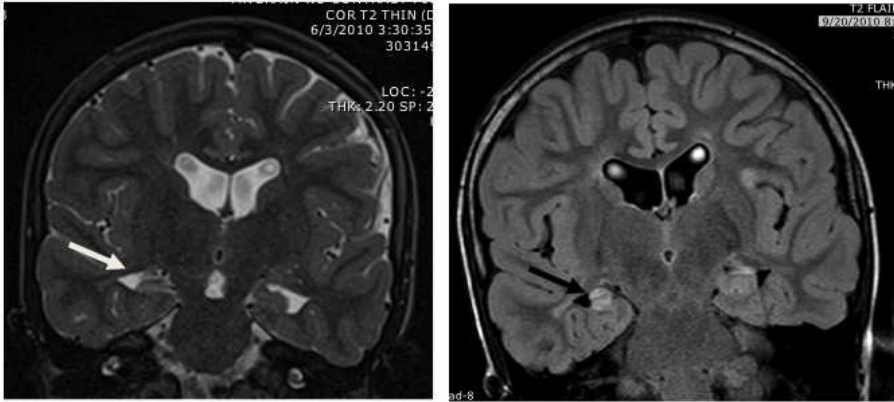


Figura 1. Esclerosis hipocampal. Imágenes coronales T2-ponderada y FLAIR representan la esclerosis del hipocampo derecho (ver flechas) en un joven de 11 años con un historial de estado febril y asfisia perinatal relacionada con una anomalía cardíaca congénita. Observar la triada de la atrofia, aumento de la señal y pérdida de la estructura anatómica.

En los adolescentes y adultos, la esclerosis temporal mesial es una de las patologías quirúrgicas más comunes, sin embargo, se asocia con frecuencia con malformaciones corticales, insultos hipóxico-isquémicos tempranos, meningoencefalitis y convulsiones febriles. La esclerosis temporal mesial se considera con frecuencia una lesión adquirida debido a la epilepsia crónica (Salanova *et al*, 2004) (Ver Figura 2).

Se ha reportado esclerosis del hipocampo en pacientes con estado febril focal o estado epiléptico afebril. Los estudios iniciales de resonancia magnética muestran aumento de volumen e hiper-intensidad en T2 en los hipocampos, lo que refleja el edema citotóxico, que, en algunos pacientes puede evolucionar hacia la atrofia secundaria con gliosis (Lewis *et al*, 2014). Este estudio demostró cambios estructurales agudos en los hipocampos, en asociación con lesiones epileptogénicas corticales externas a los lóbulos temporales. Todavía se debate en torno a la relación entre la evolución de los cambios estructurales y la epilepsia del lóbulo temporal ya que hay estudios que encontraron esclerosis del hipocampo después status epilepticus febril, pero antes de la aparición de la epilepsia. En la mayoría de los pacientes, epileptogenesis puede tardar años

ó décadas, con una lesión progresiva subyacente del hipocampo y sus conexiones (Duncan, 2009). La patología dual no solo influencia el pronóstico de la epilepsia, puede limitar el éxito de la intervención quirúrgica. Por lo tanto, es importante buscar otras lesiones potencialmente epileptogénicas en personas con esclerosis temporal mesial.

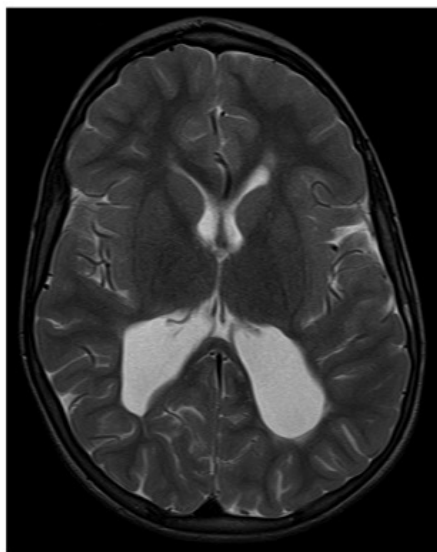


Figura 2. Patología dual en un niño con esclerosis hipocampal. Imagen axial en T2 ponderada en el mismo paciente, que demuestra colpocefalia, Vale recordar que la esclerosis del hipocampo en niños a menudo se asocia con patología dual.

Exploraciones con PET interictal demuestran hipometabolismo en las estructuras temporales mesiales y anteriores, en casos raros con diasquisis en cortezas frontal o parietal ipsilateral, o en la ínsula o putamen (Henry & Chugani, 1997; Rastogi *et al*, 2008). El SPECT ictal puede ser extremadamente útil para identificar un foco del lóbulo temporal, sobre todo con la ayuda de SISCOM (Chas-

sahnon *et al*, 2009). Mientras la hiperperfusión ictal, similar al PET interictal puede implicar cortezas funcionalmente conectadas, los estudios de sustracción pueden eliminar regiones del cerebro implicadas en la propagación. Debido a la profundidad y la morfología de las estructuras temporales mesiales, la magnetoencefalografía proyecta los generadores a la superficie del lóbulo temporal, ya sea a la superficie anterior o lateral.

Complejo de esclerosis tuberosa (TSC)

TSC es una enfermedad neurocutánea multisistémica autosómico dominante causada por mutaciones de los genes TSC1 (9q) y TSC 2 (16p) (DiMaurio *et al*, 2015). Por lo general se asocia con convulsiones, adenoma sebáceo facial, y deficiencia intelectual. Las características más comunes de IRM cerebrales incluyen múltiples nódulos subependimarios parcialmente calcificados, túberculos subcorticales, astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA), y lesiones quísticas de sustancia blanca. Otras características derma-

tológicas incluyen fibromas ungueales o periungueales, máculas hipomelanóticas y el parche Shagreen. En otros órganos involucrados se pueden encontrar rabdomiomas cardíacos, linfangioleiomiomatosis pulmonar y hepática o angiomiolipomas renales. Varias series han reportado convulsiones en 80% de las personas con esclerosis tuberosa y retraso mental en hasta el 60% de los niños (Kotagal, 1996). Las convulsiones tienden a comenzar en más de dos tercios de los casos antes de los 2 años de edad, y los espasmos infantiles son el tipo más común. Cuando presentan epilepsia antes de los dos años de edad, los niños tienden a mostrar las características de la epilepsia generalizada sintomática, pero si la aparición de convulsiones es posterior a los 2 años presentan principalmente epilepsia focal.

Hamartomas:

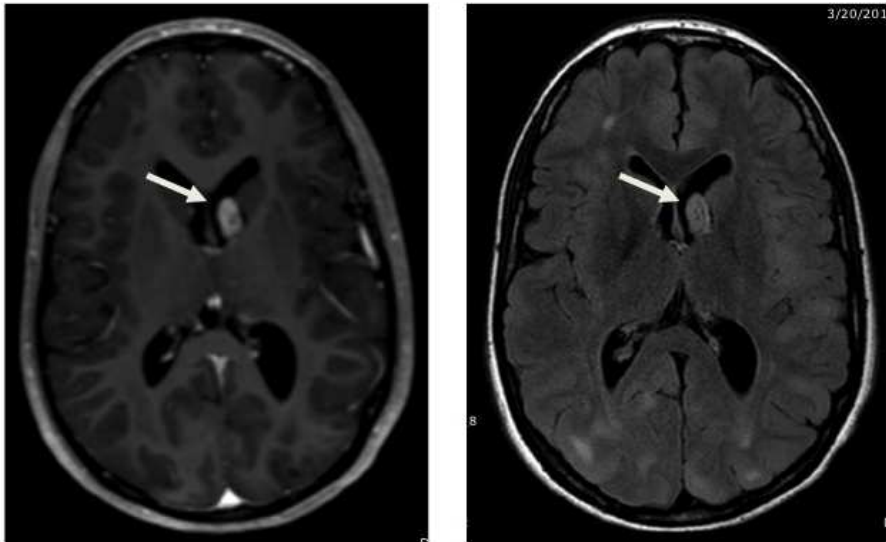


Figura 3. Esclerosis tuberosa. Imágenes en T1 ponderado con contraste aumentado y FLAIR en una adolescente de 17 años de edad con esclerosis tuberosa demostrando un astrocitoma subependimario de células gigantes en el cuerno frontal izquierdo cerca del foramen de Monro. Observe los incrementos de la señal en las cortezas frontal y parieto-occipital representando hamartomas.

Los tubérculos hamartomatosos no son bien visualizadas en la TAC, presentando áreas focales de aumento, con más frecuencia que disminución de la atenuación (Rastogi *et al*, 2008). En la RM los tubérculos son identificados como lesiones hiperintensas en T2, que afecta a la sustancia blanca profunda, o la sustancia blanca y corteza multirregionalmente (Figuras 3 y 4). La Corteza alrededor puede permanecer isotensa.

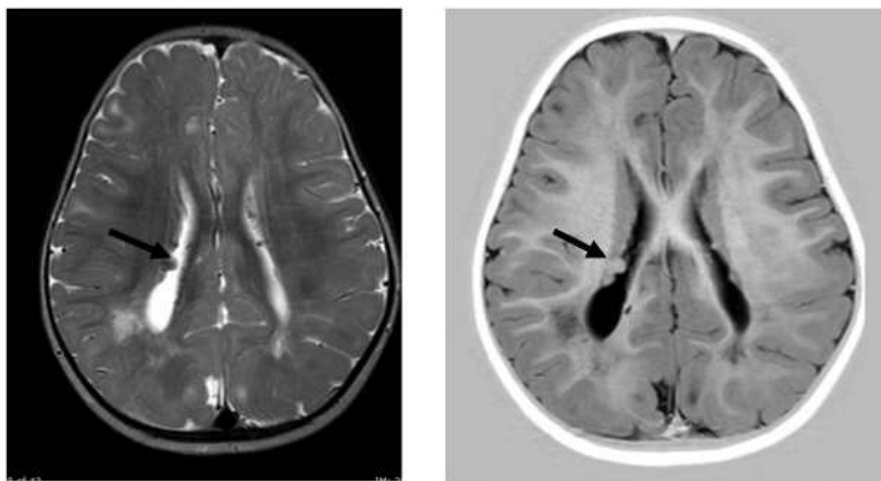


Figura 4. Esclerosis tuberosa. Imágenes de RM en axial T2 ponderado y T1 ponderado mostrando multiples nódulos subependimarios, así como un tuber subcortical en el corte T2 ponderado.

A veces, pueden ser vistas displasias corticales y heterotopías. Muchos hamartomas pueden estar presentes como malformaciones corticales y no todos son igual de epileptógenicos en un paciente dado. Además, en algunos pacientes, la vídeo-EEG puede demostrar epilepsia generalizada sintomática, sin embargo, los ataques se deben a un solo hamartoma. PET utilizando diferentes ligandos se han desarrollado para identificar el hamartoma más epileptógeno (Henry & Chugani, 1997; Juhász & Chugani, 2003; Figura 5).

El 18 FDG-PET suele ser menos útil, ya que demuestra hipometabolismo en asociación no sólo con los tubérculos, sino también en los tejidos no hamartomatosos. El 11C-alfa-metil-triptamina PET ha mostrado ser el más prometedor, ya que los hamartomas más epileptogénicas revelan aumento de la actividad serotoninérgica que los demás. Las razones no están claras, pero las vías serotoninérgicas pueden modular la epileptogenicidad, y por lo tanto, el

aumento de la actividad serotoninérgica es un marcador indirecto de epileptogenicidad (Juhász & Chugani, 2003). Mientras flumazenil-PET es eficaz en la identificación de las lesiones displásicas corticales, no es tan específica como AMT-PET para la identificación de los hamartomas más epileptógenos en la esclerosis tuberosa. El SPECT Ictal también puede identificar una zona epileptógena focal, pero sólo es eficaz si los tipos de crisis se originan formar un solo foco (Aboian *et al*, 2011).

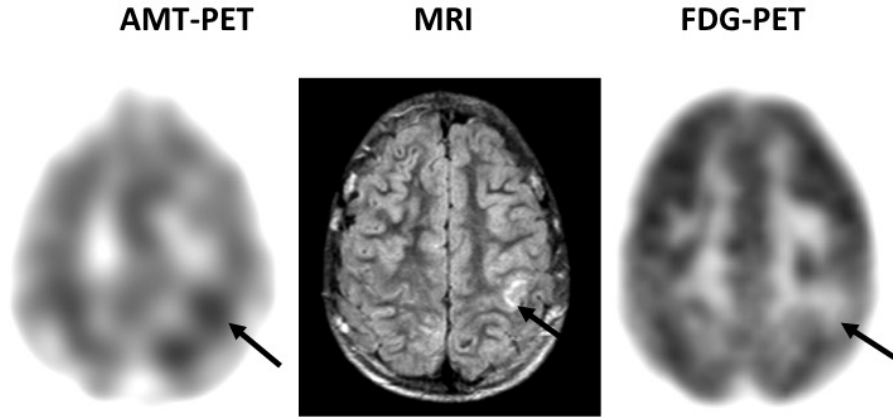


Figura 5. Esclerosis tuberosa. Imágenes axial FDG y AMT-PET en un paciente con esclerosis tuberosa que está siendo evaluado para cirugía de epilepsia. El hamartoma epileptogénico en la imagen de RM en T2-ponderado se asocia a incremento en la captura del radiotracero AMT-PET reflejando incremento de la actividad serotoninérgica, mientras la disminución de la señal en FDG-PET indica disminución del metabolismo en la misma región (todos señalados con flechas negras) – Figura proporcionada generosamente por Ajay Kumar MD, PhD.

Astrocitoma subependimario de células gigantes (SEGA):

Proliferaciones hamartomatosas subependimales son comunes en la esclerosis tuberosa, surgen principalmente de la ranura estriotalámica (Rastogi *et al*, 2008; DiMaurio *et al*, 2015). Estas neoplasias de vez en cuando crecen cerca del foramen de Monroe. Ellos se presentan en aproximadamente el 10-15% de los pacientes con esclerosis tuberosa. No están asociados con la epilepsia pero pueden causar obstrucción ventricular. Estos tumores pueden ser vasculares, y se presentan como lesiones hipo o isointensas en T1 y hiper o isointensas en las imágenes ponderadas en T2 (Figura 3). Refuerzan heterogeneamente con dilatación venosa prominente de las venas estriotalámicas. En la tomografía computarizada, pueden aparecer calcificados.

Nódulos subependimarios:

Nódulos subependimarios también son comunes en el CET (Figura 4). Son hipointensos en T1 y secuencias ponderadas en T2 y no realzan. Pueden ser calcificadas, y rara vez crecen. Su ubicación es en sentido caudal a lo largo de la ranura estriotalámica.

Síndrome de Sturge-Weber

El sello distintivo de la enfermedad es un hemangioma cutáneo unilateral de la cara superior ipsilateral en la localización a una vena leptomeningealomatosa (Rastogi *et al*, 2008). En casi el 25% de los pacientes, el hemangioma facial puede ser bilateral. Las convulsiones son la característica de presentación en el 70-80% de los niños (Kotagal, 1996). Las convulsiones por lo general comienzan en el primer año de vida y son focales motoras con generalización secundaria. El daño cortical progresivo conduce a hemiparesia en el 30% y el retraso mental en el 60%. Evidencia radiológica de síndrome de Sturge-Weber se nota en las radiografías del cráneo por calcificaciones corticales relacionados con lesiones corticales crónicas debido a robo vascular (Rastogi *et al*, 2008). Estos pueden aparecer como "vías de tranvía" entre la edad de 2 a 7 años de edad. Las calcificaciones se notan mucho más temprano en la TAC. TAC y la RM sí demuestran atrofia cortical de la corteza parieto-occipital, pero las venas corticales leptomeningealomasas anormales se pueden visualizar mejor con contraste IV (Figura 6).

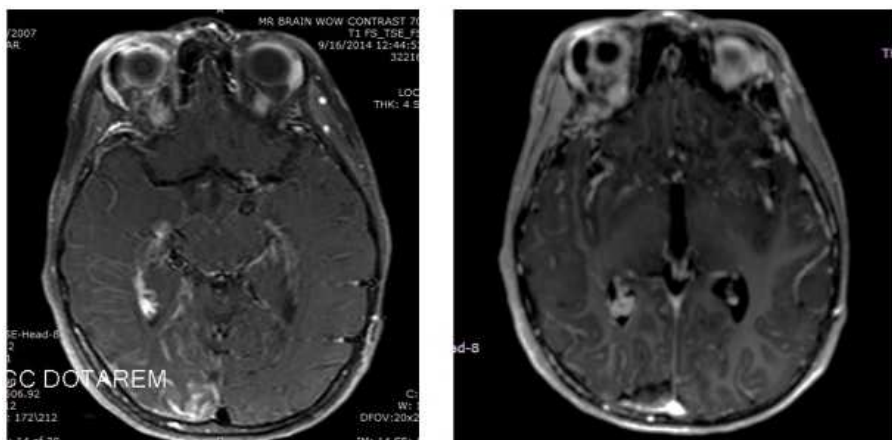


Figura 6. Síndrome de Sturge-Weber. Imágenes post-contraste en axial T1 ponderado, demuestran agrandamiento leptomeningeal anormal a lo largo del hemisferio derecho.

La imagen ponderada también puede ser susceptible de demostrar cambios corticales y vasculares asociadas con el síndrome de Sturge-Weber, pero sin contraste (Hu *et al*, 2008). Tres o cuatro vasos cerebrales angiográficamente anormales muestran aumento del tamaño de las venas cerebrales profundas o colaterales, y la disminución de las venas corticales, y puede ser considerada en niños sometidos a evaluación prequirúrgica en conjunción con el procedimiento de Wada para lateralización del lenguaje.

Tumores

Aproximadamente el 15% de los pacientes con epilepsia médicamente refractaria evaluados para la cirugía de la epilepsia tienen tumores cerebrales (Morris & Estes, 1996). En niños, los tumores tienden a ser benignos, con una baja tasa de transformación maligna, y cuando se asocia con la epilepsia, que tienden a localizarse en la corteza. Para conocer la ubicación y las características típicas de resonancia magnética de los tumores epileptogénicas más importantes, consulte la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y de la Resonancia Magnética de neoplasias epileptogénicas pediátricas.

<u>TUMOR</u>	<u>EDAD DE INICIO</u>	<u>LOCALIZACN</u>	<u>IMAGEN</u>
Ganglioglioma	Niños, adolescentes, adultos jóvenes	Cortical	Iso o hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, Puede aumentar, muchas veces calcificada.
DNET	Niños, adolescentes y adultos jóvenes	Cortical	Hipointensa en T1, hiperintensa en T2 y FLAIR, muy aumentada, menos frecuentemente calcificada que los gangliogliomas.
Astrocitoma de bajo grado	Niños y adolescentes.	Hemisferios cerebrales +/- Cortex	Masa focal, difusa, hipointensa en T1, hiperintensa en T2, no necrosis. 15 a 20% calcificada, aumentada y edema raros.
Astrocitoma pilocítico	Niños y adolescentes.	Usualmente cerca del 3 ^{er} o 4 ^o ventrículos, raramente lobal / subcortical.	Masa circunscrita, muchas veces quística, so observa nódulo mural en tumores lobales, hipointenso en T1 y FLAIR, mientran en las imagenes de T2 ponderado se observa hiperintenso, rara vez aumentada, calcificada.
Xantocitoma pleomórfico	Niños y adolescentes.	Cortical.	Masa circunscrita, muchas veces quística, hipointensa en T1 y FLAIR, e hiperintensa en T2 ponderado.

Ganglioglioma

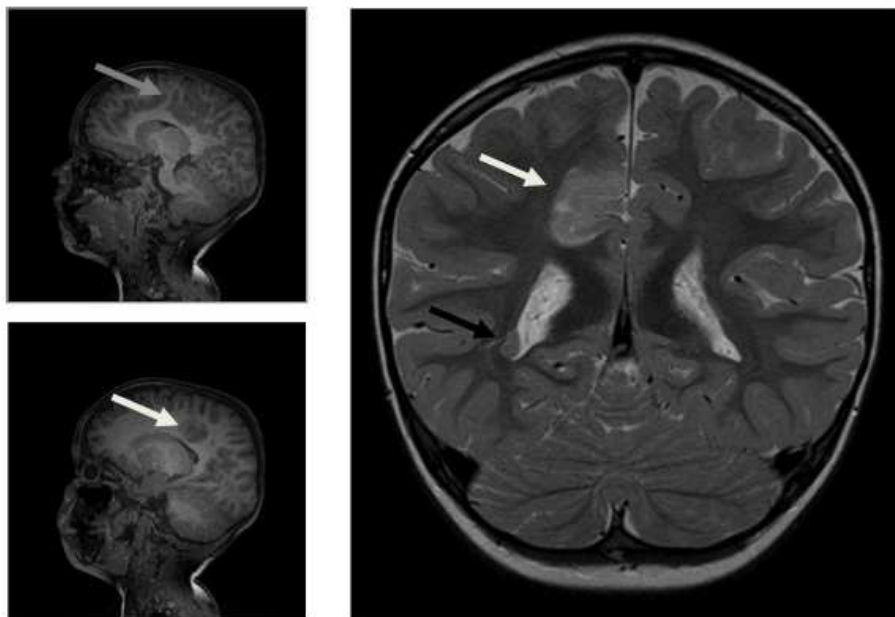


Figura 7. Ganglioglioma. Corte sagital T1 ponderado en un niño de 2 años, con convulsiones focales motoras que afectan la extremidad inferior izquierda, demuestra displasia cortical (flecha gris en el panel superior), y el ganglioglioma flecha blanca en el panel inferior). La imagen coronal T2 ponderado en el panel derecho, destaca el ganglioglioma (flecha blanca) y la heterotopia nodular periventricular (flecha negra), un recordatorio de la posibilidad de coexistencia de neoplasias displásicas con malformaciones del desarrollo cortical.

Los gangliogliomas son tumores benignos que consisten en células ganglionares neoplásicas bien diferenciadas que se mezclan con estroma glial (Osborn, 1994b; Morris & Estes, 1996). Se presentan en la infancia, la adolescencia y la edad adulta. Las convulsiones son la presentación más común, con la aparición menos frecuente de los síntomas de aumento de la presión intracraneal. Se trata de uno de los tumores más comunes que se encuentran en las series de cirugía de epilepsia, identificados en el 38% de los pacientes en la Cleveland Clinic Foundation (Morris & Estes, 1996). Los gangliogliomas son de crecimiento lento, con degeneración maligna muy poco frecuente. Se producen típicamente en los lóbulos temporales, seguido de los lóbulos frontal y parietal. En la RM, los gangliogliomas aparecen como lesiones corticales cir-

cunscritas, que son iso o hipointensas con respecto a la materia gris en imágenes T1 ponderadas, e hiperintensa en las imágenes ponderadas en T2. De vez en cuando, tienen un componente quístico. El gadolinio incrementa la sensibilidad en 40%. La TAC puede definir el área quística y el área sólida de los tumores, así como calcificaciones, y en los casos crónicos, la erosión del cráneo suprayacente. Ellos pueden estar asociados con displasia cortical. El PET o SPECT interictales generalmente muestran una disminución de la señal en la proximidad de la lesión, a menudo en regiones cerebrales homólogas del hemisferio contralateral.

Neuroepitelioma disembrionálico (DNET)

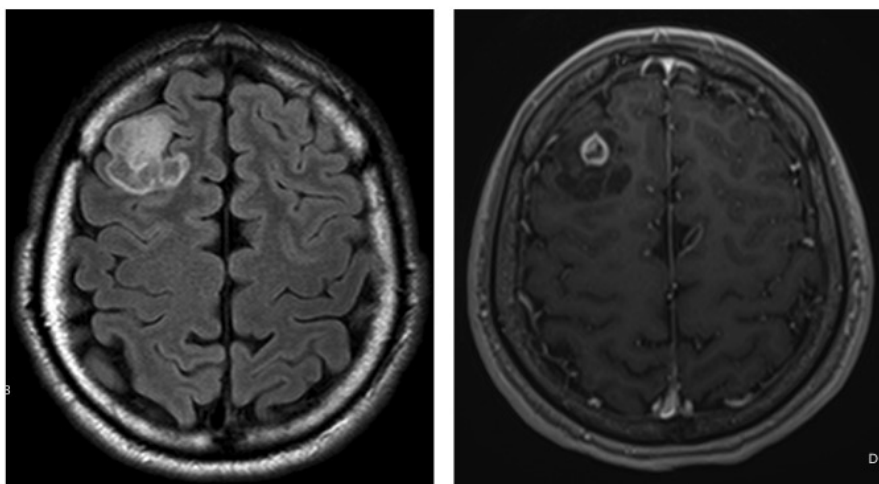


Figura 8. Tumor neuroepiteliomal disembrionálico. Imágenes axial FLAIR y T1 ponderado en un joven de 17 años con convulsiones motoras focales que afectan la parte izquierda de la cara, las cuales pueden generalizarse secundariamente, demuestran una lesión cortical frontal derecha no homogénea (panel izquierdo), la cual aumenta parcialmente (panel derecho).

Los DNET son tumores benignos. Estos también se localizan generalmente en los lóbulos temporales o frontales, y por lo general tienen un componente quístico (Osborn, 1994b). Son hipointensos en las imágenes ponderadas en T1 e hiperintensos en T2, con frecuencia se asemeja a quistes (Figuras 8, 9). Ellos no son fáciles de diferenciar de gangliogliomas, y también conviven con displasia cortical. Pueden mejorar regionalmente con gadolinio (Figura 8).



Figura 9. Neuroepitelioma disembrionblástico. Imagen coronal T2 ponderado demuestra lesión hiperintensa, no homogénea, multilobulada que se extiende al ventrículo lateral demostrando un trastorno subyacente de la migración neuronal.

Astrocitoma de bajo grado

Son Astrocitomas que se presentan normalmente entre los 20 y 40 años de edad (Osborn, 1994a; Morris & Estes, 1996) de bajo grado. Sin embargo, también son diagnosticados con frecuencia en la primera infancia. Por lo general, se presentan con convulsiones y sin predilección lobar definida. En la RM, son iso o hipointensa materia gris en comparación en las imágenes ponderadas en T1 y homogéneamente hiperintensa en T2 ponderado imágenes (Figura 10). La rara vez son hiperintensos y ya que son relativamente estáticos no causan edema. Si bien no se asocian con necrosis o hemorragia, pueden estar asociados con cambios quísticos. En la tomografía computarizada también pueden reflejar hiperdensidades relacionadas con la calcificaciones en el 15 a 20% y la presión de la erosión del cráneo suprayacente. PET y SPECT generalmente reflejan hipometabolismo o hiperperfusión de la lesión y las cortezas adyacentes, respectivamente (Rastogi *et al*, 2008).

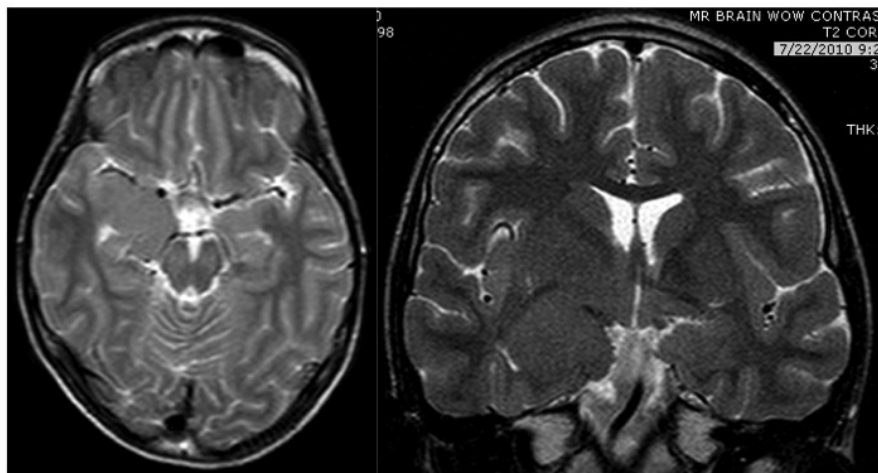


Figura 10. Astrocitoma de bajo grado. Imagen en T2 ponderado axial y coronal en una niña de 7 años de edad con convulsiones focales discognitivas, demostrando agrandamiento de la amígdala con extensión difusa a lo largo del tallo del lóbulo temporal a los ganglios basales. El tumor es ligeramente hiperintenso en comparación con la sustancia gris.

El astrocitoma pilocítico

Mientras que un tercio de los gliomas pediátricos son astrocitomas pilocíticos, este tumor se presenta con poca frecuencia con convulsiones (Osborn, 1994a; Morris & Estes, 1996). Tienden a localizarse en el III o IV ventrículos, con mayor frecuencia alrededor del quiasma óptico o del hipotálamo o en el vermis o hemisferios cerebelosos, y rara vez en los hemisferios cerebrales. El astrocitoma pilocítico tiene un curso benigno, ya que es tanto histológica como radiológicamente bien circunscrito y de crecimiento lento. En la RM se identifica como masa sólida/ quística, y si se asocia con un quiste, puede presentarse como un nódulo mural. En la RM, astrocytomas pilocíticos aparecen hipointensos en T1 y en FLAIR, mientras que son hiperintensos en las imágenes ponderadas en T2. Los Nódulos murales y tumores solidos pueden mejorar con gadolinio. Debido a su proximidad al tercer y cuarto ventrículos puede haber hidrocefalia por compresión. El astrocitoma pilocítico rara vez mejora, aunque cuando se presenta como un nódulo mural, la mejora puede ocurrir pero de forma no homogénea. En la TAC, se pueden ver hiperdensidades calcificadas en 10% de los casos.

Xantoastrocitoma Pleomórfico

Son extremadamente raros, representan menos del 1% de los astrocitomas (Osborn, 1994a; Morris & Estes, 1996). Se presentan principalmente en la primera década, pero también en la infancia tardía, la adolescencia o la edad adulta. De manera similar al astrocitoma pilocítico, también son bien circunscritos, tumores quísticos caracterizadas por un nódulo mural, que se adhiere a las leptomeninges. La localización más frecuente es el lóbulo temporal, seguido de los lóbulos parietales, occipitales y frontales. Las características de resonancia magnética son similares a las del astrocitoma pilocítico, pero este refuerza mucho más con el medio de contraste. Rara vez estas lesiones son tumores sólidos o infiltrantes.

Malformaciones del Desarrollo Cortical

Las Malformaciones del desarrollo cortical (MCD) son causa común de retraso del desarrollo y epilepsia en los niños (Jamuar & Walsh, 2015). Representan aproximadamente el 40% de las anomalías de imagen en personas con epilepsia médicamente refractaria (Guerrini & Dobyns, 2014; Barkovich *et al*, 2015). Entre 76-83% de los individuos con MCD y epilepsia tienen mala respuesta al tratamiento farmacológico antiepiléptico apropiado (Semah *et al*, 1998; Dhamija *et al*, 2011). Son malformaciones cerebrales extensas típicamente asociadas a mayor grado de deterioro cognitivo y las formas más graves de epilepsia en la vida temprana (Kenney & Wirrell, 2014). Las presentaciones más leves pueden ocurrir en niños con desarrollo típico o adultos que tienen pequeñas lesiones focales.

La Clasificación de MCD se basa en el grado de desarrollo cerebral primario que se ve afectada (Barkovich *et al*, 1996, 2001, 2005). Con los avances recientes en neuroimagen y genética, identificación de MCD y defectos genéticos asociados, se actualizó el sistema de clasificación en 2012 para alinear mejor la imagen y características genéticas (Barkovich *et al*, 2012). Las categorías principales son: 1) Malformaciones secundarias a proliferación neuronal y glial anormal o apoptosis, 2) malformaciones secundaria a migración neuronal anormal, 3) malformaciones secundaria a desarrollo postmigracional anormal (Tabla 2).

Tabla adaptada con permiso de Barkovich et al., 2012

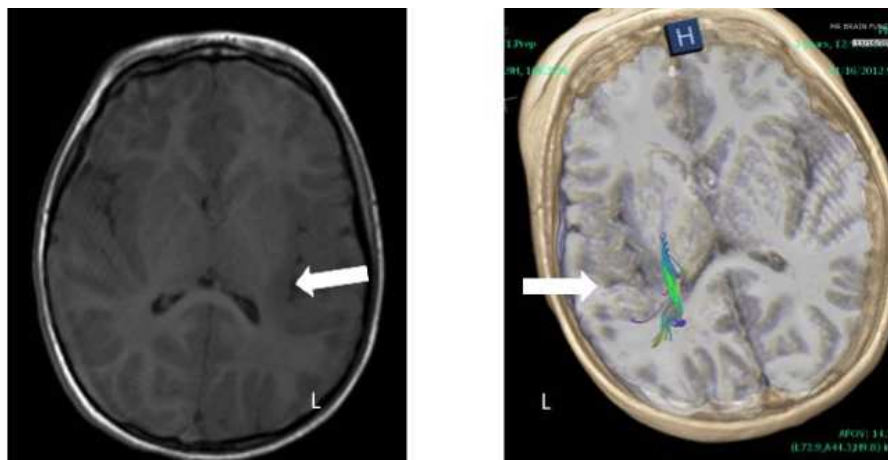


Figura 11. MCD y DTI. Imagen axial T1 ponderado (izquierda) y la correspondiente imagen por tensor de difusión (DTI) con tractografía (derecha) en una niña de 3 años con hemiparesia derecha y crisis focales intratables demuestra engrosamiento cortical que se extiende desde la cisura de Silvio izquierda a la corteza insular. La tractografía coloca el tracto corticoespinal izquierdo adyacente a la región de engrosamiento de la materia gris.

Las MCD hoy se detectan mejor con las técnicas de imagen de alto campo disponibles. El uso de modalidades adicionales, como SPECT, PET, RMf y DTI pueden definir mejor la zona epileptógena y las regiones funcionales (Figura 11). En la siguiente sección se examinan algunos de los trastornos comunes del desarrollo cortical hallados en niños con epilepsia.

Displasia cortical focal

Displasia cortical focal (FCD) se presenta con regiones localizadas de la corteza con estructura anormal y es la causa más común de epilepsia médicamente refractaria en la población pediátrica (Kabat & Król, 2012). Actualmente FCD se dividen en tres categorías principales sobre la base de características histopatológicas (Tabla 3). Las DCF Tipo I y tipo II son lesiones aisladas. La Tipo III es una displasia cortical focal asociada con otras lesiones epileptogénicas; tales como, esclerosis del hipocampo, los tumores asociados a la epilepsia, malformaciones vasculares, lesiones o epileptógenas adquiridas en la vida temprana (Blümcke *et al*, 2011).

Tabla 3. Clasificación de la displasia cortical focal (FCD).

FCD tipo I	Ia.	<i>Displasia cortical focal con laminación cortical radial anormal.</i>
	Ib.	<i>Displasia cortical focal con laminación cortical tangencial.</i>
	Ic.	<i>Displasia cortical focal con laminación cortical tangencial y radial anormales.</i>
FCD tipo II	IIa.	<i>Displasia cortical focal con neuronas dismórficas.</i>
	IIb.	<i>Displasia cortical focal con neuronas dismórficas y células en balón.</i>
FCD tipo III	IIIa	<i>Anormalidades de la laminación cortical en el lóbulo temporal asociadas con esclerosis hipocampal.</i>
	IIIb	<i>Anormalidades de la laminación cortical adyacentes a un tumor glial o glio-neuronal.</i>
	IIIc	<i>Anormalidades de la laminación cortical adyacentes a malformación vascular.</i>
	IIId	<i>Anormalidades de la laminación cortical adyacentes a cualquier otra lesión adquirida durante la vida temprana (trauma, lesión isquémica, encefalitis).</i>

Tabla adaptada de Blümcke *et al*, 2011.

Las características de la displasia cortical focal en la RM varían con el tipo. En el tipo FCD I, la neuroimagen puede parecer normal. Alternativamente, la resonancia magnética puede mostrar difuminación de la unión corteza-sustancia blanca en T1 y T2 ponderados y puede demostrar hipoplasia o atrofia en el área de la corteza anormal (Colombo *et al*, 2009; figura 12).

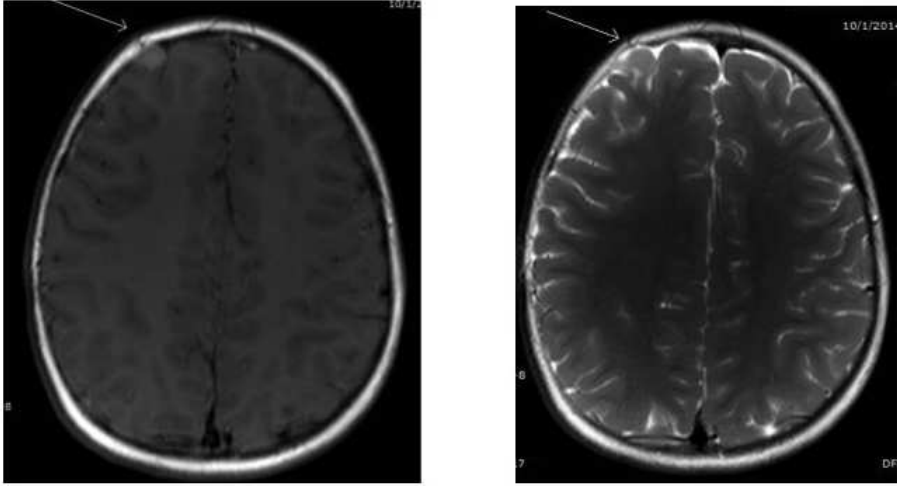


Figura 12. Displasia cortical focal. Imagen T1 axial ponderado (izquierda) y T2 ponderado (derecha) en una niña de 5 años con convulsiones motoras focales demostrando un foco hiperintenso y atrofia asociada en el giro frontal medio derecho.

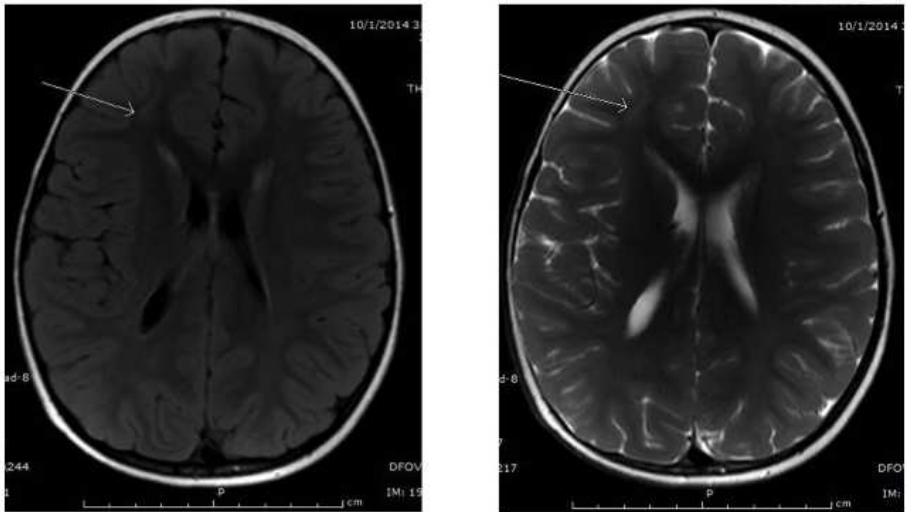


Figura 13. Signo del transmanto. Imágenes axiales FLAIR y T2 ponderado en la misma niña de 5 años de edad con extensión de la señal de anomalía a través del manto cortical (Signo del transmanto).

En FCD tipo II, se observa a menudo aumento de FLAIR o señal de T2 en la sustancia blanca debajo de la región cortical afectada. Extensión de la anomalía de la señal en la sustancia blanca a través del manto cortical o "signo transmanto" se visualiza mejor en la inversión-recuperación de fluido atenuada (FLAIR) o en las secuencia de densidad de protones (PD) (Guerrini & Zellini, 2011; Figura 13). Aunque los cambios asociados con la FCD son típicamente hiperintensidad en las imágenes T2W, las imágenes en bebés pueden ser diferentes. Debido a que hay un proceso de mielinización significativa de la sustancia blanca entre los 2-3 años de edad, la displasia puede aparecer hipointensa en las imágenes T2W y hiperintensa en secuencias T1W (Kenney & Wirrell, 2014; Guerrini & Zellini, 2011).

Heterotopía de sustancia gris

Las heterotopías de sustancia gris son nódulos o bandas de la materia gris en lugares aberrantes dentro del cerebro. Pueden presentarse como heterotopías periventriculares nodulares, heterotopías nodulares subcorticales o heterotopías en banda subcortical.

Heterotopía nodular periventricular (PNH) son el MCD más común en adultos (Watrin *et al*, 2015). Los hallazgos en la RM cerebral pueden variar desde un nódulo periventricular aislado de materia gris a la extensa heterotopía que recubre las paredes de ambos ventrículos laterales. De manera similar, las presentaciones clínicas pueden variar de individuos asintomáticos a aquellos con epilepsia severa y deterioro cognitivo cuando hay un mayor grado de afectación cerebral (Watrin *et al*, 2015). El defecto genético que se asocia más con la HPN bilateral es la mutación del gen filamina 1 (*FLN 1*). Las personas afectadas son predominantemente mujeres, ya que es un gen ligado al cromosoma X con letalidad prenatal temprana en los niños (Guerrini & Zellini, 2011).

En la heterotopia nodular subcortical (SNH), las lesiones son agregados generalmente unilaterales de materia gris que se encuentran en la materia blanca subcortical (Dubeau *et al*, 1995; Figura 14). Las anomalías corticales asociadas en neuroimagen pueden incluir adelgazamiento de la corteza o surcos de poca profundidad en la región de la heterotopía, aunque otras anomalías, tales como, hipoplasia del cuerpo calloso o polimicrogiria también pueden estar asociadas (Barkovich, 1996). En una revisión de 33 casos de heterotopía nodular periventricular con y sin heterotopía nodular subcortical, los 13 pacientes con HPN y heterotopía nodular subcorticales eran más propensos a tener epilepsia y tienen una edad más temprana de inicio de las crisis que aquellos

individuos con solo con PNH (Dubeau *et al*, 1995). Otras características clínicas observadas en esta revisión fueron retraso del desarrollo y los déficits neurológicos localizados, aunque muchas personas con heterotopía nodular subcortical pueden tener la función cognitiva normal o levemente baja (Guerrini & Zellini, 2011; Dubeau *et al*, 1995).

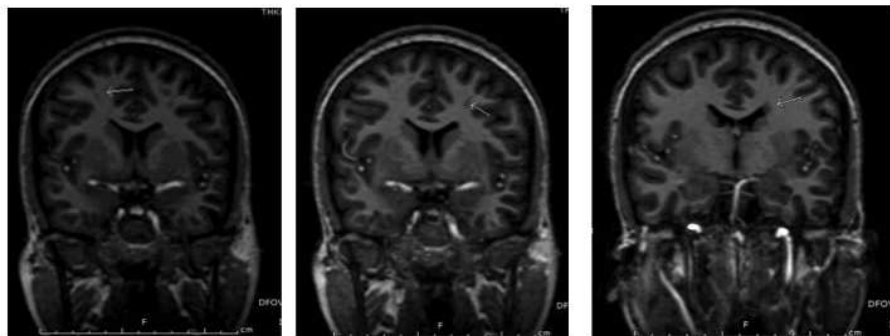


Figura 14. Heterotopia periventricular y heterotopia nodular subcortical. Imágenes coronales en T1 ponderado en una adolescente de 17 años con convulsiones focales intratables, demostrando materia gris heterotópica nodular subcortical y periventricular.

En heterotopía subcortical en banda (SBH), bandas bilaterales delgadas de la materia gris se encuentran justo debajo de la cinta cortical en la sustancia blanca. La apariencia de estas lesiones en RM se conoce con el nombre de "síndrome de la corteza doble". Las asociaciones genéticas más comunes con SBH son anomalías en el gen *DCX* y el gen *LIS1* (Watrin *et al*, 2015). Cuando el gen *DCX* se ve afectado, las mujeres heterocigotas presentan con SBH. Como es un gen ligado al cromosoma X, las mujeres heterocitotos tienen presentaciones más graves y por lo general se desarrollan lisencefalia (Watrin *et al*, 2015).

Asociada con alteraciones de los genes *DCX* y *LIS1*, así como otros genes, las anomalías de la migración transmanto pueden conducir a lisencefalia o paquigiria (Jamuar & Walsh, 2015). Esta reducción o ausencia de circunvoluciones produce una superficie lisa y la corteza cerebral anormalmente gruesa (Figura 15). Los niños con mutaciones *DCX* tienen lisencefalia que es más grave anterior; Sin embargo, las personas con defectos genéticos *LIS1* tienen una afección posterior más prominente (Guerrini & Zellini, 2011). Lisencefalia normalmente no es sindrómica; Sin embargo, de vez en cuando síndromes genéticos pueden estar ligados. El Síndrome de Miller-Diecker está asociado

con grandes deleciones en el gen LIS1 y los individuos afectados tienen lisencefalia y rasgos faciales prominentes como media cara hipoplasia (Guerrini & Zellini, 2011).

Lisencefalia / paquigiria

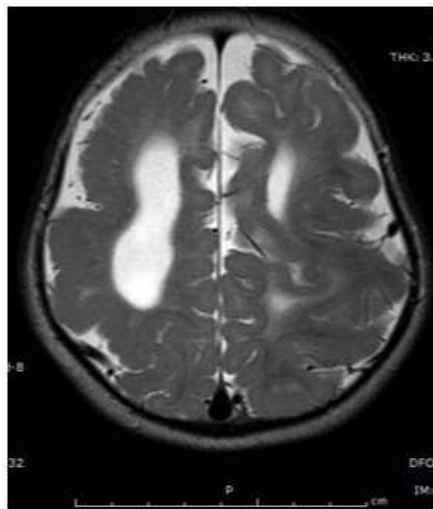
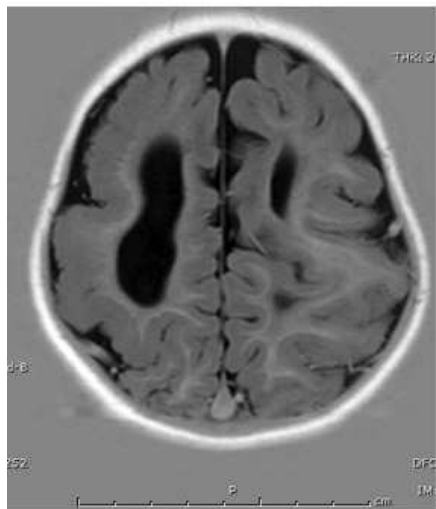
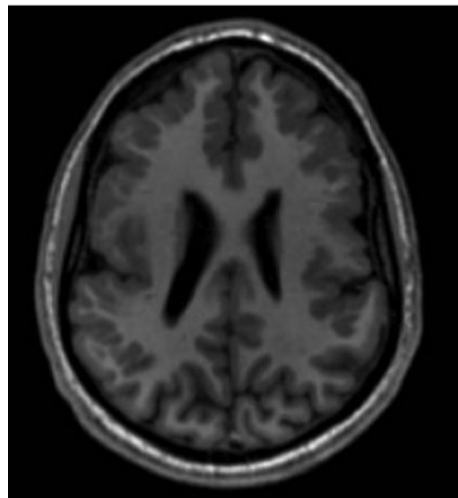


Figura 15. Paquigiria. Imágenes axiales en T1 y T2 ponderados en una niña de 12 años de edad con hipotonía, retraso global del desarrollo y epilepsia, mostrando delgadez de la formación del giro frontal y temporal, apreciada mejor sobre el hemisferio derecho. Esta niña presenta también agenesia del cuerpo calloso y regiones de polimicrogria (no mostradas).



Polimicrogria

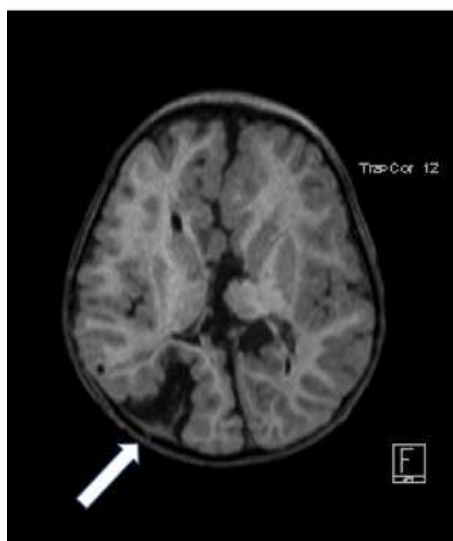
Figura 16. Polimicrogria. Polimicrogria bilateral difusa en un joven de 19 años de edad con retraso global del desarrollo, cuadriparesia y epilepsia, presente en esta imagen de resonancia magnética en T1 ponderado axial.

Definida como exceso de pequeñas circunvoluciones, la polimicrogria es un MCD común que puede ocurrir en asociación con trastornos genéticos, errores innatos del metabolismo,

o con trastornos vasculares o infecciosos durante el desarrollo temprano del cerebro (Guerrini & Zellini, 2011; figura 16).

La Polimicrogiria puede ser difícil de diferenciar de la paquigiria en neuroimagen como de las regiones de excesivas circunvoluciones pequeñas, pueden tener un aspecto engrosado (Geurrinni & Zellini, 2011). Además, la mielinización incompleta en los niños pequeños puede complicar la identificación de PMG (Barkovich *et al*, 2012). Otras malformaciones cerebrales pueden estar asociadas con PMG, incluyendo esquizencefalia y disgenesia del cuerpo calloso (Figura 17). Los síndromes genéticos, como el síndrome de Aicardi, pueden presentarse con PMG y malformaciones cerebrales asociadas (Osborn, 1994a).

Figura 17. Síndrome de Aicardi. Esta imagen axial T1 ponderada de una niña de 2 años de edad con síndrome de Aicardi muestra esquizencefalia de labio cerrado de lóbulo parietal derecho (flecha), polimicrogiria, heterotopia de la materia gris del lado izquierdo y agenesia del cuerpo calloso.



Esquizencefalia

Esquizencefalia es una MCD rara que se manifiesta por una hendidura anormal que se extiende desde la superficie pial al ventrículo que está alineada con la materia gris. En la esquizencefalia de labio cerrado, los bordes corticales se fusionan. La esquizencefalia de labio abierto se define por una falta de fusión de la corteza con una comunicación abierta desde la superficie cortical al ventrículo. La gravedad clínica varía de leve a grave en función del grado de afectación cortical con los más graves pronósticos en los niños con labio esquizencefalia abierta bilateral (Packard *et al*, 1997). Discapacidad motriz, retraso en el desarrollo, hidrocefalia o convulsiones se observan a menudo (Packard *et al*, 1997). Otras malformaciones cerebrales asociadas incluyen la displasia cortical, heterotopía, ausencia del septum pellucidum, disgenesia del cuerpo calloso, de mega cisterna magna, y displasia septo-óptica (Denis *et al*, 2000).

Infecciones

Efectos agudos y crónicos de las infecciones bacterianas, virales y parasitarias contribuyen a anomalías en neuroimagen observadas en niños con epilepsia. Se pueden observar convulsiones durante el período infeccioso agudo; sin embargo, los efectos residuales de infecciones particularmente durante el desarrollo temprano del cerebro pueden llevar a cambios estructurales y a epilepsia. Tanto la TAC como la RM tienen utilidad en la evaluación de los niños con etiologías infecciosas. Las calcificaciones se asocian con infecciones congénitas; como por ejemplo, el citomegalovirus o toxoplasmosis y con neurocisticercosis en etapa tardía, son bien demostradas en la TAC. La RM demuestra mejor los cambios estructurales, isquémicos o inflamatorios que se pueden observar en las infecciones del sistema nervioso central.

citomegalovirus congenito

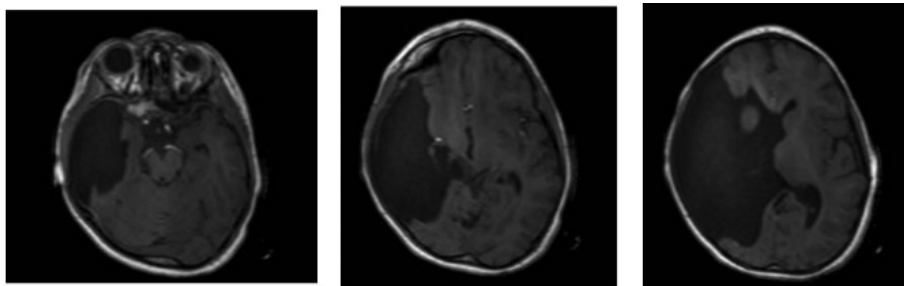


Figura 18. CMV congénito. Una niña de 3 años de edad con infección congénita por citomegalovirus se presenta con epilepsia médicamente refractaria, retraso global del desarrollo y cuadriparesia, con imágenes axiales en T1 ponderado demostrando un gran quiste porencefálico derecho sugiriendo lesión intrauterina.

El Citomegalovirus congénito (CMV) se presenta con retraso en el desarrollo, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis o disfunción motora en el período neonatal. Calcificaciones periventriculares son el hallazgo de neuroimagen más comúnmente asociado con infecciones por CMV congénito; sin embargo, también se pueden observar en los ganglios basales o calcificaciones parenquimatosas (Smithers-Sheedy *et al*, 2014). Los resultados adicionales de imagen pueden incluir disgenesia cerebelosa, atrofia cerebral o cerebelosa, dilatación ventricular, periventricular o quistes temporales, y las anomalías de la sustancia blanca (Patel, 2015; Figura 18). Las Malformaciones del desarrollo cortical que se han asociado con las infecciones por CMV congénito

incluyen polimicrogiria, paquigiria, lisencefalia, esquizencefalia, holoprosencefalia, displasia cortical, y agenesia del cuerpo calloso (42). Ante la sospecha temprana de la infección por CMV es necesario hacer un escaneo a los recién nacidos en las primeras semanas de vida de exposición en el útero con estudios de sangre o de orina.

Virus herpes simplex.

El virus del herpes simplex (HSV) de la encefalitis es la causa más común de la encefalitis viral esporádica y afecta preferentemente la región temporal (Patel, 2015). Las personas afectadas pueden presentar fiebre, confusión, convulsiones, síntomas psiquiátricos, dificultades de memoria, dolor de cabeza, vómitos o déficits neurológicos focales. HSV encefalitis se sospecha fuertemente cuando hay hiperintensidad en la RM T2 ponderado en el lóbulo temporal medial y la ínsula que no respeta los bordes del hipocampo. Este hiperintensidad T2 ponderado puede ser vista fuera del lóbulo temporal, en particular en la región frontal inferior, pero típicamente no afecta los ganglios basales. Más tarde en el curso de la enfermedad puede observarse reforzamiento parenquimatoso o giral (Smirniotopoulos *et al*, 2007). Las imágenes de difusión ponderada (DWI) puede ser más sensibles para detectar el edema citotóxico temprano asociado con encefalitis por VHS (Renard *et al*, 2015). La encefalitis autoinmune; como por ejemplo, encefalitis anticuerpo anti-NMDA, puede presentarse con características clínicas y de imagen similares; sin embargo, la ausencia de lesiones en los ganglios basales y la aparición de lesiones en la región temporal o insular son mas sugestivas de HSV (Chow *et al*, 2015).

Streptococo meningitidis del grupo B.

A pesar de las mejoras en la detección de la infección por estreptococos del grupo B (EGB) antes del parto, SGB sigue siendo la causa principal de meningitis bacteriana en neonatos (Kim *et al*, 2015; Porta & Rizzolo, 2015). Las complicaciones neurológicas de la infección por EGB son múltiples incluyendo retraso en el desarrollo, epilepsia, hidrocefalia, y accidentes cerebrovasculares isquémicos (Tibussek *et al*, 2015). En un estudio de los accidentes cerebrovasculares agudos en una serie de 8 pacientes secuenciales con EGB, se observaron dos patrones de infarto focal, en combinación o independientes. Estos patrones fueron: 1) los infartos de arterias perforantes profundas que conducen al daño a los ganglios basales, tálamo y sustancia blanca periventricular en el 88%, y 2) el daño superficial con infartos irregulares, focales de la superficie cortical en 75% (Hernández *et al*, 2011). Otras complicaciones en

los recién nacidos incluyen la trombosis venosa, cerebritis, ventriculitis, absceso cerebral y derrame subdural o empiema (Blaser *et al*, 2002). Los empiemas a menudo contienen fluido proteico y puede tener una intensidad de señal en las imágenes T2 ponderado mayor que la del líquido cefalorraquídeo (Blaser *et al*, 2002). Evaluación de las imágenes axiales de fosa posterior y sagital imágenes con resonancia magnética se sumará en la identificación de la trombosis en los senos.

La neurocisticercosis

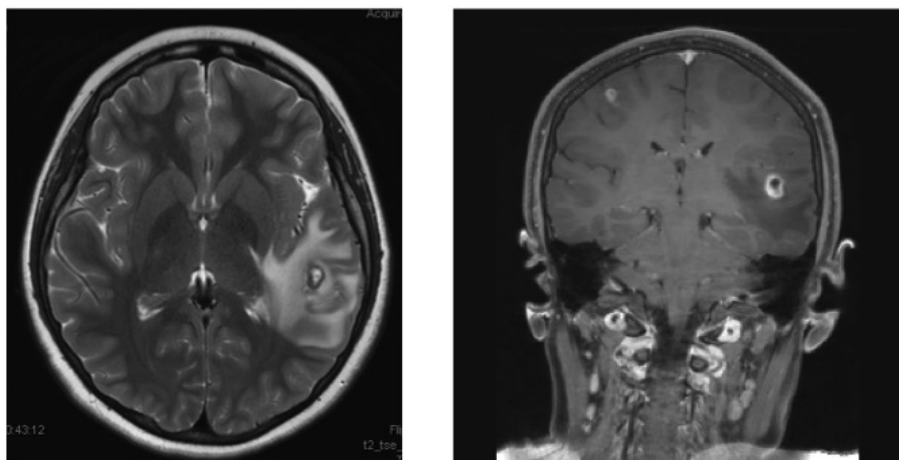


Figura 19. Neurocisticercosis. Niña, 11 años de edad, se presenta al hospital luego de una convulsión de nuevo inicio. En la imagen se observa edema de la materia blanca en la región parietal izquierda, alrededor de un foco nodular de 2 cm. Una pequeña lesión separada destaca en el hemisferio cerebral derecho correspondiente a focos de calcificación puntiforme intraparenquimatosa en una tomografía previa (no mostrada)

La neurocisticercosis es la causa predominante de la infección parasitaria del SNC (Shih & Koeller, 2015). Es una forma común de epilepsia adquirida, 70% de los casos de neurocisticercosis se presentan con convulsiones (Del Brutto *et al*, 1992). RM cerebral es la herramienta preferida para la evaluación, ya que puede demostrar mejor quistes subaracnoideos, cisternales e intraventriculares. En la etapa de larva vesicular o viable, los quistes siguen características del LCR en la RM cerebral. En ocasiones, el escólex de la tenia se puede identificar con hiperintensidad T2 en la RM sin edema o la mejora significativa. En la etapa de coloide, hay inflamación significativa asociado con la de-

generación del cisticercos. En esta etapa, los quistes son hiperintensos en comparación con el LCR y hay edema circundante y hiperintensidad de la pared del quiste (Figura 19).

En el estado-nodular granular, la inflamación se reduce y hay un engrosamiento de la pared del quiste. Lesiones nodulares o mejorar anillo pueden ser demostradas en la RM cerebral. En la etapa final nodular calcificada, resuelve edema y la calcificación del parásito inactiva se demuestra mejor en la CT (Khosla, 2013).

La epilepsia postraumática.

La prevalencia de la epilepsia después de un traumatismo craneal en lactantes y niños se ha incrementado significativamente desde 0,2% a 9,8% (Hung *et al*, 2014; Park & Chugani, 2015). La aparición de la epilepsia postraumática (EPT) aumenta hasta un máximo de 10-20% de los niños con lesión cerebral traumática grave (LTG) (Hung *et al*, 2014; Park & Chugani, 2015). Las causas más comunes de traumatismo craneal en la edad pediátrica son los accidentes automovilísticos, caídas, actividades recreativas, asaltos y abuso infantil (Verive, 2014). La detección cuidadosa del trauma no accidental es necesaria en los lactantes que presentan el servicio de urgencias con una historia relacionada a un abuso o características en el examen que sugieren lesión infligida, como, múltiples fracturas, hemorragias retinianas y hematomas subdurales para distintas edades (Roy *et al*, 2015). En trauma agudo, de neuroimagen pueden revelar fracturas de cráneo, hematomas, contusiones cerebrales y lesión axonal difusa (Roguski *et al*, 2015). Meses después de la lesión inicial, la resonancia magnética puede revelar áreas de encefalomalacia en las regiones cerebrales afectadas (Figura 20). En la fase aguda, TC demuestra mejor fracturas de cráneo y hemorragia temprana (Lee & Newberg, 2005). RM cerebral es superior a la TAC para la evaluación de la lesión axonal difusa y daño neuronal sutil (Lee & Newberg, 2005). Secuencias DWI pueden evaluar edema citotóxico (difusión restringida) versus edema vasogénico (aumento de la difusión). el uso de imágenes FLAIR ha aumentado la sensibilidad en comparación con imágenes T2 ponderado para lesión axonal difusa (Suskauer & Huisman, 2009). El uso de técnicas de rápida adquisición de resonancia magnética en lugar de TAC puede ser ventajosa cuando se requieren imágenes seriadas para evitar el exceso de exposición a la radiación (Roguski *et al*, 2015).

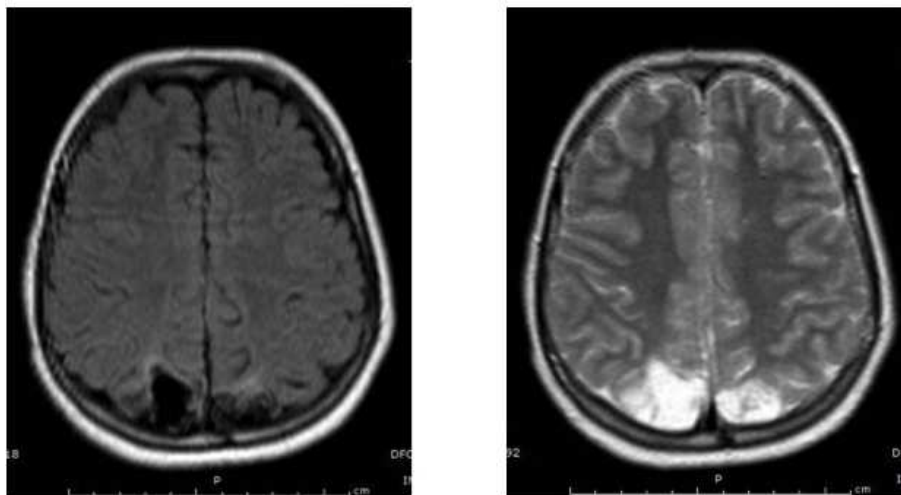


Figura 20. Lesión cerebral traumática. Efectos tardíos de una lesión cerebral traumática en este niño de 9 años involucrado en un accidente automovilístico a los 6 años de edad, actualmente con convulsiones focales con síntomas visuales.

Trastornos Vasculares

El accidente cerebrovascular es una causa importante de discapacidad neurológica crónica y epilepsia en niños. Las etiologías pueden variar de lesión isquémica relacionada con etiologías infecciosas o estados protrombóticos de hemorragias asociadas con la prematuridad o malformaciones vasculares. Las mejoras en las técnicas de imagen han llevado a una mayor detección de derrames cerebrales en los niños (Roy *et al*, 2015).

Accidentes cerebrovasculares isquémicos / hemorrágicos

Aunque puede ocurrir daño isquémico durante la infancia, el accidente cerebrovascular isquémico agudo se observa con mayor frecuencia en el período perinatal, con una incidencia similar a la oclusión de grandes vasos en los adultos (Lehman & Rivkin, 2014). Las lesiones ocurren en la etapa prenatal, durante el parto o el período postnatal y pueden producir lesiones cerebrales focales o multifocales. El signo de presentación más común de lesión isquémica en recién nacidos a término es de las crisis (Lynch, 2009). Aproximadamente el 40% de los recién nacidos y los niños con ictus perinatal desarrollará epilepsia (Sreenan *et al*, 2000; Curry *et al*, 2007; Fitzgerald *et al*, 2007). La RM incluyendo secuencias DI ponderado es más útil en el período agudo

cuando el edema citotóxico es evidente, en los primeros 2-4 días después de la lesión. Las regiones afectadas demostrarán hiperintensidad en T2 ponderado imágenes y hipointensidad en las imágenes T1 ponderado. A medida que el infarto cerebral evoluciona meses después de la lesión, se pueden ver regiones por pérdida de tejido y quistes porencefálicos (Dudink *et al*, 2009).

Malformaciones arteriovenosas

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) típicamente se presentan entre las edades de 10 y 40 años, con síntomas relacionados con hemorragia o convulsiones como las presentaciones más comunes. Los niños son más propensos que los adultos a presentar hemorragia. La presentación inicial con convulsiones en la ausencia de hemorragia puede verse en 17-41% de los individuos afectados (Turjman *et al*, 1995). La presencia de venas de drenaje superficiales son altamente predictivas para convulsiones (Josephson *et al*, 2012, Figura 21). El desarrollo posterior de la epilepsia se produce en 58 a 77% de las personas afectadas que tienen convulsiones iniciales (Josephson *et al*, 2012; Al-Shahi Salman, 2012). Los posibles mecanismos de epilepsia que deben ser revisados en neuroimagen incluyen isquemia, gliosis o depósito de hemosiderina en la corteza adyacente y epileptogénesis secundaria en regiones lejanas a AVM; tales como, el hipocampo ipsilateral (Turjman *et al*, 1995).

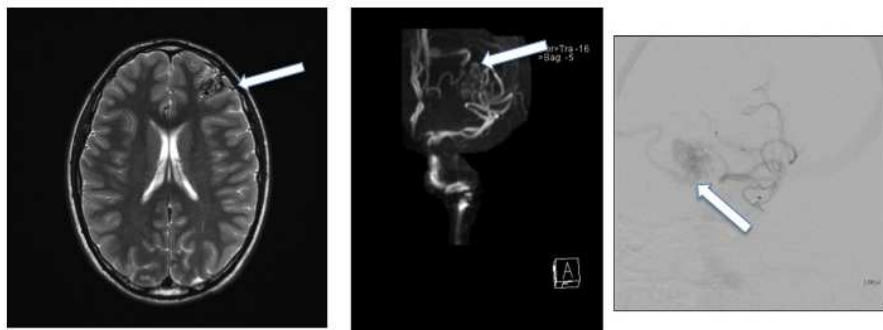


Figura 21. Malformación arteriovenosa. Una malformación arteriovenosa frontal izquierda fue descubierta en una RM cerebral (T2 ponderado, vista axial) y confirmado con MRA (imagen central, vista coronal) y angiografía cerebral (a la derecha, vista sagital) en un niño de 12 años con convulsiones de nuevo inicio.

Conclusión

Este capítulo revisa los recientes avances en neuroimagen en el contexto de los individuos con epilepsia. Las mejoras en imágenes anatómicas han dado

lugar a una mayor identificación de anomalías estructurales sutiles relacionadas con convulsiones. Como la epilepsia se asocia con alteraciones funcionales en la región epileptógena, el uso de la PET, SPECT, fMRI proporciona información adicional en la evaluación de las personas con epilepsia intratable. Mediante la combinación de imágenes de alta resolución, los datos electrofisiológicos, y las modalidades funcionales, la zona epileptógena y la corteza cercana funcional puede ser mejor definidas. Como las modalidades de neuroimagen continúan desarrollándose y se vuelven más ampliamente disponibles, se prevé su aplicación para los candidatos a cirugía de la epilepsia para reducir y refinar los procedimientos invasivos. Una mejor comprensión de la conectividad funcional del cerebro a través de estas modalidades combinadas mejorará nuestra capacidad para cuidar de las personas con epilepsia.

Referencias.

- (Aboian *et al*, 2011). Aboian MS, Wong-Kissel LC, Rank M, Wetjen NM, Wirrell EC, Witte RJ. SISCOM in children with tuberous sclerosis complex-related epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2011; 45(2):83-8. [PMID: 21763947].
- (Albert *et al*, 2014). Albert GW, Ibrahim GM, Otsubo H, *et al*. Magnetoencephalography-guided resection of epileptogenic foci in children. *J Neurosurg Pediatr*. 2014; 14(5):532-7. [PMID: 25238627].
- (Al-Shahi Salman, 2012). Al-Shahi Salman R. The outlook for adults with epileptic seizure(s) associated with cerebral cavernous malformations or arteriovenous malformations. *Epilepsia*. 2012; 53 Suppl. 4:34-42. [PMID: 22946719].
- (Barkovich, 1996). Barkovich AJ. Subcortical heterotopia: a distinct clinicoradiologic entity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1996; 17(7):1315-22. [PMID: 8871718].
- (Barkovich *et al*, 1996). Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker LE, Evrad P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics*. 1996; 27(2):59-63. [PMID: 8737819].
- (Barkovich *et al*, 2001). Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology*. 2001; 57(12):2168-78. [PMID: 11785496].
- (Barkovich *et al*, 2005). Barkovich AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development. *Neurology*. 2005; 65(12):1873-87. [PMID: 16192428].
- (Barkovich *et al*, 2012). Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain*. 2012; 135(Pt5):1348-69. [PMID: 22427329].
- (Barkovich *et al*, 2015). Barkovich AJ, Dobyns WB, Guerrini R. Malformations of cortical development and epilepsy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015; 5(5):1-23. [PMID: 25934463].
- (Berkovic & Newton, 1997). Berkovic SF & Newton MR (1997). Single photon emission computed tomography. In: Engel J Jr and Pedley (Eds.) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 1997. pp. 696-75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- (Blaser *et al*, 2002). Blaser S, Jay V, Becker LE, Ford-Jones EL. Neonatal brain infection. In M Rutherford (Ed.), *MRI of the neonatal brain*. London: WB Saunders (2002).

- (Blümcke *et al*, 2011). Blümcke I, Thom M, Aronica E, *et al*. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011; 52(1):158-74. [PMID: 21219302; PMCID: PMC3058866].
- (Colombo *et al*, 2009). Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*. 2009; 11(3):194-205. [PMID: 19720583].
- (Curry *et al*, 2007). Curry CJ, Bhullar S, Holmes J, Delozier CD, Roeder ER, Hutchinson HT. Risk factors for perinatal arterial stroke: a study of 60 mother-child pairs. *Pediatr Neurol*. 2007; 37(2):99-107. [PMID: 17675024].
- (Chassagnon *et al*, 2009). Chassagnon S, Namer IJ, Armspach JP, *et al*. SPM analysis of ictal-interictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy: relationships between ictal semiology and perfusion changes. *Epilepsy Res*. 2009; 85(2-3):252-60. [PMID: 19560320].
- (Chavhan *et al*, 2009). Chavhan GB, Babyn PS, Thomas B, Shroff MM, Haacke EM. Principles, techniques, and applications of T2*-based MR imaging and its special applications. *Radiographics*. 2009; 29(5):1433-49. [PMID: 19755604].
- (Chow *et al*, 2015). Chow FC, Glaser CA, Sheriff H, *et al*. Use of clinical and neuroimaging characteristics to distinguish temporal lobe herpes simplex encephalitis from its mimics. *Clin Infect Dis*. 2015; 60(9):1377-83. [PMID: 25637586].
- (Del Brutto *et al*, 1992). Del Brutto OH, Santibañez R, Noboa CA, Aguirre R, Díaz E, Alarcón TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology*. 1992; 42(2):389-92. [PMID: 1736171].
- (Denis *et al*, 2000). Denis D, Chateil JF, Brun M, *et al*. Schizencephaly: clinical and imaging features in 30 infantile cases. *Brain Dev*. 2000;22(8):475-83. [PMID: 11111060].
- (Dhamija *et al*, 2011). Dhamija R, Moseley BD, Cascino GD, Wirrell EC. A population-based study of long-term outcome of epilepsy in childhood with a focal or hemispheric lesion on neuroimaging. *Epilepsia*. 2011; 52(8):1522-6. [PMID: 21762438].
- (DiMario *et al*, 2015). DiMario FJ Jr, Sahin M, Ebrahim-Fakhari D. Tuberous sclerosis complex. *Pediatr Clin North Am*. 2015; 62(3):633-48. [PMID: 26022167].
- (Dubeau *et al*, 1995). Dubeau F, Tampieri D, Lee N, *et al*. Periventricular and subcortical heterotopia. A study of 33 patients. *Brain*. 1995; 118(Pt 5):1273-87. [PMID: 7496786].
- (Dudink *et al*, 2009). Dudink J, Mercuri E, Al-Nakib L, *et al*. Evolution of unilateral perinatal arterial ischemic stroke on conventional and diffusion-weighted MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009; 30(5):998-1004. [PMID: 19193752].
- (Duncan, 2009). Duncan J. Current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2009; 22(2):179-84. [PMID: 19300096].
- (Fitzgerald *et al*, 2007). Fitzgerald KC, Williams LS, Garg BP, Golomb MR. Epilepsy in children with delayed presentation of perinatal stroke. *J Child Neurol*. 2007; 22(11):1274-80. [PMID: 18006956].
- (Gerrini & Dobyns, 2014). Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol*. 2014; 13(7):710-26. [PMID: 24932993].
- (Guerrini & Zellini, 2011). Guerrini R, Zellini F. (2011). Malformations of cortical development. In H. Chugani (Ed.) *Neuroimaging in Epilepsy*. (pp.37-62). New York: Oxford University Press.
- (Henry & Chugani, 1997). Henry TR & Chugani HT. Positron emission tomography. In: Engel J Jr & Pedley (Eds), *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 1997. pp. 947-68. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- (Hernández *et al*, 2011). Hernández MI, Sandoval CC, Tapia JL, *et al*. Stroke patterns in neonatal group B streptococcal meningitis. *Pediatr Neurol*. 2011; 44(4):282-8. [PMID: 21397170].
- (Hu *et al*, 2008). Hu J, Yu Y, Juhasz C, Kou Z, Xuan Y, Latif Z, Kudo K, Chugani HT, Haacke EM. MR susceptibility weighted imaging (SWI) complements conventional contrast enhanced T1 weighted MRI in characterizing brain abnormalities of Sturge-Weber syndrome. (2008). *J Magn Reson Imaging*. 28(2):300-7. [18666142].
- (Hung *et al*, 2014). Hung R, Carroll J, Cancelliere C, *et al*. Systematic review of the clinical course, natural history, and prognosis for pediatric mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014; 95(3 Suppl):S174-91. [PMID: 24581904].

- (Jamuar & Walsh, 2015). Jamuar SS, Walsh CA. Genomic variants and variation in malformations of cortical development. *Pediatr Clin North Am.* 2015; 62(3):571-85. [PMID: 26022163].
- (Josephson *et al* 2012). Josephson CB, Bhattacharya JJ, Counsell CE, *et al*. Seizure risk with AVM treatment and conservative management: prospective, population-based study. *Neurology.* 2012; 79(6):500-7. [PMID: 22764257; PMCID: PMC3413766].
- (Juhász & Chugani, 2003). Juhász C, Chugani HT. Imaging the epileptic brain with positron emission tomography. *Neuroimaging Clin North Am.* 2003; 13(4):705-16, viii. [PMID: 15024956].
- (Juhász *et al* 2009). Juhász C, Asano A, Shah A, Chugani DC, Batista CE, Muzik O, Sood S, Chugani HT. Focal decreases of cortical GABAA receptor binding remote from the primary seizure focus: what do they indicate. *Epilepsia.* 2009; 50(2):240-50. [PMID: 18637829].
- (Kabat & Król, 2012). Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia – review. *Pol J Radiol.* 2012; 77(2):35-43. [PMID: 22844307].
- (Kenney & Wirrell, 2014). Kenney D, Wirrell E. Patient considerations in the management of focal seizures in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther.* 2014; 5:49-65. [PMID: 24808722].
- (Khosla, 2013). Khosla A. CNS imaging in cysticercosis. In J Smirniotopoulos (Ed.), *Medscape Medical News*, Aug 29, 2013.
- (Kim *et al*, 2015). Kim BJ, Hancock BM, Bermudez A, *et al*. Bacterial induction of Snail1 contributes to blood-brain barrier disruption. *J Clin Invest.* 2015; 125(6):2473-83. [PMID: 25961453].
- (Kotagal, 1996). Kotagal P. (1996). Epilepsy in the Setting of Neurocutaneous Syndromes. In Wyllie E (Ed.) *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Second Ed. (pp. 646-53). Baltimore: Williams and Wilkins.
- (Lee & Newberg, 2005). Lee B, Newberg A. Neuroimaging in traumatic brain imaging. *NeuroRx.* 2005; 2(2):372-83. [PMID: 15897957; PMCID: PMC1064998].
- (Lehman & Rivkin, 2014). Lehman LL, Rivkin MJ. Perinatal arterial ischemic stroke: presentation, risk factors, evaluation, and outcome. *Pediatr Neurol.* 2014; 51(6):760-8. [PMID: 25444092].
- (Lewis *et al* 2014). Lewis DV, Shinnar S, Hesdorffer DC, *et al*. Hippocampal sclerosis after febrile status epilepticus: the FEBSTAT study. *Ann Neurol.* 2014; 75(2):178-85. [PMID: 24318290].
- (Lynch, 2009). Lynch JK. Epidemiology and classification of perinatal stroke. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009; 14(5):245-9. [PMID: 19664976].
- (Morris & Estes, 1996). Morris HH III, Estes ML. Brain tumors and chronic epilepsy. In Wyllie E. (Ed), *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Second Ed (pp. 636-45). Baltimore: Williams and Wilkins. 1996.
- (Newey *et al*, 2013). Newey CR, Wong C, Wang ZE, Chen X, Wu G, Alexopoulos AV. Optimizing SPECT SISCOM analysis to localize seizure-onset zone by using varying z scores. *Epilepsia.* 2013; 54(5):793-800. [PMID: 23621877].
- (Osborn, 1994a). Osborn A. (1994). Astrocytomas and other glial neoplasms. In Patterson AS (Ed.), *Diagnostic Neuroradiology*. (pp. 528-78). St Louis: Mosby Inc.
- (Osborn, 1994b). Osborn A. (1994). Meningiomas and other nonglial neoplasms. In: Patterson AS (Ed.), *Diagnostic Neuroradiology*. (pp. 579-82). St. Louis: Mosby Inc.
- (Packard *et al*, 1997). Packard AM, Miller VS, Delgado MR. Schizencephaly: correlations of clinical and radiologic features. *Neurology.* 1997; 48(5):1427-34. [PMID: 9153485].
- (Park & Chugani, 2015). Park JT, Chugani HT. Post-traumatic epilepsy in children-experience from a tertiary referral center. *Pediatr Neurol.* 2015; 52(2):174-81. [PMID: 25693582].
- (Patel, 2015). Patel M. Imaging in herpes encephalitis. J Smirniotopoulos (Ed.). *Medscape Medical News*. July 14, 2015.
- (Pérez-Jiménez *et al*, 1998). Pérez-Jiménez A, Colamaria V, Franco A, *et al*. Epilepsy and disorders of cortical development in children with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Neurol.* 1998;26(149):42-9. [PMID: 9533204].
- (Porta & Rizzolo, 2015). Porta K, Rizzolo D. Preventing group B streptococcal infections in newborns. *JAAPA.* 2015; 28(3):24-9. [PMID: 25675327].
- (RamachandranNair *et al*, 2007). RamachandranNair R, Otsubo H, Shroff MM, *et al*. MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia.* 2007; 48(1):149-57. [PMID: 17241222].
- (Rastogi *et al*, 2008). Rastogi S, Lee C, Salamon N. Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach. *RadioGraphics.* 2008; 28(4): 1079-95. [PMID: 18635630].

- (Renard *et al*, 2015). Renard D, Nerrant E, Lechiche C. DWI and FLAIR imaging in herpes simplex encephalitis: a comparative and topographical analysis. *J Neurol*. 2015; 262(9):2101-5. [PMID: 26092520].
- (Roguski *et al*, 2015). Roguski M, Morel B, Sweeney M, *et al*. Magnetic resonance imaging as an alternative to computed tomography in select patients with traumatic brain injury: a retrospective comparison. *J Neurosurg Pediatr*. 2015; 15(5):529-34. [PMID: 25700122].
- (Roy *et al*, 2015). Roy AA, Mankad K, Chong WK, Saunders D. Neuroimaging of non-accidental injury. *Curr Pediatr Rev*. 2015; 11(4):262-77. [PMID: 26219740].
- (Salanova *et al*, 2004). Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand*. 2004; 109(2):126-31. [PMID: 14705975].
- (Semah *et al*, 1998). Semah F, Picot MC, Adam C, *et al*. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology*. 1998; 51(5):1256-62. [PMID: 9818842].
- (Shih & Koeller, 2015). Shih RY, Koeller KK. Bacterial, Fungal, and Parasitic infections of the Central Nervous System: Radiologic-pathologic correlation and historical perspectives. *Radiographics*. 2015; 35(4):1141-69. [PMID: 26065933].
- (Smirniotopoulos *et al*, 2007). Smirniotopoulos JG, Murphy FM, Rushing EJ, Rees JH, Schroeder JW. Patterns of contrast enhancement in the brain and meninges. *Radiographics*. 2007; 27(2):525-51. [PMID: 17374867].
- (Smithers-Sheedy *et al*, 2014). Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, *et al*. Neuroimaging findings in a series of children with cerebral palsy and congenital cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2014; 14(3):185-90. [PMID: 25809629].
- (Sreenan *et al*, 2000). Sreenan C, Bhargava R, Robertson CM. Cerebral infarction in the term newborn: clinical presentation and long-term outcome. *J Pediatr*. 2000; 137(3):351-5. [PMID: 10969259].
- (Suskauer & Huisman, 2009). Suskauer SJ, Huisman TA. Neuroimaging in pediatric traumatic brain injury: current and future predictors of functional outcome. *Dev Disabil Res Rev*. 2009; 15(2):117-23. [PMID: 19489082; PMCID: PMC3167090].
- (Tibussek *et al*, 2015). Tibussek D, Sinclair A, Yau I, *et al*. Late-onset group B streptococcal meningitis has cerebrovascular complications. *J Pediatr*. 2015; 166(5):1187-92. [PMID: 25919727].
- (Turjman *et al*, 1995). Turjman F, Massoud TF, Sayre JW, Viñuela F, Guglielmi G, Duckwiler G. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995; 16(2):345-50. [PMID: 7726084].
- (Verive, 2014). Verive M. Pediatric head trauma. In: T. E. Corden (Ed.), *Medscape Medical News*, Nov 24, 2014.
- (Watring *et al*, 2015). Watrin F, Manent JB, Cardoso C, Represa A. Causes and consequences of gray matter heterotopia. *CNS Neurosci Ther*. 2015; 21(2):112-22. [PMID: 25180909].
- (Wyllie *et al*, 1993). Wyllie E, Chee M, Granström ML, *et al*. Temporal lobe epilepsy in early childhood. *Epilepsia*. 1993; 34(5):859-68. [PMID: 8404738].

Encefalopatías epilépticas.

Abreviaturas:

DNPM = Desarrollo neuropsicomotor.

EEG = Electroencefalograma.

FAEs = Fármacos antiepilépticos.

ILAE = International League Against Epilepsy.

SLG = Síndrome de Lennox-Gastaut.

Yacubian EM

Profesora libre docente del Departamento de Neurología y Neurocirugía de la Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Unidade de Pesquisa e Tratamento das Epilepsias UNIFESP-SP



yacubian@terra.com.br

*El estado mental de los epilépticos,
como es bien sabido,
frecuentemente presenta deterioro
y esto constituye una de las más temidas y graves
consecuencias de la enfermedad.*

William Gowers, 1881

El concepto de encefalopatías epilépticas

La clasificación de las epilepsias (1989) divide las epilepsias y síndromes epilépticos en tres grupos: 1. Relacionadas con la localización (focales o parciales); 2. Epilepsias generalizadas; y 3. Epilepsias y síndromes indeterminados, focales o generalizados (ILAE, 1989). En muchas formas de epilepsia, frente a la expresión focal, generalizada o, en realidad, indeterminada de los diferentes fenómenos epilépticos; un grupo de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), se dispuso a revisar estos conceptos y determinó que esta clasificación debería ser abandonada y sugirieron una organización de las epilepsias en cuatro grupos distintos (Berg y cols., 2010): 1. los síndromes electroclínicos; 2. las entidades clínicas y radiológicas ('constelaciones'); 3. las epilepsias asociadas a condiciones estructurales, metabólicas, infecciosas e inmunitarias y 4. las epilepsias de causa desconocida (Scheffer y cols., 2013). Una forma de epilepsia puede caer en más de uno de estos grupos. En esta Organización, diferentes formas de epilepsia se pueden enumerar de acuerdo con la edad de inicio, lo que parece más adecuado entre los síndromes electroclínicos, o simplemente ser listadas en cada una de estas cuatro categorías (Figura 1).

Propuesta de la ILAE en terminología revisada para la Organización de Crisis y Epilepsias 2010.

Síndromes electroclínicos y otras epilepsias agrupadas por especificidad del diagnóstico.

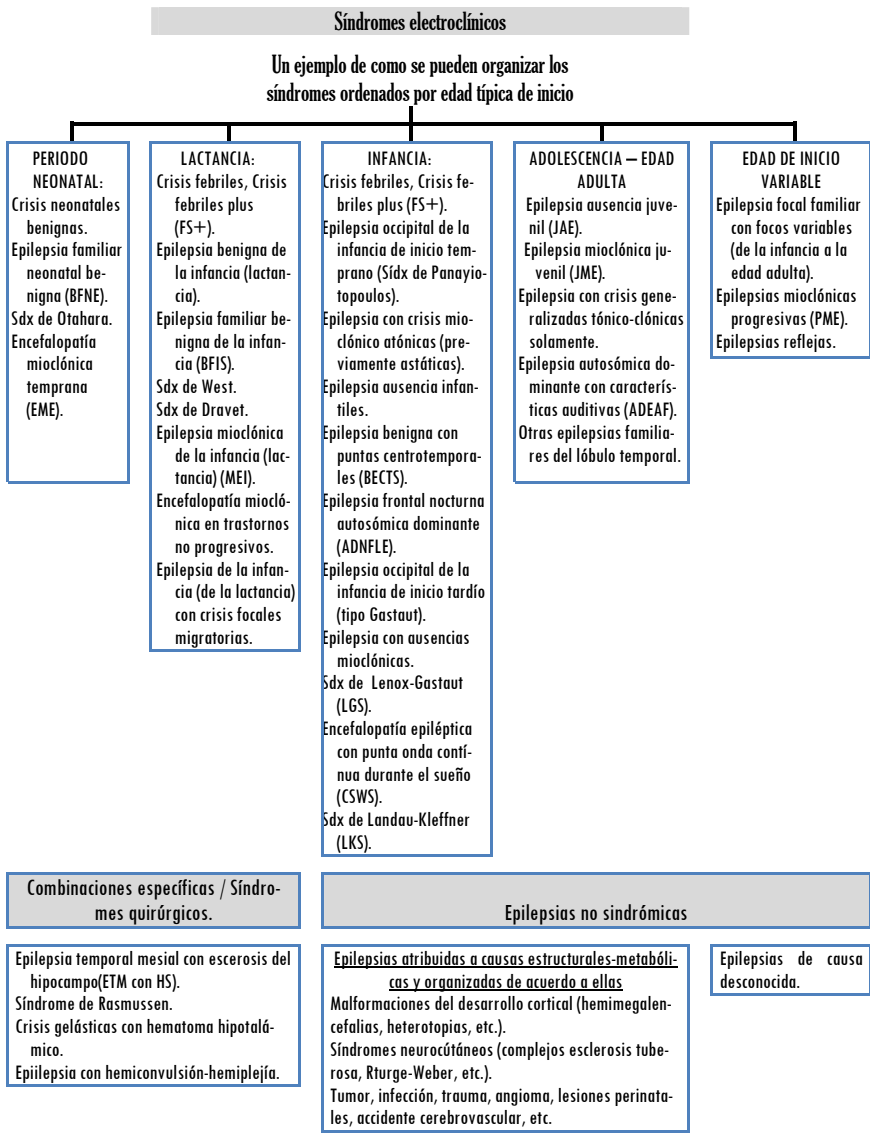


Tabla 1. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias agrupadas por especificidad del diagnóstico (Berg y cols., 2010). **Síndromes electroclínicos** . (Sdx = Síndrome).

Los *síndromes electroclínicos* solamente se definen por sus características distintas: edad de inicio, tipos de crisis, patrones electrográficos, características de neuroimagen y comorbilidades, como el deterioro intelectual. Su definición tiene implicaciones terapéuticas y pronósticas. Varios de los *síndromes electroclínicos* pediátricos son considerados *encefalopatías epilépticas*, concepto por el cual la propia actividad epileptiforme puede contribuir al compromiso cognitivo y conductual más allá de lo que podría esperarse de la enfermedad subyacente y puede empeorar con el tiempo (Berg y cols., 2010).

Encefalopatías epilépticas

Clásicamente el diagnóstico de la epilepsia se ha basado siempre en la presencia de crisis epilépticas. Durante muchos años la presencia de crisis era necesaria para la institución del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs) y no se trataba las descargas epileptiformes del EEG. En las últimas décadas este dogma ha cambiado y en el año 2001 la ILAE reconoció oficialmente el concepto de que la actividad epileptiforme interictal puede tener efectos negativos sobre la cognición, el comportamiento, la función motora y el lenguaje (Engel, 2001). *Encefalopatías epilépticas* son condiciones en las que las anomalías epileptiformes se asocian con disfunción cerebral progresiva. En la Organización de las Crisis y Síndromes Epilépticos de la ILAE (Berg y cols., 2010) se mencionan nueve encefalopatías epilépticas relacionadas con la edad: las encefalopatías del período neonatal; de la lactancia; de la infancia y de la adolescencia. En el período neonatal: 1. la encefalopatía mioclónica temprana, y 2. el síndrome Ohtahara. En la lactancia: 3. el síndrome de West; 4. la epilepsia maligna de la lactancia con crisis parciales migratorias; 5. la encefalopatía mioclónica en trastornos epilépticos no progresivos y 6. el síndrome de Dravet. Por último, en la infancia y la adolescencia: 7. el síndrome de Lennox-Gastaut; 8. el síndrome de Landau-Kleffner y 9. la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento (Engel, 2001).

Encefalopatías epilépticas del período neonatal

Encefalopatía mioclónica temprana

Las principales características de la encefalopatía mioclónica temprana son: inicio antes de los tres meses, en forma de mioclonías fragmentarias y luego crisis parciales erráticas, sacudidas mioclónicas masivas o espasmos tónicos. El EEG se caracteriza por el patrón de estallido supresión, más evidente durante el sueño, lo que evoluciona para hirsarritmia. El curso es grave, y hay

interrupción del desarrollo neuropsicomotor (DNPM) y muerte en el primer año de vida. Los casos familiares son frecuentes, lo que sugiere la influencia de uno o más errores metabólicos congénitos, aunque no hay un patrón genético constante (ILAE, 1989).

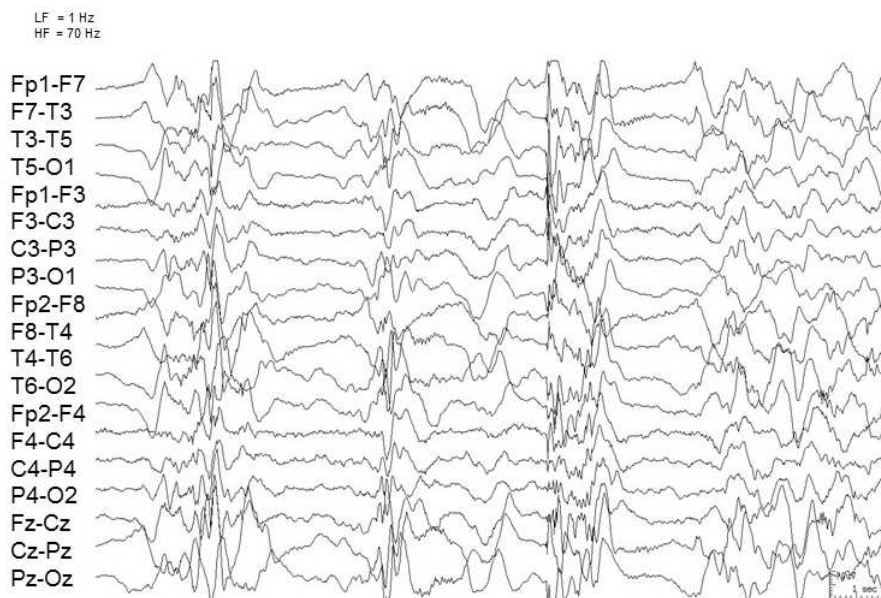


Figura 1. Patrón electroencefalográfico de brote-supresión

Este síndrome se caracteriza por mioclonías erráticas, que son el tipo de crisis requerido para el diagnóstico, fragmentarias o masivas, ocasionales o casi continuas, en vigilia y en el sueño, que migran de una parte del cuerpo a otra, por lo general iniciadas en el período neonatal precoz. Incluso crisis oculares versivas o vegetativas y espasmos tónicos en el período neonatal o en los primeros meses de vida. Hay retraso global y significativo en el DNPM e hipotonía marcada. Sus causas más frecuentes son varios errores congénitos del metabolismo, como la hiperglicinemia no cetótica, la acidemia D valérica y propiónica, la deficiencia de cofactor de molibdeno y la acidemia metabólica. Con menos frecuencia, la deficiencia de piridoxina, de piridoxal fosfato y la enfermedad de Menkes. El EEG se caracteriza por el patrón de estallidosupresión, más evidente en el sueño (Figura 1). Las mioclonías erráticas no tienen correlación electrográfica. Los brotes pueden ser sincrónicos o asincrónicos y este patrón evoluciona para hirsarritmia atípica o multifocal después de tres a

cinco meses. Pruebas de neuroimagen estructural pueden ser normales o mostrar atrofia cerebral difusa y dilatación ventricular. En la investigación, se debe medir los niveles de aminoácidos en el suero y en el líquido cefalorraquídeo, especialmente los metabolitos de glicina y glicerol y ácidos orgánicos.

Tratamiento

Las alternativas terapéuticas incluyen fenobarbital, 5 a 20 mg/kg/día en dos tomas diarias; clobazam, 0,5 a 1 mg/kg/día, dos veces al día; valproato, 20 a 60 mg/kg/día, tres veces al día, lo que puede dar lugar a riesgo de hepatitis tóxica; estos FAEs deben ser administrados aislados o en combinación. Hay riesgos considerables con la asociación de fenobarbital y benzodiacepinas; corticosteroides (como la prednisona, 2 mg/kg/día, dosis única por la mañana) en mono o politerapias son también usados. La vigabatrina puede exacerbar enormemente las crisis de este síndrome y causar encefalopatía aguda, especialmente en casos de hiperglicinemia no cetótica (Kholin & Mukhin, 2014).

Pronóstico

El pronóstico es pésimo, excepto para las encefalopatías sensibles a las vitaminas.

Encefalopatía epiléptica infantil temprana (Síndrome de Ohtahara)

El síndrome de Ohtahara se define por el inicio muy temprano, aún en los primeros meses de vida, de espasmos tónicos frecuentes y por el patrón de estallido supresión, tanto en la vigilia como en el sueño. Los neonatos pueden experimentar crisis parciales. Crisis mioclónicas son raras. El pronóstico es malo, con retraso grave en el DNPM y dificultad de control de las crisis; a menudo hay una evolución al síndrome de West entre cuatro y seis meses de edad (ILAE, 1989).

Sus síntomas se presentan en los primeros tres meses y especialmente en los primeros 10 días de vida, generalmente dentro de las primeras horas después del nacimiento y, a veces la madre informa de la ocurrencia de actividad crítica en el útero. Se expresa con diversos tipos de crisis, pero el requerido para el diagnóstico son los espasmos tónicos, individuales o en grupos; otros tipos incluyen crisis tónico-clónicas, clónicas, mioclónicas, atónicas, ausencias, crisis focales jacksonianas, crisis parciales complejas o gelásticas. Se presentan

en grupos o aisladas y cambian con el tiempo. No es infrecuente que algunos patrones reaparezcan en una etapa posterior. Anomalías cerebrales estructurales son la causa más frecuente y entre ellas se incluyen malformaciones del desarrollo cortical y la encefalopatía hipóxico-isquémica. Sin embargo, los mismos errores innatos del metabolismo presentes en la encefalopatía mioclónica temprana pueden ser causa del síndrome de Ohtahara. En el EEG hay patrón estallido supresión tanto en la vigilia como en el sueño, en el que cada brote se intercala con periodos de actividad cerebral muy atenuada seguida por la reaparición de nuevo brote de actividad altamente espicular para volver a la actividad de muy bajo voltaje nuevamente. Un hemisferio puede ser más afectado que el otro (Khan & Al Baradie, 2012).

Tratamiento

La terapia es este síndrome es considerada paliativa, aunque algunos casos pueden mejorar al largo del tratamiento. Valproato, 20 a 60 mg/kg/día, en tres dosis diarias; fenobarbital, 5-20 mg/kg/día, en dos dosis divididas; vigabatrina, 50-150 mg/kg/día, en dos dosis divididas; clobazam, 0,5 a 1 mg/kg/día; topiramato, 5-15 mg/kg/día, son alternativas terapéuticas. FAEs bloqueadores de los canales de sodio (fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina) pueden ser alternativas terapéuticas así como los corticosteroides, sea el ACTH o los corticosteroides orales. La dieta cetogénica, la estimulación vagal y lesionectomías o hemisferotomías constituyen otras modalidades terapéuticas.

Pronóstico

El pronóstico es malo y el síndrome provoca grave retraso en el DNPM. Puede haber progresión al síndrome de West o a la epilepsia parcial, por lo general durante la infancia. Más tarde algunos pacientes desarrollan el síndrome de Lennox-Gastaut. El DNPM puede ser un poco mejor en los niños que no desarrollaron los síndromes de West y de Lennox-Gastaut. La mitad de estos niños muere en el primer año de vida.

Lo que usted no puede dejar de hacer en las encefalopatías epilépticas neonatales:

No puede dejar de identificar las encefalopatías sensibles a las vitaminas: la dependencia de piridoxina, la encefalopatía epiléptica neonatal responsiva a piridoxal fosfato y las crisis sensibles al ácido fólico (Tabla 2).

Tests diagnósticos	• Dependencia de piridoxina: Piridoxina por vía intravenosa, inicialmente a una dosis de 100 mg, bajo la supervisión de EEG en la UCI, aunque puede producirse una profunda depresión en los pacientes dependientes de la piridoxina. Si no hay mejora electroclínica, administrar secuencialmente 100 mg, cada 5 a 10 minutos, hasta 500 mg; • Deficiencia de piridoxamina fosfato oxidasa: Piridoxal fosfato 30 mg/kg/día, por vía oral, divididos en 3-4 dosis diarias por 3 a 5 días; • Ácido folínico 3-5 mg/kg/día, por vía oral, por 3-5 días.
Tratamiento crónico	• Para casos confirmados de dependencia de piridoxina, 15 a 30 mg/kg/día (dosis máxima diaria de 500 mg) de piridoxina; • Para casos de deficiencia de piridoxamina fosfato oxidasa, 30-50 mg/kg/día de piridoxal fosfato, por vía oral, divididos en 4-6 dosis diarias; • Para casos responsivos al ácido folínico: ácido folínico 3-5 mg/kg/día.

Tabla 2. Tests diagnósticos y tratamiento de las encefalopatías del período neonatal responsivas a las vitaminas (modificada de Gospe, 2013).

Encefalopatías epilépticas en la lactancia

Síndrome de West

Usualmente, el síndrome de West consiste en una tríada característica: espasmos infantiles, interrupción del desarrollo e hipsarritmia, aunque uno de estos componentes puede faltar. Los espasmos pueden ser flexores, extensores, suaves o con breves caídas de la cabeza, pero comúnmente se mezclan. La edad pico de aparición es entre cuatro y siete meses, y siempre antes de un año de edad. Los niños son más comúnmente afectados. El pronóstico es generalmente malo. El síndrome de West se puede separar en dos grupos. El grupo sintomático se caracteriza por signos preexistentes de lesión cerebral (retraso de DNPM, signos neurológicos, signos radiológicos u otros tipos de crisis) o por una etiología desconocida. Un grupo más pequeño, criptogénico, se caracteriza por la falta de signos tempranos de daño cerebral y etiología desconocida. El pronóstico parece estar basado en parte en la terapia temprana con ACTH (hormona adrenocorticotrófica) o esteroides orales (ILAE, 1989).

Espasmos epilépticos son crisis breves, en extensión y/o flexión; cada espasmo individual dura más que una mioclonía y menos que una crisis tónica. Inicialmente aislados, poco a poco comienzan a ocurrir en grupos, especialmente al quedarse dormido o al despertar. Hipsarritmia, el patrón interictal típico, es caracterizado por desorganización marcada de la actividad eléctrica y la presencia de descargas de puntas y ondas agudas multifocales de alta amplitud ($> 200\mu V$) (Figuras 2 y 3). El término hipsarritmia modificada o atípica es utilizado para describir los patrones menos típicos (Hachrovy y cols., 1984). El

EEG ictal se caracteriza por una onda lenta generalizada seguida por atenuación difusa de voltaje (electrodecremento). Sus causas incluyen malformaciones cerebrales, infecciones, hemorragias, lesiones hipóxico-isquémicas, errores metabólicos y afecciones genéticas como el síndrome de Down. Sin embargo, en el 40% de los casos, la etiología no puede ser reconocida.

LF = 1 Hz
HF = 35 Hz

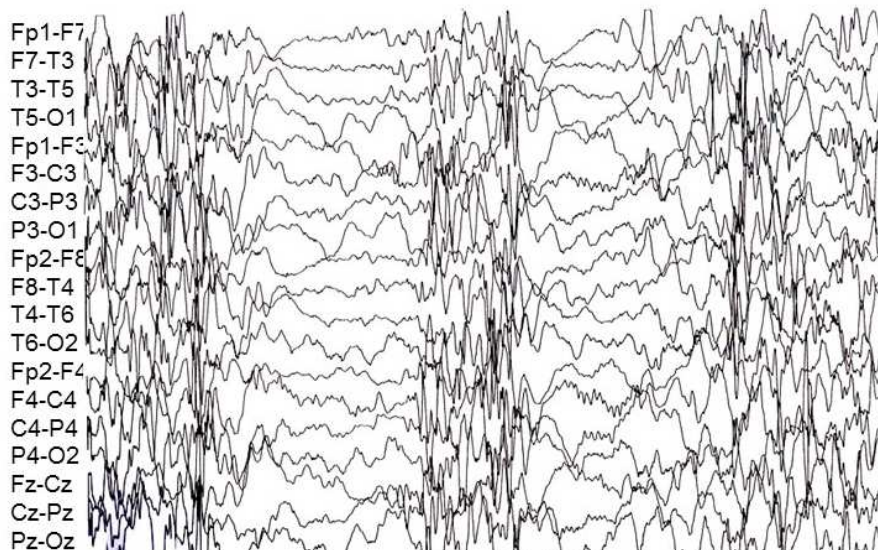


Figura 2. Hipsarritmia. En 1952, Gibbs y Gibbs describieron el patrón EEG clásico asociado a los espasmos infantiles y crearon el término hipsarritmia (del griego hupselós, que significa elevado): “Ella consiste en ondas lentas y puntas de voltaje elevado. Las puntas varían de un momento a otro, tanto en duración como en localización. A veces, parecen focales y, pocos segundos después, se originan en múltiples focos. Ocasionalmente, las descargas de puntas se hacen generalizadas, pero nunca aparecen de forma rítmica repetitiva con un patrón bien organizado... La anormalidad es casi continua...”(Gibbs & Gibbs, 1952).

Tratamiento

Ha de tener inicio temprano. Por variaciones metodológicas de los estudios, no hay ninguna recomendación plenamente establecida para el tratamiento de primera línea. Los dos fármacos considerados más efectivos son los esteroides y la vigabatrina. En el año 1958, la publicación belga de Sorel y Dusaucy-Bauloye sobre 21 casos de hipsarritmia cambió la historia del tratamiento del síndrome de West (Sorel y Dusaucy-Bauloye, 1958). De estos, siete fueron

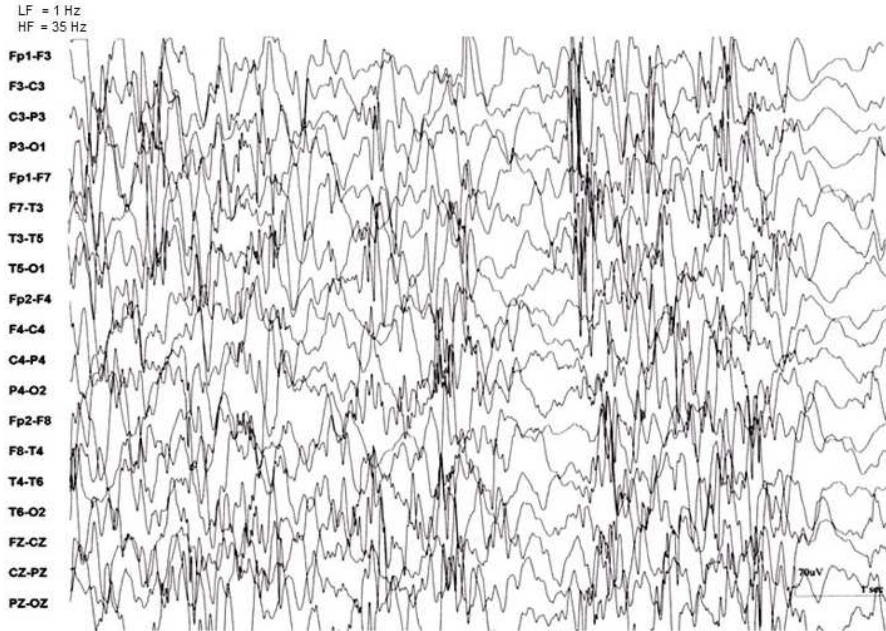


Figura 3: Hipsarritmia fragmentada por el sueño lento. Observe la presencia de husos de sueño ocurriendo de forma sincrónica en regiones centrales de ambos hemisferios cerebrales.

tratados con una ampolla de ACTH de liberación retrasada por vía intramuscular durante 15 días. Hubo control de los espasmos en 6, con desaparición de la hipsarritmia en 5. En tres, tratados de forma precoz, la recuperación intelectual fue rápida. Para aquellos que no mejoraron o que tuvieron recidivas, otra serie idéntica de ACTH fue repetida, después de un intervalo de 8 días (Sorel y Dusaucy-Bauloye, 1958). En la práctica clínica actual, las dos opciones más utilizadas y eficaces son el ACTH, sintético (tetracosactídeo, Synacthen de depósito) o natural y la vigabatrina. Los corticosteroides se consideran muy eficaces, pero ACTH por vía intramuscular en dosis baja (20-40 unidades/m²/día) es tan efectivo como en dosis alta (80-150 unidades/ m²/día). Los corticosteroides orales en dosis altas parecen ser casi tan eficaces como el ACTH, con menos efectos adversos. Por lo tanto, varios estudios han mostrado diferentes resultados: prednisolona 2 mg/kg/día, promovió el control de los espasmos en el 33% de los casos (Baram y cols., 1996); 4 mg/kg/día, en el 52% (Chellamuty y cols., 2014); 8 mg/kg/día, en el 63% (Hussain y cols., 2014). También se puede utilizar hidrocortisona 5-20 mg/kg/día o dexameta-

sona, 0,3 a 0,5 mg/kg/día. Existe controversia sobre la duración del tratamiento. La ausencia de reducción de los espasmos después de dos a cuatro semanas de tratamiento es indicativa de ineficiencia y otro tratamiento debe ser instituido. Para algunos, debe ser breve (dos a ocho semanas), mientras para otros, debe extenderse por lo menos seis meses para evitar el riesgo de recurrencia. La eficacia clínica de esteroides en el síndrome de West fue del 32% con solo un mes de tratamiento y del 82% cuando el tratamiento se prolongó más de cinco meses (Singer y cols., 1980). Se observó recurrencia de las crisis después del tratamiento en el 50% de los casos tras una terapia a corto plazo y menos del 30% con el tratamiento prolongado. El máximo riesgo de recurrencia ocurre dentro de los primeros dos meses después de suspender el tratamiento, pero la restauración de la terapia hormonal aún promueve el control de cerca del 74% de los casos. Riikonen (2009) recomienda comenzar tetracosactideo (0,03 mg/kg/DOE) durante cuatro semanas seguido de institución de hidrocortisona 1 mg/ kg/día por varios meses, dependiendo de los parámetros electroclínicos. Los efectos adversos en la forma del síndrome de Cushing se observan en el 100% de los casos, el 30% de los cuales son graves y el 2,3 a 4,9%, mortales. Irritabilidad, debilidad, insomnio, hipertensión arterial (hasta el 37% de los casos), cardiomiopatía, hemorragia gastrointestinal, infecciones oportunistas, son los efectos adversos más frecuentes.

Muchos inician el tratamiento de los espasmos con vigabatrina por ser mejor tolerada, actuar más rápidamente y también promover la menor probabilidad de recurrencia después de la retirada (vista en el 23%) en hasta tres años (Elterman y cols., 2010). La dosis inicial preconizada es de 50 mg/kg/día con incrementos progresivos basados en la clínica y las características electrográficas, hasta 150 mg/kg/día en dos dosis, en particular en los casos sintomáticos, condiciones en las cuales es más eficaz. La ausencia de reducción de los espasmos después de dos a cuatro semanas de tratamiento es indicativa de ineficiencia y se debe instituir otro tratamiento. La vigabatrina es más eficaz en la esclerosis tuberosa (controla las crisis en el 86% de los casos) (Chiron y cols., 1991). Con este FAE, el 34% de los pacientes presenta reducción concéntrica del campo visual, dependiendo de la dosis y duración del tratamiento. El porcentaje aumentó del 9% al 63% con el aumento de la duración del tratamiento (por más de dos años) (Riikonen y cols., 2015). La relación riesgo-beneficio debe siempre ser considerada en el tratamiento con vigabatrina. Por esta razón, muchos recomiendan mantener el tratamiento de tres a seis meses; la retirada, sin embargo, puede causar recurrencia de las crisis. Fotosensibilidad y deficiencia de taurina parecen ser la base de la retinopatía (Jammoul y

cols., 2009). La reducción de la toxicidad de la vigabatrina es un reto muy importante. Así, algunos autores recomiendan la administración de vigabatrina por la noche antes de acostarse, haciendo que el pico sérico se produzca durante el sueño. En ratones la toxicidad retiniana puede ser parcialmente prevenida por la reducción de la exposición a la luz y la administración de taurina en asociación a la vigabatrina (Jammoul y cols., 2009). Aunque la dosis de administración de taurina es empírica, 125-250 mg/día en dos dosis en lactantes y 250 a 500 mg/día para los niños mayores (Krueger, 2013). Otros agentes utilizados, aunque menos eficaces, incluyen valproato (40-100 mg/kg/día), topiramato (5-15 mg/kg/día, con una dosis inicial de 12,5 mg/kg/día con incrementos de la misma dosis cada siete días) y benzodiacepinas tales como clonazepam, 0,1-0,3 mg/kg/día, nitrazepam, 0,5-3,5 mg/kg/día o clobazam 0,5-1,5 mg/kg/día, que se utilizan en combinación con otro (s) FAE(s) (Mukhin y Kholin, 2014). También se utilizaron levetiracetam, zonisamida, lamotrigina, sultiamo, etosuximida, piridoxina en dosis altas. La dieta cetogénica puede ser útil en la mayoría de los casos. Resección cortical focal o hemisferotomía pueden constituir opciones terapéuticas para casos lesionales, médicamente intratables. La Tabla 3 resume las alternativas terapéuticas y su eficacia.

Uno de los protocolos de tratamiento considerado más adecuado para el tratamiento del síndrome de West a la fecha, fue propuesto en el estudio UKISS (United Kingdom Infantile Spasms Study) (Lux y cols., 2005). Este fue un estudio abierto, prospectivo y aleatorizado que involucró a 107 niños y excluyó la etiología de esclerosis tuberosa. En este caso, la medida de la eficacia fue la desaparición de los espasmos en el día 14 (efecto temprano) y después de 12 a 14 meses de tratamiento (efecto a largo plazo). El protocolo utilizado se muestra en la Tabla 4. Como efecto temprano, el 76% respondió a tetracosactídeo; el 70% a la prednisolona y el 54% a la vigabatrina. A largo plazo, el 75% respondió a las hormonas y el 76% a la vigabatrina. Por lo tanto, el efecto de las

Tratamiento	Porcentaje libre de espasmos
Corticosteroides	
ACTH	54%-87%
Esteroides orales dosis altas	67%-76%
Esteroides orales dosis bajas	29-39%
Vigabatrina	40%-90%*
Dieta cetogénica	40%-60%
Valproato	15%-50%
Nitrazepam	30%-54%
Sultiamo	40%
Zonisamida	33%-36%
Topiramato	20%-30%
Piridoxina	0-29%
*91%-100% en espasmos por esclerosis tuberosa	
Tabla 3. La eficacia del tratamiento farmacológico en el síndrome de West (Modificada de Mukilin & Kholin, 2014).	

hormonas es más rápido, pero a largo plazo, los dos son iguales. Sin embargo, el desarrollo a los cuatro años de edad no fue diferente entre los grupos (Darke y cols., 2010).

Formulación oral
Protocolo de la prednisolona
Dosis inicial: 10 mg cuatro veces al día (total= 40 mg/día)
Después de una semana, si los espasmos persisten, la dosis debe aumentarse a 20 mg, tres veces al día (total = 60 mg/día)
Después de dos semanas: inicio de la reducción de la dosis: Si es de 40 mg/día, se reduce a 10 mg cada 5 días; Si es de 60 mg/día, se reduce a 40 mg/día durante 5 días y después se reduce 10 mg cada 5 días.
Protocolo del ACTH
Tetracosactídeo (forma sintética de ACTH) administrado intramuscular
Dosis inicial: 0,5 mg (40 UI) en días alternados
Después semana 1: si no hay control de las crisis, aumenta a 0,75 mg (60 UI) también en días alternos; Después de dos semanas, empezar la reducción del esteroide con prednisolona: Si es de 40 UI ACTH, empezar con 30 mg/día de prednisolona (divididos en 3-4 dosis/día) y reducir 10 mg cada 5 días; Si es de 60 UI/día, empezar con 40 mg/día de prednisolona (divididos en 3-4 dosis/día) y continuar la reducción de 10 mg cada 5 días.
Protocolo de la Vigabatrina
Dosis inicial: 25 mg/kg, dos veces por un día; Día 2: 50 mg/kg, dos veces al día; Día 5: se los espasmos continúan, 75 mg/kg dos veces al día
Pronóstico
En el estudio UKISS la medida principal de eficacia fue la desaparición de los espasmos en los días 13 y 14.

Tabla 4. Protocolo de tratamiento utilizado en el estudio UKISS (Lux y cols., 2005).

Ante la considerable controversia, citamos un ejemplo de la secuencia de tratamiento del Síndrome West (Mukhin y Kholin, 2014):

1. Inicio con vigabatrina que, si es eficaz, debe mantenerse durante 3 meses y si hay preocupación por la reducción concéntrica del campo visual, tratar de sustituirla por otro FAE. En los casos sintomáticos, continuar el tratamiento con vigabatrina por hasta 3-4 años. Si el tratamiento fuera ineficaz en 2-4 semanas, retirar la vigabatrina;
2. Introducción de valproato o topiramato o intentar combinaciones como vigabatrina + valproato;
3. Si la terapia con FAEs falla, iniciar la terapia hormonal. Si esta no promueve el control en 2-4 semanas, retirarla;
4. Combinación de vigabatrina, valproato, topiramato y benzodiazepinas, preferiblemente el nitrazepam y el clobazam;
5. Piridoxal fosfato en dosis alta;
6. Dieta cetogénica;
7. Considerar la cirugía y comenzar la investigación prequirúrgica.

Tabla 5 Secuencia de tratamiento sugerida por Mukhin y Kholin (2014).

Pronóstico

La mayoría de los pacientes presentarán retraso en el DNPM; coincidiendo con el inicio de las crisis, la trayectoria de desarrollo se enlentece, se interrumpe o retrocede. Ningún FAE específico afecta el pronóstico para el desarrollo futuro. Entre el 20% y el 50% de los casos, hay progresión hacia el síndrome de Lennox-Gastaut.

Epilepsia maligna de la lactancia con crisis focales migratorias(Síndrome de Coppola-Dulac)

El relato inicial del síndrome fue en el año 1995 sobre una serie de 14 lactantes (Coppola y cols., 1995). La epilepsia maligna de la lactancia con crisis focales migratorias es una encefalopatía epiléptica rara caracterizada por inicio en los primeros seis meses de vida, progresando rápidamente a crisis focales migratorias, que se convierten en carácter casi continuo. La aparición de crisis en este raro síndrome se produce en el primer año de vida, a veces ya en el período neonatal. Se caracteriza por crisis focales frecuentes de inicio multifocal, con manifestaciones motoras o autonómicas. Las crisis aumentan en frecuencia y se vuelven casi continuas. La sintomatología incluye desviaciones oculares y de la cabeza, crisis focales clónicas de los ojos, de la cara o extremidades, crisis tónicas focales unilaterales o bilaterales, movimientos automáticos, como de masticación y deglución, manifestaciones autonómicas como apnea, hipersalivación y enrojecimiento de la cara, así como crisis tónico-clónicas secundariamente generalizadas. Doble hemiparesia espástica, estrabismo, microcefalia y trastornos del movimiento son comunes. El EEG, que, en algunos pacientes, en principio, puede ser normal, muestra gradualmente enlentecimiento de los ritmos de fondo con asimetrías fluctuantes en diferentes registros. Inicialmente, el ciclo sueño-vigilia puede ser identificado, pero husos de sueño son raros y asimétricos. Con la evolución surge actividad epileptiforme multifocal. El EEG ictal confirma en gran medida inicios críticos multifocales, que varían de una crisis a otra, pero siempre con actividad theta o alpha como ritmo ictal, que tiende a extenderse e involucrar áreas corticales cada vez más extensas. En la mayoría de los casos no hay etiología clara o lesiones estructurales, lo que sugiere una posible etiología genética, pero los casos familiares son raros.

Tratamiento

Las crisis son difíciles de controlar con FAEs. El bromuro de potasio (80 mg/kg/día), estiripentol, clonazepam, clobazam, valproato, levetiracetam, topiramato, dieta cetogénica, y terapia hormonal, han sido útiles en algunos casos en la literatura. Carbamazepina y vigabatrina agravan la crisis (Kholin, 2014).

Pronóstico

Es común la regresión en el DNPM y en alrededor del 30% de los casos se produce la muerte en la infancia o la niñez.

Encefalopatías mioclónicas en trastornos epilépticos no progresivos

Este tipo de encefalopatía comienza en la infancia o en la niñez temprana, por lo general en el primer año de vida. Las crisis parciales en general inauguran el cuadro, aunque las crisis mioclónicas también pueden ocurrir desde el principio. También hay ausencias mioclónicas, mioclonías masivas y, más raramente, crisis generalizadas y hemiclónicas. Las mioclonías pueden ser multifocales y ocurren agrupadas o en episodios de estado mioclónico. Son comunes anormalidades motoras y trastornos del movimiento. El EEG interictal muestra descargas epileptiformes multifocales y enlentecimiento del ritmo de fondo. El sueño promueve un aumento en la frecuencia de las descargas lo cual, en algunos casos, se asemeja a lo que ocurre en la encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño. El EEG ictal muestra descargas de punta-onda generalizadas o patrón de ausencias, dependiendo del tipo de crisis. Una causa genética se identifica en la mitad de los niños, incluidos el síndrome de Angelman y 4p-, los insultos hipóxico isquémicos y las malformaciones del desarrollo cortical.

Tratamiento

Los episodios de estado mioclónico pueden responder a las benzodiacepinas. Entre los FAEs eficaces figura el valproato aislado o asociado a la etosuximida o al clobazam.

Pronóstico

El pronóstico es malo y el cuadro resulta en regresión del DNPM y comúnmente hay retraso intelectual grave. Los episodios repetidos de estado mioclónico pueden contribuir al deterioro cognitivo.

Síndrome de Dravet (Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia)

Las características de la epilepsia mioclónica severa de la infancia incluyen antecedentes familiares de epilepsia o crisis febriles, DNPM normal antes del inicio de la epilepsia, crisis generalizadas o unilaterales clónicas febriles, seguidas a menudo de crisis mioclónicas y crisis focales. El EEG muestra descargas generalizadas de puntas y polipunta-onda, fotosensibilidad temprana y anomalías focales. El DNPM queda retrasado desde el segundo año de vida, cuando hay ataxia, signos piramidales y mioclonías interictales. Este tipo de epilepsia es muy resistente a todas las formas de tratamiento (ILAE, 1989).

Este es un síndrome inusual, presente en uno o dos de 500 niños con epilepsia. Existen dudas si el síndrome de Dravet debe incluirse entre las encefalopatías epilépticas o si la enfermedad y la alteración genética en los canales de sodio y no las descargas electroencefalográficas, serían responsables por los signos neurológicos presentes en ella. Las crisis comienzan en el primer año de vida, por lo general durante enfermedades febriles y tienden a desarrollar en el segundo año de vida. El diagnóstico es posible a los dos, tres o cuatro años de edad. Las crisis iniciales se producen en el contexto de fiebre y pueden ser indistinguibles de las crisis febriles benignas. Sin embargo, hay en ellas características atípicas como crisis clónicas prolongadas dimidiadas en ambos lados del cuerpo y frecuente recurrencia. En este momento no es posible todavía distinguir cuál de estos niños va a desarrollar otros tipos de crisis. En el segundo año, las crisis, especialmente del tipo parcial, se hacen más frecuentes y persistentes y ocurren a cualquier hora del día o de la noche, y no solo cuando el niño está febril. También hay sacudidas mioclónicas y crisis provocadas por aumento de la temperatura del medio ambiente o por baños calientes. El epónimo síndrome de Dravet es preferible al término epilepsia mioclónica severa de la infancia, ya que solo el 40-50% de los casos tiene crisis mioclónicas. El DNPM inicialmente normal, va comprometiéndose, surge ataxia y el lenguaje se ve afectado de forma progresiva. También el EEG, normal al principio, mostrará, alrededor de los 18 meses de edad, actividad epilepti-

forme en forma de complejos de polipunta-onda solos o en brotes, generalizados o regionales. En algunos niños hay sensibilidad a la luz intermitente. Pruebas de neuroimagen son normales. Mutaciones de genes de los canales de sodio (SCN1A) se encuentran en el 70% de los casos.

Tratamiento

Las crisis son muy resistentes a los FAEs. Estiripentol es el único FAE con eficacia probada cuando se combina con valproato y clobazam. Los resultados de un ensayo francés aleatorizado, doble ciego, en el que los pacientes (≥ 3 años de edad), cuyas crisis del síndrome de Dravet estaban inadecuadamente controladas con valproato y clobazam, recibieron tratamiento adyuvante con estiripentol o placebo durante dos meses, mostraron una tasa de respuesta significativamente mayor en el grupo del estiripentol (Diacomit® 50 mg/kg/día en dos o tres tomas diarias) en comparación con el grupo placebo (71% vs. 5%; $p < 0,0001$; término primario). En el período doble ciego las dosis máximas permitidas de valproato eran de 30 mg/kg/día (la reducción de 10 mg/kg/día fue permitida en caso de pérdida del apetito) y de clobazam 0,5 mg/kg/día (reducción en hasta un 25% en caso de somnolencia e hiperexcitabilidad). Aquellos pacientes que experimentaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las crisis tónico-clónicas o clónicas durante el segundo mes del periodo doble ciego en comparación con el periodo basal fueron considerados respondedores. Casi la mitad de los que recibieron estiripentol estuvieron libres de crisis durante este período en comparación con ninguno en el grupo del placebo (Chiron y cols., 2000). Hoy sabemos que las dosis de valproato y clobazam deben reducirse cuando se asocian al estiripentol porque este es un inhibidor metabólico. Topiramato y levetiracetam pueden ser beneficiosos en algunos casos así como el uso durante un corto período de ACTH o corticosteroides y de la dieta cetogénica. Lamotrigina, carbamazepina, fenobarbital en dosis altas y vigabatrina pueden empeorar las crisis y deben evitarse.

Pronóstico

En la adolescencia persistirán crisis TCG, además del deterioro cognitivo y motor. Los problemas de aprendizaje y otros déficits neurológicos requieren atención y apoyo. La muerte súbita ocurre en 5-20% de los casos.

Encefalopatías epilépticas de la infancia

Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut se manifiesta en los niños entre 1-8 años, pero aparece sobre todo en aquellos en edad preescolar. Los tipos más comunes de crisis son las tónicas axiales, las crisis atónicas y las ausencias, pero pueden estar presentes otros tipos de crisis como mioclónicas, TCG y crisis focales. La frecuencia es alta, el estado epiléptico es frecuente (estado de estupor con crisis de ausencia, mioclónicas, tónicas y atónicas). El EEG muestra actividad de base lenta, punta-onda lenta <3 Hz y con frecuencia anormalidades multifocales. Durante el sueño, emergen brotes de ritmo rápido (alrededor de 10 Hz). En general, hay retraso intelectual. Las crisis son difíciles de controlar y el pronóstico es malo. En el 60% de los casos hay evidencias de una encefalopatía anterior, pero en otros casos, el síndrome de Lennox-Gastaut es primario (ILAE, 1989).

Este síndrome epiléptico infantil devastador representa el 1,4% del total de la epilepsia pediátrica y el 10% de este síndrome comienza antes de la edad de cinco años. Es más común en niños que en niñas, y la edad promedio de inicio es de 26 a 28 meses (rango de un día a 14 años). Se caracteriza por una tríada de múltiples tipos de crisis, retraso o regresión intelectual y anormalidades características en el EEG. Los tipos más comunes de crisis son las tónicas axiales, atónicas, y las crisis de ausencia, pero también se pueden observar crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas. En el EEG tres son los hallazgos más frecuentes: actividad de fondo desorganizada; paroxismos de complejos de punta-onda lenta (1,5-2 Hz) generalizados; y la actividad rápida generalizada (ritmo reclutante) (Figuras 4, 5 y 6). Estudios de neuroimagen estructurales pueden ayudar a dilucidar el diagnóstico etiológico. El SLG se clasifica en dos grupos: idiopático y sintomático. En el idiopático el DNPM es normal antes de la aparición de los síntomas, no hay una causa definida o anormalidades en los exámenes neurológico y de neuroimagen. Aproximadamente el 70-78% de los pacientes con SLG pertenecen al grupo sintomático que incluye diferentes etiologías: encefalitis y/o meningitis, esclerosis tuberosa, malformaciones cerebrales, insultos hipóxico-isquémicos y lesiones traumáticas. El pico de edad de inicio de la epilepsia en el SLG sintomático es mayor que en el SLG idiopático. El SLG puede suceder al síndrome de West. La diferencia en la edad de inicio entre el grupo de pacientes con SLG con y sin antecedentes de síndrome de West no es significativo (Khan & Al Baradie, 2012).

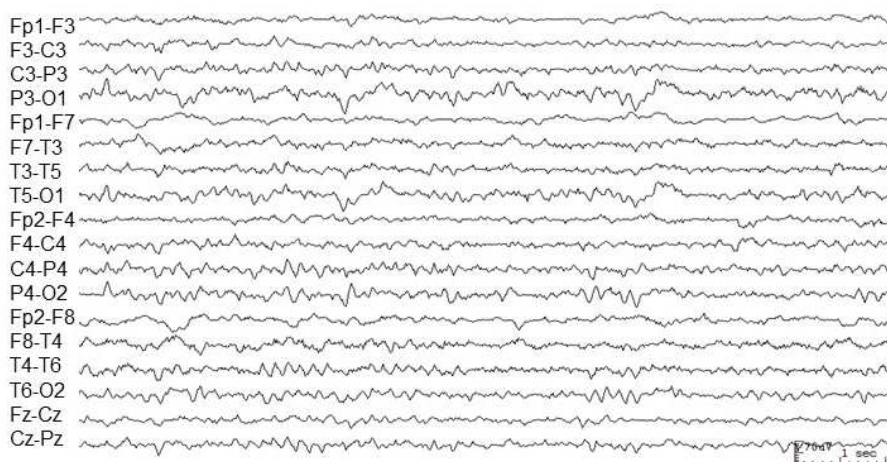


Figura 4. EEG de una niña de 8 años con síndrome de Lennox Gastaut. Actividad de base desorganizada para una niña de 8 años de edad.



Figura 5. EEG de una niña de 8 años con síndrome de Lennox Gastaut. Patrón de punta-onda lenta generalizado.

Tratamiento

Hay varios enfoques terapéuticos para el SLG. Estos incluyen, desde FAEs convencionales hasta la dieta cetogénica y la cirugía. Desafortunadamente, la evidencia que apoya estas conductas no es robusta, y el tratamiento es a menudo ineficaz. Las opciones de tratamiento médico se pueden dividir en tres

grandes grupos: tratamiento farmacológico con FAEs, como valproato y benzodicepinas como clonazepam, nitrazepam, clobazam, vigabatrina, zonisamida. La lamotrigina, el topiramato, el felbamato y la rufinamida fueron eficaces en estudios doble ciegos controlados con placebo. La dieta cetogénica puede ser útil en pacientes con SLG refractaria a los FAEs. Las opciones quirúrgicas incluyen la calosotomía, la estimulación vagal y las resecciones corticales focales (Khan & Al Baradie, 2012).

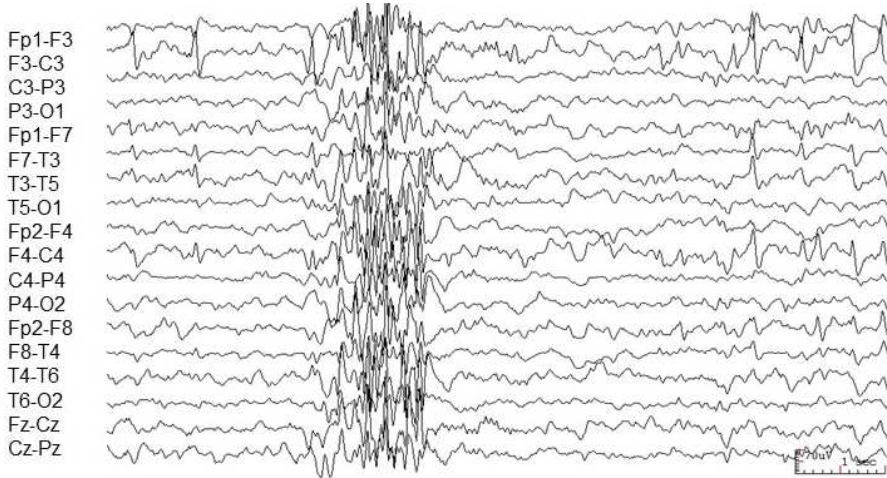


Figura 6. EEG de una niña de 8 años con síndrome de Lennox Gastaut. Brotes de ritmo reclusante con o sin manifestaciones clínicas durante el sueño. Observe también descargas epileptiformes focales en áreas anteriores.

Pronóstico

El pronóstico es malo, pero variable. Los estudios longitudinales muestran que una minoría de los afectados puede trabajar normalmente en la edad adulta y que del 47 al 76% mantendrán las características típicas (retraso intelectual, crisis refractarias) varios años después del inicio de la enfermedad y requerirán ayuda importante, como la atención domiciliaria, institucionalización.

Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño

La encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño resulta de la asociación de varios tipos de crisis, focales y generalizadas, que se producen durante el sueño y ausencias atípicas en la vigilia. Crisis tónicas no están

presentes. El patrón de EEG característico consta de punta-onda continua durante el sueño lento, que es observado después de la aparición de las crisis. La duración varía de meses a años. A pesar de la evolución generalmente benigna de las crisis, el pronóstico es reservado por la aparición de trastornos neuropsicológicos (ILAE, 1989).

Esta es una encefalopatía de causa desconocida que se produce entre los dos meses y los doce años, con un pico alrededor de cuatro a cinco años. Es también denominada *estado epiléptico eléctrico subclínico en niños inducido por el sueño* en el cual el sueño induce un patrón electrográfico interictal caracterizado por descargas "subclínicas" continuas durante el sueño de ondas lentas, casi todas las noches, por un período variable de tiempo. Las características esenciales para el diagnóstico incluyen un trastorno epiléptico heterogéneo y deterioro cognitivo, asociados o independientes del trastorno epiléptico con deterioro de las funciones motoras. Estos están asociados con el patrón típico de punta-onda continua en el EEG en el cual más de un 85% del sueño NREM está ocupado por los paroxismos (Figura 7, 8 e 9). El cuadro puede ser precedido por DNPM previamente normal o por signos indicativos de una encefalopatía preexistente, como hemiparesia, hemiplejía, doble hemiparesia espástica, hipotonía global y ataxia. Las crisis pueden ser focales o generalizadas. Inicialmente son crisis motoras focales clónicas unilaterales o bilaterales, crisis parciales complejas, TCG, ausencias y crisis de caída, al despertar o al dormir. Ausencias y caídas epilépticas son sugestivas del diagnóstico. Nunca hay crisis tónicas. Las primeras crisis son nocturnas y el tipo de crisis unilaterales se reporta en casi la mitad de los casos. Inicialmente en baja frecuencia, el número y la gravedad de las crisis aumenta con el tiempo cuando se descubre el patrón típico del EEG, uno o dos años después de la primera crisis que es cuando se observa el deterioro cognitivo y del comportamiento. Las descargas focales y generalizadas ocurren antes de este tiempo y continúa en la vigilia y durante el sueño REM después de la aparición de las puntas-ondas continuas durante el sueño. Se postula que la bisincronía secundaria persistente durante el sueño es responsable de anomalías neuropsiquiátricas. Las crisis son autolimitadas y desaparecen hasta la mitad de la segunda década (Khan & Al Baradie, 2012).



Figura 7. EEG de una niña de 10 años de edad que presenta crisis parciales y ausencias atípicas desde los 9 años, frecuentes y refractarias al uso combinado de valproato, lamotrigina y clobazam. Actualmente, presenta cuadro de agitación psicomotora, agresividad y reducción de la producción verbal. En somnolencia, descargas frecuentes de ondas agudas agrupadas de proyección en región centroparietotemporal izquierda.

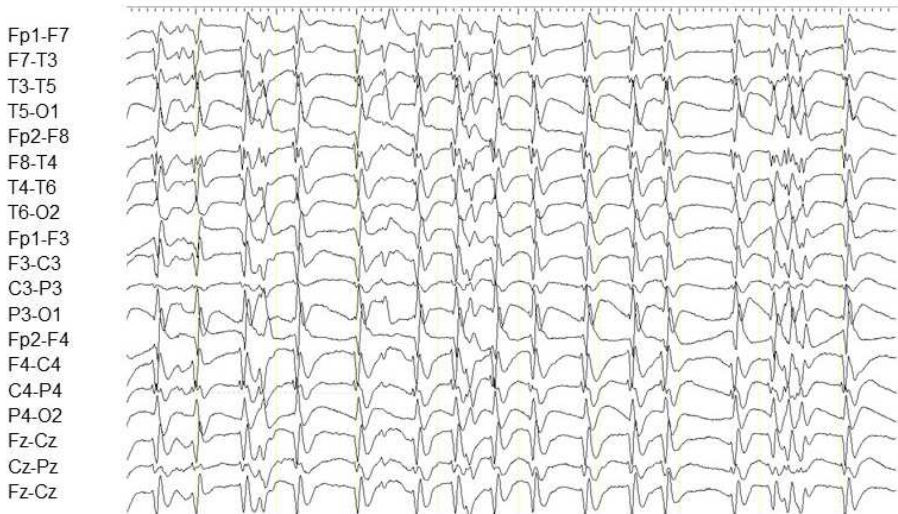


Figura 8. Niña, 10 años. Durante el sueño, descargas epileptiformes continuas, bisincrónicas, en amplias áreas de ambos hemisferios cerebrales, caracterizando patrón de punta-onda continua durante el sueño lento, en este caso un síndrome de Landau-Kleffner.

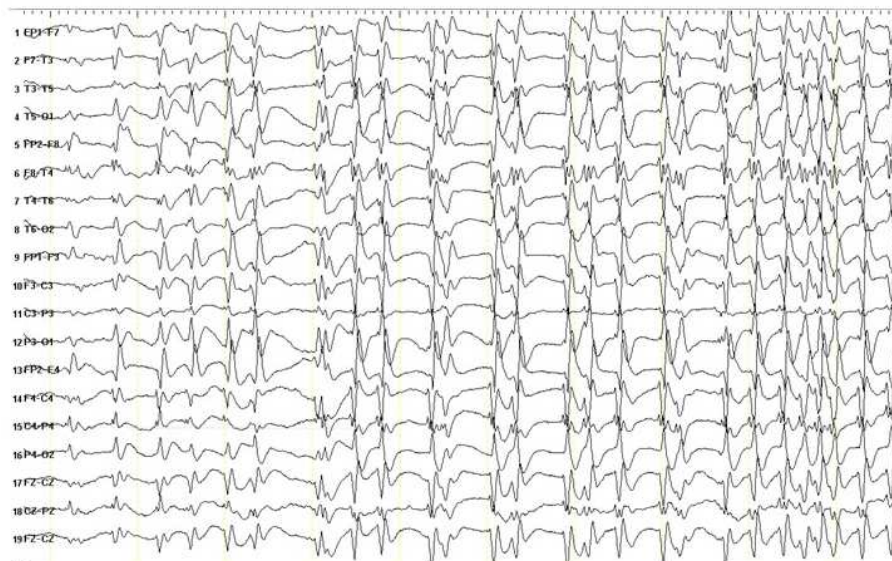


Figura 9. Niña, 10 años. El patrón es invariable durante el sueño lento.

Tratamiento

Las crisis pueden o no responder a los FAEs como las benzodiacepinas, valproato, etosuximida, carbamazepina y fenitoína. Algunos medicamentos pueden suprimir los paroxismos electrográficos como las benzodiacepinas, el ACTH, el sultiamo (5-30 mg/kg/día) (Fejerman y cols., 2012) y la acetazolamida, 10-20 mg/kg/día en dos dosis diarias (Fine y cols., 2015). En casos individuales, el tratamiento con clobazam, clonazepam y lorazepam asociado con otros FAEs parece tener un efecto duradero. La eficacia se ha informado en ciclos cortos (de tres a cuatro semanas) de dosis relativamente altas de diazepam (0,5 mg/kg/día) después de la administración en bolo de diazepam 1 mg/kg. Algunos FAEs (por ejemplo, carbamazepina) pueden mantener las descargas de punta-onda durante el sueño lento. En los casos con deterioro severo del lenguaje, podría tener indicación la transección subpial múltiple en la región de las descargas epileptiformes focales.

Pronóstico

Aunque las crisis pueden ser refractarias por meses o años, el pronóstico a largo plazo de la epilepsia es favorable y las crisis desaparecen en todos los casos. El pronóstico favorable de las crisis es independiente de la etiología y también se observa en casos de malformaciones corticales, como en la poli-microgiria multilobar, causa frecuente del síndrome. El patrón electrográfico también desaparece al mismo tiempo, pero puede haber persistencia de descargas focales. Hay mejora en la disfunción lingüística, del retraso intelectual y de los trastornos psiquiátricos, pero es variable e individualizada. La mayoría de los niños afectados nunca volverán a los niveles normales, particularmente en áreas verbales y atencionales.

Síndrome de Landau-Kleffner (Afasia Epiléptica Adquirida)

El síndrome de Landau-Kleffner es una forma de epilepsia en niños donde hay afasia adquirida, descargas multifocales y de punta-onda generalizadas. Crisis epilépticas y alteraciones psicomotoras y del comportamiento se producen en dos tercios de los pacientes. Hay agnosia auditiva verbal y reducción rápida del habla espontánea. Las crisis, generalmente son TCG o motoras focales, son raras y remiten antes de la edad de 15 años, así como las anomalías del EEG (ILAE, 1989).

La afasia epiléptica adquirida normalmente se desarrolla en niños previamente normales, los cuales pierden la capacidad de los lenguajes receptivo y expresivo de forma aguda o progresiva coincidiendo con la aparición de paroxismos en el EEG.

En la mayoría de los casos hay un período de desarrollo motor y de lenguaje normal antes de la aparición de los síntomas. Varios investigadores clasifican la afasia epiléptica adquirida como parte del síndrome de estado epiléptico eléctrico subclínico en los niños inducido por el sueño. Se discute si son las crisis y las descargas epileptiformes la causa de la disfunción del lenguaje en la afasia epiléptica adquirida o si la afasia y las alteraciones del EEG podrían tener una misma causa común. Algunos autores especulan que el aumento de la sinaptogénesis es el causante de los déficits neurológicos en la afasia adquirida y las descargas epileptiformes durante un período crítico de fortalecimiento sináptico o de la poda neuronal, las cuales refuerzan la sinaptogénesis. La afasia aparece entre cuatro y siete años de edad y tiene un ligero predominio en varones (1,7: 1). El inicio de los síntomas puede ocurrir en niños tan

pequeños como de 18 meses e incluso algunos más allá de 13 años. Son criterios de exclusión para el diagnóstico casos congénitos de patrón electrográfico típico y poco o ningún desarrollo del lenguaje. El pronóstico de los estudios a largo plazo de los pacientes con afasia epiléptica adquirida se ve limitado por la falta de uso de criterios diagnósticos homogéneos. La mitad de los pacientes tiene alguna fluctuación en la afasia que suele ocurrir durante varios meses. A veces la afasia puede empeorar hasta siete años después de la aparición de la enfermedad (Khan & Al Baradie, 2012).

Tratamiento

El tratamiento de la afasia epiléptica adquirida huye de las modalidades terapéuticas estándar y se han probado varias con diferentes grados de éxito. Entre ellas se encuentran los corticosteroides (como, hormona adrenocorticotrópica (ACTH)), la dieta cetogénica y las intervenciones quirúrgicas con transectos subpiales múltiples). Se han utilizado el bloqueador de canales de calcio nicardipina en el tratamiento de la afasia epiléptica adquirida después del informe inicial de beneficio en cuatro pacientes. La nicardipina se asoció con FAEs (carbamazepina y valproato) y corticosteroides (en tres de los cuatro casos). La interrupción de la nicardipina se asoció con deterioro agudo de la expresión verbal. La dosis de nicardipina fue de 1 mg/kg/día o 60 mg/día para pacientes mayores. En unos pocos casos, la gamma globulina intravenosa puede ser útil, sin embargo dosis repetidas pueden ser necesarias. Entre los FAEs deben preferirse los de amplio espectro. Fenobarbital, carbamazepina y fenitoína son ineficaces y pueden empeorar la situación, especialmente en pacientes con crisis de caída y ausencias atípicas.

Valproato, etosuximida y las benzodiacepinas son parcial o transitoriamente eficaces en algunos casos. Benzodiacepinas, como el clobazam y especialmente el midazolam, son eficaces cuando se administran por vía intravenosa. Aun así, esta conducta se considera poco práctica por ser de corta acción. Diazepam 0,5 mg/kg, por vía rectal al acostarse a veces puede ser eficaz. Este tratamiento se puede utilizar durante cuatro a seis semanas, alternando períodos con y sin el fármaco para evitar la taquifilaxia. El grupo de epilepsia infantil del Boston Children Hospital utiliza diazepam continuo a una dosis de 0,5 a 0,3 mg/kg por vía oral hasta por un año (Khan & Al Baradie, 2012). Varios estudios muestran que levetiracetam puede ser beneficioso cuando se utiliza como monoterapia en el estado epiléptico eléctrico subclínico y en la

epilepsia focal idiopática de la infancia. Para algunos el clobazam y el levetiracetam serían los FAEs más eficaces en el estado epiléptico eléctrico subclínico(von Stülpnagel y cols., 2010).

Referencias:

- (Baram y cols., 1996). Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics*. 1996; 97(3):375-9.
- (Berg y cols., 2010). Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, y cols. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010; 51(4):676-85.
- (Coppola y cols., 1995). Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia*. 1995; 36(10):1017-24.
- (Chellamuthi y cols., 2014). Chellamuthu P, Sharma S, Jain P, Kaushik JS, Seth A, Aneja S. High dose (4 mg/kg/day) versus usual dose (2 mg/kg/day) oral prednisolone for treatment of infantile spasms: an open-label, randomized controlled trial. *Epilepsy Res*. 2014; 108(8):1378-84.
- (Chiron y cols., 2000). Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, Dulac O, Pons G. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet*. 2000; 356(9242):1638-42.
- (Chiron y cols., 1991). Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol*. 1991; Suppl 2:S52-9
- (Darke y cols., 2010). Darke K, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Lux AL, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; trial steering committee on behalf of participating investigators. Developmental and epilepsy outcomes at age 4 years in the UKISS trial comparing hormonal treatments to vigabatrin for infantile spasms: a multi-centre randomised trial. *Arch Dis Child*. 2010;95(5):382-6.
- (Elterman y cols., 2010). Elterman RD, Shields WD, Bittman RM, Torri SA, Sagar SM, Collins SD. Vigabatrin for the treatment of infantile spasms: final report of a randomized trial. *J Child Neurol*. 2010;25(11):1340-7
- (Engel, 2001). 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.
- Fine AL, Wirrell EC, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Acetazolamide for electrical status epilepticus in slow-wave sleep. *Epilepsia*. 2015 Jul 31. doi: 10.1111/epi.13101. [Epub ahead of print]
- Gibbs, 1952)., Gibbs FA, Gibbs EL. Atlas of Electroencephalography, vol. II. Cambridge: Addison-Wesley Prss Inc., 1952: p.24-30.
- (Gospe S.,2013) Gospe S. Pyridoxine-dependent epilepsy and related conditions. In: Pearl PL. Inherited metabolic epilepsies. New York: Demos Medical, 2013: p.145-57.
- (Gubbs & Fejerman N, Caraballo R, Cersósimo R, Ferraro SM, Galicchio S, Amartino H. Sulthiame add-on therapy in children with focal epilepsies associated with encephalopathy related to electrical status epilepticus during slow sleep (ESES). *Epilepsia*. 2012; 53(7):1156-61.
- (Hrachovy, 1984) Hrachovy RA, Frost JD, Jr., Kellaway P. Hypsarrhythmia: variations on the theme. *Epilepsia* 1984; 25:317-25.
- (Hussain y cols., 2014). Hussain SA, Shinnar S, Kwong G, Lerner JT, Matsumoto JH, Wu JY, Shields WD, Sankar R. Treatment of infantile spasms with very high dose prednisolone before high dose adrenocorticotrophic hormone. *Epilepsia*. 2014;55(1):103-7.
- (ILAE, 1989). 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.
- (Jammoul y cols., 2009). Jammoul F, Wang Q, Nabbout R, Coriat C, Duboc A, Simonutti M, Dubus E, Craft CM, Ye W, Collins SD, Dulac O, Chiron C, Sahel JA, Picaud S. Taurine deficiency is a cause of vigabatrin-induced retinal phototoxicity. *Ann Neurol*. 2009;65(1):98-107.

- (Khan & Al Baradie, 2012). Khan S, Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy Res Treat.* 2012; Article ID 403592.
- (Kholin., 2014). Kholin AA. Malignant migrating partial seizures in infancy (Coppola-Dulac syndrome). In: Mukhin KY, Kholin AA, Mironov MB, Petrukhin AS, Holthausen H (eds.). *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children.* Montrouge: John Libbey, 2014: p.55-68.
- (Kholim & Mukhin, 2014). Kholin AA, Mukhin KY. Early (neonatal) myoclonic encephalopathy. In: Mukhin KY, Kholin AA, Mironov MB, Petrukhin AS, Holthausen H (eds.). *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children.* Montrouge: John Libbey, 2014: pp.7-18.
- (Krueger, 2013). Krueger D. Vigabatrin-associated visual field loss (VFL). What you need to know. A White Paper from Tuberous Sclerosis Alliance, 2013.
- (Lux y cols., 2005). Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, O'Callaghan FJ, Verity CM, Osborne JP; United Kingdom Infantile Spasms Study. The United Kingdom Infantile Spasms Study (**UKISS**) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial. *Lancet Neurol.* 2005;4(11):712-7.
- (Mukhim & Kholin, 2014). Mukhin KY, Kholin AA. West syndrome: treatment and prognosis. In: Mukhin KY, Kholin AA, Mironov MB, Petrukhin AS, Holthausen H (eds.). *Epileptic encephalopathies and related syndromes in children.* Montrouge: John Libbey, 2014: p.97-113
- (Riikonen, 2009). Riikonen R. West síndrome. In: Nikanorova M, Genton P, Sabers A (editors). *Long-term evolution of epileptic encephalopathies.* Montrouge: John Libbey, 2009; 13-28.
- (Riikonen y cols., 2015). Riikonen R1, Renner-Primec Z, Carmant L, Dorofeeva M, Hollody K, Szabo I, Krajnc BS, Wohlrab G, Sorri I. Does vigabatrin treatment for infantile spasms cause visual field defects? An international multicentre study. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):60-7.
- (Scheffer y cols., 2014). Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, y cols. The organization of the epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology. <http://www.ilae.org/visitors/centre/Documents/OrganizationEpilepsy.pdf> (Accesado em 9 Agosto de 2014).
- (Singer y cols., 1980). Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr.* 1980;96(3 Pt 1):485-9.
- (Sorel L & Dusaucy-Bauloye, 1958). Sorel L, Dusaucy-Bauloye A. A propos de 21 casos d'hypsarythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958; 58:130-41.
- von Stülpnagel C, Kluger G, Leiz S, Holthausen H. Levetiracetam as add-on therapy in different subgroups of "benign" idiopathic focal epilepsies in childhood. *Epilepsy Behav.* 2010;17(2):193-8.

Rendimiento escolar en niños con epilepsia.

Abreviaturas:

TA: Trastornos del aprendizaje.

Raúl R Cardona, MS, MHA¹

Lcda. Cynthia P Álvarez Méndez³

Br Estefania Cardona Alvarez²

1. Cirujano, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
2. Fellowship Neurocirugía, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
3. Psicología Cognitiva, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.



Cardonarr@gmail.com

INTRODUCCION

Los trastornos del aprendizaje (TA) se definen como trastornos que interfieren con el rendimiento escolar o las actividades de la vida diaria que requieren la lectura, la escritura o las habilidades matemáticas en los sujetos con un coeficiente intelectual normal (1) La prevalencia de TA en la población general se ha encontrado entre el 2-10% y los trastornos de lectura son el subtipo más frecuente. La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes con una tasa de prevalencia que varía desde 2,8 hasta 19,5 por 1.000 habitantes en la población (general y prevalece más especialmente entre los escolares.(2,3,4,5,6,7). Los niños con epilepsia corren un gran riesgo de dificultades académicas (8,9,10,11,12) y el subempleo como adultos (13-15) La epilepsia se considera idiopática o criptogénica en aproximadamente 66 % de los casos. Los TA son más comunes en personas con epilepsia que en la población general el 25% de los pacientes con epilepsia se dice que tiene TA. (1) Los trastornos del aprendizaje (TA) en niños con epilepsia se definen como trastornos que interfieren con el rendimiento académico o con las actividades diarias que requieren la lectura, la escritura o las habilidades matemáticas en los sujetos con un cociente intelectual normal (IQ)(16). Varios factores psicosociales, como la medicación puede estar asociados con TA en la epilepsia. TA puede

tener carácter permanente o dependiente del estado. TA permanente son causados por una lesión cerebral y / o una disfunción cerebral estable. Por el contrario, TA dependiente del estado epiléptico es potencial mente reversible y tratable; son causadas por factores relacionados con la epilepsia. Si se permite que persista durante un largo período, un TA dependiente del estado puede llegar a ser permanente. (16) Como consecuencia, el riesgo de deterioro cognitivo en los niños con epilepsia es alto. La etiología es multifactorial, siendo afectada por el tipo de síndrome epiléptico, seleccionándose la edad de inicio y el tratamiento antiepiléptico. TA puede tener carácter permanente o dependiente del estado (16). Esto se ilustra con el estudio de Sillanpää M sobre discapacidad de aprendizaje: ocurrencia y consecuencias a largo plazo en la epilepsia de inicio infantil.(17). Este estudio analizó la aparición de problemas de aprendizaje (TA) en pacientes adultos, con inicio infantil de la epilepsia y el impacto de TA sobre los resultados médicos y sociales. Todos los tipos TA se produjo en el 76% de los pacieres adultos estudiados; en 57% de los mentalmente normales ($CI > 85$), en el 67% de los mentalmente casi normal ($CI = 71-85$) y evidentemente, en todos los adultos con retraso mental ($CI < 71$). La mitad de los pacientes (51%) con TA tenía retraso mental. En el análisis multivariado, el retraso mental y TA posterior fueron predichos por la aparición de la parálisis cerebral (odds ratio [OR] = 3,83; intervalo de confianza del 95% [IC] = 1,77 a 8,28; $p = 0,0006$), inicio de la epilepsia antes de la edad de 6 años (OR = 3,63; IC del 95% = 1,57 a 8,42; $p = 0,0026$), y el pobre efecto temprano de la terapia con medicamentos (OR = 2.78 IC 95% = 1,43 a 5,39; $p = 0,0025$). Entre los sujetos mentalmente normales o casi normales, una etiología sintomática de la epilepsia fue el único predictor (OR = 7,72, 95% IC = 3,02 a 19,76). El grado de TA afectó significativamente los resultados médicos, sociales y educativos a largo plazo. Como la epilepsia sigue siendo estigmatizada, con discriminación y aun más con mucha superstición. Algunos niños con epilepsia pueden ser rechazados de sus clases debido a las convulsiones frecuentes y esto provoca incomodidad en algunos profesores por su presencia en clase. (18) Hay una falta de programas de información en el mundo en desarrollo sobre las convulsiones y la epilepsia activa. El rendimiento académico de los niños con epilepsia se ve obstaculizado por las barreras sociales (docentes, familiares, compañeros y cultura) además la enfermedad per se (daño neurológico, cognitivo, auditivo, verbal o físico), tratamiento (efectos secundarios de los medicamentos) y económico. Sin embargo, algunas de sus actitudes equivocadas pueden atribuirse a las supersticiones y podría mejorarse mediante acciones informativas y una mejor educación sobre la epilepsia. Las actitudes y conocimientos relacionados con la epilepsia de

los maestros son un componente importante de las experiencias educativas de los niños con epilepsia.(18) En este capítulo revisaremos todos estos aspectos que afectan el rendimiento escolar de los niños con epilepsia.

CONOCIMIENTO Y CONDUCTA DE LOS MAESTROS, PROFESORES, DOCENTES ACERCA DE LA EPILEPSIA

En el estudio publicado por Nodour D y colaboradores (19) con el objeto de evaluar el conocimiento de los maestros, la conciencia y las actitudes actuales acerca de la epilepsia con el fin de obtener datos de referencia para el desarrollo de un programa de educación para la salud escolar en la epilepsia. El estudio se efectuó en Dakar (Senegal). La metodología usada fue a través del envío de cuestionarios autoadministrado anónimos, a 400 maestros de escuelas primarias; los datos fueron asignados al azar, estratificado, y elegidos para producir una muestra estadísticamente representativa de la población docente de Dakar. Los cuestionarios contenían 22 artículos relacionados con el conocimiento de la epilepsia, la actitud de los profesores hacia la epilepsia, y su capacidad para proporcionar los primeros auxilios en caso de convulsiones. Un total de 373 profesores 93 % completaron los cuestionarios. Para 69 %, la epilepsia surge en el cerebro, para 28.7 % es una aflicción subnatural. La epilepsia se considera que es contagiosa para 24 % y podría ser curada el 73 %. Aunque 66 % puede ayudar a un alumno durante una convulsión epiléptica, 53 % mencionó medidas perjudiciales. Ochenta y cuatro por ciento se dio cuenta de que un niño epiléptico podría ir a un salón de clases normal, mientras 62.5 % preferiría una escuela especial. Ochenta y cuatro por ciento dijo que su conocimiento sobre la epilepsia no era suficiente y la mayoría 99% desea tener capacitación sobre la epilepsia. Para 25.7 %, una mejor colaboración entre los padres, médicos y profesores sería útiles para lograr una mejor gestión de los niños epilépticos. Este estudio demostró conocimiento alentador de los maestros sobre la epilepsia. Sin embargo, algunas de sus actitudes equivocadas pueden atribuirse a las supersticiones y podría mejorarse mediante acciones informativas y una mejor formación sobre la epilepsia.

Fernández y colaboradores que en 1990 (20) reportaron una encuesta enviada a 4.099 docentes de Cantabria, valoraron sus conocimientos y actitudes sobre el niño epiléptico. Después de los análisis de las 1283 encuestas que fueron devueltas (31,3%), 28% de los profesores reportaron haber tenido un alumno epiléptico, el 89% nunca había recibido información especializada acerca de

la epilepsia, cuya etiología era desconocida en un 30%. El 25 % piensa que son necesarias escuelas especiales para estos niños, además de ayuda complementaria para la escolaridad de estos alumnos y el 23% piensan que el niño epiléptico es menos inteligente que sus compañeros. Otro estudio publicado en el 2006 por Kaleyias y col, (21) cuyo propósito fue investigar el conocimiento de los profesores de escuelas primarias y secundarias y las actitudes hacia la epilepsia y el niño epiléptico. Un cuestionario de 14 preguntas se administró a 300 profesores en tres importantes ciudades griegas. El foco de interés fue el conocimiento básico de los maestros de la epilepsia, su percepción de las consecuencias de la epilepsia en el potencial y comportamiento académico del estudiante, su tendencia a aceptar o rechazar el niño epiléptico, y su capacidad para ayudar a un niño con convulsiones. La mayoría de los docentes tienen una opinión correcta sobre la naturaleza de la epilepsia en este estudio y su pronóstico a corto plazo (control por la medicación), pero son muy pesimistas sobre su pronóstico a largo plazo (curación). Ellos creen que, algunos niños epilépticos pueden tener problemas mentales en el aprendizaje o de conducta, la mayoría por lo tanto no son capaces de alcanzar logros académicos. La actitud de la mayoría de los profesores es muy positiva hacia el niño epiléptico y casi todos creen que estos niños deben continuar sus estudios en la escuela regular. Un hallazgo preocupante es la incapacidad de la mayoría de los maestros para ayudar a un niño con convulsiones. El conocimiento personal de un estudiante epiléptico fue un factor significativo en la determinación de muchas de las respuestas de los maestros. Una mejor educación de los docentes en relación con la epilepsia y las habilidades prácticas que participan en primeros auxilios son medidas necesarias para los maestros en este estudio.

Bishop M y Boag EM, reportaron un estudio (22), basado en encuestas de las actitudes y conocimientos relacionados con la epilepsia de profesores de primaria y secundaria en los Estados Unidos, de una muestra nacional aleatoria de 512. El cuestionario incluyó la Escala de Actitudes hacia las Personas con Epilepsia (ATPE), una escala de calificación sumada que mide tanto las actitudes hacia las personas con epilepsia y el conocimiento sobre la epilepsia, así como una encuesta demográfica y la experiencia docente y varios actitud y el conocimiento material adicional desarrollado por los investigadores. Los resultados sugieren que a pesar de las actitudes de los profesores sobre la epilepsia fueron en general positivas, hubo déficits significativos en términos de conocimientos generales sobre la epilepsia, su impacto en el ámbito educativo,

y el adecuado manejo de la epilepsia y convulsiones en el aula. Las áreas críticas en las que se concentraron, la educación de recuperación y los esfuerzos de difusión que se identificaron.

Para evaluar el impacto de la epilepsia en la educación infantil en Sierra Leona (SL), Ali DB y col.(23) reportaron un estudio descriptivo transversal para examinar los efectos de la asistencia a la escuela, la participación en actividades físicas y la aceptación social entre los compañeros de clase. También se evaluó el conocimiento, las creencias y las actitudes con respecto a la epilepsia de ambos cuidadores y maestros de los niños. Los datos fueron recolectados en diferentes clínicas de la epilepsia y las escuelas en Freetown, SL. Un total de 50 pacientes fueron entrevistados y los cuestionarios administrados a sus cuidadores y maestros, haciendo un total de 150 encuestados. Cincuenta y uno por ciento de los niños estaban ausentes de la escuela por más de 5 días por mes. El noventa por ciento no participó en los deportes y juegos, siendo la razón más común el temor de que se produzcan convulsiones. Treinta y seis por ciento afirmó tener actitudes negativas de sus compañeros de clase. En cuanto a los cuidadores, el 48% cree que la epilepsia era una enfermedad médica, mientras que el 34% consideró que era una manifestación demoníaca. Cuarenta y ocho por ciento eran aprensivos sobre el envío de sus hijos a la escuela, con el 83% de estos cuidadores indicando miedo a las convulsiones y lesiones potenciales. Sólo el 8% de los cuidadores no impidió a sus hijos en participar en cualquier actividad física en la escuela. En cuanto a los profesores, el 16% cree que la epilepsia era una manifestación demoníaca, y el 10% pensaba que era contagiosa. El catorce por ciento no creía que los niños con epilepsia deben ir a la escuela, y el 80% evitan que los niños con epilepsia participen en juegos y deportes. Cuando nos enfrentamos a un niño que tiene una convulsión, el 48% se mantendría al niño hacia abajo, el 12% sería colocar un objeto duro en la boca del niño, y el 12% evitaría cualquier contacto físico. En total, 20% de los niños dejó de asistir a la escuela de manera permanente; la ocurrencia diaria de convulsiones ($p < 0,05$), la actitud negativa de los compañeros de clase ($p < 0,001$) y que un cuidador analfabeta ($p < 0,02$), todos mostraron una asociación significativa con la paralización definitiva de la escolarización. El estudio demuestra impactos negativos significativos de la epilepsia en la educación infantil. Cabe destacar que los motivos de la exclusión permanente de la escuela parecen ser tanto en relación con las actitudes en cuanto a los aspectos médicos de la enfermedad en sí. Así, los datos ponen de relieve la necesidad de programas educativos para abordar los conceptos erróneos ampliamente prevalentes entre ambos cuidadores y maestros.

Millogo A y Siranyan AS, realizaron un estudio (24) para evaluar el conocimiento y la actitud de 260 profesores hacia la epilepsia. Respondieron un cuestionario semi-estructurado con el fin de cuantificar su conocimiento y actitud hacia la epilepsia en Bobo-Dioulasso, (Bukina Faso) en Africa. Los maestros fueron escogidos al azar. Casi todos los profesores habían oído acerca de la epilepsia, el 43,2% de ellos relacionaron la epilepsia a una perturbación del sistema nervioso central. Algunos maestros todavía pensaban que la epilepsia era contagiosa o hereditaria, y el 15,4% se opusieron a tener niños epilépticos en sus clases. El conocimiento de las características clínicas y los primeros auxilios para una persona durante una convulsión no fue satisfactorio, y el 56,5% de los profesores que creían que la epilepsia podría ser curada, pensaba que esta enfermedad debe ser tratada por ambas medicinas modernas y tradicionales. La mayoría de los profesores estaban interesados en la formación y la participación de las manifestaciones clínicas, la etiología de la epilepsia y los procedimientos de primeros auxilios. Mielke J y col.(25) reportaron en su estudio sobre los conocimientos y actitudes de los maestros hacia la epilepsia en Zimbabwe. En la metodología de la investigación, los maestros en Epworth fueron invitados a los talleres de sensibilización sobre la epilepsia. Un cuestionario sobre el conocimiento y la actitud de la epilepsia se distribuyó a todos los participantes. Los resultados 165 profesores (Hombre: Mujer 1: 1,9) respondieron. De los encuestados el 89% había oído o leído acerca de la epilepsia, mientras que el 70,6% se había observado un ataque epiléptico. La epilepsia se considera hereditaria en un 34,6%, mientras que el 12,6% pensaba que era una forma de locura. Sólo 0.6% pensaba que los malos espíritus eran una de las causa, un 22,6% cree que la epilepsia era contagiosa, el 82% permitiría que su hijo juegue con un niño epiléptico, el 76% se casaría con un epiléptico mientras que el 55,7% emplearía un epiléptico. La mayoría acomodaría y enseñaría a un niño epiléptico en clase. Las conclusión del estudio, se relaciona con las actitudes positivas de los maestros hacia la epilepsia se pueden atribuirse a su mayor nivel de educación e implicaría que con el aumento de los niveles de la educación formal en la población africana en general, una actitud más tolerante hacia la epilepsia se puede esperar.

**BAJO RENDIMIENTO ACADEMICO EN NIÑOS
EPILECTICOS: FACTORES PSICOSOCIALES,
FAMILARES, DEMOGRAFICOS, TIPOS DE
CONVULSIONES Y MEDICACION.**

Los niños con epilepsia corren un gran riesgo de dificultades académicas y el subempleo como adultos. (8,9,10,11,12,13,14,15)

Los resultados sociales a largo plazo, de los niños con epilepsia demuestran que, se convierten en adultos con problemas sociales considerables, entre ellos, disminuye el empleo, el matrimonio, las relaciones sociales, y los arreglos de vida independiente (16,17,26). Estos problemas se observaron en estudios longitudinales y transversales basados en la población de muchos países (15,16,17,24,26). Trastorno de aprendizaje y retraso mental son los predictores más consistentes de mala evolución social. Variables de epilepsia, incluso la remisión, parecen tener poco efecto. La influencia de la epilepsia en los resultados sociales es mayor que lo que se encuentra en otros grupos de control de enfermedades crónicas de la infancia. A continuación ilustramos con algunos estudios.

En el capítulo de epilepsia pediátrica (27) se describe un modelo para explicar cómo los factores de riesgo podrían contribuir a diversos problemas académicos. En ese modelo, el funcionamiento neuropsicológico parece desempeñar un papel integral, posiblemente los efectos de la mediación y las alteraciones estructurales y electrofisiológicas (10-14). Fastenau PS y col.(28). en su publicación “Predictores neuropsicológicos de bajo rendimiento académico en epilepsia pediátrica: moderación de roles de demografía, convulsiones, y variables psicosociales”.

El objetivo este estudio cruzado-validado para el modelo de medición neuropsicológica para la epilepsia infantil, examinó la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y el rendimiento académico, se prueba el grado en que la variable demográfica, convulsiones, y las variables psicosociales moderan esta relación. Los niños con epilepsia crónica (N = 173; de 8 a 15 años; 49% del sexo femenino; 91% blancos / no hispanos; 79% de un tipo una convulsión; 79% toman un medicamento; 69% con convulsiones activas) completaron una batería completa neuropsicológica. Se excluyeron los niños con diagnóstico de retraso mental. En los resultados, los modelos de ecuaciones estructurales, identificaron un modelo de medición de tres factores de la función neuropsicológica: Verbal / Memoria / Ejecutivo (VME), Naming rápido

/ Memoria de Trabajo (RN / WM) y psicomotor (PM). VME y RN / WM estaban fuertemente relacionadas con la lectura, matemáticas y escritura; PM predijo únicamente por escrito. El entorno familiar moderó el impacto de los déficits neuropsicológicos en la escritura ($p \leq 0,01$) y posiblemente, para la lectura ($p = 0,05$); los déficits neuropsicológicos tuvieron un menor impacto en el rendimiento de los niños en hogares de apoyo / organizados en comparación con los niños en hogares no solidarios / desorganizados. Las conclusiones, estos hallazgos dan soporte parcial para el modelo teórico que muestra los efectos directos de la función neuropsicológica en los logros y el papel moderador de los factores familiares. Este estudio sugiere que un subgrupo de niños con epilepsia (aquellos que tienen no sólo los déficits neuropsicológicos, sino también a los ambientes del hogar desorganizado / no solidario) están particularmente en riesgo de resultados académicos adversos (29). Los estudios realizados hasta la fecha no han sido consistentes en la identificación de las variables de convulsiones (por ejemplo, el tipo de convulsión, la edad de inicio, severidad de las crisis) que pueda influir en la relación entre el funcionamiento neuropsicológico (30,31,32,33,34) y el rendimiento académico en niños con epilepsia. Wirrell y col. reporto (35) en su artículo “Resultados psicosociales a largo plazo en la epilepsia típica ausencia. A veces, un lobo con piel de oveja.” El objetivo del estudio fue para determinar si los adultos jóvenes en los que la epilepsia ausencia típica se ha diagnosticado en la infancia tienen mayores dificultades psicosociales que aquellos con una enfermedad crónica no neurológico y decidir cuáles son los factores relacionados con convulsiones predice un mal resultado psicosocial. Se llevo acabo en el único hospital pediátrico de atención terciaria en la provincia de Nueva Escocia. Los pacientes: todos los niños en los que se le diagnosticó epilepsia de ausencia típica o la artritis reumatoide juvenil (ARJ) entre el 31 de diciembre de 1985 y el 1 enero de 1997, que fueron mayores de 18 años o más en el seguimiento de marzo de 1994 hasta abril de 1995. Los pacientes con ausencia típica fueron identificados a partir de registros electroencefalográficos centralizados para Nueva Escocia, y aquellos con ARJ fueron identificados a partir de diagnósticos de alta de un hospital de los únicos niños en Nueva Escocia. Los pacientes participaron en una entrevista estructurada que evaluó la función psicosocial. Los resultados, cincuenta y seis (86%) de los 65 pacientes con epilepsia de ausencia y 61 (80%) de los 76 pacientes con ARJ participaron en la entrevista. La edad media de los pacientes en la entrevista fue de 23 años. Remisión terminal se produjo en 32 (57%) de los pacientes con epilepsia de ausencia típicas pero sólo en 17 (28%) de los pacientes con artritis reumatoide juvenil. El análisis factorial identificó 5 categorías de resultados: académico-personal,

del comportamiento, de empleo-financiera, de relaciones familiares y de relaciones socio-personales. Los pacientes con epilepsia típica ausencia tuvieron mayores dificultades en el ámbito académico-personal y en las categorías de comportamiento ($P < 0,001$) que aquellos con artritis reumatoide juvenil. Las personas con convulsiones en curso tuvieron el resultado menos favorable. La mayoría de los factores relacionados con convulsiones mostraron correlación mínima con el funcionamiento psicosocial. La conclusión del estudio: los adultos jóvenes con antecedentes de epilepsia de ausencia típica, sobre todo los que no tienen control de sus ataques, a menudo tienen pobres resultados psicosociales, considerablemente peores que aquellos con artritis reumatoide juvenil. Es un claro

ejemplo que demuestra que en las enfermedades crónicas el bajo rendimiento académico afecta mas a la epilepsia de ausencia que a la artritis reumatoide juvenil.(35) Wakamoto H y col. en su estudio (36) pronósticos médicos, educativos y sociales a largo plazo de la epilepsia de inicio infantil: un estudio basado en la población en un distrito rural de Japón. Examinaron los resultados a largo plazo, médicos, educativos y sociales en individuos con antecedentes de epilepsia de 20 años de evolución, que inicio en la infancia o más tarde en un área definida de Japón. Por otra parte, también fueron encuestados los que reconocían haber tenido epilepsia, así como los padres de los pacientes preocupados sobre el pronóstico de la epilepsia. Después de un período de seguimiento medio de 18,9 años, 148 pacientes supervivientes de edades 20 a 38 años (media, 26. 0 años) y siete pacientes muertos. La tasa de seguimiento fue de 92,8%. En el grupo general, los porcentajes de los que habían tenido cada uno fueron los siguientes: (a) 5 años de remisión, el 62,8%; (B) una recaída de las crisis, el 17,4%; (C) complicaciones psiquiátricas, 2,7%; (D) mortalidad, 4,5%; (E) asistencia a las clases regulares de una escuela ordinaria durante el periodo obligatorio de educación, el 71,6%; (F) entraron a la escuela secundaria, el 65,5%; (G) se emplearon, el 67,4%; (H) se casaron, 23,0%; y (i) la adquisición de una licencia de conducir, el 54,7%. Las variables educativas y sociales de la población de control fueron como sigue: (e) 99,1, (f) 97,0, (g) 96,6, (h) 51,9, y (i) 94,8%. En los 99 pacientes con inteligencia normal, los resultados fueron los siguientes: (a) 75,8, (b) 10,7, (c) 0, (d) 0,6, (e) 100, (f) 96,0, (g) 95,2, (h) 33,3, y (i) 77,8%, en contraste con las variables correspondientes de los 49 pacientes con retraso mental, es decir, (a) 36,7, (b) 44,4, (c) 8,2, (d) 12,2, (e) 14,3, (f) 6,1, (g) 20,4, (h) 2,0, y (i) 4,1%, respectivamente. Los mejores predictores de la remisión de las crisis incluyen una respuesta temprana a la terapia, una baja frecuencia de las convulsiones o la ausencia de estado epiléptico antes de la terapia, y el desarrollo mental normal.

En cuanto a la conciencia actual de la epilepsia y su pronóstico, casi el 40% de los pacientes no sabía el verdadero nombre de su enfermedad, y la misma proporción de los padres todavía estaban preocupados por el pronóstico incluso si sus hijos se habían tomado la medicación. Estos datos muestran que la mayoría de los pacientes con epilepsia de inicio infantil tienen un pronóstico médico favorable a largo plazo en términos de remisión de las crisis y las complicaciones psiquiátricas, mientras que tienen una mayor tasa de mortalidad y menores niveles de formación académica, así como el empleo y el estado civil en comparación con la población general. Sin embargo, a excepción de la baja tasa de matrimonio para el grupo de edad más joven y la baja tasa de adquirir una licencia de conducir, los pacientes con inteligencia normal parecen tener un pronóstico más favorable a largo plazo en términos de aspectos educativos y sociales. En Japón, las personas con epilepsia no pueden solicitar un permiso de conducir a causa de la ley.

Comparando el tipo de convulsión en los niños con crisis generalizadas y crisis parciales el rendimiento académico es mas bajo en aquellos con crisis generalizadas como se ilustra en los siguientes estudios: el estudio publicado por Seidenberg M,(37) “El rendimiento académico de los niños con epilepsia”. Los puntajes de logro académico de 122 niños con epilepsia fueron examinados en relación con las variables demográficas y clínicas de convulsiones. Como grupo, estos niños estaban haciendo menos progreso académico de lo esperado para su edad y nivel de IQ. Deficiencias académicas fueron mayores en aritmética, seguido de la ortografía, la lectura, la comprensión y el reconocimiento de palabras. Los resultados del análisis de regresión múltiple indican un significado predictivo combinado modesta de las variables demográficas y clínicas de convulsión para el desempeño académico. Además, la magnitud de estas relaciones varia por área académica. Entre las variables individuales se examinaron las correlaciones más fuertes de rendimiento académico fueron: la edad del niño, la edad de inicio de la crisis, la vida útil, frecuencia total de convulsiones, y la presencia de múltiples convulsiones (ausencia y tónico-clónicas). Estos resultados (37) se relacionan con el desarrollo de una comprensión de los factores que subyacen a la vulnerabilidad académica en niños con epilepsia Sogawa Y y col. (38) publico los resultados cognitivos en los niños que se presentan con una primera crisis no provocada. Con el propósito de determinar a largo plazo los resultados cognitivos y educativos en los niños prospectivamente identificados en el momento de una primera crisis no provocada. Niños con una primera convulsión no provocada

que estaba matriculados y con seguimiento de una media de 15 años. La función cognitiva y resultados educativos se determinaron 10 o más años después de la primera crisis a través de pruebas estandarizadas neuropsicológicas, registros escolares y entrevistas estructuradas. Los niños con etiología sintomática fueron excluidos del análisis. Cuando estaban disponibles, los hermanos de los sujetos del estudio fueron reclutados como controles normales. Resultado educativo de primaria se definió como la inscripción en los servicios de educación especial o la repetición de grado. Los resultados: Veinte y ocho por ciento de (43 de 153) de los niños con una sola convulsión y el 40% (42 de 105) de los niños con epilepsia recibieron servicios de educación especial o repitieron un grado ($p = 0,05$). Hubo una tendencia estadísticamente significativa en la que los niños con más convulsiones tienden a requerir educación especial o repetir un grado con mayor frecuencia (28% en el grupo con una convulsione vs. 34% en el grupo de 2-9 convulsión vs. 64% en el grupo ≥ 10 convulsión; $p = 0,004$). De 163 sujetos que completaron las pruebas neuropsicológicas, los niños con convulsiones individuales tienden a puntuar más alto que los niños con epilepsia en Range Achievement Test-3 ancha (WRAT) lectura ($p = 0,08$), Test de Inteligencia No Verbal-II (TONI-II) ($p = 0,02$), y la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños (WISC) / Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) ($p = 0,07$). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre los niños con una sola convulsión y los controles de los hermanos. Las conclusiones de este estudio, los resultados sugieren que los niños con una sola convulsión representan un grupo que es claramente diferente de los niños con epilepsia y son más similares a los controles sanos. Por el contrario, incluso los niños con epilepsia tienen resultados educativos significativamente peores. Dunn DW y col.(39) reporto los problemas académicos en los niños con convulsiones: relaciones con el funcionamiento neuropsicológico y las variables de la familia durante los 3 años después de la aparición. Los niños con epilepsia crónica tienen un riesgo significativamente mayor de bajo rendimiento escolar en comparación con los controles sanos. El grupo investigador estudio prospectivamente a los niños de crisis iniciales para evaluar la relación en el cambio del funcionamiento neuropsicológico y el cambio en el rendimiento académico y para explorar el riesgo y los efectos moderadores de protección demográfica, convulsiones, y las variables familiares. Como parte de un estudio más amplio, los datos neuropsicológicos y académicas se recogieron tanto en la línea de base y 36 meses para los 219 niños de 6 a 14 años de edad con convulsiones. Análisis factoriales previos de los resultados de una batería de pruebas neuropsicológicas bien estandarizados dejo cuatro factores: lenguaje, velocidad de procesamiento, atención / ejecutivos /

construcción, y la memoria verbal / aprendizaje. El rendimiento académico se midió con la batería de pruebas del Logro Woodcock-Johnson revisado. Los coeficientes de correlación y los modelos lineales mixtos se utilizaron para el análisis. Los resultados, demostraron que puntajes de lectura y matemáticas de los niños con convulsiones y hermanos no difieren al inicio del estudio, pero los niños con convulsiones tenían puntuaciones más bajas que los hermanos a los 36 meses. Puntajes de escritura fueron significativamente menores para los niños afectados que los hermanos en ambas ocasiones. Entre los niños con convulsiones, hubo correlaciones positivas entre el funcionamiento neuropsicológico y el logro académico al inicio del estudio y 36 meses. Los cambios en el lenguaje y en la memoria verbal / aprendizaje se correlacionaron positivamente con el cambio en el rendimiento de lectura ($r = 0,25$ y $r = 0,17$, respectivamente). La edad de inicio moderó la asociación entre el cambio del funcionamiento neuropsicológico y el cambio en la lectura y el logro de escritura ($P \leq 0,006$), con relaciones más fuertes entre los niños más pequeños ($\beta = 0,25$ a $0,44$). La asociación entre el cambio en el lenguaje y el cambio en el rendimiento de escritura fue moderado por la ansiedad del cuidador ($p = 0,04$; más fuerte para los padres más ansiosos, $\beta = 0,40$), y la asociación entre el cambio en la velocidad de procesamiento y el cambio en el rendimiento en matemáticas fue moderado por la etiología ($P = 0,02$; más fuerte para sintomática / criptogénica vs idiopática, $\beta = 0,29$). Género y otras variables familiares no tuvieron efectos significativos. Llegaron a la conclusión que los cambios en la función neuropsicológica se asociaron con cambios en el rendimiento académico después de la aparición de convulsiones, siendo el mayor factor de riesgo el inicio temprano de las convulsiones en los niños, la baja educación de los cuidadores, los altos niveles de ansiedad de los padres, y la etiología sintomática / criptogénica. El rendimiento académico debe vigilarse estrechamente en niños con crisis de inicio temprano.

Aldenkamp AP y col. en su revisión y propuesta sobre bajo rendimiento escolar en niños con epilepsia: un modelo para predecir los efectos de la epilepsia en el logro educativo (40). Evaluaron el impacto en el rendimiento escolar en cuatro características de la epilepsia individualmente y combinados: Síndrome epiléptico (tipo de epilepsia), el tipo de crisis, la frecuencia de descargas electroencefalográficas (EEG) epileptiformes y el efecto del tratamiento antiepiléptico. Al mismo tiempo se evaluó, el efecto sobre la función cognitiva y la relación entre el bajo rendimiento educativo y el deterioro cognitivo, centrándose en la memoria, atención, velocidad de procesamiento de la información,

y el nivel de inteligencia. Este fue un estudio controlado, de grupos paralelos, clínico abierto, no aleatorio. Los pacientes elegibles fueron seleccionados cuando fueron referidos al centro para la evaluación de la relación entre la epilepsia y discapacidad de aprendizaje en los años del 1997 al 2001. Por otra parte, los niños sin déficit neurológico y sin demora educativa fueron evaluados con las mismas pruebas que los niños con epilepsia. Este último grupo se utilizó en este estudio como grupo de control. Ciento setenta y seis niños con epilepsia y 113 controles fueron incluidos. La distribución y la edad de género fueron comparables en los dos grupos. Todos los niños estaban en la educación primaria regular. Los niños fueron evaluados con una batería de pruebas que consiste en pruebas de logro educativo, pruebas cognitivas y pruebas de tiempo de reacción, y las pruebas de memoria e inteligencia. El análisis multivariado de varianza para las pruebas de logro educativo mostró un efecto estadísticamente significativo para el tipo de epilepsia ($F = 4,386$; $p = 0,04$), causada por las puntuaciones estadísticamente más bajas para los pacientes con epilepsia localizada y epilepsia generalizada sintomática. Para las pruebas de tiempo de reacción, fueron estadísticamente significativo para los trazos de EEG epileptiforme ($F = 3,165$; $P = 0,01$) y tratamiento ($F = 4,472$; $P = 0,001$) fue encontrado en ambos ensayos de vigilancia, causada por los pacientes con descargas EEG epileptiformes frecuentes y politerapia. La interacción de las dos vías mostró una interacción con el tipo de epilepsia, con mayor número de pacientes con epilepsia generalizada sintomática, con descargas EEG epileptiformes frecuente y politerapia. Para la memoria, ninguno de los análisis mostró efectos estadísticamente significativos. Para la inteligencia solamente para el tipo de epilepsia, se encontró un efecto estadísticamente significativo ($F = 10,174$, $p = <0,001$). La conclusión del estudio, propone un modelo con el tipo de epilepsia (síndrome epiléptico) como el factor dominante que explica el bajo rendimiento educativo de los niños con epilepsia. El bajo rendimiento escolar es más importante para las epilepsias generalizadas y localizadas sintomáticas, lo que sugiere un impacto dominante de la etiología subyacente (disfunción cerebral o daño). Estas epilepsias se caracterizan especialmente por una inteligencia inferior; por lo tanto, esto podría ser el factor cognitivo primario que media entre el tipo de epilepsia y bajo rendimiento escolar. De los otros factores, de tratamiento (el uso de politerapia) y EEG epileptiforme con descargas frecuentes están asociadas con la vigilancia deteriorada, lo que podría tener una influencia adicional en el logro educativo. Estos factores, sin embargo, no son independientes del tipo de epilepsia. El mismo autor en una revisión (41) sobre el efecto de las convulsiones y las descargas epileptiformes en la función cognitiva, resume que se han observado varias

relaciones entre el deterioro cognitivo y la epilepsia relacionada a factores con el tratamiento. Uno de estos factores esta relacionado con el tratamiento de los efectos secundarios cognitivos centrales de los fármacos antiepilépticos (FAE). El segundo y tercer factores son factores relacionados con la enfermedad, es decir, el efecto de las crisis y de las descargas epileptiformes subyacentes en el cerebro y la localización del foco epiléptico en áreas específicas del cerebro. Aunque la mayoría de los problemas cognitivos tienen origen multifactorial y a menudo varios factores combinados son responsables del "maquillaje" de un problema cognitivo, se ha tratado de aislar un factor: el efecto de las crisis y las descargas EEG epileptiforme en la función cognitiva. Varios estudios muestran el impacto de la actividad ictal, pero se requiere una atención especial a los efectos posictales e interictales de epilepsia en las funciones cognitivas. Esto puede explicar los deterioros cognitivos sustanciales en los niños con descargas EEG epileptiformes subclínicas o con convulsiones sutiles poco frecuentes. Se ejemplifica con el siguiente estudio (42)(Acta Neurol Scand. 1996 Apr; 93 (4): 253-9.) sobre el efecto de la epilepsia, convulsiones y descargas EEG epileptiforme en la función cognitiva. Los pacientes con un diagnóstico establecido de epilepsia se incluyeron en tres grupos sobre la base de la ausencia (Grupo 2) o presencia (Grupo 3) de las descargas EEG epileptiformes o convulsiones sutiles (Grupo 4) durante el procedimiento de evaluación cognitiva. Se formó un grupo control separado de la misma edad no epiléptica (Grupo 1). Veinte y cinco pacientes fueron incluidos en cada uno de los cuatro grupos. Por lo tanto, se investigaron un total de 100 pacientes. Los pacientes fueron evaluados en forma continua video-vigilancia EEG de 21 canales y combinada con pruebas cognitivas. Los resultados muestran un rendimiento consistentemente más bajos en las pruebas cognitivas para el Grupo 4, el grupo con convulsiones sutiles. La diferencia con el grupo de control fue significativa para los subtests de inteligencia y por la compleja prueba de procesamiento de la información ($p < 0,05$). No se encontró deterioro cognitivo transitorio. Los resultados se discuten a la luz de los posibles factores que pueden ser responsables de la prueba de las puntuaciones más bajas en los pacientes del grupo 4: tanto los efectos ictales de las propias convulsiones, efectos postictales y los efectos de las descargas EEG epileptiforme pueden haber tenido un impacto en el rendimiento cognitivo.

Camfield J y col. (43) en su publicación sobre "Factores biológicos como predictores de resultado social de la epilepsia en niños intelectualmente normales: un estudio basado en la población." Reporto resultado social para todos los niños normalmente inteligentes en su provincia con el inicio de la epilepsia

entre 1977 y 1985 (con exclusión de las crisis de ausencia y motoras "menores"). Después de un seguimiento promedio de 7 1/2 años, los 337 pacientes fueron de 7 a 28 años de edad. Las medidas de los resultados dependían de la edad. De aquellos con la edad suficiente para estar en riesgo, el porcentaje con cada resultado desfavorable fue la siguiente: el fracaso escolar del 34%, el uso de recursos educativos especiales 34%, consultas de salud mental 22%, medicación psicotrópica 5%, el desempleo del 20%, el aislamiento social 27 %, el embarazo involuntario 12%, y la condena penal del 2%. En el aislamiento social 27%, el embarazo involuntario 12%, y la condena penal del 2%. En un modelo multivariado de corregir por número de posibles resultados desfavorables (basadas en la edad al final del seguimiento), muchas variables relacionadas con la epilepsia, control de las crisis y los hallazgos electroencefalográficos no se asociaron con el resultado social. Sólo dos variables se asociaron con al menos un resultado desfavorable - trastorno de aprendizaje ($p < 0,001$) y más de 21 ataques antes de que se inició el tratamiento ($p < 0,03$). La única variable sin resultado desfavorable fueron las convulsiones parciales simples ($p < 0,003$). La sensibilidad y la especificidad de este modelo fueron 54% y 68%, respectivamente, lo que indica que el resultado social de estos niños a menudo no se relacionó con factores biológicos que reflejan los detalles médicos y curso clínico de su trastorno (43).

Mandelbaum DE1 y Burack GD reportaron (44) "El efecto del tipo de crisis y la medicación sobre el funcionamiento cognitivo y conductual en niños con epilepsia idiopática". Se investigaron los perfiles cognitivos y de comportamiento de 43 niños, de edades comprendidas entre 4 y 16 años, de nuevo inicio, con convulsiones idiopáticas. Veintiséis de estos niños participaron, un niño de 6 meses de estudio de seguimiento, y 12 de 12 meses de estudio de seguimiento, la investigación de los efectos de los medicamentos antiepilépticos en el funcionamiento psicológico. Los niños eran de inteligencia promedio (IQ 108 media) y anteriormente no habían sido tratados con medicación antiépiléptica. Los niños fueron clasificados con cualquiera de las crisis parciales convulsivas, generalizada no convulsiva (ausencia), simples parcial o complejas generalizadas. Antes del inicio del tratamiento, se encontraron niños con crisis parciales tenían mejores resultados que los niños con convulsiones generalizadas en las medidas de funcionamiento cognitivo. Los niños con crisis convulsivas obtuvieron puntuaciones cognitivas significativamente más altas que los que tienen ataques no convulsivos. Los niños con convulsiones no convulsivas generalizadas tuvieron puntuaciones cognitivas más bajas que los sujetos con otros tipos de convulsiones. No se encontraron diferencias entre

los grupos al inicio del estudio, antes de iniciar los medicamentos antiepilépticos. Los análisis de rendimiento de los sujetos después de 6 y 12 meses de tratamiento antiepiléptico no mostraron deterioro significativo atribuible a la medicación. Las diferencias en el rendimiento cognitivo de los cuatro grupos de convulsiones al inicio del estudio no eran evidentes en el momento del seguimiento. Estos resultados indican que las variables intrínsecas y ambientales pueden jugar un papel más importante en la predisposición de ciertos niños a problemas cognitivos y de aprendizaje que los medicamentos antiepilépticos. Reilly C Y Neville BG (45) en la revisión reportada sobre el rendimiento académico en niños con epilepsia.. Esta revisión examinó los estudios que se han centrado en las tasas de prevalencia de las dificultades académicas y la relación de rendimiento académico en niños con epilepsia a partir de 1990 a 2010. Las tasas de prevalencia de bajo rendimiento académico son reportadas y correlacionadas con los logros académicos incluyendo variables como convulsiones / epilepsia, demográficas, y las variables niño / familia, se examinan con respecto a los estudios publicados. Los resultados del estudio sugieren que el bajo rendimiento académico es más común que el por debajo del rendimiento académico (rendimiento inferior al determinado en base a las puntuaciones de CI) y no está claro a partir de los estudios publicados si las tasas de fracaso escolar son significativamente mayores que en la población general. Patrones claros en lo que respecta a la identificación de la correlación de bajo rendimiento académico, no han surgido a pesar de el bajo rendimiento, puede verse influido en muchos casos por debajo de los niveles promedio de funcionamiento cognitivo. La mayoría de los estudios no se han centrado en las definiciones de discrepancia CI y el desempeño de (específico) discapacidad de aprendizaje. Este estudio concluyó que los niños con epilepsia que experimentan dificultades académicas no pueden calificar para recibir apoyos educativos formales para hacer frente a estas dificultades, si los criterios de elegibilidad para tales soportes subrayan una discrepancia CI y el desempeño. En otro estudio reciente publicado por los mismos autores (46) sobre el rendimiento académico de los niños en edad escolar con epilepsia activa: un estudio basado en la población. Con el objeto de proporcionar datos basados en la población sobre el desempeño de los niños en edad escolar con epilepsia con medidas de rendimiento académico y los factores asociados a esta actividad después de controlar el IQ. Ochenta y cinco (74%) de 115 niños con epilepsia "activa" (experimentado una convulsión en el último año y / o las drogas antiepilépticas FAE) se sometió a la evaluación psicológica incluyendo las medidas de coeficiente intelectual, los aspectos de la memoria de trabajo y la velocidad de

procesamiento. Sesenta y cinco de los 85 fueron capaces de completar subpruebas en el Test-Cuarta Edición de Logro de amplio margen (WRAT-4). Se realizaron pruebas t de muestras apareadas para comparar las puntuaciones de los subtest. Los factores asociados con el rendimiento académico después de examinar y controlar mediante regresión lineal el IQ. En los resultados, setenta y dos por ciento de los niños, que podrían completar subpruebas en el WRAT-4, aparece "bajo rendimiento" (1 desviación estándar [DE] debajo de la media de prueba) y el 42% se muestra "por debajo del rendimiento" (1 SD por debajo del índice de inteligencia evaluada) en al menos uno de los cuatro WRAT-4 subpruebas. Las puntuaciones medias en la subprueba y comprensión de oraciones subprueba cálculos matemáticos fueron significativamente menores que las puntuaciones en la lectura de textos ($p < 0,05$) y de ortografía ($p < 0,001$) subpruebas. Edad menor en el inicio de la crisis se asoció ($p < 0,05$) con una disminución de las puntuaciones en tres de los cuatro WRAT-4 subpruebas después de controlar por IQ. Dificultades con la memoria de trabajo auditiva se asociaron con dificultades en la comprensión de lectura ($p < 0,05$), y las dificultades informados por los padres con la asistencia escolar se asociaron con una disminución de las puntuaciones en la Ortografía y subpruebas palabra de lectura después de controlar el CI ($p < 0,05$). El significado de este estudio reporta que las dificultades con el rendimiento académico son comunes en los niños en edad escolar con epilepsia "activa". Gran parte de las dificultades que se puede atribuir a la disminución de la cognición global. Sin embargo, los déficits cognitivos específicos, aparecieron en la primera crisis en los más jóvenes y las dificultades de asistencia escolar pueden contribuir a las dificultades independientes de la cognición global. Hay una necesidad de examinar a todos los niños con epilepsia "activa" con dificultades en el rendimiento escolar, para identificar los factores que contribuyen e identificar intervenciones eficaces para aminorar estas dificultades (44). Sin embargo, otros autores como Mitchell WG y col (47); Sturniolo MG y col (48); Williams J y col. (49) no encontraron asociación entre el tipo de crisis y el logro académico. Las variables demográficas, psicosociales y las convulsiones podrían servir como moderadores en la relación entre el funcionamiento neuropsicológico y el rendimiento académico. El entorno de género, la familia, y las percepciones de los otros niños influyen en el rendimiento académico en los niños con epilepsia. En relación al género, Austin y col.(8) en su estudio sobre el rendimiento académico en niños con epilepsia, siendo los objetivos del estudio comparar el rendimiento académico entre los niños con epilepsia y las personas con asma, para identificar la percepción del los niños, el funciona-

miento adaptativo escolar y los factores de gravedad relacionados con la condición del rendimiento académico. Los sujetos fueron 225 niños (117 con epilepsia y 108 con asma) de edades comprendidas entre 8 y 12 años. El rendimiento académico fue menor en los varones epilépticos. Por el contrario Howe et al. (50,51) en su estudio encontraron que los adolescentes varones, incluyendo sujetos con condiciones neurológicas, tuvieron puntuaciones de rendimiento más altas que la de las niñas adolescentes. Además, bajo el estímulo y el apoyo en el ámbito familiar se relacionaron con peor rendimiento académico los niños con convulsiones (52). Actitudes infantiles negativas y percepciones se han asociado con un peor rendimiento académico en niños con epilepsia (8). Atribuciones negativas se han observado en la epilepsia para adultos (53) y adolescentes (54) y tales atribuciones se han asociado con el bajo rendimiento académico en niños en edad escolar (55). A pesar del apoyo a las funciones de estos factores psicosociales en el éxito del aula, Dunn DW y col. (56) estudiaron los problemas académicos en los niños con convulsiones: relacionándolo con el funcionamiento neuropsicológico y las variables de la familia durante los 3 años después del inicio de las convulsiones. Siguiéron prospectivamente a los niños con crisis iniciales para evaluar la relación entre el cambio en el funcionamiento neuropsicológico y el cambio en el rendimiento académico y para explorar el riesgo y los efectos moderadores de protección de demográfica, convulsiones, y las variables familiares. Como parte de un estudio más amplio, los datos neuropsicológicos y académicas se recogieron tanto en la línea de base y a los 36 meses para los 219 niños de 6 a 14 años de edad con convulsiones. Análisis factorial previos de los resultados de una batería de pruebas neuropsicológicas bien estandarizadas resultó en cuatro factores: lenguaje, velocidad de procesamiento, atención / ejecutivos / construcción, y la memoria verbal / aprendizaje. El rendimiento académico se midió con el Logro Woodcock-Johnson revisado batería de pruebas. Los coeficientes de correlación y los modelos lineales mixtos se utilizaron para el análisis. Los resultados mostraron los puntajes de lectura y matemáticas de los niños con convulsiones y sus hermanos no mostraron diferencias al inicio del estudio, pero los niños con convulsiones tenían puntuaciones más bajas que los hermanos a los 36 meses. Puntajes de escritura fueron significativamente menores para los niños afectados que hermanos en ambas ocasiones. Entre los niños con convulsiones, hubo correlaciones positivas entre el funcionamiento neuropsicológico y el logro académico al inicio del estudio y 36 meses. Los cambios en el lenguaje y en la memoria verbal / aprendizaje se correlacionaron positivamente con el cambio en el rendimiento de lectura ($r = 0,25$ yr $= 0,17$, respectivamente). Edad de inicio moderó la asociación entre el cambio en el

funcionamiento neuropsicológico y el cambio en el logro de la lectura y la escritura ($P \leq 0,006$), con relaciones más fuertes entre los niños más pequeños ($\beta = 0,25$ a $0,44$). La asociación entre el cambio en el lenguaje y el cambio en el rendimiento de escritura fue moderado por la ansiedad del cuidador ($p = 0,04$; más fuerte para los padres más ansiosos, $\beta = 0,40$), y la asociación entre el cambio en la velocidad de procesamiento y el cambio en el rendimiento en matemáticas fue moderado por la etiología ($P = 0,02$); más fuerte para sintomática / criptogénica vs idiopática, ($\beta = 0,29$). Género y otras variables familiares no tuvieron efectos significativos moderadores. Concluyeron que

los cambios en la función neuropsicológica se asociaron con cambios en el rendimiento académico después del inicio de convulsiones, con factores de riesgo como: menor edad de inicio, la educación baja de los cuidadores, alta ansiedad de los padres, y etiología sintomática / criptogénica. El rendimiento académico debe vigilarse estrechamente en niños con crisis de inicio temprano.

CONCLUSIONES

Los estudios expuestos en este capítulo a cerca de los niños epilépticos y el rendimiento escolar, que están relacionados con los trastornos del aprendizaje, demostraron que estos niños no tienen el mismo resultado académico que los grupos controles normales evaluados, con algunas excepciones. Las principales características encontradas en los niños epilépticos, que asisten a la escuela, instituto o colegio normal son:

1. Resultados académicos bajos en relación a la media: los niños con epilepsia corren un gran riesgo de dificultades académicas (8,9,10,11,12). El 25 % de los niños con epilepsia presentan TA, comparados con el 2 al 10% de la población general.(1,2,3,4,5,6,7,56).
2. Los niños epilépticos en edad escolar, presentan trastornos del comportamiento,(57) en la escuela, en la clase, con sus compañeros y los maestros: las actitudes y conocimientos relacionados con la epilepsia de los maestros y sus compañeros forman parte importante de las experiencias educativas de los niños con epilepsia.(18).

Los estudios demostraron en relación a los maestros, algunas de sus actitudes equivocadas pueden atribuirse a las supersticiones, algunos niños epilépticos pueden tener problemas mentales en el aprendizaje o de conducta, la mayoría por lo tanto no son capaces de alcanzar logros académicos.

3. Además estos niños, demuestran poco interés y son indiferentes en clases.(57)
4. La atención de estos niños se ve afectada porque se distraen fácilmente.(57)
5. Faltan mucho a la escuela, por lo que su asistencia a clases es baja.(57)
6. La concentración alterada, por causas multifactoriales.(57)
7. La medicación los puede mantener con somnolencia.(57)
8. Por todos estos factores la escolaridad es baja así como los resultados sociales a largo plazo, de los niños con epilepsia (26) demuestran que cuando llegan a ser adultos han desarrollado problemas sociales considerables, como la baja tasa de empleo, de matrimonio, las relaciones sociales, y los arreglos de vida independiente (16,17,26). Estos problemas se observaron en estudios longitudinales y transversales poblacionales (15,16,17,24,26).

Los TA puede tener carácter permanente o dependiente del estado como se describió anteriormente. Como consecuencia, el riesgo de deterioro cognitivo en los niños con epilepsia es alto. La etiología es multifactorial, siendo afectada por el tipo de síndrome epiléptico, seleccionándose la edad de inicio y el tratamiento antiepiléptico como los factores importantes. (57) Resaltaremos algunos hallazgos importantes:

- Al referirnos a las epilepsias focales se ha mostrado, que cuando la descarga eléctrica ocupa una parte del cerebro, éste no puede realizar sus funciones normales.(57) muy generalmente el área cognitiva que depende del lóbulo cerebral, en la región anatómica involucrada y del hemisferio afectado.(57).
- Las lesiones en el lóbulo temporal del hemisferio dominante pueden producir trastornos en el área verbal, algunos como defectos de aprendizaje, en contraposición con lesiones del lóbulo temporal del hemisferio subdominante, inducen trastornos de la percepción, viso espaciales (manejo de ejes cartesianos, reconocimiento del esquema corporal, lateralización, dificultad para producir las letras y

palabras (disgrafía), no pueden hacer cálculos matemáticos (discalculia) etc.)(57,58).

- Se puede generar un trastorno de atención, por la presencia de un foco cortical frontal que puede provocar trastornos de la reacción de orientación [59]. La reacción de orientación cuya función cerebral encuentra en la cara dorso medial bi frontal del sustrato anatómico primario, se refiere a la acción de prestar atención a los estímulos mas importantes, produciendo cambios fisiológicos que incrementan la sensibilidad de los órganos de los sentidos preparando al cuerpo para enfrentarse al evento.(57).
- Gastaut demostró hace algunas décadas, que un una tercera parte de los niños con epilepsia que exploraron, presentaban trastornos de la percepción, que posteriormente desarrollaban dificultades considerables en el aprendizaje de la lectura y la escritura.(57) Otros estudios demostraron que el grado de dificultades de la lectura en los niños epilépticos dependía del tipo de epilepsia.
- En las epilepsias focales se obtienen niveles de lectura inferiores a los del grupo control, comparado con las epilepsias generalizadas, la capacidad de lectura no difiere de la del grupo control normal, mientras que estas demuestran un perfil cognitivo, que depende más de la frecuencia de descarga, de la duración de las crisis, de la edad de aparición de las crisis y de la velocidad de respuesta al tratamiento impartido.(57)La atención se afecta mas, cuanto más generalizada, , bilateral, sincrónica, simétrica sea la descarga, mayor la duración del brote, más organizados y regulares y sean los complejos punta onda más defectuosa será la atención. También se ha demostrado que las crisis punta onda generalizadas, tanto clínicas como subclínicas, podían alterar no sólo el registro de la información, sino también su almacenamiento y memorización,y que estos efectos dependían de la cuantía y complejidad de la información, así como de la rapidez con que se presentaban.(57)

Sabemos que el cerebro necesita de 20 a 30 ms para descodificar una vocal, y de de 30 a 50 ms para descodificar una consonante.(57) Ello quiere decir que, a pesar de no observarse crisis clínicas, la presencia de una salva o un paroxismo de punta onda de menos de un segundo, afectará los mecanismos de procesamiento cerebrales (descodificación fonológica, monitorización amnésica, funciones ejecutivas, monitorizaciones posfuncionales), provocando un déficit en la producción cognitiva en curso.

Las funciones cerebrales básicas de procesamiento involucrado en el aprendizaje y la atención, son afectadas por la mayoría de los fármacos anticonvulsivantes. (57)

- Frecuentemente se observa en los niños medicados con barbitúricos, un estado de irritabilidad, excitación, inestabilidad e incluso agresividad (60). La atención, la focalización y las tareas intelectuales que requieren un esfuerzo sostenido son afectas por los barbitúricos y primidona.

El uso a largo plazo de la fenitoína se asoció con niveles bajos de la capacidad lectora y alteración de la memoria.(57). Según sea el nivel plasmático de los fármacos antiepilépticos así serán los efectos sobre la cognición o efecto cognitivo.

REFERENCIAS

1. Beghi M, Cornaggia CM, Frigeni B, Beghi E. Learning disorders in epilepsy. *Epilepsia*. 2006; 47 Suppl 2:14-8.
2. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, Cheng XM, Zhou SS, Bolis CL. Epidemiology of epilepsy in urban areas of the People's Republic of China. *Epilepsia*. 1985 Sep-Oct;26(5):391-4.
3. Tsuboi T. Prevalence and incidence of epilepsy in Tokyo. *Epilepsia*. 1988 Mar-Apr;29(2):103-10.
4. Gomez JG, Arciniegas E, Torres J. Prevalence of epilepsy in Bogota, Colombia. *Neurology*. 1978 Jan;28(1):90-4.
5. Osuntokun BO, Adeuja AO, Nottidge VA, Bademosi O, Olumide A, Ige O, Yaria F, Bolis CL, Schoenberg BS. Prevalence of the epilepsies in Nigerian Africans: a community-based study. *Epilepsia*. 1987 May-Jun;28(3):272-9.
6. Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F, Roselli M, Gamboa H, Salazar E, Osinaga R, Paradisi F, Tempera G, Dumas M, Hall AJ. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: a door-to-door survey. *Neurology*. 1999 Dec 10;53(9):2064-9.
7. Mendizabal JE, Salguero LF. Prevalence of epilepsy in a rural community of Guatemala. *Epilepsia*. 1996 Apr;37(4):373-6.
8. Austin JK, Huberty TJ, Huster GA, Dunn DW. Academic achievement in children with epilepsy or asthma. *Dev Med Child Neurol*. 1998 Apr;40(4):248-55.
9. Farwell JR, Dodrill CB, Batzel LW. Neuropsychological abilities of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1985 Sep-Oct;26(5):395-400.
10. Fowler MG, Johnson MP, Atkinson SS. School achievement and absence in children with chronic health conditions. *J Pediatr*. 1985 Apr;106(4):683-7.

11. Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 1991 Jan;6(1):65-72.
12. Seidenberg M, Beck N, Geisser M, Giordani B, Sackellares JC, Berent S, Dreifuss FE, Boll TJ. Academic achievement of children with epilepsy *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec;27(6):753-9.
13. Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998 Jun 11;338(24):1715-22.
14. Westbrook LE, Silver EJ, Coupey SM, et al. Social characteristics of adolescents with idiopathic epilepsy: a comparison to chronically ill and nonchronically ill peers. *J Epilepsy*. 1991;4:87-94.8.
15. Dodrill CB, Clemmons D. Use of neuropsychological tests to identify high school students with epilepsy who later demonstrate inadequate performances in life. *J Consult Clin Psychol*. 1984 Aug;52(4):520-7.
16. Pavlou E, Gkampeta A. Learning disorders in children with epilepsy. *Childs Nerv Syst*. 2011 Mar;27(3):373-9.
17. Sillanpää M. Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004 Dec;5(6):937-44.
18. Kankirawatana P. Epilepsy awareness among school teachers in Thailand. *Epilepsia*. 1999 Apr;40(4):497-501.
19. Ndour D, Diop AG, Ndiaye M, Niang C, Sarr MM, Ndiaye IP. [A survey of school teachers' knowledge and behaviour about epilepsy, in a developing country such as Senegal]. *Rev Neurol (Paris)*. 2004 Mar;160(3):338-41.
20. Herranz Fernández JL, Lastra Martínez LA, González González A, Capa García L, Granda Alonso C, Moustafa I, Villegas Moriega M, Arteaga Manjón-Cabeza R. [Knowledge and attitude of professors concerning epilepsy. Evaluation of a survey conducted on 4,099 professors of Cantabria]. *An Esp Pediatr*. 1990 Dec;33(6):523-7.
21. Kaleyias J, Tzoufi M, Kotsalis C, Papavasiliou A, Diamantopoulos N. Knowledge and attitude of the Greek educational community toward epilepsy and the epileptic student. *Epilepsy Behav*. 2005 Mar;6(2):179-86.
22. Bishop M, Boag EM. Teachers' knowledge about epilepsy and attitudes toward students with epilepsy: results of a national survey. *Epilepsy Behav*. 2006 Mar;8(2):397-405.
23. Ali DB, Tomek M, Lisk DR. The effects of epilepsy on child education in Sierra Leone. *Epilepsy Behav*. 2014 Aug;37:236-40.
24. Millogo A, Siranyan AS. Knowledge of epilepsy and attitudes towards the condition among schoolteachers in Bobo-Dioulasso (Burkina Faso). *Epileptic Disord*. 2004 Mar;6(1):21-6.
25. Mielke J, Adamolekun B, Ball D, Mundanda T. Knowledge and attitudes of teachers towards epilepsy in Zimbabwe. *Acta Neurol Scand*. 1997 Sep;96(3):133-7.
26. Camfield CS, Camfield PR. Long-term social outcomes for children with epilepsy. *Epilepsia*. 2007;48 Suppl 9:3-5.
27. Fastenau PS, Dunn DW, Austin JK. Pediatric epilepsy. In: Rizzo M, Eslinger PJ, editors. *Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology*. New York: Saunders/Churchill Livingstone/Mosby; 2003. pp. 965-82.
28. Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, Perkins SM, Hermann BP, Austin JK. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia*. 2004 Oct;45(10):1261-72.
29. . Fastenau PS, Dunn DW, Austin JK. Pediatric epilepsy. In: Rizzo M, Eslinger PJ, editors. *Principles and practice of behavioral neurology and neuropsychology*. New York: Saunders/Churchill Livingstone/Mosby; 2003. pp. 965-82.
30. Dodrill CB, Wilkus RJ. Neuropsychological correlates of the electroencephalogram in epileptics: III. Generalized nonepileptiform abnormalities. *Epilepsia*. 1978 Oct;19(5):453-62.

31. Wilkus RJ, Dodrill CB. Neuropsychological correlates of the electroencephalogram in epileptics: I. Topographic distribution and average rate of epileptiform activity. *Epilepsia*. 1976 Mar;17(1):89-100.
32. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Bakker DJ, Binnie CD, Buerman A, Van Raaij M. Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges. I. Scholastic skills. *Epilepsy Res*. 1988 Mar-Apr;2(2):111-6.
33. Koop JJ, Fastenau PS, Dunn DW, Austin JK. Neuropsychological correlates of electroencephalograms in children with epilepsy. *Epilepsy Res*. 2005 Mar-Apr;64(1-2):49-62.
34. Siebelink BM, Bakker DJ, Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DG. Psychological effects of subclinical epileptiform EEG discharges in children. II. General intelligence tests. *Epilepsy Res*. 1988 Mar-Apr;2(2):117-21.
35. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997 Feb;151(2):152-8.
36. Wakamoto H, Nagao H, Hayashi M, Morimoto T. Long-term medical, educational, and social prognoses of childhood-onset epilepsy: a population-based study in a rural district of Japan. *Brain Dev*. 2000 Jun;22(4):246-55.
37. Seidenberg M, Beck N, Geisser M, Giordani B, Sackellares JC, Berent S, Dreifuss FE, Boll TJ. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1986 Nov-Dec;27(6):753-9.
38. Sogawa Y, Masur D, O'Dell C, Moshe SL, Shinnar S. Cognitive outcomes in children who present with a first unprovoked seizure. *Epilepsia*. 2010 Dec;51(12):2432-9.
39. Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM, Fastenau PS, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK. Academic problems in children with seizures: relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy Behav*. 2010 Nov;19(3):455-61.
40. Aldenkamp AP, Weber B, Overweg-Plandsoen WC, Reijs R, van Mil S. Educational underachievement in children with epilepsy: a model to predict the effects of epilepsy on educational achievement. *J Child Neurol*. 2005 Mar;20(3):175-80.
41. Aldenkamp AP. Effect of seizures and epileptiform discharges on cognitive function. *Epilepsia*. 1997;38 Suppl 1:S52-5.
42. Aldenkamp AP, Overweg J, Gutter T, Beun AM, Diepman L, Mulder OG. Effect of epilepsy, seizures and epileptiform EEG discharges on cognitive function. *Acta Neurol Scand*. 1996 Apr;93(4):253-9.
43. Camfield C, Camfield P, Smith B, Gordon K, Dooley J. Biologic factors as predictors of social outcome of epilepsy in intellectually normal children: a population-based study. *J Pediatr*. 1993 Jun;122(6):869-73.
44. Mandelbaum DE, Burack GD. The effect of seizure type and medication on cognitive and behavioral functioning in children with idiopathic epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997 Nov;39(11):731-5.
45. Reilly C, Neville BG. Academic achievement in children with epilepsy: a review. *Epilepsy Res*. 2011 Nov;97(1-2):112-23.
46. Reilly C, Atkinson P, Das KB, Chin RF, Aylett SE, Burch V, Gillberg C, Scott RC, Neville BG. Academic achievement in school-aged children with active epilepsy: a population-based study. *Epilepsia*. 2014 Dec;55(12):1910-7.
47. Mitchell WG¹, Chavez JM, Lee H, Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *J Child Neurol*. 1991 Jan;6(1):65-72.
48. Stumolo MG, Galletti F. Idiopathic epilepsy and school achievement. *Arch Dis Child*. 1994 May;70(5):424-8.

49. Williams J, Phillips T, Griebel ML, Sharp GB, Lange B, Edgar T, Simpson P. Factors Associated with Academic Achievement in Children with Controlled Epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2001 Jun;2(3):217-223.
50. Howe GW, Feinstein C, Reiss D, Molock S, Berger K. Adolescent adjustment to chronic physical disorders--I. Comparing neurological and non-neurological conditions. *J Child Psychol Psychiatry.* 1993 Oct;34(7):1153-71.
51. Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, Perkins SM, Hermann BP, Austin JK. Neuropsychological predictors of academic underachievement in pediatric epilepsy: moderating roles of demographic, seizure, and psychosocial variables. *Epilepsia.* 2004 Oct;45(10):1261-72.
52. Mitchell WG, Chavez JM, Lee H, Guzman BL. Academic underachievement in children with epilepsy. *J Child Neurol.* 1991 Jan;6(1):65-72.
53. Hermann BP, Trenerry MR, Colligan RC. Learned helplessness, attributional style, and depression in epilepsy. Bozeman Epilepsy Surgery Consortium. *Epilepsia.* 1996 Jul;37(7):680-6.
54. Dunn DW, Austin JK, Huster GA. Symptoms of depression in adolescents with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1999 Sep;38(9):1132-8.
55. Peterson C, Maier SF, Seligman MEP. Learned helplessness: a theory for the age of personal control. New York: Oxford University Press; 1993
56. Dunn DW, Johnson CS, Perkins SM, Fastenau PS, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK. Academic problems in children with seizures: relationships with neuropsychological functioning and family variables during the 3 years after onset. *Epilepsy Behav.* 2010 Nov;19(3):455-61.
57. Etchepareborda M.C. Epilepsia y aprendizaje: enfoque neuropsicológico REV NEUROL 1999; 28 (Supl 2): S 142-S 149 S 147).
58. Edwin Dodson W, Kinsbourne M, Hiltbrunner B. The assessment of cognitive function in epilepsy. New York: Demos; 1991.
59. Wieser HG, Speckmann EJ, Engel J Jr. The epileptic focus. In Wieser HG, Speckmann EJ, Engel J Jr, eds. *Current problems in epilepsy.* London: John Libbey; 1987.
60. Dreifuss FE. Pediatric epileptology. In Wright J, ed. *Classification and management of seizures in the child.* Boston: PSG; 1983.

Epilepsia de la infancia con punta centro-temporal: Espectro y trastornos asociados.

Abreviaturas:

EBNPCT = Epilepsia benigna de la niñez con punta centro temporal.

EEG = Electroencefalograma.

ILAE = International League Against Epilepsy.

Jorge Alfredo León Aldana.

Neurologo pediatra, Epileptólogo,
HUMANA. Centro de Epilepsia y Neuroci-
rugía Funcional.



jleonald@yahoo.com.mx

Sinónimos: Epilepsia benigna de la infancia con punta centro temporal, Epilepsia focal benigna de la infancia, Epilepsia Rolándica

En la década de los setenta el concepto de la epilepsia “evoluciona”, de una visión en que se reconocía distintos tipos de crisis, al concepto de las epilepsias como “síndromes”. La descripción de algunos de estos síndromes venía de años atrás, pero el mejor uso del electroencefalograma junto con la creciente información de aspectos clínicos, pronósticos y respuesta a medicamentos, que por la época surgían, contribuyó a formar la clasificación de 1989 (ILAE, 1989). El concepto de que algunas formas de epilepsia son dependientes de la edad fue difundido y representa un fundamento importante en la práctica clínica actual. La designación de algunos epónimos hizo tributo a los contribuyentes importantes en la descripción de tales síndromes y otros fueron nombrados en base a alguna de sus características clínicas o electroencefalográficas y siguen siendo utilizados hasta la fecha. (Genton, et al 2005)

El enfoque moderno ha dado continuación al concepto sindromático, pero ahora se ha agregado nueva información, especialmente lo relacionado a genética molecular. El propósito actualmente es definir formas de epilepsia basadas en su mecanismo molecular “generador de epilepsia”; esto es hablar de la epilepsia como **enfermedad epiléptica***. El reto está en lograr un apropiado entendimiento en la complejidad que representa la relación entre feno-

* Enfermedad epiléptica; una condición patológica con una única, específica y bien definida etiología (Engel, 2001).

tipo y genotipo, y que conlleve a mejorar aspectos de clasificación y potencialmente a elegir tipos de tratamiento dirigidos específicamente a corregir la alteración fisiopatológica fundamental.

En las siguientes paginas describiremos los aspectos más importantes del síndrome electroclínico de la *epilepsia benigna de la niñez con punta centro temporal*, (EBNPCT) según la definición de la ILAE. Intentaremos extendernos en el espectro clínico de este síndrome e incluir brevemente alguna información sobre trastornos relacionados y finalmente sobre el curso no siempre benigno que un subgrupo de pacientes puede tener.

Definición del síndrome

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) define actualmente este síndrome como una forma de epilepsia autolimitada vista en la niñez, que inicia en los primeros años de la edad escolar, presenta crisis breves que comprometen la musculatura hemifacial y podrían secundariamente generalizar si ocurren durante el sueño, los niños son por lo demás normales neurológica y cognitivamente y los estudios de imagen no demuestran anomalías. El electroencefalograma (EEG) presenta un ritmo de base normal con ondas agudas centro temporales de gran amplitud, las cuales se activan con la somnolencia y el sueño, las crisis cesan en la adolescencia. (ILAE, 2016a)

En forma típica este síndrome se presenta en niños sanos en la edad escolar, con un pico de inicio entre siete y diez años, las crisis son focales con manifestación sensoriomotora caracterizada por síntomas laringo-faciales y hemiconvulsiones, las cuales podrían secundariamente generalizar; estas crisis se presentan frecuentemente durante el sueño o al despertar y luego de dos a cuatro años desde el inicio, desaparecen en la mayoría de casos sin dejar secuelas y los niños siguen siendo por lo demás normales. (Dalla Bernardina y cols., 2005, Fejerman, 2008)

Epidemiología

Las epilepsias focales benignas de la infancia y los síndromes relacionados se consideran la forma más común de epilepsia de etiología no sintomática en menores de 14 años; Acontecen en 20% de los casos nuevos de epilepsia en la niñez y 5% de casos de la población total, con una incidencia de 2.8 por 100,000 habitantes por año. (Ferrarte y cols., 2008).

A pesar de no existir datos fiables, se puede asumir que este síndrome es igualmente frecuente en países subdesarrollados, sin embargo el porcentaje que representa entre los niños con epilepsia podría ser diferente, ya que la epilepsia de etiología sintomática es altamente prevalente en condiciones socio económicas bajas y quizá superan a las de etiología no sintomática.

Dentro de los diferentes síndromes electroclínicos, la epilepsia benigna con punta centro temporal, constituye la forma más frecuente de una epilepsia de etiología idiopática reconocida por los pediatras y es quizá mejor conocida por el sinónimo de “*epilepsia rolandica*”. (Panayiotopoulos, 2010)

Manifestaciones clínicas

Edad de inicio

El inicio sucede entre 3 y 14 años, con un pico de frecuencia entre 5 y 8 años. Predominio en hombres 1.5 sobre mujeres. (Dalla Bernardina y cols., 2005; Fejerman, 2008; Fejerman y cols., 2008a)

Condición personal y familiar antes del inicio de las crisis

El paciente con epilepsia rolandica por definición no tiene alteraciones neurológicas o intelectuales previo al inicio de las crisis, lo cual representa no solamente un parámetro de buen pronóstico sino también es parte de los criterios para el diagnóstico de una epilepsia focal benigna de la niñez. La presencia de una alteración neurológica no progresiva no excluye el diagnóstico, pero requerirá tomar con prudencia la información definitiva, teniendo cuidado en todos los otros parámetros diagnósticos. (Dalla Bernardina y cols., 2005)

Frecuentemente no hay ninguna alteración durante el periodo activo de la epilepsia, más allá del riesgo de recurrencia de crisis, sin embargo con más frecuencia se reporta la presencia de alteraciones neuropsicológicas asociadas en los pacientes con epilepsias benignas de la niñez. Durante el tiempo activo de la enfermedad, el paciente puede presentar alteraciones neuropsicológicas, en forma intermitente o estable, involucrando lenguaje, atención, coordinación viso motora, dispraxia, problemas del aprendizaje o trastornos del comportamiento, usualmente asociados a distintos grados de descargas interictales en el EEG.

La evolución a largo plazo está caracterizada por la resolución espontánea antes de la vida adulta. El pronóstico es excelente también en lo concerniente al desarrollo neuropsicológico e intelectual.

Los hermanos y padres del paciente con epilepsia rolándica podrían haber tenido el mismo tipo de epilepsia u otro dentro del grupo e las epilepsias benignas de la niñez, así como puntas rolándicas asintomáticas, esto último se considera que se hereda en forma autosómica dominante con penetrancia alta y expresión edad dependiente, y solamente un pequeño porcentaje de ellos presentan crisis epilépticas (Dalla Bernardina y cols., 2005; Panayiotopoulos, 2010) La presencia de crisis febriles antes del inicio de las crisis rolándicas puede estar presente en 10 a 20% de los pacientes. (Panayiotopoulos 2010)

Semiología de las crisis

La crisis típica es una crisis opercular, que inicia con manifestaciones sensorio motoras hemifaciales, casi siempre localizadas en la parte baja del rostro, iniciando con contracciones clónicas que involucran labios, principalmente el inferior, lengua, músculos faríngeos y laríngeos resultando en anartria y salivación excesiva, puede haber desviación tónica de la boca y lengua. La cognición y el estado de alerta permanecen conservados en la mayoría y el paciente puede comprender lo que se le diga, seguir instrucciones y posteriormente cuando la crisis ha terminado, responder o repetir lo que se le ha dicho. Un porcentaje alto de pacientes pueden tener parestesias unilaterales iniciales, involucrando los labios, lengua, encías y mejilla. Las crisis suelen ser breves, pueden propagarse al brazo ipsilateral y raramente a la pierna.

El progreso a una crisis tónico clónico generalizada puede ocurrir, sobre todo si la crisis sucede durante el sueño, el estado epiléptico hemiclónico con posterior paresia transitoria ha sido reportado. Crisis tónicas y crisis reflejas no suceden y las crisis primariamente generalizadas de tipo tónico clónico probablemente no son parte del síndrome. (Dalla Bernardina y cols., 2005)

La frecuencia de crisis suele ser baja, 10 a 13 % presentan únicamente una crisis; 66-70% presentan crisis infrecuentes y solamente 20 % tienen crisis frecuentes y pueden presentar más de una crisis en un día. En 65 a 70 por ciento las crisis suceden durante el sueño o al despertar, y en 10 a 20 por ciento exclusivamente durante el estado de alerta y el resto sucede tanto durmiendo como despierto. (Panayiotopoulos 2010).

Epilepsia de la infancia con punta centro-temporal.

La historia habitual es de un niño sano, en edad escolar, que se encuentre aun durmiendo por la mañana y es despertado por la crisis, va donde están los padres queriendo avisar lo que le sucede sin poder hablarles, estos pueden observar los movimientos hemifaciales y la salivación, reconocer el estado de alerta conservado y la intensión del niño en hablar sin lograrlo, luego de unos momentos la crisis cede y el niño está normal.

Estado epiléptico: la presencia de estado epiléptico no convulsivo principalmente en el espectro de punta onda continua durante el sueño de ondas lentas-síndrome de LandauKleffner sucede asociado a los cuadros de evolución atípica. Un estado hemiconvulsivo es infrecuente y el estado TCG probablemente no sucede o es excepcional. (Dalla Bernardina y cols., 2005)

Comentado [DL1]: guion en lentas- , va coma, dice ondas lentas, síndrome.....

Hallazgos electroencefalográficos

El hallazgo cardinal en el EEG es la presencia de puntas corticales negativas de gran amplitud, focales de localización centro temporal, frecuentemente bilaterales independientes, que son activadas consistentemente por el sueño. (Dalla Bernardina y cols., 2005; Avanzini & Franceschetti, 2008; Kellaway 2000a).

La duración promedio es de 74 milisegundos, por esta razón algunos autores han insistido en que deben ser consideradas ondas agudas más que puntas.

La amplitud promedio es de 160 μ V, aunque algunas puntas podrían llegar a medir hasta 300 μ V o más. Estas descargas podrían ocurrir únicamente en fase de sueño no MOR (movimientos oculares rápidos), y estar ausentes en fase MOR y alerta, si están presentes durante el alerta serán siempre incrementadas en número y distribución durante el sueño de ondas lentas; 9.3 por minuto en alerta, 21.2 por minuto en somnolencia y 45.6 durante el sueño. (Berrotay cols., 2005).

La deflexión negativa podría ser precedida por una onda positiva de morfología aguda y baja amplitud, y luego de la onda negativa hay una onda lenta de mayor duración.

La localización en C3 y C4 es lo reportado más comúnmente sin embargo puede haber otra localización como en T3 y T4 o en P3 y P4. La morfología de la onda es más importante que la localización. (Avanzini & Franceschetti, 2008, Panayiotopoulos, 2010).

Un cambio en la localización de la actividad focal a través del tiempo es frecuente, la forma más simple es un cambio en el lado del foco, apareciendo

en regiones homónimas y alternando entre uno y otro lado. Otra forma ocurre en la cual el foco en la región centro temporal es inicialmente bilateral y en algún momento un foco desaparecerá. Otra situación es que un foco rolándico permanece sin modificares y un foco adicional independiente aparece en uno o más sitios en el mismo hemisferio o en el contralateral. Estos focos podrían ser breves o sostenidos por semanas o meses, incluyendo el foco más constante.

Estos hallazgos sugieren que la epilepsia rolándica benigna no es una epilepsia focal sino que la anomalía esencial es ampliamente diseminada a través de la corteza. (Avanzini & Franceschetti, 2008).



Imagen 1. Trazo electroencefalográfico en montaje doble banana.

Ritmo de base organizado en alerta, en donde se reconoce un ritmo posterior dominante alfa, con gradiente antero posterior presente. Se observan puntas de alto voltaje fronto centrales derechas.

Puntas de bajo voltaje casi siempre están presentes en la región central en la línea media en los pacientes en donde las puntas han sido reducidas por el tratamiento farmacológico. Similares hallazgos también pueden ser encontrados en pacientes con tratamiento farmacológico en la actividad generalizada de punta onda lenta de 3Hz (en epilepsias generalizadas). 15% de los niños con puntas rolándicas también muestran punta onda lenta generalizada

de 3Hz. Estas puntas residuales podrían constituir la expresión mínima de actividad epiléptica como rasgo genéticamente determinado (Kellaway 2000, Stephani & Carlsson, 2006)

La presencia de puntas rolándicas no es un hallazgo específico de epilepsia centro temporal, puede ser encontrado en pacientes con epilepsia Rolándica y sus variantes, como epilepsia occipital tipo Panayiotopoulos, formas de evolución atípica de epilepsia focal benigna de la infancia así como en niños sanos en edad escolar; el potencial epileptogénico se considera bajo, únicamente 2-10% presentan epilepsia. (Stephani & Carlsson, 2006)

Forma de registro electroencefalográfico recomendado: El EEG debe registrarse durante alerta y fase no REM de sueño. La maniobra de pedirle al niño que tamborilear con los dedos de las manos en forma alternativa y a intervalos aleatorios de frecuencia variable, puede evocar puntas bilaterales o unilaterales; si el paciente no es capaz de colaborar se puede intentar hacer estímulos similares por parte del técnico en las manos y los pies. (Panayiotopoulos, 2010; Ríos-Pohl, 2016)



Figura 2. Trazo en montaje doble banana. Paciente dormido con sueño inducido. El ritmo de base corresponde a fase II de sueño. Se observan puntas de gran amplitud centro temporales izquierdas, que han sido activadas en el sueño. Algunas se observan bilaterales.

Estudios de imagen cerebral

En las epilepsias idiopáticas, como las epilepsias focales benignas de la infancia, que se consideran de etiología genética, los estudios de imagen no demuestran alteraciones estructurales, sin embargo podríamos encontrar hallazgos anormales no relacionados, esto ha sido reportado hasta en 15% de los casos. La presencia de los mismos no influye en el pronóstico (CP. Panayiotopoulos 2010)

Mecanismo Fisiopatológico y Etiología

Tradicionalmente las epilepsias focales se consideran originadas en áreas corticales asociadas a una lesión o una disgenesia, este concepto es válido para muchas formas de epilepsia, especialmente en adultos, sin embargo el grupo de las epilepsias focales benignas de la infancia a pesar de presentar manifestaciones epilépticas clínicas y electroencefalográficas focales, no muestran evidencia de daño cerebral, los niños son normales desde el punto de vista neurológico y los estudios de imagen no demuestran alteraciones. La epilepsia rolándica, luego de su descripción a finales de la década de los 50, constituyó el primer ejemplo de una epilepsia focal que no necesariamente es consecuencia de una lesión cortical subyacente y constituyó en su momento un gran avance en la comprensión de la epilepsia. (Dalla Bernardina y cols., 2005); ahora sabemos que estos hallazgos no son infrecuentes y son encontrados en otros síndromes epilépticos focales de etiología no sintomática.

Para explicar este fenómeno la mayoría de autores hablan de áreas corticales de hiperexcitabilidad dependientes de la edad; Sin embargo no puede hablarse de un foco epiléptico en un sentido anatómico, sino más bien de hiperexcitabilidad cortical regional. Estas áreas involucrarían los sistemas somatosensitivos en el caso de las epilepsias con punta centro temporal, y visual, en el caso de la epilepsia occipital tipo Panayiotopoulos. Datos que apoyarían estos supuestos son la presencia de puntas centro temporales evocadas con estímulos táctiles o los paroxismos occipitales activados por la eliminación de la visión central; ambos tienden a suceder dentro de un rango específico de edad y se correlacionan bastante bien con la ventana de desarrollo durante la cual la actividad funcional de la corteza cerebral, según el flujo sanguíneo cerebral regional y los índices metabólicos cerebrales locales, es más alta. (Avanzini & Franceschetti, 2008) Otro dato en este sentido es el incremento de las descargas que suceden durante el sueño y que representarían la manifestación del incremento de la actividad epileptiforme en este sistema hi-

Comentado [DL2]: encontrados

perexcitable utilizando vías comunes y favorecidas por los mismos mecanismos que general los husos del sueño. El incremento en la actividad sináptica tálamo-cortical asociado con la generación de husos de sueño podría ser la base para el incremento de esta excitabilidad cortical. (Kellaway, 2000; Halász, 2013)

En cierto modo estos datos reflejan los fenómenos biológicos detrás de las epilepsias focales de la niñez, que también se observan en un grupo más amplio de trastornos en la infancia, en las que podrían incluirse las crisis neonatales, crisis febriles, epilepsia rolándica, epilepsia occipital benigna, síndrome de Landau-Kleffner, punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas, pseudo-Lennox y las puntas centro temporales que se observan en niños que no manifiestan epilepsia. (Doosey cols., 2000)

Resalta en este grupo la marcada dependencia de la edad, con casi invariable desaparecimiento de las crisis clínicas con la madurez cerebral, al igual que las anomalías electroencefalográficas que son activadas consistentemente por el sueño y las manifestaciones neuropsicológicas. El concepto aquí es la presencia de una “susceptibilidad epiléptica”, relacionada a una alteración madurativa. La razón de esta alteración no puede ser atribuida a ninguna causa subyacente, excepto una predisposición genética que se considera de origen hereditaria. (Kellaway y cols., 2000). Como ha sido mencionado anteriormente esto refleja los mecanismos biológicos subyacentes, pero dice poco sobre la etiología; en la actualidad la epilepsia focal de la niñez con punta centro temporal se clasifica entre las epilepsias genéticas, lo que significa según el concepto de la ILAE que es el resultado directo de una alteración genética la que puede ser conocida o presumible. Tanto las formas típicas como las formas con evolución atípica y los síndromes asociados (Landau-Kleffner y punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas) han sido asociadas a mutaciones en el gen GRIN2A. (ILAE, 2016c)

Alteraciones neuropsicológicas

La descripción original de la epilepsia rolándica en los años 50 fue la de un síndrome “benigno” caracterizado por ausencia de déficit neurológico, crisis focales, hallazgos electroencefalográficos característicos y recuperación espontánea (Nayrac & Beaussart, 1958), datos que fueron confirmados por publicaciones posteriores, y que son ciertos para la mayoría de paciente que cursan con este síndrome, sin embargo en un porcentaje variable de pacientes estos datos no se cumplen.

Diferentes estudios han mostrado que la evolución de las epilepsias focales benignas de la niñez podrían estar asociadas con alteraciones en lenguaje, atención, habilidades viso-motoras, dispraxia, trastornos de aprendizaje y alteraciones conductuales, usualmente concomitantes con diferentes grados de activación de descargas electroencefalográficas inter ictales, los déficit se correlacionan más con la frecuencia de puntas en el EEG que con la frecuencia de crisis clínicas; (Stephani & Carlsson, 2006; Vintan y cols., 2012) tales alteraciones son transitorias durante el periodo activo del síndrome, y frecuentemente son mencionadas como parte de la historia natural de la enfermedad. (Besag, 2006; Metz-Lutz & Filippini, 2006). Croona (Croona y cols., 1999) reporta alteraciones más prominentes en memoria, aprendizaje auditivo verbal y funciones ejecutivas; y los padres notaron más alteraciones en la concentración, temperamento e impulsividad cuando se comparó con el grupo de niños sanos control. Baglietto (Baglietto y cols., 2001) reporta alteración en pruebas neuropsicológicas (memoria visuoespacial a corto plazo, habilidades visuo-perceptuales, atención, flexibilidad cognitiva, nominación de figuras y fluencia, coordinación visuoespacial) en pacientes con epilepsia rolándica al compararlos con controles sanos, estas alteraciones mejoraron una vez hubo remisión de la actividad interictal durante el sueño.

En general se considera que los pacientes con epilepsia focal benigna de la infancia tienen un pronóstico excelente a largo plazo, algunos de estos no tendrán manifestaciones de alteraciones neuropsicológicas, otro grupo manifestarán alteraciones transitorias durante el tiempo en que la epilepsia está activa, con mejoramiento y resolución completa de los déficit una vez remitan las crisis y las alteraciones electroencefalográficas (Baglietto 2001)

En un porcentaje menor los cuadros clínicos evolucionan en forma atípica o presentan una transición a otros síndrome como Landau-Kleffner y actividad de punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas, en estos casos las alteraciones neuropsicológicas son prominentes y se asocian a también a alteraciones motoras y distintos grados de activación electroencefalográfica. (ILAE 2016b; Fejerman, 2009) aun así la mejoría sucede dependiente de la edad, sin embargo el pronóstico a largo plazo es menos favorable y puede haber déficit permanentes en algunas áreas. (Metz-Lutz & Filippini, 2006, Besag, 2006; Stephani & Carlsson, 2006; Saltik y cols., 2005).

Manejo farmacológico

Según la opinión de distintos autores, algunos pacientes con epilepsia rolándica podrían no necesitar la utilización de fármacos antiepilépticos, esto puede ser adecuado para los pacientes con crisis infrecuentes, se considera que 10 a 20 % tendrán únicamente una crisis, también puede ser válido para aquellos que han iniciado a presentar crisis cercanamente a la edad de remisión, que sucederá en la adolescencia y siempre antes de los 16 años, (Panayiotopoulos, 2010; Tan y cols. 2014) además si se toma en cuenta que las crisis generalmente son breves y suceden durante el sueño o al despertar en donde los riesgos de lesiones son mínimos y los pacientes generalmente se encontrarán al cuidado de los padres, la posibilidad de no utilizar antiepilépticos es posible. Louise y col. Reportan 40% de pacientes sin tratamiento farmacológico en el Reino Unido, las principales justificaciones fueron una baja frecuencia de crisis y preferencia de los padres (Mellish y cols., 2015)

Sin embargo esto no es válido para todos, ya que algunos tendrán crisis frecuentes o secundariamente generalizadas y se beneficiarán de la utilización de fármacos antiepilépticos a largo plazo. No hay consenso sobre cual o cuales fármacos son más apropiados o seguros, pero los más utilizados son la carbamazepina, y de los nuevos antiepilépticos, el levetiracetam, en Europa es preferido el valproato; otros fármacos utilizados son la oxcarbacepina, lamotrigina, gabapentina, fenobarbital y fenitoína. (Oquni, 2011)

Debido a que un porcentaje de pacientes con epilepsias focales benignas de la infancia pueden tener una evolución atípica, con reportes de empeoramiento de las crisis con algunos fármacos, probablemente sea más seguro evitar la utilización de fármacos bloqueadores de canales de sodio, y utilizar medicamentos como valproato, sultiame o benzodicepinas. (Grosso y cols., 2006; Fejerman y cols., 2008b; Prats y cols, 1998).

A pesar de que las epilepsias focales benignas de la infancia (al igual que otras formas de crisis o epilepsias principalmente en la niñez) tienen un pronóstico excelente y se trata de una condición “benigna”, es una experiencia dramática para los padres y familiares que presencian un evento convulsivo, y casi siempre piensan que el niño se está muriendo o está sufriendo de una condición grave y potencialmente peligrosa para la salud y la vida. Por otra lado, aun convencidos que el niño se recuperará plenamente y es normal luego de haber sufrido algún evento, existe el temor por la incertidumbre acerca de que causó las crisis, si estas tendrán un efecto sobre al desarrollo y si tendrán que enfrentarse nuevamente a un evento similar, así que es impor-

tante además de manejar la información médica sobre el diagnóstico la evolución y pronóstico, también el apoyo familiar, educación e instrucción apropiada acerca de que hacer en caso de presentarse otro evento, que en la mayoría de casos no será necesario acudir a emergencia, salvo si hubiere una crisis prolongada o alguna otra condición que ponga en riesgo la seguridad del niño.

El espectro de epilepsias focales idiopáticas benignas de la niñez

Los grados de manifestaciones clínicas, alteraciones electroencefalográficas y neuropsicológicas que pueden encontrarse en los pacientes con epilepsia de la infancia con punta centro temporal es amplio y abarca desde formas “benignas” en las cuales se alcanza un control completo de crisis o son infrecuentes (con o sin fármacos antiepilépticos), el electroencefalograma muestra hallazgos típicos, no hay alteraciones neuropsicológicas detectables y la remisión se alcanzará luego de unos años, algunos pacientes pueden mostrar hallazgos atípicos como presentar crisis que suceden durante el día únicamente, parestia de Todd post ictal, crisis prolongadas o aun estados epilépticos; o manifestar alteraciones no esperadas en el EEG como morfología atípica, localización inusual, descargas parecidas a las que se observan en epilepsia de ausencias o alteraciones en el ritmo de base; estos pacientes muestran un mayor porcentaje de trastornos del aprendizaje y alteraciones del comportamiento. (Verrotti y cols., 2002; Besag, 2006; Stephani & Carlsson, 2006) La edad de inicio de crisis tempranamente, parece ser un hallazgo prominente en este grupo; (Fejerman, 2009; Fejerman y cols., 2000) Aun así luego de unos años y cercanamente a la adolescencia se alcanzará una remisión de la epilepsia con mejoría de las manifestaciones neuropsicológicas y desaparecimiento de las descargas electroencefalográficas. (Bagliettoy cols., 2001, Giuseppe y cols., 2006).

Un subgrupo de pacientes presentan una evolución tórpida, presenta alteraciones neuropsicológicas que podrían ser persistentes, muestran actividad electroencefalográfica continua de punta onda lenta durante el sueño de ondas lentas, y agregan otros tipos de crisis; en estos niños la asociación con el uso de ciertos fármacos que parecen precipitar el empeoramiento ha sido reconocida.

Dentro de esta condición cuatro formas distintivas han sido reconocidas, estas corresponden a; epilepsia focal benigna atípica, estado de epilepsia

Comentado [DL3]: la edad temprana de inicio de crisis parece ser hallazgo....

rolándica, síndrome de Landau-Kleffner y síndrome de punta onda continua durante el sueño de ondas lentas (Fejerman, 2009).

No está claro si todas estas condiciones representan puntos dispersos dentro de un espectro de epilepsias rolándicas o son en realidad distintos síndromes que comparten algunas características clínicas y electroencefalográficas. (Gobbi y cols., 2006) Así que no existen límites precisos ni correlación absoluta entre los datos clínicos y electroencefalográficos, pero es aceptado que los hallazgos más prominentes son el deterioro neuropsicológico y alteraciones del comportamiento más que las crisis epilépticas, encontrándose además diferencias según la duración, topografía y distribución de las descargas electroencefalográficas. (Stephani & Carlsson, 2006)

La epilepsia focal benigna atípica está caracterizada por un cuadro clínico y electroencefalográfico inicial similar al de una epilepsia rolándica, al que luego se agregan crisis de ausencia atípica, mioclónicas, mioclonus negativo y crisis secundariamente generalizadas, el EEG muestra puntas rolándicas, unilaterales, bilaterales y multifocales y brotes de actividad paroxística difusa, con activación en sueño no MOR, llegando a un patrón de estado epiléptico eléctrico durante el sueño de ondas lentas. La evolución es variable con desaparición de las crisis y normalización del patrón electroencefalográfico antes de la adolescencia.

Síndrome de punta onda lenta continua durante el sueño de ondas lentas, algunas veces mencionado como un continuum con el síndrome de Landau-Kleffner y tomado como una encefalopatía epiléptica, corresponde a una forma de alteración epiléptica en que se considera que las anomalías electroencefalográficas contribuyen al deterioro de las funciones cerebrales. Hay una regresión en habilidades cognitivas, lenguaje, alteraciones del comportamiento y motricidad. Las crisis son raras y suceden predominantemente durante el sueño, son de tipo focal, o menos frecuente, tónico clónico generalizado, ausencias atípicas o mioclónico astáticas. El hallazgo más característico es el apareamiento de punta onda lenta continua, que ocupa al menos el 85% del registro de sueño no MOR, desaparece en sueño MOR y alerta.

Síndrome de LandauKleffner es definido como una afasia adquirida con agnosia auditivo verbal y anomalías electroencefalográficas que corresponden a punta rolándica con localización focal o multifocal, predominantemente temporales y activación con el sueño, algunas veces con descargas casi continuas durante el sueño no MOR. La edad de inicio va de 3 a 7 años, los pacientes previamente han tenido un desarrollo del lenguaje normal, casi siempre asociada a alteraciones en la conducta y grados variables de regre-

sión en otros aspectos del desarrollo, los pacientes en forma relativamente rápida pierden la capacidad de reconocer las palabras como una forma de lenguaje, el significado de las palabras no es comprendido y algunas veces aun los sonidos como el timbre de la puerta, el paciente deja de utilizar el lenguaje para comunicarse y puede llegar a no emitir ninguna palabra o ser muy escasas, las crisis epilépticas son raras, son de tipo focales motoras durante ensueño, ausencias atípicas, mioclónico astáticas y tónico clónico generalizadas. No hay una clara correlación entre las anomalías electroencefalográficas, las crisis epilépticas y el déficit del lenguaje. (Gobbi y cols., 2006)

El estatus epiléptico de la epilepsia benigna con punta centro temporal (estado de epilepsia rolándica), se manifiesta por un estado eléctrico de punta y onda lenta continua durante el sueño, punta y onda lenta de gran amplitud en el área rolándica durante el estado de alerta en periodos interictales y actividad continua bilateral o difusa en regiones rolándicas durante las crisis; la semiología de las crisis consiste en contracciones hemifaciales, que pueden ser sincrónicas con las descargas electroencefalográficas y ser inhibidas durante los movimientos voluntarios de la boca, estas crisis se asocian a sialorrea, disartria, anartria, dispraxia oromotora, dificultad para tragar y mioclonus negativo. (Gobbi y cols., 2006; Fejerman, 2009)

El manejo farmacológico de estas formas de epilepsia es complejo y requiere evitar los fármacos antiepilépticos con potencial empeoramiento, entre los fármacos antiguos se han reportado este riesgo con fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, valproato, y algunos de los fármacos nuevos como lamotrigina, oxcarbazepina, gabapentina. La utilización de benzodicepinas, principalmente clobazam, se considera segura y apropiada para cualquiera de los sub-síndromes con evolución atípica. El sultiamo ha resurgido como un fármaco especialmente efectivo en estas formas de epilepsia. Es posible que algunos pacientes, dependiendo del síndrome específico, requieran la utilización de esteroides o inmunoglobulinas; el ácido valproico es efectivo en algunos casos y la resección subpial múltiple y el estimulador del nervio vago pueden ser opciones en algunos casos. (Fejerman y cols., 2008a).

Comentado [DL4]: -

Comentado [DL5]: correr la o a esta pag

Comentado [DL6]: -

Comentado [DL7]: separado

Comentado [DL8]: sin S

Referencias:

- (Avanzini & Franceschetti, 2008). Avanzini G, Franceschetti S. Excitabilidad cortical en las epilepsias focales benignas. En: Natalio Fejerman & Roberto Caraballo: *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2008. pp.15-30.
- (Baglietto y cols., 2001). Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, y cols. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43:407-12. PMID: 11409830.
- (Berrota y cols., 2005). Berrota AM, Bleasel AF, Stevermuer TL, Lawson J, Bye AM. Spike morphology, location, and frequency in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *J Child Neurol*. 2005; 20(3):188-94. PMID: 15832607.
- (Besag, 2006). Besag FMC. Cognitive and behavioral outcome of epileptic syndromes: Implications for education and clinical practice. *Epilepsia*. 47(Suppl. 2):119-25. PMID: 17105481.
- (Croona y cols., 1999). Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olofsson O. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Dev Med Child Neurol*. 1999; 41:813-8. PMID: 10619279
- (DallaBernardina y cols., 2005). DallaBernardina B, Sgró V, Fejerman N. Epilepsy with centro-temporal spikes and related syndromes. In: J Roger, M Bureau, ChDravet, P Genton, CA Tassarini, P Wolf. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 4th Ed., John Libbey, 2005; Montrouge, France. PP.203-25.
- (Doose y cols., 2000). Doose H, Neubauer BA, Petersen B. The concept of hereditary impairment of brain maturation. *Epileptic Disorders*. 2000; 2(Suppl. 1):S45-9.
- (Engel Jr., 2001). Engel Jr J. 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(6):796-801.
- (Fejerman y cols., 2000). Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: Are they predictable? *Epilepsia*. 2000; 41(4):380-90. PMID: 10756401.
- (Fejerman, 2008). Fejerman N. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. In: J Engel Jr & TA Pedley. *Epilepsy A Comprehensive Textbook*. 2nd Ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008. RC372.E657 2008.
- (Fejerman y cols., 2008a). Fejerman N, Caraballo RH, Dalla Bernardina B. Epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales. En: N Fejerman & RH Caraballo. *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. 1^a Ed., Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 2008. Pag. 75-110.
- (Fejerman y cols., 2008b). Fejerman N, Caraballo RH, Dalla Bernardina B. Evolución atípica de las epilepsias focales benignas de la niñez. En N Fejerman & RH Caraballo; *Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes*. 1^a Ed., Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina, 2008. pp.175-2015
- (Fejerman, 2009). Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(Suppl. 7):9-12.
- (Ferrarte y cols., 2008). Ferrarte CD, Nordli DR Jr, Panayiotopoulos CP. Benign focal epilepsies of childhood. In: John M Pellock, Blase FD Bourgeois and W Edwin Dobson: *Pediatric Epilepsy, Diagnosis and Therapy*. 3rd Ed., pp.335-50. 2008; USA.
- (Genton, et al 2005). Genton P, Roger J, Guerrini R, et al. History and classification of "myoclonic" epilepsies: from seizures to syndromes to diseases. En: Antonio V. Delgado-Escueta, Renzo Guerrini, Marco T. Medina, Pierre Genton, Michelle Bureau & Charlotte Dravet. *Advances in Neurology*. Vol. 95; Myoclonic epilepsies. Lippincott Williams & Wilkins; 2005; Philadelphia, USA. 331pp (Pág. 1-14).
- (Gobbi y cols., 2006). Gobbi G, Boni A, Filippini M. The spectrum of idiopathic Rolandic epilepsy syndromes and idiopathic occipital epilepsies: From the benign to the disabling. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl. 2):62-6.

- (Grosso y cols., 2006). Grosso S, Balestri M, Di Bartolo RM., y cols. Oxcarbazepine and atypical evolution of benign idiopathic focal epilepsy of childhood. *Eur J Neurol*. 2006; 13(10):1142-5. PMID: 16987169.
- (Halász, 2013). Halász P. How sleep activates epileptic networks? *Epilepsy Res Treat*. 2013; 2013:425697. PMC: PMC3789502
- (ILAE, 1989). Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*. 1989; 30(4):389-99.
- (ILAE, 2016a). International League Against Epilepsy. Childhood epilepsy with centrotemporal spikes. <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-overview.html>. Accesado el 20 de julio de 2016.
- (ILAE, 2016b). International League Against Epilepsy. Atypical Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes. Accesado el 20 de Jul, 2016 de: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/atypical-ects-overview.html>.
- (ILAE, 2016c). International League Against Epilepsy. Childhood epilepsy with centrotemporal: Genetics. Accesado el 20 Jul 2016, de: <https://www.epilepsydiagnosis.org/syndrome/ects-genetics.html>.
- (Kellaway, 2000). Kellaway P. The electroencephalographic features of benign centrotemporal (Rolandic) epilepsy of childhood. *Epilepsia*. 2000; 41(8):1053-6.
- (Kellaway y cols., 2000). Kellaway P, Mizrahi EM, Noebels JL. Benign focal epilepsies of childhood: Genetically determined pathophysiology. Report of an international workshop. *Epilepsia*. 2000; 41(8):1049-50.
- (Mellish y cols., 2015). Mellish LC, Dunkley C, Ferrie CD, Pal D. Atiepileptic drug treatment of rolandic epilepsy and Panayiotopoulos syndrome: clinical practice survey and clinical trial feasibility. *Arch Dis Child*. 2015; 100(1):62-7. PMCID: PMC4283698.
- (Metz-Lutz & Filippini, 2006). Metz-Lutz MN, Filippini M. Neuropsychological findings in rolandic epilepsy and Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl. 2):71-5. PMID: 17105467.
- (Nayrac & Beaussart, 1958). Nayrac P, Beaussart M. Pre-rolandic spikes-wave: a very peculiar EEG reading: electroclinical study of 21 cases. *Rev Neurol (Paris)*. 1958; 99(1):201-6. PMID: 13624406.
- (Oquni, 2011). Oquni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011; 33(3):207-12. PMID: 21095081.
- (Panayiotopoulos, 2010). Panayiotopoulos CP. Benign childhood focal seizures and related epileptic syndromes. In: *Epileptic Syndromes and Their Treatment, A Clinical Guide*. 2nd Ed., Springer, United Kingdom, 2010. pp.239-375.
- (Prats y cols., 1998). Pratz JM, Garaizar C, García-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol*. 1998; 18(5):402-6. PMID: 9650679.
- (Ríos-Pohl, 2016). Ríos-Pohl L. Tipos de EEG, técnicas de activación y protocolos según síndrome epileptico. En: Loreto Ríos-Pohl, Elza Marcia T. Yacubian: *El ABC de un buen registro electroencefalográfico*. Lectura Médica CASA, Sao Paulo, 2016.
- (Saltik y cols., 2005). Saltik S, Uluduz D, Cokar O, Dimirbilek V, Dervent A. A clinical and EEG study on idiopathic partial epilepsies with evolution into ESES spectrum disorder. *Epilepsia*. 2005; 46(4):524-33.
- (Stephani & Carlsson, 2006). Stephani U, Carlsson G. The spectrum from BCECTS to LKS: The rolandic EEG trait-impact on cognition. *Epilepsia*. 2006; 47(Suppl. 2):67-70. PMID: 17105466.
- (Tan y cols., 2014). Tan HJ, Singh J, Gupta R, de Goede C. Comparison of antiepileptic drugs, no treatment, or placebo for children with benign epilepsy with centro temporal spikes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 9:CD006779. PMID: 25190506.
- (Verroti y cols., 2002). Verroti A, Latini G, Trotta D, et al. Typical and atypical Rolandic epilepsy in childhood: a follow-up study. *Pediatr Neurol*. 2002; 26:26-9. PMID: 11814731.
- (Vintan y cols., 2012). Vintan MA, Paladde S, Cristea A, Benga I, Muresanu DF. A neuropsychological assessment, using computerized battery tests (CANTAB), in children with benign rolandic epilepsy before AED therapy. *J Med Life*. 2012; 5(1):114-9. PMCID: PMC3307071.

Cirugía de epilepsia en pediatría: ¿Por qué?, ¿Cuándo?, ¿Cómo?

Abreviaturas:

ERT: Epilepsia resistente al tratamiento.

ILAE: International League Against Epilepsy.

Juan Carlos Lara Girón¹

Walter Duarte²

Gabriela Rodenas³

1. Director, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
2. Fellowship Neurocirugía, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.
3. Psicología Cognitiva, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional HUMANA.



Juancarlos.lara@humanagt.org

¿Por qué?

i. Epilepsia resistente al tratamiento (ERT).

Alrededor del mundo una gran cantidad de instituciones se dedican al estudio de los síndromes clínicos relacionados con la epilepsia, sus características, los métodos diagnósticos y su tratamiento. Dentro de estas investigaciones, el tratamiento de la epilepsia refractaria tiene una especial consideración debido a las repercusiones neurológicas, emocionales, sociales y económicas que conlleva para los pacientes y sus familias.

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE, por sus siglas en inglés) ha definido recientemente la Epilepsia Resistente a Tratamiento (ERT) como las convulsiones que no son controladas después de haber utilizado 2 medicamentos anti-epilépticos de forma correcta y bien tolerados. El fallo en el control de las convulsiones se define como la aparición de crisis dentro del primer año o en un período menor a 3 veces el intervalo inter-convulsiones previo a empezar el tratamiento (Sánchez-Alvarez, et al., 2012; Campos y Otayza, 2013).

En la población pediátrica el 25-37% de los pacientes con epilepsia llegan a tener ERT (Camfield, et al., 1997; Dlugos, et al, 2001; Sillampää & Schmidt, 2006; Berg, et al., 2009). Estos pacientes son más susceptibles a deterioro

cognitivo, accidentes, lesiones y muerte súbita comparados con pacientes con buen control de su enfermedad (Camfield, et al., 1997; Hitiris, et al., 2007; Beghi, 2009; Asadi-Pooya, et al., 201).

En cuanto al tratamiento, se ha determinado que aproximadamente la mitad de los niños con epilepsia refractaria necesitarán tratamiento quirúrgico (Sillampää & Schmidt, 2006; Berg, et al., 2009). El manejo de los pacientes pediátricos difiere de los adultos debido a que los niños se encuentran en una etapa fundamental para el desarrollo adecuado del cerebro. En los niños es de vital importancia buscar el control adecuado de la epilepsia rápidamente, definir la farmacoresistencia en el menor tiempo posible y considerar la opción quirúrgica, dependiendo del síndrome epiléptico y su etiología, para disminuir de esta forma los efectos adversos sobre su desarrollo neuronal.

ii. Efecto de la epilepsia en el desarrollo temprano del cerebro.

En la infancia temprana y niñez, existe una evolución compleja de la semiología de las crisis, hallazgos electroencefalográficos y de neuroimagen específicos para la edad, debido a la rápida maduración del cerebro (Cross, et al., 2006).

En pacientes pediátricos que son candidatos a cirugía de epilepsia es común encontrar arresto del desarrollo o déficit progresivo en la función cognitiva, comportamiento y estado psiquiátrico (encefalopatía epiléptica) (Cross, et al., 2006). Es por ello que la intervención quirúrgica temprana es crucial en infantes con epilepsia catastrófica para prevenir el arresto/regresión del desarrollo (Arsanow, et al., 1997; Jonas, et al., 2004).

Shurtleff encontró que el impacto de la cirugía en niños preescolares se tradujo en resolución de la epilepsia, reducción de drogas anti-epilépticas y no disminución de la capacidad intelectual; el grupo con epilepsia de corta duración (menor de 6 meses antes de la resección), mostro mejoría en las pruebas de Wechler, Full Scale IQ e inteligencia no verbal, lo que sugiere que la intervención temprana tiene mejores efectos a largo plazo en la capacidad intelectual (Shurtleff, et al., 2015).

En la experiencia del Centro de Epilepsia Humana, el 82% de los pacientes epilépticos entre 2 y 16 años cursan con alguna co-morbilidad; las más frecuentes son retraso mental (18%), problemas en el lenguaje (15%) y trastorno de déficit de atención e hiperactividad (13%) (Figura 1).

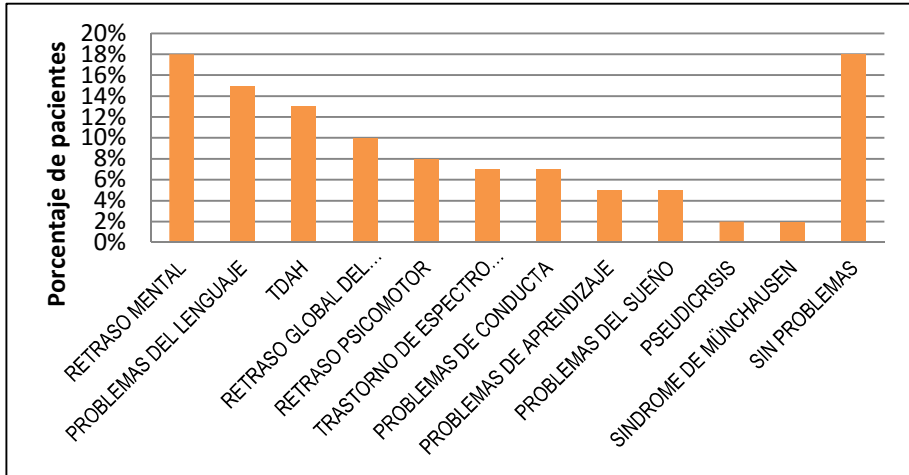


Figura 1. Incidencia de co-morbilidades psicológicas y psiquiátricas en pacientes de 2 a 16 años de primer ingreso al Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana, en el periodo 2012 a 2016. (Fuente: Estadística del Departamento de Psicología y Psiquiatría, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana)

La epilepsia del lóbulo temporal que es quirúrgicamente tratable inicia frecuentemente en la niñez y la adolescencia. Pasan al menos 20 años desde su inicio hasta la cirugía, probablemente porque pasa mucho tiempo desde su inicio hasta la intratabilidad y mucho tiempo desde la evidencia de intratabilidad hasta la cirugía. Esto condiciona serios problemas sociales, psicológicos y educacionales asociados con las crisis no controladas desde la niñez (Berg, 2004).

Duchowny afirma que en los niños hay que considerar tres aspectos que juegan un rol importante en el pronóstico del procedimiento quirúrgico. Primero, en los primeros años existe un excepcional y rápido desarrollo cerebral que provoca cambios dinámicos en EEG y en la expresión clínica de las crisis. Muchas crisis de inicio temprano se asocian con pronósticos catastróficos, arrestos en el desarrollo y regresión del mismo. Segundo, el sistema límbico inmaduro es muy susceptible a factores estresantes y las consecuencias pueden no ser aparentes por muchos años. Y en tercer lugar, en comparación con el cerebro adulto, el del niño típicamente se recupera mucho más rápidamente de una lesión, pero el proceso de recuperación puede ser incompleto (Duchowny, et al., 1994).

iii. Plasticidad funcional (PF).

La maduración cerebral y las conexiones neuronales muestran un desarrollo complejo y prolongado desde la niñez hasta la adolescencia (Wierenga, et al., 2016). Está bien establecido que con forme el niño crece se incrementa la mielinización cerebral, lo cual se ve reflejado en un incremento de la velocidad de conducción axonal (Chevalier, et al., 2015) y por ende en los nuevos procesos que aprende el niño.

El cerebro del niño es capaz de una reorganización significativa de la función neurológica después de un insulto o cirugía (Cross, et al, 2006). Dicha característica se llama plasticidad funcional (PF). La plasticidad es la capacidad de un sistema de responder a un desarrollo normal o anormal, o responder a cambios inducidos por lesiones por medio de la adopción de un fenotipo nuevo y desarrollado y/o restaurar viejos fenotipos (Dennis, et al., 2013).

A nivel molecular se han descrito varios mecanismos implicados en el inicio y modulación de los procesos de neuro-plasticidad, los cuales se enumeran a continuación:

- Señales procedentes de la glia dañada (excitotoxicidad por glutamato o disminución de tono inhibitor del GABA).
- Proliferación de células madre remanentes en el hipocampo y la zona periventricular.
- Sistema de fibras de proyección generalizada (mantenimiento de sinapsis).
- Sistemas de neuro-transmisión moduladores de plasticidad (NMDA, GABA, Acetilcolina, serotonina). (Hernández-Muela, et al., 2004; Morales, et al, 2003)

Por último, se habla de un período crítico para la PF, específicamente durante la infancia temprana, y que finaliza con la llegada de la pubertad. (Morales, et al, 2003) En este período se destaca el papel de las neurotrofinas: Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), Neurotrofina 3 (NT3) y Factor Neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) como promotores de la viabilidad y maduración neuronal. La finalización de este período podría depender de la expresión o supresión de ciertos neurotransmisores o proteínas como lo es el GABA, el Complejo Mayor de Histocompatibilidad, el CPG15 (candidate plasticity gene 15), etc. cuya expresión coincide con el periodo crítico de reorganización neuronal (Poo, 2001; Morales, et al., 2003; Hernández-Muela, et al., 2004). Estos

mecanismos se ven afectados por los procesos de ictogénesis y epileptogénesis (Ver capítulo 1.: Ictogénesis y epileptogénesis de Dr. Scorza y Dr. Cavalheiro)

Una menor edad y/o inmadurez está asociada con una mayor plasticidad (Dennis, et al., 2013). La PF es particularmente importante para la recuperación de la competencia lingüística en infantes y niños pequeños. Si bien la plasticidad es una influencia positiva que facilita la reorganización neurológica luego del tratamiento, también podría actuar como una influencia negativa en cuanto a que la epilepsia temprana podría causar un retraso en el desarrollo (Jonas, et al., 2005; Cross, et al., 2006; Devlin, et al., 2003).

La plasticidad funcional depende de la maduración previa de la zona dañada y de los sustratos que van a asumir la función que está en reparación. Así mismo están involucrados factores externos (ej. Calidad de rehabilitación) como factores propios del niño (percepción de su enfermedad, entorno familiar, demografía, etc.) (Hernández-Muela, et al., 2004).

iv. Factores psicosociales.

La epilepsia causa daño en los pacientes no sólo a nivel neurocognitivo, sino también a nivel psico-social, sobre todo en aquellos pacientes con epilepsia crónica no controlada a pesar del uso de múltiples drogas anti-epilépticas (Hrachovy & Frost, 1989; Cascino, 1990; Silfvenius, 1999).

El niño con epilepsia suele ser sobreprotegido, lo que obstaculiza el desarrollo de sus potencialidades individuales. La excesiva protección va cada vez más aislando al niño de sus compañeros. Poco a poco, va siendo identificado como "solitario", "irritable", "falto de interés", e "impopular". La adaptación relativamente mala y la lentitud en el aprendizaje que presenta el niño con epilepsia no suele ser consecuencia directa de su enfermedad (Fabelo, et al., 2013).

En la adolescencia, los problemas propios de la edad llegan a complicarse significativamente. La necesidad de independencia y de identidad entran en contradicción no solo con el control familiar, sino con las restricciones que, necesariamente, la enfermedad impone: medicación sistemática, abstinencia ética, evitación de situaciones riesgosas, entre otras. A partir de ello, suele aparecer la frustración al no poder seguir el estilo de vida de sus amigos. En estos casos la excesiva ansiedad de los padres influye sobre los jóvenes haciéndolos especialmente vulnerables, con baja autoestima, escasa confianza en sí mismos y excesiva dependencia familiar, lo que va a originar rendimientos escolares inferiores a las posibilidades reales (Fabelo, 2010).

La inadaptación social y los inadecuados estilos de vida constituyen males comunes que afectan a estos pacientes. Con frecuencia se genera aislamiento social. Incluso, la familia contribuye a dicha situación al mantener al paciente alejado de sus problemas cotidianos o "preocupaciones", que puedan desencadenar nuevos ataques (Martino & Martino, 2007). Algunos pacientes pierden la posibilidad de tener y mantener una pareja, lo cual genera que el adulto con epilepsia no pueda formar su propia familia.

En adultos se ha observado que la epilepsia afecta comúnmente el funcionamiento social de las personas, incluyendo limitaciones para conseguir empleo y trabajar, manejar carro, etc. (Tanriverdi, et al., 2008).

En el Centro de Epilepsia Humana, el 86% de las familias de los pacientes epilépticos entre 2 y 16 años tiene problemas económicos; 32% tienen hogares desintegrados (madre soltera, divorcio, no viven con padres, abandono madre) y 12% de los pacientes tienen familia extensa (≥ 8). Además existen otros problemas psicosociales como maltrato, bullying, abuso sexual, etc. (Fig 2).

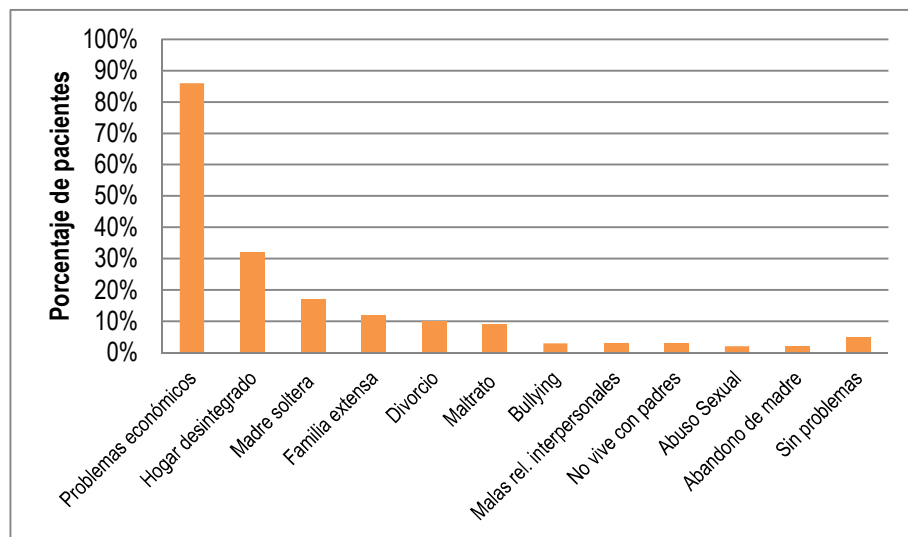


Figura 2. Incidencia de problemas psico-sociales en pacientes de 2 a 16 años de primer ingreso al Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana, en el periodo 2012 a 2016 (Fuente: Estadística del Departamento de Psicología y Psiquiatría, Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana).

El médico y las instituciones deben incluir programas de apoyo psico-social para los pacientes y sus familiares como parte de la terapia, para poder sobre-

llevar este padecimiento de la mejor manera. Se debería valorar la intervención quirúrgica a edades tempranas, lo cual tendría un mayor impacto en prevenir la carga social en los pacientes, además, de disminuir el retraso cognitivo, comparado con pacientes con cirugía tardía. La disminución temprana de la carga que conlleva la epilepsia crónica debería conferir un beneficio psicosocial y mejorar la calidad de vida de los niños (Cross, et al., 2006).

¿Cuándo?

Criterios de referencia para cirugía de epilepsia.

En la actualidad ILAE (Liga Internacional Contra la Epilepsia) es la institución que se encarga de pautar los criterios para realizar la cirugía de epilepsia. Dicha función es llevada a cabo por medio de su Comisión de Neurocirugía.

El consenso realizado en 2003 en Francia dio como resultado la publicación en el año 2006 de los Criterios de Referencia y Evaluación de niños para Cirugía de Epilepsia (Cross, et al., 2006).

Si bien se acordó que en este momento existe insuficiente evidencia clase 1 para recomendar guías de práctica, se llegó a varios consensos basados en la opinión de especialistas en la materia, los cuales guiarán el trabajo y estudios futuros sobre el tema (Cross, et al., 2006)

Los expertos concluyeron que:

1. “Los niños con convulsiones que son incontrolables con tratamiento médico (fallo de 2 o 3 medicamentos apropiados) o que son incapacitantes (incluyendo los efectos adversos de medicamentos) son posibles candidatos quirúrgicos” (Cross, et al., 2006).
2. La epilepsia en la niñez que no puede ser clasificada como un claro y definido síndrome epiléptico electro-clínico (según la ILAE) (ILAE, 1989; Engel, 2001), debería ser evaluada por un centro especializado de epilepsia. Esto incluye pacientes con epilepsia estereotipada o lateralizada, o con otra evidencia de focalidad (que no puede ser definitivamente atribuida a la epilepsia parcial idiopática), o en quienes la RM revela una lesión que se puede someter a resección quirúrgica (Cross, et al., 2006).
3. “Un niño con discapacidad intelectual, enfermedad psiquiátrica o con edad muy pequeña no debería de ser excluido para considerarse como candidato quirúrgico. Por tanto, el retraso en el desarrollo o la co-morbilidad psiquiátrica no deberían ser contraindicadores para la cirugía de epilepsia en pediatría” (Cross, et al., 2006).

El manejo y la referencia de los pacientes con epilepsia resistente a tratamiento va depender de los protocolos y la estratificación del sistema de salud de cada región o país. Sin embargo es de mencionar que deberían remitirse desde el primer nivel de salud hacia una Unidad Especializada en Epilepsia aquellos pacientes con:

- epilepsia con diagnóstico incierto
- crisis que no se controlan en un plazo de 1 año
- crisis sintomáticas recidivantes en un plazo precoz
- recidivas de crisis tardías recurrentes
- efectos adversos de los fármacos (Sánchez'-Álvarez, et al., 2012).

Según la ILAE, La referencia de pacientes pediátricos difiere de la de los adultos en 2 cosas importantes:

- 1) Las convulsiones en niños pueden estar asociadas a un arresto o regresión en el desarrollo, especialmente en niños menores de 2 años.
- 2) La epilepsia focal en niños es a menudo asociada con etiología específica para la edad (Cross et al., 2006).

En la actualidad las opciones quirúrgicas para niños se están ampliando. Inicialmente las cirugías solo se centraban en las epilepsias focales, sin embargo hoy en día las consideraciones deben hacerse incluso para tipos más complejos de epilepsia. Además, el momento y la decisión de realizar la cirugía deben de hacerse lo más pronto posible para favorecer el desarrollo cognitivo y el pronóstico de control de crisis. La efectividad de la operación, dependerá de cada caso en particular (Hirsch & Arzimanaglou, 2004).

¿Cómo?

i. Evaluación pre-operatoria.

Según la Comisión de Cirugía de Epilepsia Pediátrica de la ILAE, en 2014 publicó que el EEG y la RM fueron los únicos exámenes aceptados, de forma unánime, de ser mandatorios a lo largo de varias cohortes previo a llevar un paciente a cirugía. Junto con estos exámenes, la evaluación clínica y neuropsicológica son el pilar de la evaluación inicial e indispensable para todos los grupos de pacientes (Jayakar, et al., 2014).

A pesar de los crecientes avances tecnológicos en los últimos años, el EEG/Video-EEG sigue siendo el método diagnóstico vital para la localización/lateralización del foco epileptogénico y la evaluación de los pacientes candidatos a cirugía.

NEUROFISIOLOGIA

- Electro-encefalografía (EEG): El EEG interictal, incluyendo registros durante el sueño, es mandatorio para la evaluación pre-quirúrgica de los pacientes candidatos a cirugía (Cross et al., 2006).

Las ventajas del EEG interictal son su bajo costo y accesibilidad. La confiabilidad de localizar la región epileptógena es probablemente mayor para focos en la convexidad comparado con focos basales, temporo-mesiales o inter-hemisféricos, los cuales son propensos a la falsa lateralización (Jayakar et al., 2014). Para mayor precisión en la localización del foco epileptógeno se deben usar mayor número de electrodos. En algunos casos se hace necesario la utilización de procedimientos activadores de convulsiones como: hiperventilación, estimulación con luz, privación del sueño y reducción de medicamentos, sin embargo, este último puede cambiar las características electrográficas y clínicas de las convulsiones habituales. Se recomienda por lo menos el registro de 3 convulsiones en el EEG para definir y describir mejor la enfermedad del paciente (Sarco, et al., 2006). Tanto el EEG inter-ictal como el ictal son de vital importancia para la selección de pacientes candidatos a cirugía, en especial si lateralizan el foco epiléptico (Luders, 1992).



Figura 3. Monitoreo de Video-EEG. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana.

- Video-EEG Ictal: El video-EEG ictal permite la caracterización de las convulsiones, su frecuencia, y la semiología de las crisis, además de detectar los posibles focos epileptógenos. Aporta la información más valiosa para determinar a los candidatos quirúrgicos y el abordaje quirúrgico inicial (Figura 3 y 4) (Sarco, et al., 2006).

El video-EEG para eventos ictales es fuertemente recomendado en todos los niños (Cross, et al., 2006). Puede que el estudio no siempre provea información para localizar la región epileptógena, pero es útil para confirmar la semiología de la convulsión, ya que los reportes de los padres no siempre son confiables (Jayakar, et al, 2014).



Figura 4. Video-EEG. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional Humana.

Podría necesitarse estudios seriados para documentar consistencia o progresión, especialmente en infantes y niños pe-

queños (Cross, et al., 2006).

Registros con electrodos invasivos están siendo realizados de forma más selectiva cuando se dispone de otras tecnologías como: SPECT, PET, RM funcional y Magneto-electroencefalografía, y estos no son concluyentes. Como la epilepsia neocortical es más común en este grupo etario, la extensión de la zona epileptogénica puede ser difícil de definir basándose puramente en imágenes. En estos casos, el EEG invasivo es necesario (Cross, et al., 2006).

- EEG 3D/Magnetoencefalograma (MEG): El EEG 3D es una técnica matemática asistida por computadora para proporcionar modelos de co-registros de potenciales de EEG con imágenes de Resonancia Magnética (Russo, et al., 2016). El MEG es el registro de campos magnéticos producidos por el flujo de iones en el cerebro; es una técnica no invasiva, con una resolución temporal de 1ms (Anninos, et al., 2015). Ambas técnicas ayudan a localizar el origen 3D de las espigas inter-ictales. En general, ambos estudios, tanto el EEG 3D y MEG han mostrado ser complementarios. MEG define focos más pequeños (4-8 cm²) comparado con EEG (10 – 15 cm²) (Jayakar, et al., 2014). MEG puede mapear de forma precisa áreas corticales elocuentes como la corteza somato-sensorial, motora y visual en relación al foco de descargas (Sarco, et al., 2006; Jayakar, et al.,

2014). Además es útil para identificar algunos pacientes con DCF en quienes la RM muestra resultados normales (Hader, et al., 2004). Dentro de las limitantes del MEG está que las convulsiones no pueden ser capturadas de forma rutinaria, y no puede ser utilizado en niños muy pequeños (Sarco, et al., 2006).

- **Electrocorticografía (ECoG):** La ECoG permite el registro de la actividad eléctrica cortical por la colocación directa de electrodos subdurales y/o de profundidad. Los subdurales registran información de amplias regiones de la neocorteza. Mientras que los electrodos de profundidad permiten registrar zonas de difícil acceso como la ínsula y el hipocampo (Kuzniecky). Este método requiere una definición previa del origen de las convulsiones, influenciando el abordaje quirúrgico por las regiones corticales a explorar. Tiene utilidad para definir la extensión de la región epileptógena más allá de los bordes de la lesión anatómica, y permite mapear áreas elocuentes críticas con estimulación cortical (que es el gold standar en la localización funcional) para definir si el foco epileptógeno puede ser resecado o no, y por ende guiar la corticectomía (Sasagawa, et al., 2001; Firlik & Spencer, 2002; Worrell et al., 2002; Jayakar, et al., 2014).

La ECoG puede ser trans-operatoria o crónica. La trans-operatoria se realiza durante un único evento quirúrgico donde se hace el estudio electrocorticográfico, mapeo funcional y la resección (Figura 5).

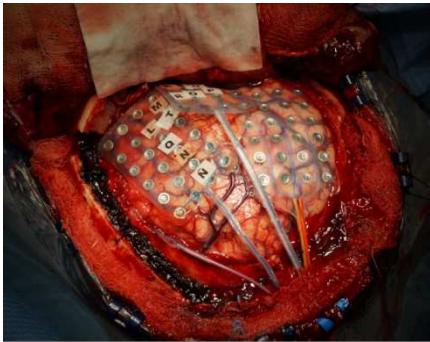


Figura 5. Electrocorticografía trans-operatoria. Las marcas en letras indican los electrodos positivos para descargas epileptogénicas y/o las áreas elocuentes estimuladas con el estimulador cortical. Fotografía cortesía de Dr Mario Alonzo.

El uso de la ECoG trans-operatoria se ha asociado con mejores porcentajes de pacientes libres de convulsiones (82% vs. 73% de pacientes operados sin ECoG), menor recurrencia de la enfermedad y 3 veces menos número de re-intervenciones (Gelinas, et al., 2011).

Aún con esto, algunos autores optan por utilizar la ECoG en sus procedimientos sólo si la resección de la lesión inicial falla (Khajavi, et al., 1999; Kim, et al., 2001).

Los resultados de la ECoG trans-operatoria pueden estar influenciados por la anestesia (Jayakar, et al., 2014), por lo que el anestesiólogo debe estar entrenado para superficializar el nivel de anestesia durante el tiempo del estudio.

Es de considerar que la necesidad de hacer ECoG trans-operatoria varía, dependiendo de los recursos diagnósticos no invasivos de que se disponga en cada centro, que permitan la adecuada delimitación pre-operatoria del área epileptógena a resear. Además es un recurso válido y confirmatorio para respaldo médico legal, razón por la cual en el grupo Humana la ECoG trans-operatoria y/o crónica es una práctica rutinaria.

Las complicaciones más frecuentes de este procedimiento son déficits neurológicos (4.3%) e infección de herida/meningitis (3.4%), seguidas de hemorragia/hematoma/ECV (3.2%) (Tebo, et al., 2014). Sin embargo no se ha visto un aumento significativo de morbilidad al compararse con pacientes operados sin el uso de ECoG (Khajavi, et al., 1999).

Mientras que la ECoG crónica ó monitoreo EEG invasivo extraoperatorio, se realiza en casos que requieren un tiempo de estudio más prolongado, realizando un procedimiento quirúrgico en 2 tiempos: uno donde se hace la craneotomía planeada y se colocan los electrodos en las áreas a estudiar, luego el paciente es llevado al área de video-monitoreo para realizar un estudio crónico por varios días durante los cuales se busca grabar crisis para localizar el foco epileptogeno y además puede ser sometido a estimulación cortical mapeando las áreas elocuentes (lenguaje, área motora, etc) y otro días después cuando se hace la resección de los focos epileptógenos identificados guiándose por la localización topográfica de los electrodos sobre la corteza, se hace un estudio post resección y luego se retiran las rejillas. Este es considerado el gold standar para localizar la región epileptógena. El monitoreo con electrodos de profundidad colocados por estereotaxia es generalmente confiable sólo en niños mayores de 3 años (Jayakar, et al., 2014).

IMÁGENES ESTRUCTURALES

La Resonancia Magnética (RM) es la herramienta de imagen más importante para el diagnóstico de la epilepsia (Duncan, 2009). De acuerdo con las guías de la Academia Americana de Neurología, la RM con protocolos específicos para epilepsia es mandatoria como la primera modalidad de imagen. Por otro lado, La Tomografía Axial Computarizada (TAC) únicamente está indicado bajo circunstancias especiales (ej. calcificación) (Cross, et al., 2006).

En general, una lesión focal cortical es un marcador confiable de la localización de la región epileptógena, pero puede no ser proporcional a su extensión. Una resección de una lesión puede estar justificada sin ningún otro examen adicional si la localización de la lesión es concordante con la semiología y el EEG ictal o inter-ictal (Jayakar, et al., 2014).

Hay que considerar que entre los 6 meses y los 2 años pueden haber fallos diagnósticos por el proceso de mielinización incrementado pero incompleto, por lo cual es necesario repetir las imágenes cada 3 meses (Jayakar, et al., 2014).

Hay una impresión general de que la RM 3T es superior a 1.5T, sin embargo no hay estudios que las comparen (Jayakar, et al., 2014).

Las recomendaciones mínimas específicas para las RM con protocolo de epilepsia, dependiendo de la edad del paciente, son las siguientes:

- Niños >2 años: T1 delgadas, T2 coronal y axial, FLAIR axial y T2 de alta resolución coronal oblicua del hipocampo. El grosor debe ser de 3-4 mm; de 2 mm en T2 para Displasias Corticales Focales (DCF) más sutiles y 1-1.5 mm para T1 3D.
- Menores de 1 año: T2 de alta resolución de 2 mm o menos en 3 planos, y T2 coronal oblicua de alta resolución perpendicular al hipocampo (Jayakar, et al., 2014).

En adultos, la esclerosis hipocampal puede ser detectada con aproximadamente 95% de sensibilidad con RM (Kuzniecky & Devinsky, 2007). La RM 1.5T de alta resolución con protocolo para epilepsia puede incrementar la detección de lesiones sutiles en candidatos quirúrgicos hasta un 30% comprado con la RM convencional (Weishmann, 2003).

En este punto es recomendable recalcar el concepto de los casos RM-negativos. Para clasificar un paciente como un caso RM-negativo, todos los estudios de RM debieron haber sido reportados como normales, y deben ir a una revisión por parte de un neuroradiólogo con experiencia luego que se haya obtenido otros estudios de localización funcional, en esfuerzo por identificar DCF oculta (Jayakar, et al., 2014). En el 2004, Hader concluyó que de una población de pacientes operados con Displasia Focal Cortical, el 18% no reportó ningún hallazgo en la RM en la evaluación pre-operatoria (Hader, et al., 2004). Estos pacientes deben de tener un mayor énfasis en excluir etiologías genéticas/idiopáticas, autoinmunes y síndromes neurodegenerativos. La RM

debe ser repetida, especialmente en niños que alcanzan los 2 años, cuando terminan su proceso de maduración, ya que la DCF puede aparecer y algunas veces desaparecer con el aumento de la mielinización (Jayakar, et al., 2014).

IMÁGENES FUNCIONALES

Tomografía computarizada de emisión de fotón único (SPECT) y Tomografía por emisión de positrones (PET): Toda unidad especializada en epilepsia pediátrica debe tener acceso a estudios de imagen funcional como SPECT o PET ictales e interictales (ILAE, 2000; Alonzo-Vanegas, et al., 2004; Cross, et al., 2006).

Los estudios PET inter-ictal y el SPECT ictal parecen comparables en utilidad. El PET es mejor definiendo la lateralización de la región epileptógena (Luders, 1992). Hader reportó que de 13 pacientes con DCF, a quienes se les realizó PET, 10 revelaron hipometabolismo en el estudio que correspondía al lugar donde se realizó la resección (Fizlik & Spencer, 2002). El SPECT puede usarse para medir la perfusión cortical y subcortical ya sea inter-ictal o ictal (O'Brien, et al., 1998).

En epilepsia del lóbulo temporal el PET puede revelar áreas de hipometabolismo interictal en 85.5% de los casos, mientras que el rango de sensibilidad para el SPECT es del 70% (APA, 1994). La Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) es altamente sensible en ELT, pero su eficacia disminuye en epilepsia extra-temporal. El SPECT ictal puede proveer información única de la localización en pacientes con RM normal o con lesiones múltiples o grandes (Devlin, et al., 2003).

Otros estudios de mapeo funcional para lateralizar o localizar funciones eloquentes son la Resonancia Magnética Funcional (fRM) o Magnetoencefalograma (MEG) que son estudios no invasivos; mientras el test de Wada y el Mapeo por estimulación electrocortical son invasivos. Los estudios no invasivos podrían ayudar en demostrar la preservación de la función cerebral, especialmente en los niños más pequeños donde la evaluación clínica es un problema. En niños mayores, estos estudios son confiables para lateralizar la función del lenguaje. Por su parte, el test de Wada generalmente es confiable para lateralizar la dominancia del lenguaje y valorar la memoria; mientras que el gold standard para la localización funcional es el Mapeo por estimulación electrocortical (Luders, 1992).

NEURO-PSICOLOGÍA / NEURO-PSIQUIATRÍA

Se debe de reconocer que los pacientes pediátricos candidatos a cirugía de epilepsia tienen alta incidencia de desordenes del neuro-desarrollo y de salud mental (Jonas, et al., 2004, McLellan, et al., 2005).

Los objetivos de la evaluación neuro-psicológica/neuropsiquiátrica son: 1) tener una línea de base para futuras comparaciones, 2) caracterizar fortalezas y debilidades cognitivas, 3) informar el riesgo de déficit post-operatorio, 4) contribuir a la localización/lateralización de las funciones y 5) proveer información para la educación y planes de rehabilitación (Luders, 1992).

Se debe evaluar la inteligencia verbal y no verbal, memoria, funciones de ejecución, y otras funciones cognitivas y del comportamiento (depresión, psicopatología, etc.) (Fizlik & Spencer, 2002) según la edad del paciente y su deterioro secundario a la epilepsia.

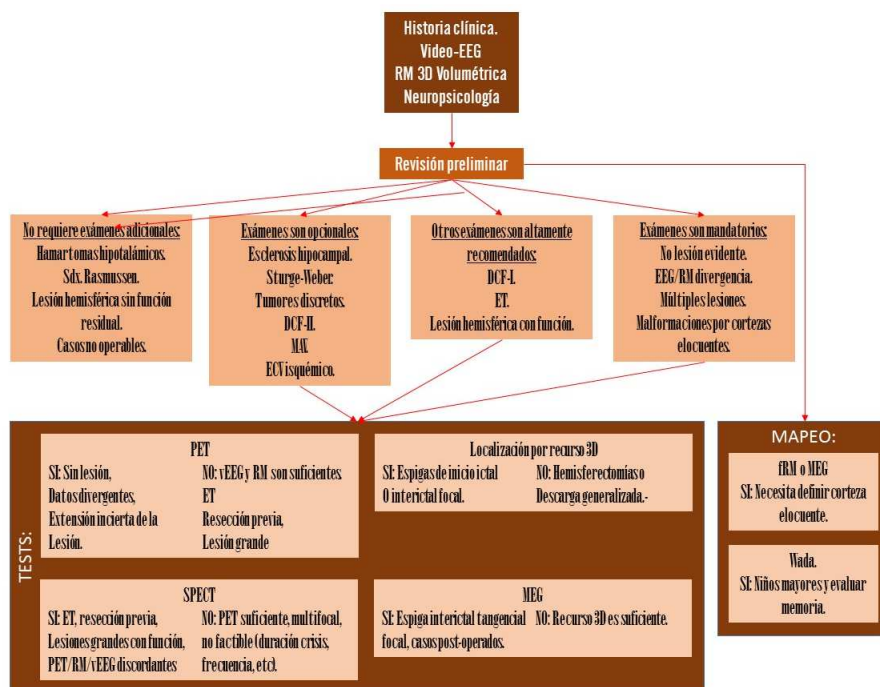
Frecuentemente existe una correlación entre la zona epileptogénica y el área de disfunción cognitiva. Por ejemplo los pacientes con epilepsia izquierda tienden a tener menor puntuación en evaluaciones verbales, mientras los que tienen epilepsia temporal derecha muestran menor puntuación en las evaluaciones visuoespaciales. La evaluación es indispensable para contrastarlas con cualquier evaluación posterior. Las evaluaciones psiquiátricas y psicológicas deberán establecer el estado mental del paciente y la familia, la probable necesidad de medicamentos psicotrópicos y psicoterapia post-operatoria (APA, 1994).

A pesar de que una evaluación neuropsicológica, del desarrollo y psiquiátrica apropiada para la edad es un aspecto mandatorio de la valoración pre- y post-operatoria, no existen criterios de exclusión psiquiátricos para los pacientes pediátricos candidatos para cirugía de epilepsia. Cabe mencionar que un resultado favorable en cuanto al control de las convulsiones, luego de la cirugía, no garantiza una mejora en el comportamiento o el estatus cognitivo. (Danielsson, et al., 2002; Jonas, et al., 2004, Kabat & Król, 2012; Usui, 2016)

Por último es imprescindible analizar el entorno familiar del paciente en la valoración como candidato a cirugía. En la experiencia del grupo de Humana, se evalúa el entorno familiar para diagnosticar factores de disfunción familiar que pueden incidir en el resultado de la cirugía.

PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA ILAE

El protocolo para la evaluación diagnóstica de inicio propuesto por la ILAE es el siguiente:



ii. Síndromes epilépticos en pacientes de cirugía de epilepsia pediátrica.

Los síndromes quirúrgicos y sus etiologías son más diversos en niños que en adultos. Algunas etiologías y síndromes más comunes en niños son los siguientes:

Displasia cortical

La displasia cortical es el sustrato neuropatológico más común en la cirugía de epilepsia pediátrica (Abdel-Razek, et al., 2009; Blümcke, et al., 2011). Es una malformación del desarrollo cerebral caracterizada por neuronas y células

gliales anormales dentro de la corteza cerebral, que ocurre en el 1er trimestre de la gestación (Colombo, et al., 2009; Campos & Otayza, 2013). Las regiones de corteza anómala están frecuentemente asociadas con epilepsia tanto en niños como adultos.

La DC se divide en 3 categorías principales según su histopatología:

Clasificación Displasia Cortical Focal (61)	
DCF tipo 1	laminación de la corteza radial o tangencial aberrante
DCF tipo 2	anormalidades citológicas como dismorfismo de neuronas y poca laminación de la corteza
DCF tipo 3	Anormalidades de la laminación cortical asociada a esclerosis hipocampal, tumores, malformaciones A-V u otras lesiones epileptógenas

Su presentación incluye múltiples síndromes electro-patológicos focales o multilobares. Sus hallazgos de neuroimagen pueden ser muy sutiles. La lesión no siempre es aparente en los estudios de imagen, lo cual hace que la DC focal sea el sustrato más común en la epilepsia neocortical con RM normal (Lemus, et al., 2009).

De llegar a encontrarlos, los hallazgos en la RM son entre otros: incremento de la intensidad de señal, pobre diferenciación entre materia gris y blanca, polimicrogiria, corteza atrófica o engrosada y surcos profundos (Fizlik & Spencer, 2002; Kenney & Wirrel, 2014). La sensibilidad para detectar la DC de una RM con protocolo de epilepsia no supera el 70%, mientras que el PET puede llegar a un 80%, siendo el examen de mayor sensibilidad para esta entidad (Blümcke, et al., 2011; Blümcke et al., 2013). Especiales consideraciones para interpretar la RM deben tomarse entre los 2-3 años de edad. Debido al significativo proceso de mielinización en esta etapa, los hallazgos radiológicos pueden ser diferentes que en niños mayores y adultos (Blümcke, et al., 2007). La resección completa de la lesión está asociada con el mejor control post-quirúrgico de las convulsiones (10). En este aspecto, el EEG invasivo es altamente recomendado en la DCF tipo I, mientras que el ECoG lo es para la DCF tipo II (Luders, 1992).

Esclerosis hipocampal.

Esclerosis Hipocampal (EH): Es la histopatología más frecuentemente encontrada en pacientes con Epilepsia del Lóbulo Temporal resistente a medicamento. La ILAE la define como la pérdida selectiva de neuronas con astrogliosis concomitante en el hipocampo.

Clasificación de la ILAE para Esclerosis Hipocampal (Paglioli, et al., 2004)	
Tipo 1	Pérdida severa de neuronas y gliosis predominantemente en regiones CA1 y CA4
Tipo 2	Pérdida neuronal y gliosis predominante en CA1
Tipo 3	Pérdida neuronal y gliosis predominante en CA4
No E.H.	Únicamente gliosis.

La edad de inicio de las convulsiones, la duración de la epilepsia, las convulsiones febriles, la frecuencia y severidad de dicha enfermedad y la susceptibilidad genética probablemente influyen el grado de EH (Paglioli, et al., 2004).

La EH tipo 1 es la más común (60 – 80%). Está asociada a convulsiones de comienzo temprano, convulsiones febriles y a un control más favorable de crisis post-cirugía, llegando a alcanzar un 60 – 80% de pacientes libres de convulsiones en seguimientos de 1 y 2 años (Paglioli, et al., 2004). La EH tipo 2 y 3 tiene resultados menos favorables. Blümcke reportó 66% y 28% pacientes libres de convulsiones para EH tipo 2 y 3 respectivamente, luego de un seguimiento de 1 año (Islam & Roach, 2015). En niños pequeños, esta patología como una causa de epilepsia remediable quirúrgicamente es poco común, y debido a su patrón clínico tan ambiguo está justificado hacer estudios adicionales. Por el contrario, los niños mayores pueden tener un cuadro similar a la Epilepsia del Lóbulo Temporal en adultos, y probablemente no requerirán estudios adicionales (Luders, 1992).

Los hallazgos radiológicos de la EH, que se encuentran en >90% de los pacientes, son la atrofia hipocampal, disminución de la señal del hipocampo en T1 o incremento de la misma en T2 y FLAIR (Koh, et al., 2000).

Esclerosis tuberosa

Esclerosis Tuberosa (ET): El complejo de Esclerosis Tuberosa es un síndrome neurocutáneo que puede afectar el cerebro, la piel, ojos, riñones, corazón, y pulmón. Esta entidad altera la proliferación celular y la diferenciación, dando como resultado hamartomas en varios órganos, formación de tumores, y altera la migración neuronal. El fenotipo es muy variable. La mayoría de individuos tienen convulsiones, comúnmente incluyendo espasmo infantil, y puede estar asociado a discapacidad intelectual y autismo (Karenfort, et al., 2002). A pesar que pueden haber varias lesiones tuberosas en el cerebro, es posible identificar

el foco epileptógeno activo, lo que permite su resección (Jonas, et al., 2004; Jansen & Andermann, 2005; Squier & Jansen., 2014).

Nuevas tecnologías funcionales (ej. alfa methyl triptófano (AMT) -PET, MEG, etc.) podrían aportar nueva información para localizar las lesiones, sin embargo están en espera de ser validadas. (Luders, 1992; Jonas, et al., 2014). El EEG invasivo es requerido en muchos pacientes, y podría guiar a resecciones en varias etapas en algunos niños (Luders, 1992).

Polimicrogiria

Polimicrogiria (PMG): El término implica circonvoluciones de la corteza que son muy pequeñas y en gran cantidad. Sus manifestaciones clínicas son heterogéneas. La PMG puede ser focal o diseminada (Barkovich, et al., 2012), y puede ser causada por anomalías genéticas o lesiones como una infección, hipoxia, trauma, etc. (Jiménez, et al., 2015). La mielinización incompleta en los niños puede complicar la identificación de la PMG (ILAE, 1989). Dicha entidad tiene un amplio espectro electro-clínico. Comúnmente involucra las regiones perirolándicas y perisilvianas. Podría ser bilateral, incluso cuando la RM sugiera una lesión unilateral (Jonas, et al., 2004). Estudios auxiliares podrían ser necesarios dependiendo la localización y el tamaño de la lesión, incluyendo imágenes funcionales y EEG invasivo (Luders, 1992).

Hamartoma hipotalámico

Hamartoma hipotalámico (HH): Los HH son tumores benignos compuestos por tejido ectópico neuronal y glial (Wu, et al., 2015). Los niños con hamartomas hipotalámicos pueden presentarse con crisis gelásticas, pubertad precoz y retardo mental (Bulteau, et al., 2013). La localización de los HH y su conexión con los circuitos límbicos juega un rol importante en la epileptogénesis intrínseca de estas lesiones (Devlin, et al., 2003). Usualmente tienen convulsiones fármaco-resistentes. Problemas del desarrollo y del comportamiento son comunes. Varios abordajes quirúrgicos, incluyendo estereotaxia, endoscopia, y radiocirugía han sido usados exitosamente (Jonas, et al., 2004). (cíficamente T2 coronal, fast spin y secuencias eco en múltiples planos) es el examen diagnóstico más importante (Luders, 1992).

Síndromes hemisféricos

Síndromes hemisféricos: Los síndromes hemisféricos están incluyen la hemimegalencefalia (HME; agrandamiento y sobre-crecimiento de uno de los hemisferios) y Displasia Cortical Hemisférica (DCH; displasia cortical difusa que afecta un hemisferio) (Colombo, et al., 2009; Reith, et al., 2013). Estas entidades congénitas producen epilepsias refractarias. Se manifiestan con epilepsia temprana, retardo mental, hemianopsia y hemiplejía contralateral (Reith, et al., 2013). Incluso epilepsias focales en niños podrían asociarse con estas entidades que afectan un hemisferio cerebral entero (Jonas, et al., 2004). Una evaluación neurológica detallada (motor, visual, desarrollo) es crítica para guiar la decisión de hacer una desconexión hemisférica versus una resección focal (Luders, 1992). Sin embargo, las desconexiones hemisféricas son el mejor tratamiento para controlar las crisis en estos pacientes (Reith, et al., 2007). En 2003 Devlin realizó un estudio con 33 pacientes < 17 años post-hemisferectomía; reportó que 52% estaban libres de crisis, 9% las experimentaba en raras ocasiones y 30% tuvo más del 75% de reducción en las crisis (Sinawat, et al., 2014).

Si ya existe un déficit hemisférico funcional generalmente no se requerirán de exámenes adicionales. El EEG puede aparecer con mayor prominencia en el hemisferio saludable contralateral (Luders., 1992).

Síndrome de Sturge-Weber

Síndrome de Sturge-Weber (SSW): SSW es un síndrome neurocutáneo esporádico, que afecta las venas intracerebrales, ojos y la piel. Es caracterizada por una marca facial conocida como la mancha en vino de Oporto (nevus flammeus) (Rastogi, et al., 2008). La mayoría de pacientes presentan problemas neurológicos, principalmente epilepsia, hemiparesia, cefalea y retraso del crecimiento (Chen, et al., 2012). Es una causa frecuente de convulsiones parciales simples, seguidas de hemiparesia (Bulteau, et al., 2013). Los niños con Sturge-Weber son candidatos potenciales para resecciones focales y hemisféricas. Los niños afectados podrían requerir evaluación especializada urgente cuando las convulsiones empiezan a edades tempranas o están asociadas con retraso del desarrollo o hemiparesia progresiva (Jonas, et al., 2004).

Las radiografías de cráneo pueden mostrar calcificaciones corticales relacionadas con la lesión cortical (Granata, 2003). La RM con contraste está recomendada, y la Venografía por RM podría ayudar. (Luders, 1992)

Síndrome de Rasmussen

Síndrome de Rasmussen: Es una enfermedad inflamatoria crónica de origen incierto que usualmente afecta un hemisferio del cerebro (Harvey, et al., 2008). Está caracterizado por convulsiones focales, usualmente asociado con epilepsia parcial continua, deterioro neurológico progresivo, atrofia hemisférica e histopatología inflamatoria (Elsharkawi, et al., 2009). Primero aparece principalmente en la niñez. Las resecciones parciales no son efectivas (Luders, 1992). Hemisferectomía o desconexiones hemisféricas permanecen como las únicas curas para esta epilepsia progresiva y deberían ser consideradas de forma temprana en el curso para prevenir co-morbilidades. La decisión para operar es un gran reto, especialmente cuando el hemisferio dominante es el afectado (Jonas, et al., 2004). Las RM seriadas podrían demostrar atrofia hemisférica progresiva. El EEG y la fRM podrían ser de ayuda para la evaluación y decisión de operar (Luders, 1992).

Síndrome de Landau-Kleffner

Síndrome Landau-Kleffner: en un desorden de la niñez, donde se asocia una afasia adquirida, puntas multifocales, y descargas punta-onda. Convulsiones y desórdenes del comportamiento y psicomotor ocurren en 2/3 de los pacientes. Hay agnosia auditiva verbal y reducción rápida del habla espontánea. Las convulsiones usualmente remiten antes de los 15 años (Bulteau, et al., 2013). Pocos niños afectados con Síndrome de Landau-Kleffner son considerados aptos para transección sub-pial múltiple (Jonas, et al., 2004).

Otras situaciones

Otras situaciones: Dependiendo de la edad a la cual aparece las convulsiones, algunas epilepsias con lesiones (ej. tumores neuroepiteliales disembrionoplasticos, insultos cerebrovasculares) comunes tanto para adultos como niños podrían requerir evaluación en centros especializados debido a su alto riesgo de morbilidad cognitiva y de comportamiento. (Jonas, et al., 2004)

iii. Opciones quirúrgicas en cirugía de epilepsia pediátrica.

La cirugía de epilepsia es altamente exitosa en alcanzar el control de las convulsiones en niños con epilepsia focal resistente a tratamiento (Luders, 1992).

Sin embargo, el control de las crisis no es tan importante como la mejora en la calidad de vida que puedan llegar a tener estos pacientes.

La cirugía de epilepsia incluye resecciones focales corticales, lobectomías, leSIONECTOMÍAS, corticectomías, transecciones subpiales, callosotomías, hemisferectomías y sus variantes (Sasagawa, et al., 2001).

Según un estudio conducido por la ILAE en 2004, que incluyó 20 programas de Cirugía de Epilepsia con pacientes menores de 18 años, a lo largo de Estados Unidos, Europa y Australia, concluyó que la cirugía efectuada más frecuentemente fue la resección focal o lobar del lóbulo temporal con un 23.2% de los casos, seguido por la resección lobar/focal en frontal (17.5%), hemisferectomías cerebrales (15.8%), la estimulación del nervio vago (15.8%), resecciones multi-lobares (12.9%) y procedimientos poco comunes como: colocación de electrodos diagnósticos sin resección (3.7%), callosotomías (3.1%), resección en parietal (2.8%), occipital (1.7%), cerebelo (0.2%) y transecciones sub-piales múltiples (0.6%) (Jooma, et al., 1995).

La etiología de las crisis convulsivas es de vital importancia para predecir el resultado de la cirugía (Berg, 2004). En pediatría, la etiología más comúnmente encontrada es la Displasia Cortical (42%), seguida de otras entidades como tumores (19%), lesiones atróficas e infartos cerebrales (10%), y en menor frecuencia lesiones vasculares, Encefalitis de Rasmussen, Sturge-Weber, espasmo infantil y Landau-Kleffner (Jooma, et al., 1995).

En la actualidad la mayoría de estudios utilizan la Escala de Engel para definir el control post-operatorio de las crisis epilépticas. La escala se divide de la siguiente manera:

Escala de Engel Modificada (85,86):

Clase I: Libre de crisis incapacitantes (excluido período post-op, 1 mes).

- A. Completamente libre de crisis después de la cirugía.
- B. Sólo crisis parciales simples.
- C. Algunas crisis después de la cirugía, pero libre de ellas desde al menos dos años.
- D. Crisis generalizadas sólo con retirada de medicamentos anti-epilépticos.

Clase II: Crisis incapacitantes esporádicas (casi libre de crisis).

- A. Inicialmente libre de crisis pero ahora esporádicas.
- B. Crisis esporádicas desde la cirugía.

- C. Crisis inicialmente más frecuentes, pero en los últimos años esporádicas.
- D. Sólo crisis nocturnas.

Clase III: Mejoría significativa.

- A. Reducción significativa del número de crisis.
- B. Intervalos prolongados libres de crisis por un tiempo superior a la mitad del período de seguimiento pero no superior a dos años.

Clase IV: No mejoría significativa.

- A. Reducción significativa de las crisis (entre 60-90%).
- B. No cambio apreciable.
- C. Empeoramiento de las crisis.

Un estudio realizado en 2004 por Hader y colaboradores en la Universidad de Toronto, reportó un resultado satisfactorio (Clase I y II de Engel) en 72% de pacientes con Displasia Focal Cortical luego de ser sometidos a cirugía de epilepsia, incluyendo 54% de pacientes libres de crisis (Fizlik & Spencer, 2002). Otras series han reportado porcentajes similares de pacientes libres de crisis (Peacock, et al., 1993; Wieser, et al., 2003).

Según Hader la resección completa de la lesión, sobre todo en DCF, es un predictor significativo para el control post-operatorio de las convulsiones (Fizlik & Spencer, 2002).

Los resultados post-quirúrgicos también estarán determinados por el tiempo desde el inicio de la epilepsia hasta llegar a la cirugía, la frecuencia de las crisis y las alteraciones del desarrollo neurológico que tenga el niño previo al procedimiento (Berg, 2004; Jonas, et al, 2004).

Los pacientes con focos epileptógenos en múltiples áreas o que involucran cortezas cognitivas o sensoriales-motoras vitales no son considerados como buenos candidatos quirúrgicos. La transección subpial múltiple podría ser una opción para este tipo de pacientes, donde los focos epilépticos coinciden con cortezas de lenguaje o sensorio-motoras. En este procedimiento se realizan cortes superficiales sobre la neocorteza para interrumpir las fibras horizontales (Sasagawa, et al., 2001).

Con respecto a las complicaciones post-quirúrgicas, dicho aspecto ha disminuido dramáticamente en las últimas décadas. Sobre todo debido al avance tecnológico, diagnóstico, anestésico, neuro-fisiológico y las nuevas técnicas quirúrgicas (Weishmann, 2003).

Las complicaciones mayores (fallecimiento o que afectan las actividades del diario vivir y duran > 3 meses) por cirugía de epilepsia son infrecuentes, reportando <1% en algunas series grandes (Sperling, et al., 1996). Las complicaciones más comúnmente reportadas son: infecciones de la herida, meningitis, hemorragia/hematomas, ECV, complicaciones del LCR, trombosis/embolismos, y problemas psiquiátricos, estos últimos siendo principalmente importantes en la cirugía del lóbulo temporal (1-2% de pacientes) (Weishmann, 2003).

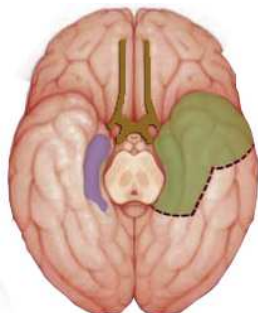
iv. Lobectomía temporal.

La lobectomía temporal es el procedimiento quirúrgico más frecuente para el tratamiento de las convulsiones (Bittar, et al., 2002, Duchovny, et al., 1998). El 56-90% de las resecciones corticales en los diversos centros se llevan a cabo en el lóbulo temporal en adolescentes y adultos (APA, 1994).

La cirugía en el lóbulo temporal e niños es particularmente benéfica, pues puede alcanzar de un 70 a un 90% de pacientes libres de crisis (Mayer, et al., 1986; Mathern, et al., 1999; Schmidt & Stavern, 2009). Según Schmidt y Stavem, para pacientes apropiadamente seleccionados con epilepsia del lóbulo temporal refractaria, la combinación de cirugía más tratamiento médico tiene 4 veces más probabilidades de alcanzar pacientes libres de crisis en comparación al tratamiento médico sólo (Englot, et al., 2013).

Existen varias técnicas para abordar el lóbulo temporal epiléptico, una lobectomía funcional estándar incluye la resección de la amígdala, el hipocampo y la neocorteza del lóbulo temporal (Figura 7). Además, hay técnicas selectivas para realizar resecciones de las estructuras mesiales únicamente intentando minimizar la resección de tejido sano, sin embargo en todos los estudios estas

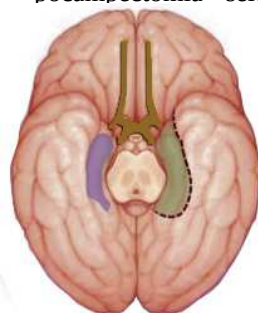
Figura 7. Lobectomía funcional estándar



técnicas tiene menos posibilidad de llevar al paciente a estar libre de crisis (Figura 8). Cada caso debe ser seleccionado para definir la mejor técnica a realizar.

La lobectomía temporal es recomendable realizarla a edades tempranas en niños con epilepsia refractaria

Figura 8. Amigdalohipocampectomía selectiva



para obtener mejores resultados. Meyer estudió un grupo de 50 pacientes < 18 años que fueron sometidos a lobectomía temporal. 54% de los pacientes quedaron totalmente libres de crisis, 24% solo con auras ocasionales sin pérdida de conocimiento, por tanto, el 78% quedaron libres de crisis, 88% tuvo mejoría suficientemente significativa para impactar su calidad de vida luego de un seguimiento de 4.5 años. Los pacientes con menor tiempo entre el inicio de la epilepsia y la cirugía tuvieron mayores probabilidades de mejorar en el aspecto verbal y el coeficiente intelectual. Resultados positivos se vieron en el aspecto social de los pacientes operados, tanto en el rendimiento académico como laboral (Westerveld, et al., 2000).

Estudios más grandes han mostrado resultados igualmente alentadores. Englot realizó un meta-análisis que incluyó 1318 pacientes pediátricos $\leq$ 19 años que fueron sometidos a lobectomía temporal. Luego de un mínimo de 1 año de seguimiento, 76% de estos pacientes tuvo un Engel I (libre de crisis). Los resultados más favorables se encontraron en el grupo con epilepsias sintomáticas, RM con lesión definida, ausencia de crisis generalizadas y resección total (Téllez-Zenteno, et al., 2007).

Westerveld demostró, en pacientes < 17 años sometidos a lobectomía temporal, una mejoría significativa en las funciones cognitivas no-verbales en 16% de la muestra. Factores de riesgo para deterioro en las escalas cognitivas incluyeron la edad de los niños al momento de la cirugía (a mayor edad más riesgo) y presencia de lesiones estructurales diferentes a la esclerosis mesial temporal en RM (Dandy, 1928).

Resultados similares en cuanto al control de crisis post lobectomía temporal se han observado en estudios a largo plazo en pacientes adultos, en seguimientos desde 6 meses hasta 12 años. También estos pacientes experimentan efectos positivos en cuanto al empleo y la calidad de vida. (L´hermitte, 1928; Engel, 2001; Islam & Roac, 2015)

HEMISFERECTOMIAS

Dandy y L´Hermitte describieron la hemisferectomía como un procedimiento de último recurso para el tratamiento de gliomas, en el cual se hace una resección de la totalidad del hemisferio preservando únicamente ganglios basales (McKenzie, 1938; Noetzel, 1940), por cierto, con poca efectividad respecto a tratamientos convencionales para lograr el control oncológico; sin embargo

Mackenzie lo usó en 1938 en un paciente con hemiplejía infantil y crisis epilépticas (Rasmussen, 1973), posteriormente se estableció como un procedimiento estándar en los grandes centros de epilepsia.

En 1940 Noetzel describió la hemosiderosis superficial por el sangrado repetitivo al espacio subaracnoideo por la amplia cavidad quirúrgica, por lo que en el Instituto Neurológico de Montreal se intentó disminuir este efecto preservando tejido cerebral. Otro efecto tardío descrito es la hidrocefalia por la amplia resección de pia y aracnoides.

Debido a esto, Rasmussen (1973) desarrolló el concepto de hemisferectomía funcional que consiste en una callosotomía completa, desconexión total de los lóbulos frontal y parieto-occipital en el plano coronal y una lobectomía temporal, y resección del área central obteniendo los mismos efectos que la hemisferectomía anatómica previniendo las secuelas tardías de la hidrocefalia y la hemosiderosis (Figura 9 y 10).

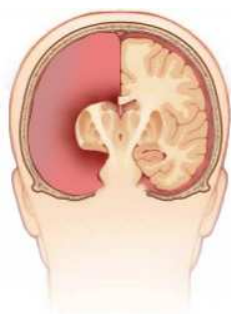


Figura 9. Hemisferectomía Anatómica.



Figura 10. Hemisferectomía Funcional.

Existen otras técnicas con objetivos similares: la hemidecorticación que minimiza la lesión del

ventrículo (Villemure & Mascott, 1995; Delalande, et al, 2007); Delalande, por su parte, propuso la hemisferostomía que se realizaba a través de una pequeña craneotomía posicionada fronto-central, una cortisectomía peri-silviana transcortical para acceder al ventrículo y realizar una callosotomía y una desconexión sub-pial medio basal completada por una lobectomía temporal estándar (Delalande, et al., 2007). Villemure describió la resección peri-silviana del operculum para desconectar el hemisferio y acceder al ventrículo lateral y hacer una callosotomía completa, desconectando por la misma vía el lóbulo frontal del tallo cerebral y aislando las estructuras límbicas por la resección de la amígdala y la resección de las estructuras del hipocampo (Alonzo-Vanegas, et al., 2004)). Además hay otras técnicas modificadas como la descrita por Adams (Holthausen, et al., 1997).

Estas grandes resecciones son procedimientos muy valiosos en la edad preescolar, tienen varias indicaciones como , hemiplejía infantil de inicio agudo,

hemimegalencefalia, Síndrome de Sturge-Weber, Síndrome de Rasmussen, algunas displasias y lesiones que causan hemiplejía, epilepsia y daño cortical unilateral debiéndose definir la focalidad en el hemisferio a resear (Nei, et al., 2006).

Segun Holthausen (Goya, et al., 1937) se logra un control de crisis de un 67 a un 82% dependiendo de la patología de base que motivó el procedimiento, además, existe aumento de coeficiente de inteligencia de 5-10 puntos.

v. Callosotomía.

La callosotomía es un procedimiento paliativo que controla algunas de los tipos de crisis más debilitantes mediante la interrupción de la propagación de las convulsiones (Sasagawa, et al., 2001). Actualmente está indicada en crisis generalizadas multifocales y crisis astáticas (Gozzano, 1936).

Golla en 1937 demostró la existencia de focos en espejo, un hallazgo previamente ya descrito por Gozzano en 1936, en un estudio experimental donde luego de la aplicación de estricnina en la corteza de un hemisferio se producían espigas en el hemisferio opuesto; este efecto se abolía con la sección del cuerpo calloso. Musgrave y Gloor demostraron el rol que jugaba el cuerpo calloso en la sincronización de las descargas espiga onda en la epilepsia generalizada del gato. Por otro lado, Wada demostró que la división de dos tercios anteriores del cuerpo calloso en el mono era suficiente para transformar las convulsiones generalizadas, inducidas por kindling de la amígdala, en crisis lateralizadas (Waja, 1980).

La primera callosotomía hecha en humanos fue realizada por Van Wagenen y Herren en 1940.

La selección del paciente es de extrema importancia. Está descrito que las crisis astáticas son la mejor indicación (Gordon, et al., 1971; Andermann, et al., 1987; Fuiks, et al., 1991; Engel, et al., 1993; Reutens, et al., 1993; Tanriverdi, et al., 2009; Chambers & Bowen, 2013). Reutens (Reutens, et al., 1993) encontró en adultos y niños que las crisis astáticas era el tipo de crisis que más mejoraba, y que también existía efecto benéfico en crisis parciales complejas de origen frontal. Por otro lado, los estudios de seguimiento de Oguni (Oguni, et al., 1991) y Tanriverdi (Tanriverdi, et al., 2009) encontraron que las crisis tonico-clónicas fueron las que mejor respondieron (77.3%) luego de la callosotomía, seguida por las crisis astáticas (77.2%). También hubo mejoría en las crisis parciales simples, tónicas generalizadas, y mioclónicas (Tanriverd, et al., 2009). Los pacientes con retardo mental como en el síndrome de Lennox-

Gasteau pueden tener mejoría en sus funciones y calidad de vida luego de una callosotomía (Andermann, et al., 1987).

Se realiza una craneotomía centrada en el lado seleccionado previamente por tener la menor cantidad de vena aferentes al seno sagital superior, se realiza un abordaje inter-hemisférico retrayendo lo menos posible la corteza, hasta encontrar el cuerpo calloso donde se realiza las aspiración de los 2/3 anteriores incluyendo la comisura blanca anterior, preservando la epéndimo para evitar meningitis aséptica. En procedimientos subsecuentes se puede completar la callosotomía dependiendo el control de crisis (Figura 11).

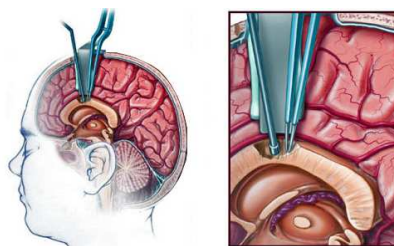


Figura 11. Callosotomía

El síndrome de desconexión sensorial o split-brain syndrome es el efecto neurofisiológico más evidente. Sin embargo, es un fenómeno que se ha evitado con la realización de callosotomías de los dos tercios anteriores dejando para un segundo tiempo quirúrgico el tercio posterior (Gordon, et al., 1971). También en el post-operatorio se puede observar un síndrome frontal con mutismo, apraxia de la marcha o incontinencia. Este síndrome es transitorio en la callosotomía anterior y desaparece luego de varios días. Se relaciona con retracción cerebral y coagulación de venas de drenaje superficiales y manipulación del cíngulo (APA, 1994).

vi. Estimulación del nervio vago (ENV)

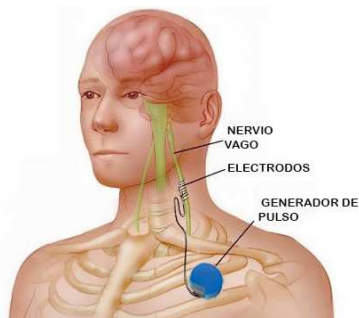


Figura 12. Estimulación del nervio vago.

La Estimulación del Nervio Vago (ENV) es una técnica que involucra la implantación de electrodos y un dispositivo automático para disparar pequeños impulsos eléctricos dirigidos al nervio vago (Chambers & Bowen, 2013). El mecanismo de acción no se cree que produce una desincronización de la actividad eléctrica del tálamo y la neocorteza cerebral. Eleva el umbral de crisis mediante el incremento de la actividad de

los sistemas noradrenérgicos y serotoninérgicos, activando las redes neuronales en el locus coeruleus, tálamo, núcleos hipotalámicos y estructuras límbicas, evidenciados por el incremento de la proteína c-fos neuronal (Figura 12) (Naritoku, et al., 1995; Tecoma & Iragui, 2004).

La estimulación del nervio vago constituye el procedimiento quirúrgico paliativo más frecuente en niños, especialmente en Estados Unidos, y ha suplido a la callosotomía (Jooma, et al., 1995). Este procedimiento se encuentra reservado para pacientes que no son candidatos a una cirugía resectiva, o en aquellos donde la cirugía ha fallado (Tecoma & Iragui, 2006). Se ha documentado que el ENV disminuye las hospitalizaciones y la asistencia a los servicios de emergencia en niños < 11 años; y reduce hospitalizaciones y el número de eventos de estatus epilepticus en pacientes entre los 12 y 17 años (Helmers, et al, 2012).

La ENV tiene como meta bajar la frecuencia e intensidad de las crisis. La ENV tiene como gran ventaja que su implementación no tiene riesgo de mortalidad o secuelas neurológicas. Sin embargo es de hacer notar que es un tratamiento cuyos efectos alcanzan el nivel de meseta hasta luego del segundo año del procedimiento (Nei, et al., 2006; Majkowska-Zwolinska, et al., 2012).

Además de que el sistema de ENV envía estímulos de forma automática en pulsos regulares, los pacientes o sus familiares pueden utilizar un magneto para enviar estímulos extras a demanda, cuando se percibe el aura que precede a la convulsión o durante el episodio convulsivo. Para algunos pacientes, este estímulo extra puede detener la convulsión, acortarla, hacerla menos severa, prevenirla o reducir el tiempo de recuperación luego de la misma (Morris, 2003; Majkowska-Zwolinska, et al., 2012).

Majkowska describe que las convulsiones disminuyeron, luego de colocar ENV, en un 48.2% a los 6 meses; 57.1% a los 24 meses y 53.1% a los 48 meses de seguimiento respectivamente, en una serie de 57 pacientes menores de 18 años. Así mismo, 15% de los pacientes estudiados quedaron completamente libres de convulsiones luego de 4 años de seguimiento (Majkowska-Zwolinska, et al., 2012). Resultados similares reportó Elliott con una muestra mayor (144 pacientes) también menores de 18 años. Elliot describió que la frecuencia de las crisis se redujo en un 58.9%, luego de un seguimiento de por lo menos 1 año post-cirugía (Elliott, et al., 2011). Porcentajes similares de pacientes libres de convulsiones se han observado en pacientes adultos (20%) (Wasade, et al., 2015).

Debido a que es raro observar pacientes libres de convulsiones luego del uso de ENV, algunos autores han recomendado el uso del Sistema de Evaluación de McHugh para evaluar resultados post-quirúrgicos en vez de la Escala de Engel o de la ILAE. Dicho sistema no sólo involucra el número de convulsiones post-cirugía, sino también la calidad de vida de los pacientes (McHugh et al., 2007).

Escala de McHugh (McHugh et al., 2007):

Clase I: reducción del 80-100 % en frecuencia de crisis.

- A. Mejoría en la severidad ictal o post-ictal.
- B. Sin mejoría en la severidad ictal o post-ictal.

Clase II: reducción del 50-79 % en frecuencia de crisis.

- A. Mejoría en la severidad ictal o post-ictal.
- B. Sin mejoría en la severidad ictal o post-ictal.

Clase III: reducción < 50 % en frecuencia de crisis.

- A. Mejoría en la severidad ictal o post-ictal.
- B. Sin mejoría en la severidad ictal o post-ictal.

Clase IV: Sólo beneficio con el magneto.

Clase V: No mejoría alguna.

La implantación del ENV, en un período de 8 años (tiempo que suele durar la vida de la batería), tiene un menor costo que la utilización de una nueva droga anti-epiléptica por el mismo período de tiempo (Ben Menachem & French, 2005). Helmers reportó una reducción de costos y recursos por eventos relacionados a epilepsia luego de la colocación de ENV en 445 pacientes menores de 18 años luego de un seguimiento de 3 años. Hubo una reducción neta en cuanto a gastos económicos luego de 1 – 1.5 años de seguimiento post-operatorio, en comparación con los gastos promedio previos a la cirugía (Helmers, et al., 2012).

Los efectos adversos de la ENV se restringen a irritación local, dolor/parestesia local, tos, ronquera y disfagia/disfonía, la mayoría de las veces siendo de forma transitoria (Ben Menachem & French, 2005; Elliott, et al, 2011). Elliott

reportó 6.5% de complicaciones mayores (3) y menores (6) en una serie de 144 niños ≤ 18 años, las cuales incluyeron 1 infección profunda que requirió el retiro del dispositivo, 1 neumotórax, 1 ronquera moderada permanente, 1 ronquera transitoria, 2 infecciones superficiales, 1 seroma/hematoma, 1 tos persistente y 1 dolor de cuello severo pero transitorio (Elliot, et al., 2011).

vii. Impacto de la cirugía de epilepsia en pediatría.

La Sub-Comisión para la Cirugía de Epilepsia Pediátrica (de la ILAE) recalcó la necesidad de valorar el éxito de la cirugía, no sólo con respecto al control de las convulsiones, sino también en cuanto las mejoras del neuro-desarrollo y los factores psicosociales. El éxito en el control de las convulsiones puede facilitar el desarrollo cognitivo y ayudar a reducir la carga psicológica y/o de comportamiento de la epilepsia en los niños y sus familias (Jonas, et al., 2004).

La cirugía en el lóbulo temporal tiene buen pronóstico, pues puede existir de un 70 a un 90% de pacientes libres de crisis, además de un control sostenido de las mismas a lo largo del tiempo. A modo de comparación, el rango de pacientes libres de crisis en cirugía del área frontal se mantiene entre 40 y 50% (Meyer, et al., 1986; Mathern, et al., 1999; Koh, et al., 2000; Aszteli, et al., 2007; Schmidt & Stavern, 2009).

Mikati concluyó que los pacientes que fueron sometidos a lobectomía temporal, lograron alcanzar una vida normal luego de 3 años post-cirugía. Diferencias del 3-29% se detectaron entre el grupo de pacientes operados y el grupo control (saludables) en cada una de las escalas evaluadas (educación, trabajo, estado civil) (Mikati, et al., 2006). Así mismo, McLachlan determinó que la calidad de vida y el ámbito psicosocial no deberían ser evaluados antes de 2 años luego de la cirugía de epilepsia temporal (McLachlan, et al., 1997).

Con respecto a la hemisferectomía cerebral, se logra un control de un 67 a 82% de las crisis dependiendo de la patología de base que motivó la cirugía, además de un aumento de coeficiente de inteligencia de 5-10 puntos (Waja, 1980). Los mejores resultados en cuanto a control de la epilepsia post-hemisferectomía se observan en los primeros 2 años de seguimiento. Luego de lo cual, el porcentaje de pacientes libres de crisis puede disminuir debajo del 50% dependiendo de la patología subyacente (Berg, 2004).

Jonas concluyó, luego de evaluar a 115 pacientes sometidos a hemisferectomía por epilepsia de difícil control, que hubo mejores resultados post-quirúrgicos en cuanto a desarrollo, lenguaje y función motora cuando los niños tenían una epilepsia de corta duración previo a la cirugía (2-3 años o menos),

tenían buen desarrollo neurológico pre-operatorio y lograron un adecuado control de convulsiones en su seguimiento post-operatorio (Jonas, 2004).

Por otro lado, Asarnow estudió una cohorte de pacientes operados con espasmo infantil en la Universidad de Los Ángeles de California (UCLA). Determinó que hubo un incremento en el nivel de desarrollo de los pacientes luego de 2 años de seguimiento post-quirúrgico comparado con la evaluación pre-quirúrgica. Los resultados en cuanto a la mejora del desarrollo fueron mejores comparados con otros estudios previos donde se utilizó únicamente el tratamiento médico para los pacientes con espasmo infantil. El grado de mejora en el desarrollo luego de los 2 años post-cirugía, fue mejor en los niños más pequeños y que tenían un desarrollo intelectual más adecuado previo a la cirugía (Asarnow, et al., 1997).

Como se ha mencionado, los pacientes que son operados a una edad temprana y que logran un adecuado control de sus crisis tienen mejores resultados en cuanto a calidad de vida y coeficiente intelectual. Freitag encontró en un grupo de 50 pacientes de 3 a 7 años de edad, donde el 70% tenían un IQ menor a 70, que luego de la cirugía de epilepsia el grupo que logró libertad de crisis tuvo una ganancia mayor de 15 puntos en IQ. La menor duración de la enfermedad antes de la cirugía se relacionó directamente con el incremento del IQ (Freitag & Tuxhorn, 2005). Lo cual recalca una vez más la importancia de operar a los niños a edades tempranas.

Los beneficios de la cirugía de epilepsia no sólo abarcan el ámbito médico, sino también el económico. El tratamiento quirúrgico es una opción costo-efectiva en niños con epilepsia refractaria en comparación con la terapia médica sola (Widjaja, et al., 2011).

Keene y Ventureyra analizaron el costo-beneficio de la cirugía de epilepsia en 64 pacientes entre 5-18 años con resección cortical. Reportaron que el costo por cada paciente fue 8% mayor en el grupo con tratamiento médico exclusivo comparado con el grupo de pacientes quirúrgicos luego de un seguimiento de 25 años. Si bien el gasto fue mucho mayor en el primer año para el grupo quirúrgico, los costos se equipararon luego de 14 años de seguimiento entre ambos grupos (quirúrgico vs médico) (Keene & Ventureyra, 1999).

Campos reportó en el año 2000 un costo total promedio de \$5,020 para una lobectomía temporal anterior en pacientes con epilepsia refractaria del lóbulo temporal en un medio institucional. El estudio fue realizado en Chile, en pacientes seleccionados con estudios no-invasivos concordantes, que no requi-

rieron exámenes invasivos adicionales. El protocolo consistió de RM, evaluación neuro-psicológica, video-EEG por 5 días, cirugía, hospitalización, laboratorios y patología (Campos, et al, 2000). Este dato es significativo para la creación de programas de cirugía de epilepsia, sobre todo en países en vías de desarrollo como Guatemala.

Referencias:

- (Abdel-Razel, et al., 2009). Abdel Razek AA, Kandell AY, Elsorogy LG, Elmongy A, Basett AA. Disorders of cortical formation: MR imaging features. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:4-11.
- (Adams, 1983). Adams CBT. Hemispherectomy – a modification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983;46:617-9.
- (Andermann, 1992). Andermann F. Clinical indications for hemispherectomy and callosotomy. In Theodore WH (ed), *Surgical treatment of Epilepsy*. New York, NY: Elsevier Science Publishers, 1992, pp. 189-99.
- (Andermann, et al., 1987). Andermann F, Olivier A, Gotman J, Sergent J. Callosotomy for the treatment of patients with intractable epilepsy and the Lennox-Gastaut syndrome. In Niedermeyer E, Degen R (eds), *Lennox-Gastaut Syndrome*. New York, NY: Alan R. Liss, 1987, pp. 361-76.
- (Alonzo Vanegas, et al., 2004a). Alonso-Vanegas M, Cukiert A, Montes J. Cirugía de epilepsia en niños. En: Campos M y Kanner A. *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Santiago: Mediterráneo Ltda; 2004. pp. 646-64.
- (Alonzo-Vanegas, et al., 2004b). Alonso-Vanegas M, Cukiert A, Montes J. Hemisferectomías. En: Campos M y Kanner A. *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Santiago: Mediterráneo Ltda; 2004. pp. 665-79.
- (Anninos et al., 2015). Anninos P, Adamopoulos A, Kotini A. MEG as a Medical Diagnostic Tool in the Greek Population. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2015; 58:71-8.
- (APA, 1994). American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: APA, 1994.
- (Arsanow et al., 1997). Arsanow RF, LoPresti C, Guthrie D, et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasm. *Dev Med Child Neurol*. 1997; 37:430-40.
- (Asadi-Pooya et al., 2012). Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, Nei M. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. *Seizure* 2012; 21:165-8.(Beghi, 2009). Beghi E: Accidents and injuries in patients with epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:291-8.(
- (Asztely, et al., 2007). Asztely F, Ekstedt G, Rydenhag B, et al. Long-term follow-up of the first 70 operated adults in the Göteborg epilepsy surgery series with respect to seizures, psychosocial outcome and use of antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:605-9.
- (Ben-Menachem & French, 2005). Ben-Menachem E, French J. VNS therapy versus the latest antiepileptic drug. *Epileptic Disord* 2005;7(Suppl 1):22-6
- (Berg, 2004). Berg AT. Understanding to delay before epilepsy surgery: who develops intractable focal epilepsy and when? *CNS Spectr*. 2004; 9:136-44.
- (Berg et al., 2009). Berg AT, Mathern GW, Bronen RA, et al. Frequency, prognosis and surgical treatment of structural abnormalities seen with magnetic resonance imaging in childhood epilepsy. *Brain* 2009; 132:2785-97.
- (Berkovic & Newton, 1997). Berkovic SF & Newton MR (1997). Single photon emission computed tomography. In: Engel J Jr and Pedley (Eds.) *Epilepsy: A Comprehensive Textbook* 1997. pp. 696-75. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers.
- (Barkovich, et al., 2012). Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 2012;135:1348-69.
- (Bittar, et al., 2002). Bittar RG, Rosenfeld JV, Klug GL, et al. Resective surgery in infants and young children with intractable epilepsy. *J Clin Neurosci* 2002;9:142-46.

- (Blümcke, et al., 2007). Blümcke I, Pauli E, Clusmann H, et al. A new clinico-pathological classification system for mesial temporal sclerosis. *Acta Neuropathol* 2007;113:235-244
- (Blümcke , et al., 2011). Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia* 2011;52:158-74.
- (Blümcke, et al., 2013). Blümcke I, Thom M, Aronica E, et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia* 2013;54:1315-29.
- (Bulteau, et al., 2013). Bulteau C, Otsuki T, Delalande O. Epilepsy surgery for hemispheric syndromes in infants: hemimegalencephaly and hemispheric cortical dysplasia. *Brain Dev* 2013;35:742-7.
- (Camfield et al., 1997). Camfield PR, Camfield CS, Gorken K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr* 1997; 131:821-4
- (Campos & Otayza, 2013). Campos M, Otayza F. Consideraciones quirúrgicas propias de la epilepsia en niños. *Rev Med Clin Condes*. 2013; 24:1003-9.
- (Campos et al., 2000). Campos M, Godoy J, Mesa M, et al. Temporal Lobe Epilepsy Surgery with Limited Resources: Results and Economic Considerations. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl.4):S18-S21.
- (Cascino, 1990). Cascino GD. Intractable partial epilepsy: evaluation and treatment. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1578-86
- (Colombo, et al., 2009). Colombo N, Salamon N, Raybaud C, Ozkara C, Barkovich AJ. Imaging of malformations of cortical development. *Epileptic Disord*. 2009;11:194-205.
- (Cross et al., 2006). Cross JH, Javakar P, Nordil D, et al. Proposed criteria for referral and evaluation of children with epilepsy for surgery. *Epilepsia*. 2006; 47:952-9.
- (Chambers & Bowen, 2013). Chambers A, Bowen JM. Electrical stimulation for drug-resistant epilepsy: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser* 2013;13:1-37.
- (Chen, et al., 2012). Chen L, Feng P, Zhou D. Case reports of Rasmussen's syndrome and literature review. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):367-71.
- (Chevalier et al., 2015). Chevalier N, Kurth S, Doucette MR, et al. Myelination Is Associated with Processing Speed in Early Childhood: Preliminary Insights. *PLoS One*. 2015; 10(10):e0139897.
- (Dandy, 1928). Dandy W. Removal of right cerebral hemisphere for certain tumors with hemiplegia: preliminary report. *JAMA* 1928;90:823-25.
- (Danielsson, et al., 2002). Danielsson D, Rydenhag B, Uverbrant P, et al. Temporal lobe resections in children with epilepsy: neuropsychiatric status in relation to neuropathology and seizure outcome. *Epilepsy Behav* 2002;3:76-81.
- (Delande, et al., 2007). Delande O, Bulteau C, Dellatolas G et al. Vertical parasagittal hemispherotomy: surgical procedures and clinical long-term outcomes in a population of 83 children. *Neurosurgery* 2007;60 (2 Suppl. 1):19-32
- (Dennis et al., 2013). Dennis M, Spiegler BJ, Juranek JJ, Bigler ED, Snead OC, Fletcher JM. Age, plasticity, and homeostasis in childhood brain disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37:2760-73.
- (Devlin et al., 2003). Devlin AM, Cross JH, Harkness W, et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126:556-66.
- (Dlugos et al., 2001). Dlugos DJ, Sammel MD, Strom BL, Farrar JT. Response to first drug trial predicts outcome in childhood temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2001; 57:2259-64.
- (Duchowny, et al., 1994). Duchowny M, Levin B, Jayakar P, Resnick TJ. Neurobiologic considerations in early surgery for epilepsy. *J Child Neurol*. 1994; 9:42-9.
- (Duchowny, et al., 1998). Duchowny M, Jayakar P, Resnick T, et al. Epilepsy surgery in the first three years of life. *Epilepsia* 1998;39:737-43.
- (Duncan, 2009). Duncan J. Current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:179-84.
- (Elliott, et al., 2011). Elliott R, Rodgers S, Bassani L. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy: a consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatrics* 2011;7:491-500.
- (Elsharkawi, et al., 2009). Elsharkawi AE, Alabbasi AH, Pannek H, et al. Long-term outcome after temporal lobe epilepsy surgery in 434 consecutive adult patients. *J Neurosurg* 2009;110:1135-46

- (Engel, et al., 1993) Engel J Jr, Van Ness PC, Rasmussen T. Outcome with respect to epileptic seizures. In Engel J Jr (ed), *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York, NY: Raven Press 1993, pp. 609-21.
- (Engel, 2001). Engel J Jr. ILAE Commission report: a proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:1-8.
- (Englot, et al., 2013). Englot DJ, Rolston JD, Wang DD, et al. Seizure outcomes after temporal lobectomy in pediatric patients. *J Neurosurg Pediatr* 2013;12:134-41.
- (Fabelo, 2010). Fabelo Roche J. *Psicología y epileptología*, La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2010
- (Fabelo et al., 2013). Fabelo Roche J, Iglesias More S, Louro Bernal I. Afrontamiento familiar a la epilepsia. *Rev Cubana Salud Pública* 2013; 39:450-61.
- (Firlik & Spencer, 2002). Firlik KS, Spencer DD. Surgery for focal cortical displasia. *Neurosurg Clin North Am* 2002; 13:93-102.
- (Freitag & Tuxhorn, 2005). Freitag H, Tuxhorn I. Cognitive function in preschool children after epilepsy surgery: rationale for early intervention. *Epilepsia* 2005;46:561-7.
- (Fuiks, et al., 1991). Fuiks KS, Wyler AR, Hermann BP, Somes G. Seizure outcome from anterior and complete corpus callosotomy. *J Neurosurg* 1991;74:573-78
- (Granata, 2003). Granata T. Rasmussen's syndrome. *Neurol Sci* 2003;24:S239-43.
- (Gelinas, et al., 2011). Gelinas N, Battison AW, Smith S, Connolly MB; Steinbok P. Electrocorticography and seizure outcomes in children with lesional epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2011; 27:381-90.
- (Gordon, et al., 1971). Gordon HW, Bogen JE, Sperry RW. Absence of disconnection syndrome in two patients with partial section of the neocommissures. *Brain* 1971;94:327
- (Goya, et al., 1937). Golla F, Graham S, Walter WG. The electroencephalogram in epilepsy. *J Ment Sci* 1937;83:137-55.
- (Gozzano, 1933). Gozzano M. Biolektrische erscheinungen bei der reflexepilepsie. *J Pshychol Neurol* 1936;47:24-39.
- (Hader, et al., 2004). Hader WJ, Mackay M; Otsubo H, Chitoku S, Weiss S, Becker L. Cortical dysplastic lesions in children with intractable epilepsy: role of complete resection. *J Neurosurg* 2004;100(Pediatrics):110-17.
- (Harvey et al., 2008). Harvey AS, Cross JH, Shinnar S, Mathern GW. Defining the spectrum of international practice in pediatric epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2008;49:146-55.
- (Helmets, et al., 2012). Helmets SL, Duh MS, Gue'rin A, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs associated with implantation of vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with drug-resistant epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012;1-10.
- (Hernández-Muela et al., 2004). Hernández-Muela S, Mulas S, Mattos L. Plasticidad neuronal funcional. *Rev Neurol*. 2004; 38:S58-66.
- (Hirsch & Arzimanoglou, 2004). Hirsch E, Arzimanoglou A. Children with drug-resistant partial epilepsy: criteria for the identification of surgical candidates. *Rev Neurol* 2004; 160:5S210-9.
- (Hitiris et al., 2007). Hitiris N, Suratman S, Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsi Behav* 2007; 10:138-41.
- (Holthausen, et al., 1997). Holthausen H, May TW, Adams CTB, Andermann F, et al. Seizurespost hemispherectomy. En: Tuxhorn I, Holthausen H, Boenigk H. *Paediatric Epilepsy Syndromes and their Surgical Treatment*. London: John Libbery & Co, 1997.
- (Hrachovy & Frost, 1989). Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:311-29.
- (ILAE, 1989). 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.
- (ILAE, 2000). Neuroimaging Subcommission of the International League Against Epilepsy. Commission on Diagnostic Strategies: recommendations for functional neuroimaging of persons with epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:1350-6.
- (Ignelzi & Bucky, 1998). Ignelzi RJ, Bucy P. Cerebral hemidecortication in the treatment of infantile cerebral hemiatrophy. *J Nerv Ment Dis* 1998;147:14-30.
- (Islam & Roach, 2015). Islam MP, Roach ES. Tuberous sclerosis complex. *Handb Clin Neurol* 2015;132:97-109.

- (Jansen & Andermann, 2005). Jansen A, Andermann E. Genetics of the polymicrogyria syndromes. *J Med Genet* 2005; 42: 369–78.
- (Jayakar et al., 2014). Jayakar P, Gaillard WD, Tripathi M, Libenson MH, Mathern GW, Cross JH. Diagnostic test utilization in evaluation for resective epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2014; 55:507-18
- (Jiménez, et al., 2015). Jiménez A, Haro AM, Miranda MC, Sanz M, Aguado A. Formas de presentación clínica del hamartoma hipotalámico. *An Pediatr* 2015;83:60-2
- (Jonas et al., 2004). Jonas R, Nguyen S, Hu B, et al. Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizures, developmental, language and motor outcomes. *Neurology*. 2004; 62:1712-21.
- (Jonas et al., 2005). Jonas R, Asarnow RF, LoPresti C, et al. Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasm. *Neurology* 2005; 64:746-50.
- (Jooma, et al., 1995). Jooma R, Yeh HS, Privitera MD, Gartner M. Lesionectomy versus electrophysiologically guided resection for temporal lobe tumors manifesting with complex partial seizures. *J Neurosurg* 1995;83:231-6.)
- (kim, et al., 2001). Kim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Cho BK. Intractable epilepsy associated with brain tumors in children: surgical modality and outcome. *Childs Nerv Syst* 2001;17:445-52
- (L'hermite, 1928). L'hermitte J. L'ablation complète de l'hémisphère droit dans les cas de tumeur cérébrale localisée compliquée d'hémiplégie: La décérébration supra-thalamique unilatérale chez l'homme. *Encephale* 1928;23:314-23.
- (Lemus, et al., 2009). Lemus JT, Salamon N, Haupmans JS, et al. Assessment and surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience. *Epilepsia* 2009;50:1310-35.
- (Luders, 1992). Luders HO. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press; 1992
- (Kabat & Król, 2012). Kabat J, Król P. Focal cortical dysplasia – review. *Pol J Radiol* 2012; 77:35-43.
- (Karenfort, et al., 2002). Karenfort M, Kruse B, Freitag H, et al. Epilepsy surgery outcome in children with focal epilepsy due to tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2002;33:255-61.
- (Keene & Ventureyra, 1999). Keene DL, Ventureyra EC. Epilepsy surgery for 5- to 18-year old patients with medically refractory epilepsy - is it cost efficient? *Childs Nerv Syst* 1999;15(9):433.
- (Kenney & Wirrell, 2014). Kenney D, Wirrell E. Patient considerations in the management of focal seizures in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther* 2014;5:49-65.
- (Khajavi, et al., 1999). Khajavi K, Comair YG, Wyllie E, Palmer J, Morris HH, Hahn JF. Surgical management of pediatric tumor-associated epilepsy. *J Child Neurol* 1999; 14:15-25.
- (Kloss, et al., 2002). Kloss S, Pieper T, Pannek H, et al. Epilepsy surgery in children with focal cortical dysplasia (FCD): results of long-term seizure outcome. *Neuropediatrics* 2002;33:21-6.
- (Koh, et al., 2000). Koh S, Jayakar P, Dunoyer C, et al. Epilepsy surgery in children with tuberous sclerosis complex: presurgical evaluation and outcome. *Epilepsia* 2000;41:1206-13.
- (Kuzniecky & Devinsky, 2007). Kuzniecky R, Devinsky O. Surgery Insight: surgical management of epilepsy. *Nat Clin Pract Neurol* 2007; 3:673-81.
- (Majkowska-Zwolinska, et al., 2012). Majkowska-Zwolinska B, Zwolinski P, Roszkowski M, Drabik K. Long-term results of vagus nerve stimulation in children and adolescents with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 2012;28:621-8.
- (McHugh, et al., 2007). McHugh JC, Singh HW, Phillips J, Murphy K, Doherty CP, Delanty N. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia* 2007;48(2):375-8.
- (McKenzie, 1938). McKenzie K. The present status of a patient who had the right cerebral hemisphere removed. *Am Med Assoc Chicago* 1938;111:168.
- (McLachlan, et al., 1997). McLachlan RS, Rose KJ, Derry PA, Bonnar C, Blume WT, Girvin JP. Health-related quality of life and seizure control in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1997;41:482-9.
- (McLellan, et al., 2005). McLellan A, Davies S, Heyman I, et al. Psychopathology in children undergoing temporal lobe resection for the treatment of epilepsy: a pre- and postoperative assessment. *Dev Med Child Neurol* 2005;47:666-72.
- (Martino & Martino, 2007). Martino G y Martino H. *Manual de epilepsia*, Buenos Aires: Nobuko. 2007.

- (Mathern, et al., 1999) Mathern GW, Giza ChC, Yudovin S, et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience 1986-1997. *Epilepsia* 1999;40:1740-49.
- (Meyer, et al., 1986). Meyer FB, Marsh WR, Laws ER Jr, Sharbrough FW. Temporal lobectomy in children with epilepsy. *J Neurosurg* 1986;64:371-6.
- (Mikati, et al., 2006). Mikati MA, Comair YG, Rahi A. Normalization of quality of life three years after temporal lobectomy: a controlled study. *Epilepsia* 2006;47:928-33. (Morales et al., 2003). Morales B, Rozas C, Pancetti F, Kirkwood A. Períodos críticos de plasticidad cortical. *Rev Neurol* 2003; 37:739-43.
- (Morris, 2003). Morris GL 3rd. A retrospective analysis of the effects of magnet-activated stimulation in conjunction with vagus nerve stimulation therapy. *Epilepsy Behav* 2003;4:740-5.
- (Naritoku, et al., 1995). Naritoku DK, Terry WJ, Helfert RH. Regional induction of fos immunoreactivity in the brain by anticonvulsant stimulation of the vagus nerve. *Epilepsy Res* 1995;22:53-62.
- (Nei, et al., 2006). Nei M, O'Connor M, Liporace J, Sperling MR. Refractory generalized seizures: response to corpus callosotomy and vagal nerve stimulation. *Epilepsia* 2006;47:115-22.
- (Noetzel, 1940). Noetzel H. Diffusion von Blutfarbstoff in der innere Randzone und aeusseren Oberflaeche des Zentralnervensystems bei subarachnoidaler Blutung. *Arch f Psychiat* 1940;111:129-38.
- (O'Brien, et al., 1998). O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, Hauser MF, Brinkmann BH, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998;50:445-54.
- (Oguni, et al., 1991). Oguni H, Olivier A, Andermann F, Comair J. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies: a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991;30:357-64.
- (Paglioli, et al., 2004). Paglioli E, Palmini A, Paglioli E, et al. Survival analysis of the surgical outcome of temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004;45:1383-91
- (Peacock, et al., 1993). Peacock WJ, Comair Y, Hoffman HJ, et al. Special considerations for epilepsy surgery in childhood. In Engel J Jr (ed). *Surgical Treatment of the Epilepsies*, ed 2. New York: Raven Press, 1993, pp 541-47
- (Policchi, et al., 2000). Policchi JM, Jayakar P, Dean P, et al. Predictors of outcome in pediatric epilepsy surgery. *Neurology* 2000; 54:642-7.
- (Poo, 2001). Poo M. Neurotrophins as synaptic modulators. *Macmillan Magazines Ltd* 2001; 2:24-32.
- (Rasmussen, 1973). Rasmussen T. Postoperative superficial hemisiderosis of the brain, its diagnosis, treatment and prevention. *Trans Am Neurologic Assoc* 98:133-6,1973
- (Rastogi, et al., 2008). Rastogi S, Lee C, Salamon N. Neuroimaging in pediatric epilepsy: a multimodality approach. *RadioGraphics* 2008;28:1079-95.
- (Reith, et al., 2013). Reith W, Yilmaz U, Zimmer A. Sturge-Weber syndrome. *Radiologe*. 2013;53:1099-103.
- (Reutens, et al., 1993). Reutens DC, Bye AM, Hopkins IJ, et al. Corpus callosotomy for intractable epilepsy: seizure outcome and prognostic factors. *Epilepsia* 1993;34:904-9.
- (Rodgers, et al., 2012). Rodgers WP, Durnford AJ, Kirkham FJ, Whitney A, Mullee MA, Gray WP. Inter-rater reliability of Engel, International League Against Epilepsy, and McHugh seizure outcome classifications following vagus nerve stimulator implantation. *J Neurosurg Pediatr* 2012;10:226-9.
- (Russo et al., 2016). Russo A, Jayakar P, Lallas M, et al. The diagnostic utility of 3D electroencephalography source imaging in pediatric epilepsy surgery. *Epilepsy* 2016; 57:24-31
- (Sánchez-Álvarez, et al., 2012). Sánchez-Álvarez JC, Gil-Nagel A, Casas-Fernández C, et al. Epilepsia resistente a fármacos anti-epilépticos: recomendaciones de actuación diagnóstica y terapéutica en España. *Neurología*. 2012; 27:575-84.
- (Sarco et al., 2006). Sarco DP, Burke JF, Madsen JR. Electronencephalography in epilepsy surgery planning. *Childs Nerv Syst* 2006; 22:760-5.
- (Sasagawa, et al., 2001). Sasagawa M, Kakita A, Takahashi H. Surgical strategy and outcomes for epileptic patients with focal cortical dysplasia or dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Epilepsia* 2001; 42:37-41
- (Schmidt & Stavern, 2009). Schmidt D, Stavern K. Long-term seizure outcome of surgery versus no surgery for drug-resistant partial epilepsy: a review of controlled studies. *Epilepsia* 2009;50:1301-9.

- (Shurtleff et al., 2015). Shurtleff HA, Barry D, Firman T, et al. Impact of epilepsy surgery on development of preschool children: identification of a cohort likely to benefit from early intervention. *J Neurosurg Pediatr* 2015; 16:383-92.
- (Silfvenius, 1999). Silfvenius H. Cost-benefit of epilepsy surgery. *Acta Neurol Belg* 1999; 99:266-74
- (Sillanpää & Schmidt, 2006). Sillanpää M, Schmidt D. Natural History of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain*. 2006; 129:617-24.
- (Sinawat, et al., 2014). Sinawat S, Auvichayapat N, Auvichayapat P, Yospaiboon Y, Sinawat S. 12-year retrospective study of Sturge-Weber syndrome and literature review. *J Med Assoc Thai* 2014;97:742-50..
- (Sperling, et al., 1996). Sperling MR, O'Connor MJ, Saykin AJ, et al. Temporal lobectomy for refractory epilepsy. *JAMA* 1996;276:470-75
- (Squier & Jansen, 2014). Squier W, Jansen A. Polymicrogyria: pathology, fetal origins and mechanisms. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2:80.
- (Tanriverdi, et al, 2008). Tanriverdi T, Poulin N, Olivier A. Life 12 years after temporal lobe epilepsy surgery: A long-term, prospective clinical study. *Seizure* 2008; 17:339-49.
- (Tanriverdi, et al., 2009). Tanriverdi T, Olivier A, Poulin N, et al. Long-term seizure outcome after corpus callosotomy: a retrospective analysis of 95 patients. *J Neurosurg* 2009;110:332-42.
- (Tebo, et al., 2014). Tebo CC, Evins AI, Christos PJ, Kwon J, Schwartz TH. Evolution of cranial epilepsy surgery complication rates: a 32-year systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg* 2014;120:1415-27.
- (Tecoma & Iragui, 2004). Tecoma E, Iragui V. Estimulación del nervio vago en epilepsia. En: Campos M y Kanner A. *Epilepsias: Diagnóstico y Tratamiento*. Santiago: Mediterráneo Ltda; 2004. pp. 697-707.
- (Tecoma & Iragui, 2006). Tecoma ES, Iragui VJ. Vagus nerve stimulation use and effect in epilepsy: what have we learned? *Epilepsy Behav* 2006;8:127-36.
- (Téllez-Zenteno, et al., 2007). Téllez-Zenteno JF, Dhar R, Hernandez-Ronquillo L, Wiebe S. Long-term outcomes in epilepsy surgery: antiepileptic drugs, mortality, cognitive and psychosocial aspects. *Brain* 2007;130:334-45.
- (Usui, 2016). Usui N. Current Topics in Epilepsy Surgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016 Mar 15.
- (Villemure & Mascott, 1995). Villemure J-G, Mascott CR. Peri-insular hemispherotomy: surgical principles and anatomy. *Neurosurgery* 1995;37:975-81
- (Waja, 1980). Waja JA. New surgical treatment through experimental models. In Wada JA, Penry K (eds), *Advances in Epileptology: The Xth Epilepsy International Symposium*. New York, NY: Raven Press, 1980, pp. 195-213.
- (Wasade, et al., 2015). Wasade VS, Schultz L, Mohanarangan K, Gaddam A, Schwalb JM, Spanaki-Varelas M. Long-term seizure and psychosocial outcomes of vagus nerve stimulation for intractable epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;53:31-6.
- (Westerveld, et al., 2000). Westerveld M, Sass KJ, Chelune GJ, et al. Temporal lobectomy in children: cognitive outcome. *J Neurosurg* 2000;92:24-30.
- (Weiser, et sl., 2003). Wieser HG, Ortega M, Friedman A, Yonekawa Y. Long-term seizure outcomes following amygdalo-hippocampectomy. *J Neurosurg* 2003;98:751-63.
- (Widjaja, et al., 2011). Widjaja E, Li B, Schinkel CD, et al. Cost-effectiveness of pediatric epilepsy surgery compared to medical treatment in children with intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2011;94:61-8.
- (Wierenga et al., 2016). Wierenga LM, van den Heuvel MP, van Dijk S, Rijks Y, de Reus MA, Durston S. The development of brain network architecture. *Hum Brain Map*. 2016; 37:717-29.
- (Wieshmann, 2003). Wieshmann U. Clinical application of neuroimaging in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:466-70.
- (Worrell, et al., 2002). Worrell GA, So EL, Kazemi J, O'Brien TJ, et al. Focal ictal beta discharge on scalp EEG predicts excellent outcome of frontal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2002;43:277-82.
- (Wu, et al., 2015). Wu J, Gao M, Shen JX, Qiu SF, Kerrigan JF. Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS Neurosci Ther* 2015;21:104-11.

Capítulo 10

Terapia Nutricional En Epilepsia..

Palabras Clave:

Epilepsia, Nutrición, Dieta Cetogénica, Dietoterapia de la epilepsia.

Abreviaturas:

2DG = 2 Deoxi-D-glucosa.

CoA = Coenzima A.

GABA = Ácido gamma amino butírico.

GRP-78 = Proteína de unión a las inmunoglobulinas.

HSP-70 = Proteína del golpe de calor de 70 Kd.

KD = Dieta cetogénica.

LGIT = Dieta de bajo índice glicémico.

MAD = Dieta de Atkins modificada.

MTC = Dieta de triglicéridos de cadena media.

PUFA's = Ácidos grasos poli-insaturados.

ROS = Especies reactivas al oxígeno.

SNC = Sistema nervioso central.

Mary Jane Cordero Cizón

Nutricionista
Clínica de Nutrición de
HUMANA

6ª. Ave 7-66, zona 10
Of 2-D, Condom. Médico.



Maryjane.ccm@gmail.com

Antecedentes.

Aunque hay muchos niños que padecen de convulsiones y rápidamente responden a los medicamentos anticonvulsivantes;ese, desafortunadamente, no siempre es el caso. Actualmente, hay varias terapias no-farmacológicas disponibles para el tratamiento de las convulsiones incontrolables, especialmente en niños. Con excepción de la cirugía de epilepsia, las dos más importantes actualmente son neuroestimulación cerebral. (por ejemplo la estimulación del nervio vago y estimulación cerebral profunda.) y la dietoterapia.

La dietoterapia, es uno de los tratamientos más antiguos de la epilepsia. Esta forma de tratamiento fue diseñada para imitar los efectos de la inanición, que ha sido reconocida por siglos como terapia para la epilepsia. Actualmente se considera que puede actuar en el comportamiento y en el puntaje de las escalas de calidad de vida. Estas mejoras fueron independientes de la reducción de la frecuencia de las convulsiones, indicando que el efecto de la terapia cetogénica llega más allá del control de las convulsiones, mejorandoel estilo de vida y la integración del individuo a la comunidad (Lembrechts y cols., 2012).

Comentado [DL1]: referencia o mas historia, suena interesante

Comentado [DL2]: influir

La utilidad de la dietoterapia ha sido demostrada no solamente en pacientes con epilepsia, sino además en pacientes con mioclonías propioespinales, astrocitoma, diabetes tipo dos, obesidad, hiperlipidemia y desorden metabólico (Cervenka y cols., 2013).

Actualmente hay varios tipos de terapias cetogénicas disponibles donde escoger:

- La tradicional KD (Ketogenic Diet, por sus siglas en ingles).
- La dieta de triglicéridos de cadena media MCT (Medium chain Triglyceride, por sus siglas en ingles).
- Dietas de muy baja proporción cetogénica:
 - o Dieta enriquecida con Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA's).
 - o La modificada de Atkins MAD (Modified Atkins diet, por sus siglas en ingles).
 - o La dieta de bajo índice glicémico LGIT (Low glicemic index treatment).

Estas dietas son utilizadas también en adultos, como nuevas opciones para el tratamiento de la epilepsia así como en otras condiciones fuera de ella (Kossoff & Wang, 2013). En la adolescencia—el 19% de las epilepsias comienzan en esta etapa— también puede ser efectiva la terapia cetogénica, inclusive favoreciendo las terapias modificadas como la LGIT o la MAD (Artigas, 1999).

Recientemente se ha puesto de manifiesto la existencia de crisis epilépticas estrechamente relacionadas con la alimentación (Fisher y cols., 2005) y la posibilidad de que pudieran ser desencadenadas por algún tipo de alimento con las implicaciones terapéuticas que ello pudiera tener.

Algunos pacientes con epilepsia refieren que las crisis son provocadas por estímulos externos o internos como por ejemplo falta de sueño, exceso de ingesta de alcohol, el despertar temprano, la estimulación visual, entre otros.

Los síndromes de epilepsia refleja son aquellos en los que los episodios epilépticos son precipitados por estímulos sensoriales de diversos tipos, visuales, olfativos, o incluso por el hecho de pensar, escribir, tocar instrumentos musicales, así como la alimentación (Fisher y cols., 2005). Conocer el desencadenante de las crisis puede llevar a modificaciones en la conducta alimentaria y quizá a la disminución de la frecuencia de las convulsiones.

La epilepsia relacionada con la alimentación, se refiere a los casos en que las crisis están vinculadas con la misma. El desencadenante clínico, generalmente específico para cada paciente es, en algunos casos, la propia visión de los alimentos o incluso su olor. En otros puede ser la distensión gástrica pues se presentan después de una comida copiosa, también se ha descrito crisis por ciertos alimentos como las nueces, ginko o la intoxicación por frutas en pacientes con insuficiencia renal crónica. La frecuencia de este trastorno se estima que es de un caso por cada 1,000 a 2,000 pacientes epilépticos. Cabe resaltar que en estos estudios, se tomó en cuenta los factores culturales, por ende el estilo de vida y las preferencias alimentarias como factores importantes en el desarrollo de las crisis epilépticas. Así mismo, se encontró un dato interesante acerca de los gustos y preferencias, los niños con crisis convulsivas tienen gustos alimentarios diferentes a los de los niños sin epilepsia, prefiriendo los alimentos ricos en grasa frente a aquellos ricos en carbohidratos, lo cual trae optimismo para el consumo de la KD en cuanto a la preferencia, pero también en cuanto a que los factores culturales **tendrían** relevancia en la permanencia en el tratamiento dieto terapéutico. (Amari y cols., 2007).

En cuanto a la Malnutrición, problema que aqueja a muchos países latinoamericanos, es el ejemplo extremo de la restricción de calorías (asociado con el beneficio en algún punto en el control de las convulsiones). Adicionalmente a la deprivación calórica, muchos nutrientes faltan en la persona malnutrida. Hay evidencia que sugiere que los niños malnutridos tienen mayor riesgo de **convulsionar**, desafortunadamente hay muchas variables que juegan en este escenario. Por ejemplo, los niños malnutridos tienden a tener enfermedades agudas y por lo tanto mayor probabilidad de presentar trastornos en el desarrollo cerebral y sería dificultoso determinar que nutriente es el responsable primariamente para causar la susceptibilidad a la **convulsión**. Particularmente, la malnutrición proteica está asociada con alteración del desarrollo cerebral y de la excitabilidad. La susceptibilidad a las convulsiones también tiene que ver con la edad del malnutrido, con mayor riesgo durante las fases críticas del rápido desarrollo cerebral. Estudios realizados en ratas en desarrollo han sido de utilidad para concluir que a una **temprana edad** el riesgo de convulsionar será mayor en niños malnutridos a comparación de niños nutridos normalmente (Stafstrom & Rho, 2004). Dados estos antecedentes y, agregando el contexto que nos brinda el poder adquisitivo y la cultura que nos acompaña, vemos lo importante de determinar el porqué de la epilepsia del paciente y la **aproximación** a **tratarlo no solo farmacológicamente**.

Comentado [DL3]: referencia

Comentado [DL4]: referencia

Comentado [DL5]: edad temprana

Comentado [DL6]: ? necesidad de ?

camente sino también el apoyo nutricional para asegurar su bien-estar en salud, desarrollo físico y cognitivo.

Relevancia de los nutrientes en la dieta para el paciente epiléptico:

Aporte Calórico:

El aporte calórico se ajustará a las necesidades del paciente, teniendo en cuenta su grado de actividad física y su estado nutricional. La restricción calórica del 80-90% habitualmente indicada está basada solo en la costumbre y quizá pudiera repercutir en el desarrollo peso para la talla (Giner, 2009). Por lo tanto, será importante analizar a cada paciente como individuo, y, dependiendo de sus signos y síntomas médicos, características y costumbres, así será la cantidad de calorías a prescribirle.

En la actualidad no se conoce si el consumo de algún alimento pudiera condicionar el estatus para provocar epilepsia, por lo tanto la realización de dietas calórico- restrictivas no está justificada (Giner, 2009). Sin embargo el proceso adecuado para el aumento de calorías deberá ser ajustado con el tiempo para proveer lo necesario para el crecimiento (Kossoff y cols., 2009a).

La capacidad del estómago de los niños es pequeña y el almacén de glicógeno en el hígado también es limitado, por lo que el almacén de energía es menor que en los adultos. Debido a la cantidad mayor de almacenamiento de energía de los adultos y los niveles estables de glucosa sanguínea, la práctica del consumo de la dieta cetogenica en adultos no es tan exitosa como en los niños. (Li y cols., 2013) Así mismo, los adultos tendrán hábitos alimentarios arraigados, por lo que un tipo de dieta modificada en glicemia, por ejemplo, podrá ser más pertinente para el apego y que cubra realmente la cantidad calórica que necesita.

Proteínas:

Se ha encontrado que un exceso de proteína en el SNC, se **excita incluso más, y se alteran** tanto los mecanismos excitatorios como los inhibitorios. Estos resultados permiten concluir que la proteína en su justa concentración es fundamental para mantener el equilibrio de la neurotransmisión en el sistema nervioso central. El estudio de las vías canónicas asociadas a estos

Comentado [DL7]: suprimir

Comentado [DL8]: que resultados?

genes co-regulados permitió determinar por primera vez que tanto la ausencia como la sobre-expresión de la proteína afecta a los niveles de expresión de receptores de glutamato (AMPA-kainato, neurotransmisor) (Rangel y cols., 2009).

Se encuentran interesantes efectos putativos de los cuerpos cetónicos cerebrales sobre el metabolismo del glutamato.

- Como el cerebro respira en mayor medida relativamente de los cuerpos cetónicos,
- debe formar un relativamente más ATP a partir de acetil- CoA;
- esto se debe a que la disminución del flujo de glucosa a través del cerebro disminuye la importancia de la glicolisis como fuente de energía.
- Además, es probable que durante la cetosis el cerebro utilice acetato externo como combustible principal. El aumento de la combustión de la acetil -CoA implica mayor flujo a través de la reacción citrato sintetasa y una reducción correspondiente en la disponibilidad de oxaloacetato a la vía de la aspartato aminotransferasa. Una consecuencia es una menor conversión de glutamato a aspartato y una conversión más eficiente de glutamato tanto a glutamina y GABA.

El efecto anticonvulsivante de la dieta cetogénica puede ser un efecto saludable de un "tono" GABAérgico aumentado en el cerebro (Stafstrom & Rho, 2004).

El Ácido Gamma Amino butírico o GABA está en el SNC, es un neurotransmisor inhibitor en el cerebro y ayuda al control del paso de los impulsos eléctricos a las células nerviosas, músculos, órganos, etc. Es considerado a menudo como aminoácido sin serlo. Apenas hay en los alimentos, y casi únicamente se producen en el organismo a partir del aminoácido ácido glutámico aportado por la dieta. Por su efecto tranquilizante sobre el sistema nervioso se usa para aliviar la ansiedad, para prevenirla, controlar el estrés y para el insomnio crónico. Por su efecto anticonvulsivante y antiespasmódico GABA es un nutriente antiepiléptico, efectivo en síntomas epilépticos y espásticos (Ospina Ríos y cols., 2006).

La dieta cetogenica aparenta a evocar numerosos cambios en el metabolismo de los aminoácidos cerebrales. Estas adaptaciones alteran el metabolismo del ácido glutámico, que es el neurotransmisor excitatorio más importante y el

Comentado [DL9]: que genes?

Comentado [DL10]: ?

Comentado [DL11]:

Comentado [DL12]: ?

elemento central del manejo de los aminoácidos cerebrales. Así, la cetosis está asociada a la disminución en la tasa de transaminación del glutamato a aspartato y, posiblemente, un aumento en la tasa de descarboxilación del glutamato a GABA. Además, la cetosis puede alterar el sistema de transporte de los aminoácidos en tal forma que el consumo del glutamato que viene de la hendidura sináptica llega a ser más eficiente. En la medida que el estado epiléptico se asocia con un aumento en la actividad del glutamato un aumento en el despeje del glutamato en el fluido extracelular sería esperado para atenuar e incluso suprimir la actividad convulsiva. Un aumento en la actividad GABA-érgica favorecerá influencias inhibitorias y disminuirá las convulsiones diatélicas (Stafstrom & Rho., 2004).

Estudios recientes (13) refieren terapias a ratones epilépticos, con D-Leucina, aminoácido, el cual afecta a las neuronas, controlando la crisis convulsiva hasta 15 minutos antes que el medicamento Diazepan, con el que fue comparado, sin provocar los efectos secundarios que este medicamento provoca. Lo que concluye que la D-leucina afecta de forma diferente a las neuronas comparado con otras terapias conocidas para ese fin. Lo que brinda un mejor horizonte en el cuidado terapéutico de la epilepsia.

La carnitina facilita el transporte de ácidos grasos desde el citoplasma a la mitocondria para su posterior oxidación, su deficiencia está asociada con letargia, debilidad, hipotonía y hepatotoxicidad. Aunque el mecanismo de hepatotoxicidad no es muy conocido, se considera que con el consumo de ácido valproico hay una eliminación renal del cofactor enzimático. La deficiencia de carnitina causa inhibición mitocondrial, esta disfunción provoca inhibición del ciclo de la urea con acumulación de amonio. Su suplementación restaura beta oxidación en mitocondrias hepáticas. La dosis recomendada es de 50 a 100mg/Kg/día por vía oral (De Vivo y cols., 1998)

Carbohidratos:

La llave para la eficacia del tratamiento nutricional cetogenico es la restricción de carbohidratos. El rol de la disminución de carbohidratos en la neuroprotección ha sido investigado desde el uso de 2-deoxy-d-glucosa (2-DG), un análogo de glucosa que no es metabolizado por glicolisis. Investigaciones realizadas por Lee(Lee y cols., 2006)señalan que esta molécula (2-DG), puede producir dramática protección contra el daño en los déficit del hipocampo y en la función neurológica que son inducidos cuando se libera excitotoxina quinasas. Los autores también encontraron que la disponibilidad de

glucosa reducida induce proteínas de stress, incluyendo GRP78 y HSP70 las cuales proponen que actúan para suprimir la producción de ROS, estabilizar el calcio intracelular y mantener la función mitocondrial (Gasior y cols., 2006)

Cambios metabólicos producidos por el ayuno

La glucosa es el principal sustrato energético del cerebro. Durante el ayuno, se busca obtener energía de una fuente alterna, evitando la degradación proteica. En las primeras 12 a 24 horas se produce la glucogenólisis. Luego comienza la gluconeogénesis a partir de aminoácidos derivados de las proteínas musculares (alanina), del lactato (glucólisis anaerobia) sobre todo en los hematíes y del glicerol de los triglicéridos del tejido adiposo. La lipólisis entonces, libera ácidos grasos libres ahorrando glucosa y conduciendo a la síntesis de cuerpos cetónicos. “Se producen grandes cantidades de acetil-CoA, lo que excede la capacidad del ciclo del ácido tricarboxílico y conlleva a la síntesis de tres tipos de cuerpos cetónicos entre la mitocondria del hígado” (Gasior y cols., 2006). Estos, atraviesan la barrera hematoencefálica y pueden ser utilizados directamente como fuente energética por las neuronas, pudiendo proporcionar hasta el 65% de la energía cerebral. La formación de estos cuerpos es máxima a partir del tercer día de ayuno, pero sus niveles van aumentando después de dos semanas debido a que su utilización en el musculo es progresivamente sustituida por los ácidos grasos libres.

Grasas:

Estudios experimentales y clínicos ponen de manifiesto la importancia que tienen, para evitar crisis convulsivas, los cuerpos cetónicos, los ácidos grasos y la limitación en el aporte de glucosa. Todas estas moléculas actúan de forma coordinada y estabilizan la función sináptica. En adultos, la glucosa es el sustrato preferido para la producción de energía, particularmente en el cerebro. Los cuerpos cetónicos, sin embargo, son la fuente principal de energía durante el desarrollo postnatal temprano (Nehliq, 2004). Adicionalmente, los cuerpos cetónicos, especialmente aceto-acetatos, son sustratos preferidos para la síntesis de lípidos neurales, por lo que vemos que es natural poder utilizar esa vía como fuente de energía cerebral.

Ácidos Grasos Poliinsaturados (PUFA's)

La sustitución de los ácidos grasos saturados de la dieta cetogénica por PUFA's se ha recomendado para evitar el aumento de los niveles de lipoproteína Apo B y la disminución del colesterol HDL. Con ello además, se obtiene un mayor nivel de cetosis y una mejoría de la sensibilidad a la insulina (Giner, 2009). Se ha observado que después del tratamiento, el ácido araquidónico y el ácido docosahexanoico (DHA), se han encontrado elevados en el cerebro y en la sangre (Taha y cols., 2005). Estos inducen la expresión de las proteínas mitocondriales no acopladas, lo cual resulta en la reducción del gradiente de protones dentro de la membrana mitocondrial, reduciendo así la producción de especies reactivas de oxígeno. Hay datos emergentes que muestran que las convulsiones pueden ser precipitadas por stress oxidativo y que la reducción de la formación de radicales libres puede prevenir esta actividad convulsiva (Sullivan y cols., 2004). La suplementación y complemento a la alimentación, de ácidos grasos Omega 3, 6 y 9 (aceite de linaza, por ejemplo) será de beneficio para aquellos con crisis frecuentes, más si no tienen disponibilidad de alimentos que les proporcionen este nutriente en su dieta cotidiana.

Triglicéridos de Cadena Media (TCM)

Son rápidamente absorbidos y metabolizados por beta-oxidación produciendo cuerpos cetónicos en mayor cantidad y más velozmente que los triglicéridos de cadena larga (TLC). Por este motivo los TCM se incorporan a algunos tipos de dietas cetogénicas sustituyendo a los TCL (Giner, 2009).

Vitaminas y Minerales :

En la revisión que hace Ranganathan y Ramaratnam (2005), no se encontró evidencia fiable que indique que las vitaminas mejoran el control de las convulsiones, que reduzcan los efectos secundarios de la medicinas anticonvulsivas, o mejoren la función cognitiva y/o la calidad de vida. Al contrario de otros estudios, que muestran que hay un beneficio cognitivo con la suplementación de folato y vitamina E pero solo en pacientes que muestran deficiencia de esas vitaminas. Inclusive se determina que la suplementación de ácido fólico debe ser considerada cuidadosamente. Así mismo se han observado deficiencias vitamínicas o de minerales usualmente por una incorrecta suplementación de la dieta cetogénica, de todas ellas la más frecuente es la anemia ferropénica, también osteomalacia y la disminución de la densidad

mineral ósea, ligados a deficiencias de vitamina D (en muchos casos previos al inicio de la implementación de la dieta cetogenica) y calcio (Giner, 2009). Se sugiere entonces que todos los niños con este tipo de tratamientos deben de ser suplementados con multivitamínicos y minerales (incluyendo minerales traza como selenio, zinc) y preparaciones conteniendo calcio con vitamina D (para evitar riesgo de osteoporosis en niños que ha recibido anticonvulsivantes (Bergqvist y cols., 2007b). Puede ser opcional incluir citratos orales (para prevenir cálculos renales) y carnitina (Kossof y cols., 2009b). Estos supervisores metabólicos son esenciales de todas maneras para el metabolismo básico en el desarrollo infantil y en el mantenimiento homeostático de cualquier individuo.

En el caso del uso de ácido valproico en el niño convulsionador, este medicamento ocasiona decalcificación, si se utilizara por más de 3 meses, es recomendable suplementarlo con calcio exógeno, 300 mg día preferiblemente en citrato de calcio.

Líquidos:

En general, en la Dieta Cetogenica clásica, recomendaba la restricción de líquidos con el objetivo de aumentar su eficacia al disminuir la pérdida de CC a nivel renal. La densidad urinaria debería de mantenerse entre 1.020 y 1.025 g/ml y el aporte de líquidos no tendría que superar 1ml por kilocaloría aportada. (Giner, 2009). El aporte de líquidos, actualmente, no se restringe en la mayoría de los centros que aplican este tipo de tratamientos nutricionales. El adecuado consumo de líquidos es importante para la prevención de la deshidratación (especialmente en climas cálidos), estreñimiento, y cálculos renales (estas dos últimas muy frecuentes en tratamientos de dietas cetogenica).

Terapias Nutricionales

Para que un paciente pueda permanecer en la restricción de alimentos que exige cualquier tratamiento nutricional estricto, debe tener la capacidad de mantener sus gustos y preferencias, tradiciones y restricciones religiosas dentro de ella. En el caso de la terapia cetogénica, muchos cambios sustanciales deben de hacerse, donde sociedades, como la Asiática, tienen dificultad de completar, debido a que dentro de sus tradiciones hay alimentos base como arroz y hay otras sociedades donde no utilizan grasas. Hay familias también, que tienen varios hijos, y la desnutrición también es un tema impor-

tante. Para estos pacientes, las nuevas terapias nutricionales son opciones que permiten tratar una nueva opción de tratamiento (Yoon y cols., 2013)

Las variaciones se han realizado con la intención de diversificar la dieta y, por tanto, mejorar su cumplimiento y disminuir los efectos secundarios. La elección se realizará en base a las características y necesidades del paciente y la práctica de cada centro. Es fundamental la educación y colaboración del paciente y/o su familia. (Giner, 2009)

El efecto obtenido con cualquiera de los tipos de DC (clásica, TCM y TCM modificada) es similar por lo que el tipo de dieta dependerá fundamentalmente de las necesidades y hábitos del paciente y de la experiencia del lugar donde se aplique (Schwartz y cols., 1989; Neal y cols., 2008). En aquellos pacientes alimentados con sonda o en los lactantes, se recomiendan las terapias líquidas. Usualmente las dietas menos restrictivas se recomiendan en adultos y adolescentes, como las de Atkins modificada o la de bajo índice glicémico (Pfeiffer & Thiele 2005; Kossoff y cols, 2008).

Dieta Cetogénica Tradicional (CD)

Historia:

En 1921 la dieta cetogénica fue creada en la Clínica Mayo (Rochester Minnesota, USA) por el Dr. Wilder para los niños con epilepsia refractaria. Con la introducción de los nuevos anticonvulsivantes como la fenitoina, la popularidad de la dietoterapia cetogénica fue quedando en el olvido hasta que en 1994 la Fundación Charlie en Maryland, USA (Grupo de apoyo para pacientes epilépticos) fue retomada como parte de los tratamientos anticonvulsivantes y luego extendida al mundo 4 años después. Para los años 2008 y 2009 después de dos estudios de investigación prospectivos controlados, demostraran la eficacia de la terapia CD y obtener la guía ideal para su apropiado uso y manejo en el ICS (International Consensus Statement) por los Neurólogos y Nutricionistas (Neal y cols; 2008; Kossoff y cols., 2009b). Se ha observado plenamente su uso efectivo en niños más que adultos, debido a que los adultos tienen mayor dificultad en adherirse a ella (Gasior y cols., 2006). Estudios recientes han aumentado la posibilidad que este tipo de dieta mejore el resultado a largo plazo en estos niños con dificultad de ser tratados farmacológicamente (Kossoff y cols., 2009a). Adicionalmente los neurólogos estudian este tipo de condiciones cetónicas para otras enfermedades además de la epilepsia, como en Alzheimer, autismo, y tumores cerebrales.

Estudios en estas enfermedades neurodegenerativas han llevado a la hipótesis que la dieta cetogenica no solamente puede proveer de beneficios sintomáticos, pero puede beneficiar su aplicación a una amplia gama de trastornos cerebrales caracterizados por la muerte de las neuronas (Gasior y cols., 2006).

Mecanismo de Acción:

Aunque inicialmente se creyó que la terapia cetogenica incluía básicamente cetosis (de ahí su nombre cetogenica), estudios han demostrado que lleva más de un mecanismo de acción este tratamiento nutricional, se ha determinado que es la cetosis, el marcador que altera el metabolismo como consecuencia del aumento de la oxidación de ácidos grasos (Kossoff y cols., 2009a). Se indica entonces, que bajando los niveles de glucosa sérica puede no ser la razón primaria de la efectividad de la dieta cetogenica. Mecanismos que se ven afectados en esta terapia incluyen la restricción calórica, niveles aumentados de aminoácidos CSF y neurotransmisores, el canal de potasio-ATP activado, los efectos de estabilización de adenosina y glucosa, inhibición de glicolisis, efectos directos de los ácidos grasos polinsaturados (PUFA'S) y los cuerpos cetónicos (B-hidroxibutirato, acetona y acetoacetato), mejora en el metabolismo de las neuronas probablemente en la mitocondria y las UCP1 (proteínas no acopladas). (Bough y cols., 2006; Bough & Rho, 2007; Masino y cols., 2011)

Prescripción:

Se deben de tener ciertas consideraciones antes de iniciar la dieta cetogenica:

Pruebas diagnósticas (valoración médica, socio-familiar, enfermedades metabólicas, valoración neurológica)

Descartar patologías asociadas

Tratamiento farmacológico

Exploración física (Peso, talla, pliegues cutáneos)

Anamnesis

Estudiar hábitos dietéticos (Numero de comidas de al día, volumen, consistencia de los alimentos, si presenta dificultad al tragar líquidos, si existen alergias o intolerancias alimentarias)

Análisis bioquímico general (glucemia, urea, creatinina, calcio, fosforo, magnesio, perfil lipídico, enzimas hepáticas, vitaminas, sedimentación de orina) (Guía Metabólica; Lambruschini y cols., 2012).

Objetivos del tratamiento Nutricional:

Controlar la enfermedad metabólica de base

Mejorar el control de las crisis y el patrón electro-encefalografico

Evitar el posible deterioro neurológico

Mantener un correcto crecimiento y desarrollo del niño

Lograr un mayor bienestar de los pacientes y sus familias.

Elección de la dieta:

Este tipo de dieta incluye diferentes proporciones de nutrientes, usando como base la grasa para carbohidratos y proteínas combinados, siendo la proporción 4:1 la más común para iniciar (Seo y cols., 2007). Proporciones menores, como 3:1 o 2:1 son utilizadas mayormente por infantes, adolescentes y/o pacientes en los cuales altas cantidades de proteínas y carbohidratos son deseadas debido a su tolerabilidad o efectos secundarios (Kossoff y cols., 2009b).

Anteriormente se iniciaba el tratamiento intrahospitalariamente, haciendo que el paciente tuviese inicialmente un periodo de 2 días de ayuno, chequeando sus niveles de azúcar y cetona urinaria cada 4-6 horas, posteriormente iniciaba la alimentación graduando calorías hasta que en el tercer día llegaba al tope de las calorías deseadas para su ingesta ya introduciéndolo a la dieta inicial 4:1. Para mientras, se le instruía a los padres sobre la importancia de la medición de los alimentos y la escogencia de los mismos, como prepararlos, la cantidad de suplementación vitamínica, como manejar la enfermedad y qué hacer cuando aparecen los efectos secundarios (Kossoff y cols., 2009a). Esta práctica se sigue haciendo independientemente del tipo de terapia cetogenica que se aplique. Se debe de tener seguimiento trimestral ya en un niño que está dentro de la terapia y cada mes para el que inicia.

Actualmente se ha modificado el procedimiento, de forma que el paciente inicia con todas las calorías que necesita y gradualmente se introduce la proporción de grasas a tolerar hasta llegar a la proporción deseada (Kossoff y

cols., 2009b; Vaisleb y cols., 2004). Este método ha hecho que el paciente permanezca más tiempo en el proceso.

El paciente debe ser monitoreado periódicamente para ajustar el tratamiento a la individualización y optimización para postergar la eficacia del mismo y adecuarse a los periodos de crecimiento del paciente. (Kossoff y cols., 2009b).

Se ha reportado que los tres meses iniciales del tratamiento son típicamente considerados un periodo de prueba. Así que la supervisión para el cumplimiento debe ser especialmente intensa en este periodo. Vining y cols, reportaron que el 71% de los pacientes con una disminución del 50% de las crisis convulsivas en los primeros tres meses, lograron permanecer en el tratamiento por un año

Este tipo de terapia puede ser descontinuada paulatinamente. Anteriormente se recomendaban 6 meses de plazo, ahora un reciente estudio de Worden y cols (2011), cita que puede descontinuar en pocas semanas, y esto favorece a que las familias puedan moverse a consumo de alimentos cotidianos y a nuevos tratamientos anti convulsionantes sin que se agraven los episodios de convulsiones.

Eficacia:

Estudios reportados en los últimos 20 años sugieren que 1 de cada 10 pacientes tratados con KD llegaran a estar libres de convulsiones. Aproximadamente más de 50-60% de los niños tratados con esta terapia tendrán por lo menos más del 50% de reducción de convulsiones y un tercio de ellos obtendrá más del 90% de respuesta positiva. La eficacia entonces de esta terapia no parece decrecer al pasar de los años, y los niños tienden a tener mayor control de los episodios de convulsiones muchos años después, inclusive cuando ya han dejado la terapia KD por cualquier circunstancia (Marsh y cols., 2006; Patel y cols., 2010). Así mismo esta terapia aparece eficaz para cualquier edad o género (Bergqvist y cols., 2007a).

Los tipos de epilepsia que puede tratarse con esta terapia incluyen: astática-mioclónica, estado refractario, el FIRES (síndrome de epilepsia refractaria por fiebre), complejo tuberoso esclerótico, síndrome de Rett, espasmos infantiles, síndrome de Dravet, enfermedades mitocondriales, síndrome de West, epilepsia del niño ausente y el síndrome de Sturge-Weber (Kossoff y cols., 2009b; Kossoff & Nabbout, 2013; Nabbout y cols., 2010) Niños que han alcanzado más del 90% de control de las convulsiones han reportado que

llevan utilizando la dieta cetogénica por más de 12 años (Groesbeck y cols., 2006). Se ha propuesto adoptar el tratamiento como estrategia inclusive antes del desarrollo del tratamiento para epilepsia (Kossoff y cols., 2009a).

Efectos secundarios:

En adultos los efectos secundarios más frecuentes son la pérdida de peso, el estreñimiento, la dislipidemia y la dismenorrea en mujeres (Giner, 2009).

Los efectos secundarios más comunes en niños, a corto plazo, en la dieta cetogénica son tratables, como las molestias gastrointestinales (estreñimiento), los niveles lípidos desfavorables (Li y cols., 2013) (hipercolesterolemia), deficiencia en minerales, acidosis y pérdida de peso. Si las terapias son de uso prolongado, los efectos secundarios a largo plazo incluyen aumento del número de infecciones, cálculos renales, deshidratación, efectos sobre el aparato digestivo (vómitos, diarrea, dolor abdominal, estreñimiento), fracturas óseas y disminución de la línea de crecimiento, aumento del ácido úrico, hipoglicemia, osteopenia, neumonía lipóidea, miocardiopatía, hipoproteinemia, hipomagnesemia, deficiencia de carnitina, lípidos elevados, anomalías cardíacas por deficiencia de selenio, acidosis tubular renal, hepatitis y pancreatitis (Groesbeck y cols., 2006; Kossoff y cols., 2009a; Ferri y cols., 2012).

La clave para evitar estos efectos secundarios está en prevenirlos, mejorando la tolerabilidad de las terapias nutricionales, y acercándose a los hábitos y preferencias de la población a tratar, así como suplementando un perfil preventivo de vitaminas, minerales y elementos traza que llene los requerimientos recomendados para la edad y las necesidades del paciente.

Contraindicaciones:

Las contraindicaciones absolutas se dan cuando se encuentran enfermedades en las que está comprometida la metabolización de las grasas o que requieren de elevadas cantidades de carbohidratos en la dieta. Su inicio puede ser fatal.

Las contraindicaciones relativas incluyen la existencia de una epilepsia focal, identificada ya sea por neuro-imagen o por monitorización de video EEG, susceptible de tratamiento quirúrgico, la imposibilidad de mantener un estado nutricional adecuado con la DC y el no cumplimiento de esta, por parte del paciente o de su familia (Giner, 2009). En estos casos la dieta ce-

togénica puede ser cambiada radicalmente pero es típico que se vaya reduciendo por semanas la proporción de grasas, más en aquellos pacientes que han sido tratados por años (Kossoff y cols, 2009a).

Calculo de la dieta Cetogénica por raciones:

Aunque hay varios tipos de dieta cetogénica, se muestra a continuación un ejemplo de una dieta cetogénica clásica. La relación cetogénica 2:1 representa que hay dos veces más gramos de grasa por cada gramo de carbohidrato y de proteínas combinados. Si la relación aumenta a 3:1 o 4:1 significa que la proporción de grasas es mayor en detrimento de los carbohidratos y de las proteínas. Posteriormente se realizará la distribución diaria de alimentos constatando la congruencia entre los gramos de nutrientes con el listado de intercambio de alimentos, para realizar luego el menú diario a consumir (Ferri y cols., 2012).

Tabla 1 :

Proporcion	2:1		3:1		4:1	
Calorías	Grasa	CH + P**	Grasa	CH + P**	Grasa	CH + P**
1400	128	62	135	45	140	35
VET*	82%	18%	87%	13%	90%	10%

*VET: Valor energético total.

**CH + P: Carbohidrato + Proteína

Ejemplo de menú:

DESAYUNO:

Batido de Yogurt: 60 gramos de Yogurt (2 onzas) con 18 ml de aceite de TCM (triglicéridos de cadena Media)

Abanico de Jamón y queso: 12 gramos de Jamón cocido y 25 gramos de queso fresco

ALMUERZO:

Tiras de pollo con Zuchinis: 130 gramos de zuchini, 25 gramos de pollo, 20 gramos de queso, 30 ml de aceite de oliva.

Postre de Frutas: 40 gramos de fresas

REFACCION:

Manzana con pate y queso: 20 gramos de manzana 20 gramos de pate, 30 gramos de queso y 12 ml de aceite TCM

CENA:

Tortilla de Nabo con pure de Aguacate: 120 gramos de Nabo, 100 gramos de aguacate, 40 gramos de huevo, 10 gramos de queso y 15 ml de aceite de oliva

Postre Yogurt Griego: 70 gramos de yogurt griego, 27 gramos de pera y 15 ml de Aceite TCM.

Dieta triglicéridos de cadena media MCT (Medium chain Triglyceride)

La dieta con TCM propuesta por Huttenlocher (Huttenlocher y cols., 1971) se ideó para mejorar la palatabilidad de la DC clásica y disminuir sus efectos secundarios gastrointestinales, aprovechando el mayor poder cetogénico de los TCM. Permite la flexibilización de la alimentación y una mayor introducción de carbohidratos y proteínas. El aporte graso de la dieta supone el 71% del valor calórico total, del que el 60% se proporciona en forma de TCM y el resto proviene de la grasa de los alimentos naturales. Las proteínas constituyen el 10% y los carbohidratos el 19% de la energía administrada. El suministro de TCM se hace en forma líquida, ocasionando con frecuencia náuseas, vómito, diarrea que mejoran algo al mezclar aceite con los alimentos. Este aceite puede ser reemplazado por aceite de coco, el cual tiene una fuente pura de triglicéridos de cadena media. Desde que los alimentos son intercambiables en cada comida, la palatabilidad no es un tema importante (Huttenlocher y cols., 1971).

La dieta TCM modificada, propuesta por Schwartz (Schwartz y cols., 1989), propone que solo el 30% del aporte calórico provenga de TCM y el resto (41%) de la grasa de los alimentos naturales, manteniéndose los demás nutrientes aportados inamovibles.

Efectos adversos como cálculos renales, acidosis, hipoglicemia, estreñimiento y retardo en el crecimiento son poco comunes (Kossoff y cols., 2008), sin embargo, el aceite MCT es caro.

Dieta de Atkins Modificada (MAD)

Fue creada y publicada por Eric Kossoff de Baltimore, USA en el año 2003 (Kossoff y cols., 2003). Se inicia también sin tener la necesidad de que el paciente realice ayuno, pero no restringe calorías, fluidos o proteína. Kim, recomienda que en el uso de esta terapia los pacientes consuman el 75% de la ingesta calórica recomendada diaria, basada en experiencias previas en su uso donde se han encontrado más favorables resultados.

Su cumplimiento es mucho más fácil, ya que la única restricción es la de carbohidratos, pudiendo tomar agua libremente, todo tipo de alimentos proteicos sin restricción y no precisando ningún tipo de ingreso hospitalario o un protocolo estricto en su uso (Giner, 2009). Se potencia el consumo de grasa sobre el de la proteína (para mantener la cetosis) y se reduce la ingesta de carbohidratos a 10 g/día para niños y 20 g/día para adultos (Kossoff y cols., 2003). La proteína no tiene restricciones estrictas en la cantidad, por lo que de vez en cuando el niño puede gozar de un buen pedazo de carne o un festín de pollo (Wang & Lin, 2013).

Se ha administrado a niños con epilepsia refractaria, en los que ha demostrado ser efectiva (Kossoff y cols., 2008). Hoy en día se utiliza rutinariamente para adolescentes y adultos en el hospital Johns Hopkins en lugar de la dieta cetogenica (Kossoff & Wang, 2013). Ha tenido un valor muy particular en países asiáticos. Los efectos negativos incluyen estreñimiento, dislipidemia, crecimiento lento, acidosis, y piedras en los riñones. En la India se ha utilizado en niños, teniendo óptimos resultados (Sharma y cols., 2012). En adolescentes, en India, se han obtenidos quejas sobre la restricción en el uso de alimentos tradicionales como arroz (Kossoff y cols., 2008). Ha sido eficaz en adultos como co-terapia en la epilepsia fármaco-resistente y puede ayudar también a la pérdida de peso (Kossoff y cols., 2011; Smith y cols., 2011). En contraste con la eficacia, no hubo duda sobre la tolerabilidad de esta dietoterapia, por lo que es recomendada para pacientes que han experimentado problemas con la dieta cetogenica convencional (Yoon y cols., 2013)

Tratamiento con alimentos de bajo Índice Glucémico

Fue publicada inicialmente por la Dra Elizabeth Thiele y Heidi Pfeifer del Hospital General de Massachussets en Boston, USA en 2005 (Pfeifer & Thiele, 2005). Es una manera alternativa de generar cetosis utilizando una dieta de bajo índice glicémico, por lo que no llega a elevarse rápidamente el azúcar en la sangre (Cross, 2010). Aproximadamente 20-30% de las calorías

proviene de las proteínas, y el 60-70% de las grasas. Este tratamiento permite ingesta máxima de 60 g/día de carbohidratos (aproximadamente el 10% de las calorías totales diarias recomendadas) (Giner, 2009; Yoon y cols., 2013) con bajo índice glucémico (<50), (ej: cerezas, cereal integral, vegetales verdes, panes integrales, pasta, legumbres, leche, yogurt, quesos, nueces) lo que permite mantener estable los niveles de glucosa, y ,como en la dieta de Atkins modificada, una mayor diversificación alimentaria. (Pfifer & Thiele, 2005) Aunque los niveles de cetonas séricas se elevan, son extremadamente bajas y no medibles en la orina, y se puede iniciar el tratamiento sin hacer que el paciente pase por la fase de ayuno además de permitir una mejor palatabilidad (Cross, 2010). Los resultados encontrados por estudios en el 2009 mostraron la misma eficacia del tratamiento con DC, encontrando después de 3 meses de uso de este tipo de tratamiento más del 50% de reducción en las crisis convulsivas (Cross, 2010; Pfifer & Thiele, 2005).

Dietas de muy baja proporción cetogenica:

Tratamientos con ratios de consumo de nutrientes como 2:1 y 2.5:1 (relación entre grasa y proteínas –carbohidratos) se han utilizado en la India, ya que se aproximan a su dieta usual. Estudios realizados por el grupo de Nathan (Nathan y cols., 2009) y por Raju (Raju y cols., 2011), mostraron la eficacia de esta dieta en obtener pacientes libres de crisis convulsivas en 37% y en una reducción de crisis en más de 50% del 81% de los pacientes estudiados. Incluso en aumento de la tolerancia y de la eficacia del tratamiento comparado con tratamiento de tasas clásicos de 4:1 .

Dieta enriquecida con ácidos grasos poliinsaturados (PUFA's)

Los PUFA's son conocidos por sus efectos favorables en las funciones neuronales y cardiovasculares. Hay dos grupos de PUFA's: los n-3 y n-6. Entre los n-3 PUFA's, el ácido alfa-linoleico (ALA) se encuentra en el aceite de linaza, nueces y almendras; el ácido eicosapentanoico y el ácido docosahexanoico (DHA) son encontrados en los peces marinos. El PUFA primordialmente utilizado en el cerebro es el DHA y puede ser obtenido por la dieta o sintetizado de ALA. Los n-6 PUFA's se encuentran en aceites vegetales como Canola y aceite de maíz. El aceite de canola también tiene grandes cantidades de n-3 y una proporción de 1:4 de n-3 a n-6(Yoon y cols., 2013)

PUFA's estimulan la biogénesis mitocondrial y aumentan las reservas de energía, llevando a funciones sinápticas estables y a un mejor control de las convulsiones (Yoon y cols., 2013)

La dieta consiste en utilizar aceite de canola y algunos otros productos como el pescado y las nueces en vez de utilizar aceite de oliva. La proporción entre n-3 y n-6 PUFA's es conocida por mantener la salud cardiovascular. En los pacientes analizados en estos estudios (Jung-Rim y cols., 2013) se disminuye el riesgo de complicaciones cardiovasculares, aunque se mantenga un consumo alto de grasas a la larga (Yoon y cols., 2013).

La controversia de su uso está en observar cual es la cantidad óptima para suplementar de DHA, ya que su deficiencia lleva a anomalías cognitivas, conductuales y estructurales; y su alto consumo, puede afectar negativamente la mielinogénesis de las vías auditivas centrales (Stafstrom & Rho, 2004).

Referencias:

- (Amari y cols., 2007). Amari A, Dahlquist L, Kossoff EH, Vining EP, Trescher WH, Slifer KJ. Children with seizures exhibit preferences for foods compatible with the ketogenic diet. *Epilepsy Behav.* 2007; 11(1):98-104. PMID: 17572157.
- (Artigas, 1999). Artigas J. Implicaciones psicológicas y sociales de las epilepsias del adolescente. *Rev Neurol.* 28(161):43-9.
- (Bergqvist y cols., 2007a). Bergqvist AG, Schall JL, Gallagher PR, Cnaan A, Stallings VA. Fasting versus gradual initiation of the ketogenic diet: A prospective randomized clinical trial of efficacy. *Epilepsia.* 2007; 46:1810-p. PMID: 16302862.
- (Bergqvist y cols., 2007b). Bergqvist AG, Schall JI, Stallings VA (2007). Vitamin D status in children with intractable epilepsy, and impact of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007; 48(1):66-71. PMID: 17241209.
- (Bough & Rho, 2007). Bough KJ, Rho JM. Anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2007; 48(1):43-58. PMID: 17241207.
- (Bough y cols., 2006). Bough KJ, Wetherington J, Hassel B y cols. Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol.* 2006; 60(2):223-35. PMID: 16807920.
- (Cervenka y cols., 2013). Cervenka MC, Henry B, Nathan J, Wood S, Volek JS. Worldwide dietary therapies for adults with epilepsy and other disorders. *J Child Neurol.* 2013; 28(8):1034-40. PMID: 23670244.
- (Cross, 2010). Cross HJ. Dietary therapies – an old idea with a new lease of life. *Seizure.* 2010; 19(10):671-4. PMID: 21094058.
- (De Vivo y cols., 1998). De Vivo DC, Bohan TP, Coulter DL y cols. L-carnitine supplementation in childhood epilepsy: current perspectives. *Epilepsia.* 1998; 39(11):1216-25. PMID: 9821988.
- (Ferri y cols., 2012). Ferri, Nilo L, Gutierrez A, y cols. Dieta cetogénica. Aspectos clínicos. Barcelona, España. Spanish Publishers Associates, 2012. 138pp.
- (Fisher y cols., 2005). Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, y cols. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia.* 2005; 46(4):470-2. PMID: 15816939.
- (Gasior y cols., 2006). Gasior M, Rogawski MA, Hartman AL. Neuroprotective and disease-modifying effects of the ketogenic diet. *Behav Pharmacol.* 2006; 17(5-6):431-9. PMID: 16940764.

- (Giner, 2009). Giner P. Epilepsia y alimentación. Dietas Cetogénicas. *Nutr Hosp Supl*. 2009; (2):79-88.
- (Groesbeck y cols., 2006). Groesbeck DK, Bluml RM, Kossoff EH. Long-term use of the ketogenic diet in the treatment of epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48(12):978-81. PMID: 17109786.
- (Guía metabólica). www.guiametabolica.org
- (Hartman y cols., 2015). Potent anti-seizure effects of D-Leucine. *Neurobiol Dis*. 2015; 82:46-53. PMID: 26054437.
- (Huttenlocher y cols., 1971). Huttenlocher PR, Wilbourn AJ, Signore JM. Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy. *Neurology*. 1971; 21(11):1097-103. PMID: 5166216.
- (Jung-Rim y cols., 2013). Jung-Rim Y, y cols. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(8):327-31.
- (Kossoff y cols., 2003). Kossoff EH, Krauss GL, McGrogan JR, Freeman JM. Efficacy of the Atkins diet as therapy for intractable epilepsy. *Neurology*. 2003; 61(12):1789-91. PMID: 14694049.
- (Kossoff & Nabhout., 2013). Kossoff EH, Nabhout R. Use of dietary therapy for status epilepticus. *J Child Neurol*. 2013; 28(8):1049-51. P ID: 23640913.
- (Kossoff & Wang, 2013). Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J*. 2013; 36(1):2-8. PMID: 23515147.
- (Kossoff y cols., 2008). Kossoff EH, Rowley H, Sinha SR, Vining EP. A prospective study of the modified Atkins diet for intractable epilepsy in adults. *Epilepsia*. 2008; 49(2):316-9. PMID: 17919301.
- (Kossoff y cols., 2009a). Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Rho JM. Ketogenic diets: An update for child neurologists. *J Child Neurol*. 24(5):979-85. PMID: 19535814.
- (Kossoff y cols., 2009b). Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amar PE y cols. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet. Recommendations of the International Ketogenic Diet Study group. *Epilepsia*. 2009; 50(2):304-17. PMID: 18823325.
- (Kossoff y cols., 2011). Kossoff EH, Dorward JL, Turner Z, Pyzik PL. Prospective study of the modified Atkins diet in combination with a ketogenic liquid supplement during the initial month. *J Child Neurol*. 2011; 26(2):147-51. PMID: 20833798.
- (Lambrechts y cols., 2012). Lambrechts DA, Wielders LH, Aldenkamo AP, Kessels FG, de Kinderen RJ, Mojerij MJ. The ketogenic diet as a treatment option in adults with chronic refractory epilepsy: efficacy and tolerability in clinical practice. *Epilepsy Behav*. 2012; 23(3):310-4. PMID: 22366051.
- (Lambruschini Ferri y Gutiérrez., 2012). Lambruschini Ferri N, Gutiérrez A. Dieta cetogénica. Aspectos clínicos. Aplicación dietética. Barcelo, España. Spanish publishers Associates. 138pp.
- (Lee y cols., 2006). Lee J, Kim SJ, Son TG, Chan SL, Mattson MP. Interferon-gamma is up-regulated in the hippocampus in response to intermittent fasting and protects hippocampal neurons against excitotoxicity. *J Neurosci Res*. 2006; 83(8):1552-7. PMID: 16521127.
- (Li y cols., 2009). Li HF, Zou Y, Ding G. Therapeutic success of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: a meta-analysis. *Iran J Pediatr*. 23(6):613-20. PMID: 24910737.
- (Marsh y cols., 2006). Marsh EB, Freeman JM, Kissonoff EH, y cols. The outcome of children with intractable seizures: a 3-to-6-year follow-up of 67 children who remained on the ketogenic diet less than one year. *Epilepsia*. 2006; 47(2):425-30. PMID: 16499771.
- (Masino y cols., 2011). Masino SA, Li T, Theofilas P y cols. A ketogenic diet suppresses seizures in mice through adenosine A₁ receptors. *J Clin Invest*. 2011; 121(7):2679-83. PMID: 21701065.
- (Muzykewicz y cols., 2009). Muzykewicz DA, Lyczkowski DA, Memon N, Conant KD, Pfeifer HH, Thiele EA. Efficacy, safety, and tolerability of the low glycemic index treatment in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2009; 50(5):1118-26. PMID: 19220406.
- (Nabhout y cols., 2010). Nabhout R, Mazzuca M, Hubert P y cols. Efficacy of ketogenic diet in severe refractory status epilepticus initiating fever induced refractory refractory epileptic encephalopathy in school age children (FIRES). *Epilepsia*. 2010; 51(10):2033-7. PMID: 20813015.
- (Nathan y cols., 2009). Nathan JK, Purandare AS, Parekh ZB, Manohar HV. Ketogenic diet in indian children with uncontrolled epilepsy. *Indian Pediatr*. 2009; 46(8):669-73. PMID: 19430080.
- (Neal y cols., 2008). Neal EG, Chaffie H, Schwartz RH. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomized controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(6):500-6. PMID: 18456557.
- (Nehliq, 2004). Nehliq A. Brain uptake and metabolism of ketone bodies in animal models. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 70(3):265-75. PMID: 14769485.

Terapia Nutricional en Epilepsia.

- (Ospina Ríos y cols., 2006). Ospina Ríos JP, Álvarez Roldán AM, Carmona Villada H. Papel de las proteínas de membrana en la resistencia del tratamiento médico de la epilepsia. *Rev Med Risaralda*. 2006; 12(1):40-4. Disponible para descargar en: <http://200.21.217.140/index.php/revistamedica/article/view/1005/4179>
- (Patel y cols., 2010). Patel A, Pyzik PL, Turner Z, Rubenstein JE, Kossoff EH. Long-term outcomes of children treated with the ketogenic diet in the past. *Epilepsia*. 2010; 51(7):1277-82. PMID: 20132287.
- (Pfeiffer & Thiele, 2005). Pfeiffer HH, Thiele EA. Low-glycemic-index treatment: a liberalized ketogenic diet for treatment of intractable epilepsy. *Neurology*. 2005; 65(11):1810-2. PMID: 16344529.
- (Ranganathan & Ramaratnam, 2005). Ranganathan LN, Ramaratnam S. Vitamins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. (2):CD0004304. PMID: 15846704.
- (Rangel y cols., 2009). Rangel A, Madroñal N, Gruart A, y cols., 2009. Regulation of GABA(A) and glutamate receptor expression, synaptic facilitation and long-term potentiation in the hippocampus of prion mutant mice. *PLoS One*. 2009; 4(110):e7592. PMID: 19855845.
- (Raju y cols., 2011). Raju KN, Gulati S, Kabra M, y cols. Efficacy of 4:1 (classic) versus 2.5:1 ketogenic ratio diets in refractory epilepsy in young children: a randomized open labeled study. *Epilepsy Res*. 96(1-2):96-100. PMID: 21621394.
- (Schwartz y cols., 1989). Schwartz RH, Eaton J, Bower BD, Aynsley-Green A. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy: short-term clinical effects. *Dev Med Child Neurol*. 1989; 31(2):145-51. PMID: 2786822.
- (Seo y cols., 2007). Seo JH, Lee YM, Lee JS, Kang HC, Kim HD. Efficacy and tolerability of the ketogenic diet according to lipid: non lipid ratios- comparison of 3:1 with 4:1 diet. *Epilepsia*. 2007; 48(4):801-5. PMID: 17386039.
- (Smith y cols., 2011). Smith M, Politzer N, Macgarvie D, Mc Andrews MP, del Campo M. Efficacy and tolerability of the modified Atkins diet in adults with pharmacoresistent epilepsy: a prospective observational study. *Epilepsia*. 2011; 52(4):775-80. PMID: 21269295.
- (Staflstrom & Rho, 2004). Staflstrom C, Rho J. Epilepsy and the ketogenic diet: Clinical implementation and the scientific basis (Nutrition and health). *Humana Press*. Totowa, New Jersey, USA, 2004. 552pp.
- (Sullivan y cols., 2004). Sullivan PG, Rippey NA, Dorenbos K, Concepcion RC, Agarwalk AK, Rho JM. The ketogenic diet increases mitochondrial uncoupling protein levels and activities. *Ann Neurol*. 2004; 55(4):576-80. PMID: 15048898.
- (Taha y cols., 2005). Taha AY, Ryan MA, Cunnane SC. Despite transient ketosis, the classic high-fat ketogenic diet induces marked changes in fatty acid metabolism in rats. *Metabolism*. 2005; 54(9):1127-32. PMID: 16125521.
- (Vaisleib y cols., 2004). Vaisleib II, Buchhalter JR, Zupanc ML. Ketogenic diet: Outpatient initiation, without fluid, or caloric restrictions. *Pediatr Neurol*. 2004; 31(3):198-202. PMID: 15351019.
- (Wang & Lin, 2013). Wang HS, Lin KL. Ketogenic diet: An early option for epilepsy treatment, instead of a last choice only. *Biomed J*. 2013; 36(1):16-7. PMID: 23515149.
- (Worden y cols., 2011). Worden LT, Turner Z, Pyzik PL, Rubenstein JE, Kossoff EH. Is there an ideal way to discontinue the ketogenic diet? *Epilepsy*. 2011; 95(3):292-6. PMID: 21536412.
- (Yoon y cols., 2013). Yoon JR, Kim HD, Kang HC. Lower fat and better quality diet therapy for children with pharmacoresistant epilepsy. *Korean J Pediatr*. 2013; 56(8):327-31. PMID: 24019842.

|Epilepsias reflejas.

Eleonora Vega Zeissig

Nerofisiología clínica, Centro de Epilepsia y Neuro-
cirugía Funcional HUMANA.



eleovegazei@gmail.com

EPILEPSIAS REFELJAS

Las crisis epilépticas comúnmente se presentan en forma impredecible, espontánea y usualmente no se identifican factores precipitantes de las mismas, sin embargo ciertos pacientes refieren estímulos específicos, bien definidos, que consistentemente les provocan crisis epilépticas. Estos pueden ser de origen externo o pueden provenir de actividades propias del paciente. Usualmente se limitan a un reducido número de estímulos relacionados, de los cuales, los estímulos visuales son los más comunes. (Wolf P 2012, CP Panayiotopoulos 2010, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989)

Adicionalmente existen factores internos tales como hormonas, temperatura corporal, electrolitos, Etc. que, sumados a los factores ambientales como estímulos sensoriales, eléctricos o bioquímicos contribuyen a las crisis epilépticas.

Se observa una prevalencia del de 4-7% de crisis epilépticas reflejas entre los pacientes con epilepsia. (CP Panayiotopoulos 2010)

Epilepsias Reflejas: Son trastornos en los cuales los pacientes tienen crisis epilépticas frecuentemente o exclusivamente provocadas por un estímulo sensorial o cognitivo específico o bien mediante cierto tipo de actividad realizada por los mismos. (Wolf P 2012, Blume WT, 2001, Engel J, 2001)

Crisis Epilépticas Reflejas: Son crisis epilépticas que se presentan objetiva y consistentemente en respuesta a un estímulo precipitante bien definido (inmediatamente después del estímulo o en un lapso de segundos a minutos). (Wolf P 2012, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1989, Blume WT, 2001)

Factores Predisponentes o facilitantes: Son factores que incrementan en forma transitoria la propensión a presentar crisis epilépticas en algunos pacientes. Ejemplos de estos son: el exceso de ingesta de alcohol, el período menstrual, la privación de sueño y el sueño en sí mismo. En algunos casos estos factores predisponentes pueden favorecer la presencia de crisis que se presentan mediante mecanismos reflejos. (CP Panayiotopoulos 2010, Engel J,2001)

En algunos síndromes coexisten tanto crisis que se presentan en forma espontánea, es decir, sin un estímulo que las provoque, como crisis reflejas, que se presentan ante estímulos bien definidos. Algunas crisis reflejas aisladas también pueden presentarse en situaciones que no requieren el diagnóstico de epilepsia. (Wolf P 2012, CP Panayiotopoulos 2010, Engel J,2001)

Los mecanismos epilépticos reflejos son un rasgo que se presenta en una variedad de síndromes tanto generalizados como focales. Ocurren con mayor frecuencia en epilepsias generalizadas, particularmente en Epilepsia Mioclónica Juvenil y en Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia. También se observan en síndromes focales como la epilepsia foto-sensitiva del lóbulo occipital y epilepsia primaria de la lectura. (Wolf P 2012, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy,1989)

La mayoría de pacientes no reportan espontáneamente sus crisis epilépticas reflejas ya que por lo general no son conscientes de estos mecanismos, por lo que es necesario interrogar sobre estas para identificarlas.

Una vez se identifica un estímulo como provocador de crisis epilépticas, el paciente deberá evitar la exposición a dicho estímulo como parte de su terapéutica para el control de crisis. (Wolf P 2012, Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy,1989)

Tipos de estímulos que provocan crisis reflejas:

Los estímulos que provocan las crisis epilépticas pueden ser simples (o elementales) y complejos (o elaborados), según el grado de complejidad, y también pueden ser estímulos extrínsecos e intrínsecos, según su origen. (CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012)

Estímulos extrínsecos:

Son estímulos sensoriales externos, tales como los estímulos visuales, táctiles, auditivos, etc. (CP Panayiotopoulos 2010, Engel J, 2001)

M .Estímulos intrínsecos:

Proviene del propio paciente, tales como movimientos simples y complejos que el paciente realiza, tareas cognitivas, emociones, etc. (CP Panayiotopoulos 2010, Engel J, 2001)

Estímulos simples o elementales:

Usualmente estos estímulos son estímulos sensoriales, principalmente relacionados a estímulos del sistema visual, por ejemplo: la fotosensibilidad, sensibilidad a patrones, apertura y cierre ocular. La precipitación mediante estímulos somato-sensoriales, kinestésicos, auditivos, olfatorios y gustativos es mucho menos frecuente. (Wolf P 2012, CP Panayiotopoulos 2010, Engel J, 2001)

Estímulos complejos o elaborados:

Son estímulos que requieren la participación de extensas áreas corticales de asociación, las cuales están involucradas en tareas complejas tales como praxis, lectura, escritura, cálculo, pensamiento abstracto, etc. (CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012, Engel J, 2001)

Manifestaciones clínicas y electroencefalográficas:

Las manifestaciones que se observan en respuesta a los estímulos provocativos varían desde crisis epilépticas de varios tipos a únicamente manifestaciones electroencefalográficas, sin que se observen crisis epilépticas, por ejemplo la actividad epiléptica que se observa en el EEG de niños con epilepsia rolándica, al tamborilear con los dedos, los cuales no presentan ninguna manifestación clínica durante la realización de esta tarea, sino crisis epilépticas predominantemente durante el sueño o al despertar. (CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012)

El test para hacer diagnóstico de crisis reflejas consiste en realizar un video-EEG, en el cual se evalúe al paciente aplicando los estímulos provocadores de las mismas. En algunos casos es necesario diseñar un protocolo que incluya

los estímulos individuales reportados por el paciente, ya que a veces no es sencillo establecer la relación entre el estímulo y las crisis, por lo que se debe aplicar el estímulo específico (por ejemplo, observar cierto tipo de patrones visuales o ver televisión) a la vez que se hace el EEG para llegar al diagnóstico.

En otros casos la fotoestimulación, la cual está incluida dentro de los protocolos estándar para la realización del EEG, es suficiente para evidenciar la fotosensibilidad del paciente. (Beniczky S, 2012, Betting LE, 2006, Bartolini E, 2014, Montalenti E, 2001, Chatrian GE, 1970, Matsuoka H, 2000)

Existe variabilidad de las manifestaciones entre los individuos, ante un mismo estímulo y más aún, muchas de estas respuestas se ven influenciadas por factores predisponentes tales como el stress, el desvelo, el ayuno, la fatiga etc. por lo que estos deben ser tomados en cuenta y observar detallada y objetivamente las respuestas clínicas que pueden ser mínimas.

Los tipos de crisis que se observan con más frecuencia son crisis generalizadas tales como mioclonías, crisis tónico-clónicas y ausencias, aunque también puede haber crisis focales visuales, motoras o sensoriales, con y sin alteración de la conciencia. (Panayiotopoulos CP 2010, Wolf P, 2012, Beniczky S, 2012, Betting LE, 2006, Montalenti E, 2001)

Las mioclonías manifiestan como sacudidas bruscas en las extremidades y el tronco, o son regionales, tales como las mioclonías palpebrales con ausencias o mioclonías periorales. Las crisis de ausencia también son comunes y se presentan en respuesta a estímulos variados tales como estímulos visuales, propioceptivos y cognitivos. Las crisis focales pueden presentarse con y sin alteración de la conciencia y pueden evolucionar a una crisis TCG secundariamente. Estas son mucho menos frecuentes y se presentan en ciertos tipos de epilepsias reflejas focales de etiología estructural o genética. (Duncan JS, Panayiotopoulos CP 2010)

Estímulos visuales:

Las crisis epilépticas provocadas por estímulos visuales son el tipo de crisis refleja más común, dentro de las cuales la fotosensibilidad y la sensibilidad a patrones visuales son las categorías principales; estas generalmente son de etiología genética.

Fotosensibilidad:

Es el resultado de un mecanismo reflejo anormal que se presenta cuando la persona se encuentra frente a un estímulo visual de luz. Es un rasgo genéticamente determinado. El 5% de los pacientes con epilepsia evidencian fotosensibilidad, de estos el 55% son mujeres, inicia entre los 7 y los 19 años de edad con un pico entre los 12-13 años. En algunos, (hasta el 42%) puede ser asintomático y pasar desapercibido toda la vida a menos que se realice un EEG; otros pueden presentar crisis epilépticas reflejas. (Verotti 2012,

Existe un amplio espectro de síndromes que presentan fotosensibilidad. Estos se caracterizan por presentar crisis epilépticas ante estímulos de luz o bien actividad fotoparoxística al realizar la fotoestimulación en el EEG.

Los tipos de crisis que generalmente se precipitan son mioclonías, crisis de ausencia, crisis tónico-clónicas generalizadas, crisis focales con síntomas visuales y/o versión ocular y cefálica, (sin alteración de la conciencia). Algunas crisis menos evidentes como las mioclonías palpebrales, faciales o de la cabeza, no siempre son reportadas por los pacientes, ya que ellos no siempre son conscientes de ellas o desconocen su importancia. (De Bittencourt PR 2004, Fisher RS 2005, Verotti 2012)

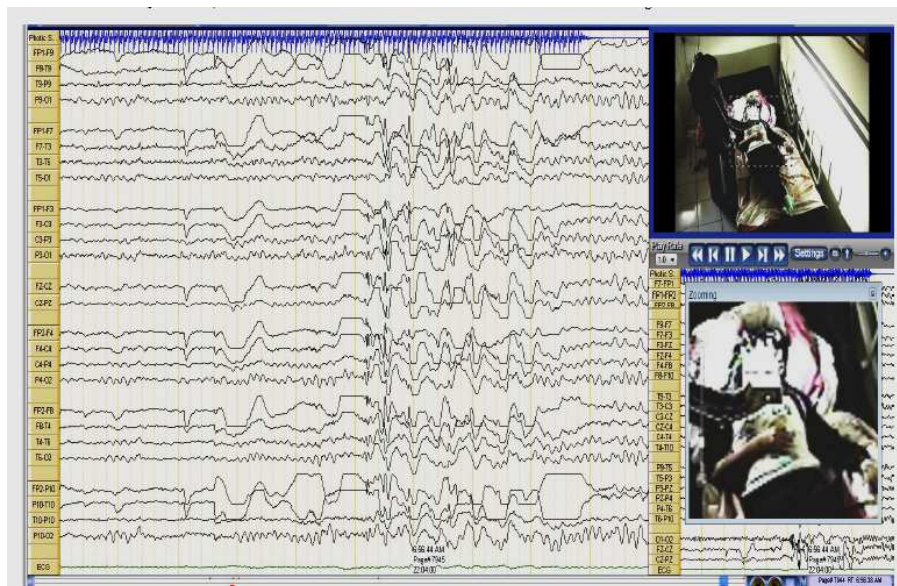
Estos estímulos visuales se encuentran en la vida diaria. Ejemplo de ellos son las luces brillantes de la superficie del agua y las luces que se perciben parpadeantes al pasar en auto a cierta velocidad en medio de un bosque. Los videojuegos, la televisión, las computadoras y las luces estroboscópicas de las discotecas son estímulos que frecuentemente provocan crisis epilépticas reflejas a los pacientes fotosensibles.

Una cuarta parte de los pacientes que presentan fotosensibilidad pertenecen al grupo de las epilepsias generalizadas idiopáticas (de etiología genética), de las cuales la Epilepsia Mioclónica Juvenil presenta una alta prevalencia de fotosensibilidad, en la cual se observa como un rasgo en 40-60%, y aún en el 90% (dependiendo de los parámetros de estimulación) en los pacientes no tratados en el grupo de edad pico. Otros síndromes en los que se presenta fotosensibilidad son el síndrome de Dravet (Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia) y algunas epilepsias mioclónicas progresivas, las cuales son sensibles a frecuencias bajas de estímulos. (De Bittencourt PR 2004, Verotti 2012)

Epilepsias focales como la Epilepsia Occipital Fotosensitiva es ejemplo de epilepsias focales que presentan fotosensibilidad, de hecho, la mayoría de los pacientes que tienen fotosensibilidad asociada a epilepsias focales presentan

descargas que se originan en el lóbulo occipital, involucrando la corteza visual. Sin embargo se ha documentado algunos pocos pacientes que presentan fotosensibilidad asociado a epilepsias temporales, sin que se involucre tempranamente la corteza visual occipital. (Benbadis SR 1996, Isnard J 1998, Panayiotopoulos CP 1972)

EEG y fotosensibilidad:



Actividad fotoparoxística en paciente de 19 años con diagnóstico de epilepsia mioclónica Juvenil.

Las respuestas fotoparoxísticas que se presentan al aplicar el fotoestímulo durante la realización del EEG son un fenómeno cuantitativo que depende de la intensidad de la luz, el contraste, la duración del estímulo y la cantidad de retina estimulada, es decir, si el estímulo es aplicado en uno o ambos ojos. Este es un procedimiento de rutina que se realiza con una lámpara estroboscópica a una distancia de 30 centímetros del nasion, con los ojos abiertos, ojos cerrados y durante el cierre ocular, a frecuencias entre 1-60 hz, en segmentos de 10 segundos separados por períodos de 7-10 segundos libres de estímulo. Se ha observado cierto umbral en el cual los pacientes son fotosensibles, con ciertas variaciones circadianas. Usualmente el rango de frecuencias más provocadoras de crisis se encuentra entre 10-30 Hz y el momento del cierre ocular

es la maniobra más provocativa. (Kasteleijn-Nolst Trenité DG 1999, 2012, Verotti 2012)

Las respuestas fotoparoxísticas consisten en polipuntas, puntas o complejos de punta-onda lenta que se presentan en forma generalizada, o bien tienen un predominio occipital. (Beniczky S. 2012, Bartolini 2014)

En ocasiones se puede observar puntas que aparecen en fase con la frecuencia del estímulo. Estas con frecuencia hacen sospechar la presencia de fotosensibilidad sin embargo no son confirmatorias del diagnóstico y se asocian a crisis epilépticas hasta en un 50% de los pacientes que las presentan. Cuando las respuestas fotoparoxísticas persisten más allá del tren de fotoestímulo, se asocian hasta en un 90% con fotosensibilidad clínica. (Panayiotopoulos CP 1972)

En algunos casos se ha reportado casos de pacientes fotosensibles puros, los cuales no presentan nunca crisis epilépticas espontáneas. Estos pacientes pueden ser tratados únicamente con la atenuación del estímulo, mediante la utilización de lentes, de los cuales los lentes azules (Z1) parecen ser más efectivos. (Wilkins AJ 1999, Verotti 2012, Covanis A 2005, Capovilla G 2006)

Se recomienda que los pacientes que han presentado crisis cuando ven televisión, la vean en una habitación bien iluminada y a la distancia máxima que sea posible (mayor de 2.5 metros para una pantalla de 19 pulgadas), utilizando el control remoto. (CP Panayiotopoulos 2010)

También puede recomendarse cubrir un ojo si es necesario exponerse a fotoestímulos que previamente han provocado crisis reflejas. El tiempo para jugar video-juegos debe restringirse y de ser posible evitarse, sobre todo si el paciente se encuentra desvelado. (CP Panayiotopoulos 2010)

Los fármacos más efectivos, utilizados en pacientes fotosensibles son (en orden de eficacia) valproato, levetiracetam, lamotrigina y clobazam). El tratamiento debe dirigirse siempre en base al tipo de crisis y síndrome que el paciente presenta. (Covanis A. 2005, CP Panayiotopoulos 2010)

Sensibilidad al cierre ocular:

Es un estado transitorio que sigue al cierre ocular, en ocasiones se observa en forma aislada y a veces aparece en combinación con la fotoestimulación. Se define mediante crisis epilépticas o complejos de punta-onda lenta que ocurren dentro de los siguientes 2 segundos después del cierre ocular y no persiste

en el tiempo restante en que los ojos se encuentran cerrados. La actividad epileptiforme permanece durante 1-4 segundos y con frecuencia presenta predominio occipital. (Duncan JS 1996, Sevgi EB 2007, Wolf P. 2012)

Las manifestaciones clínicas generalmente consisten en mioclonías palpebrales acompañadas o no de crisis de ausencia. Son características del síndrome de Jeavons, aunque también se encuentran con frecuencia en pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil, Epilepsia de Ausencias Juveniles, Epilepsia con crisis TCG únicamente y Epilepsia de Ausencias Infantiles. (Kurt B 1999, Sevgi EB 2007, Striano S 2009)

Para descubrir la sensibilidad al cierre ocular es muy importante que cuando se realiza un EEG de rutina se solicite al paciente que realice voluntariamente el cierre ocular varias veces, en una habitación bien iluminada ya que el paciente generalmente no es consciente de este mecanismo reflejo. (Sevgi EB 2007, Wolf P. 2012)

Generalmente los pacientes presentan sensibilidad al cierre ocular únicamente en sitios iluminados, lo cual ha hecho sospechar que la respuesta se genera en la corteza visual. Sin embargo el mecanismo es diferente cuando se trata de movimientos palpebrales voluntarios o mediante el cierre ocular involuntario, lento; en este caso el asiento anatómico parece encontrarse en el área motora suplementaria.

La sensibilidad al cierre ocular es más frecuente en mujeres, se puede traslapar con la fotosensibilidad, pero es independiente de ella, se desarrolla a una edad más tardía y permanece por más tiempo en el paciente. Responde adecuadamente al tratamiento con fármacos antiepilépticos. (Fabian A, Wolf P 1987, Sevgi EB 2007)

Sensibilidad a patrones:

Este tipo de sensibilidad se presenta en pacientes que tienen crisis epilépticas reflejas al fijar la mirada en patrones visuales estacionarios o en movimiento. En la mayoría de pacientes co-existe con la fotosensibilidad, (hasta en un 80%), sin embargo en el 20% de los pacientes la sensibilidad a patrones se presenta en forma independiente. Se piensa que las crisis epilépticas inducidas por la televisión se deben a una combinación de fotosensibilidad y sensibilidad a patrones. (Kurupath Radhakrishnan2005, Wolf P 2012)

Los pacientes con sensibilidad a patrones visuales tienen ciertas características clínicas que comparten con epilepsias fotosensibles tales como ocurrencia en

la adolescencia, predominio de mujeres, asociado a crisis epilépticas generalizadas. Cerca del 80% de los pacientes que presentan sensibilidad a patrones tienen algún tipo de epilepsia generalizada de tipo genético. Los tipos de crisis que se han reportado asociadas a sensibilidad a patrones son crisis generalizadas tónico-clónicas, crisis de ausencia, mioclonías y con mucha menor frecuencia, crisis focales con y sin generalización secundaria. (Kurupath Radhakrishnan 2005, CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012)

Se ha descrito estímulos provocativos que provienen de papel tapiz, manteles, camisas, corbatas, chaquetas, radiadores, mallas, etc. Las crisis se presentan en situaciones de la vida diaria tales como planchar, jugar video-juegos y ver televisión, sin embargo los pacientes no siempre reconocen que la visión de patrones es el estímulo disparador de sus crisis epilépticas. (Binnie CD 1998, Wolf P 2012)

En algunos pacientes puede presentarse autoinducción de crisis epilépticas y estados similares a los trances, mediante la visualización de patrones. Se piensa que estos pacientes presentan status de ausencia, el cual también se sabe que puede ser provocado por la sensibilidad a patrones. (Panayiotopoulos CP. 1979, Kurupath Radhakrishnan 2005, Wolf P 2012)

El EEG es la clave para el diagnóstico de la sensibilidad a patrones visuales. La sensibilidad a los patrones depende de la frecuencia espacial, la orientación, el brillo, el contraste y el tamaño de los patrones. Uno de los patrones que mayor sensibilidad evidencia es el de líneas paralelas en blanco y negro, alineadas verticalmente. El estímulo binocular es mucho más potente que el monocular. Los patrones visuales generalmente evocan respuestas bilaterales de mayor voltaje o confinadas a las regiones posteriores. Al estimular hemisferios la activación se observa en el hemisferio contralateral al estímulo. (Binnie CD 1998, Kurupath Radhakrishnan 2005, Panayiotopoulos CP 2010)

Sensibilidad a la fijación-supresión:

En raros casos los pacientes pueden ser sensibles a la eliminación de la visión central y/o la fijación de la mirada. Estos pacientes suelen presentar actividad epileptiforme en el EEG al eliminar la fijación de la mirada. Dicha actividad ocurre el tiempo que el paciente mantiene los ojos cerrados y desaparece al abrir los ojos. En estos pacientes la oscuridad activa las descargas epileptiformes, a diferencia de la fotosensibilidad, en la que la oscuridad provoca que desaparezcan las descargas. (CP Panayiotopoulos 1987, 1998, 2005)

Para confirmar la sensibilidad a la fijación-supresión es necesario realizar un EEG y solicitar al paciente que fije la mirada en un punto como la punta de un lapicero o algún objeto similar y luego cierre los ojos; esto debe realizarlo 5-6 veces, cada 5 segundos consecutivamente (CP Panayiotopoulos 1998)

Ocurre en 3 tipos de pacientes: En pacientes con epilepsias idiopáticas focales de Panayiotopoulos y de inicio tardío, tipo Gastaut, pacientes con epilepsias generalizadas idiopáticas, con fotosensibilidad asociada, en quienes generalmente no se asocian crisis epilépticas por la eliminación de la fijación de mirada, sino que únicamente presentan anomalías electroencefalográficas durante la misma, consistentes en actividad epiléptica que típicamente desaparece durante el sueño; y también en raros pacientes con epilepsia criptogénica generalizada, los cuales tienen frecuentes mioclonías palpebrales, status de ausencia de predominio catamenial y crisis tónico-clónicas generalizadas; Estos presentan ondas difusas de 7 hz de frecuencia entremezcladas con puntas, ondas agudas y polipuntas, asociadas a menudo a manifestaciones ictales. (CP Panayiotopoulos 1998, 2005, Agathonikou A 1998)

Sensibilidad al tacto y al movimiento:

Este tipo de sensibilidad se relaciona con el sistema somato-sensorial y kinestésico. Generalmente los movimientos que disparan las crisis son específicos para cada caso en particular y el estímulo táctil debe ser aplicado en una zona específica del cuerpo, contralateral a la lesión. Este estímulo no necesita ser aplicado en forma sorpresiva e incluso en algunos casos puede haber autoinducción o precipitación por solamente imaginar que se realiza el movimiento. El tipo de crisis que se provoca casi siempre son crisis focales motoras sin alteración de la conciencia, a menudo acompañadas de un componente somato-sensorial. (Wolf P, 2012, Biraben A 2004)

Se ha descrito principalmente en epilepsias estructurales focales, con etiología variable, en la cual se involucra la región peri-rolándica. Entre las etiologías encontradas tenemos displasias corticales focales, causas inflamatorias, etc. (Wolf P, 2012, Biraben A)

Se debe hacer diagnóstico diferencial con epilepsia de sobresalto y con coreoatetosis kinesiogénica paroxística, cuya etiología no epiléptica aún se discute. (Wolf P, 2012, Ohmori 2002)

Epilepsia del sobresalto:

Las crisis se presentan ante un estímulo repentino e inesperado, generalmente un ruido fuerte, aunque también pueden ser provocadas por tocar inesperadamente a la persona y con menos frecuencia, por estímulos visuales repentinos. El elemento de sorpresa es el detonante en estos estímulos y raras veces los pacientes son sensibles específicamente a un solo tipo de estímulo sensorial. (Wolf P, 2012)

La etiología de las crisis por sobresalto es variable, aunque las causas estructurales son las etiologías más frecuentemente encontradas, por lo que una resonancia magnética cerebral es indispensable para el diagnóstico, si bien, también se ha descrito una variante idiopática rara con crisis mioclónicas benignas de la infancia y se ha encontrado frecuentemente en pacientes con síndrome de Down. (Tibussek D 2006, Guerrini R 1990, Manford MR 1996)

La edad de inicio generalmente es en la infancia o al inicio de la adolescencia. La mayoría de pacientes tienen alguna discapacidad mental y /o hemiplejía o hemiparesia. (Aguglia U 1984)

Cuando la causa es estructural, generalmente los insultos cerebrales ocurren en el período prenatal, perinatal o en los primeros 2 años de vida. (Guerrini R 1990)

Las lesiones focales se localizan con mayor frecuencia en la corteza sensorio-motora lateral. (CP Panayiotopoulos 2010)

Las crisis que se presentan generalmente son breves crisis tónicas generalizadas o focales que con frecuencia ocasionan caídas. Comúnmente se asocian manifestaciones autonómicas, risa inmotivada, automatismos y sacudidas. En particular, pacientes con anoxia podrían presentar mioclonías o crisis atónicas. En algunos casos puede haber un intervalo corto entre el estímulo y la crisis. También se observa habituación a los estímulos cuando estos son repetitivos. (Tibussek D 2006, CP Panayiotopoulos 2010, Manford MR 1996)

El EEG interictal muestra anomalías relacionadas con la etiología de base. El EEG ictal consiste en una onda vértex inicial seguida de un aplanamiento o actividad rítmica de 10hz, de bajo voltaje, que inicia en la corteza pre-motora o corteza motora lesionada y se propaga hacia la región frontal mesial, parietal y frontal contralateral. Los artefactos por el movimiento y contracción muscular suelen ser un problema en los EEG de superficie. (CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012)

El diagnóstico diferencial más importante es el de hiperekplexia, el cual es un trastorno no epiléptico que presenta una respuesta exagerada al sobresalto y en cuyo caso se requiere de estudios de video-electroencefalografía para diferenciarlos. (Andermann F 1980, CP Panayiotopoulos 2010, Wolf P 2012)

El pronóstico de los pacientes con Epilepsia de Sobresalto es pobre, especialmente para los pacientes con lesiones extensas y difusas. El control total de las crisis es casi imposible y a menudo es insatisfactorio. Se ha utilizado con frecuencia benzodiacepinas, carbamacepina y recientemente se ha reportado cierta efectividad al utilizar lamotrigina y levetiracetam. (Aguglia U 1984, Faught E 1999, Gurses C 2008).

Epilepsia por Agua Caliente:

Este término comprende varias epilepsias reflejas que se caracterizan por presentar crisis epilépticas al verter agua caliente sobre la cabeza de una persona, estas pueden suceder al bañarse en la regadera o en una bañera, generalmente a temperaturas entre 40-50°C. En muy raras ocasiones las crisis se presentan con el agua fría. (Satishchandra P 1998, 2003,2004, Ioos C 2000)

Se presenta tanto en niños como en adolescentes y adultos. Cuando inicia antes del primer año, generalmente el paciente no presenta crisis espontáneas. Las crisis suelen presentarse cuando se coloca al niño en agua caliente, a una temperatura mayor de 37.5 C y suelen ser parciales complejas, el alza en la temperatura corporal y el estímulo táctil parecen ser los mecanismos somato-sensoriales precipitantes. Las crisis pueden ocurrir en cualquier momento del baño, incluso al inicio del mismo, generalmente se auto-limitan y desaparecen antes de los 3 años. Estos pacientes generalmente no requieren tratamiento farmacológico, las crisis se evitan al bañar al niño con agua a una temperatura más baja.(Ioos C 2000, Satishchandra 2003,2004)

Cuando el inicio de las crisis es en la adolescencia o en la vida adulta, los pacientes presentan un defecto en la termorregulación que provoca un alza en la temperatura corporal al aplicar agua caliente sobre la cabeza. Típicamente el agua caliente debe ser derramada sobre la cabeza para provocar una crisis, aunque 5-10% de los pacientes presentan crisis aunque el agua no haya sido vertida de esta forma. Las crisis generalmente son parciales complejas y en ocasiones evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas. Algunos pocos pacientes también pueden presentar crisis espontáneas y 10-20% de los pacientes pueden realizar autoinducción de las crisis. Algunos de estos pacientes describen intenso placer durante las crisis, algunas veces descrito como placer

de tipo sexual, por lo que continúan vertiéndose el agua caliente hasta perder la conciencia. Esta autoinducción generalmente ocurre al final del baño. (Satishchandra 2003, 2004, Bebek N 2006)

La mayoría de casos encontrados con este tipo de epilepsia son pacientes del sur de la India y de Turquía. En India se ha estimado una incidencia de 60 por 100,000 en Bangalore y 255 por 100,000 en Yelandur. Estos pacientes tienen historia familiar de epilepsia hasta en un 22% y se han descrito genes involucrados con herencia de tipo autosómico dominante. Otros factores como los hábitos de baño de estos pacientes también pueden contribuir a las crisis epilépticas. (Satishchandra 2003, 2004, Wolf P 2012, Panayiotopoulos CP 2010)

Por lo general, la mayoría de pacientes que tienen epilepsia por agua caliente son neurológicamente normales y no evidencian anomalías en la neuroimagen.

El EEG puede ser normal en la mitad de los pacientes, otros pueden evidenciar puntas ondas agudas u ondas lentas en el lóbulo temporal. Durante las crisis se observa actividad lenta rítmica de gran amplitud entremezclada con puntas focales, unilaterales. (Satishchandra 2003)

Se debe hacer diagnóstico diferencial con crisis febriles, síncope vagales inducidos por el agua caliente y síncope que resultan por detener la respiración. (Wolf P 2012, Panayiotopoulos CP 2010)

Los pacientes con crisis por agua caliente deben bañarse con agua templada a una temperatura más baja de lo usual, disminuir el tiempo del baño, utilizar una esponja en vez de verter agua caliente sobre la cabeza. Los antiepilépticos se utilizan únicamente si estas medidas preventivas fallan o si el paciente tiene crisis epilépticas espontáneas. Los adultos pueden prevenir las crisis tomando benzodiacepinas (clobazam o midazolam) una hora antes del baño. El tratamiento con benzodiacepinas antes del baño, se ha utilizado, sin que el paciente requiera un tratamiento anti-epiléptico continuo. (Wolf P 2012, Dhanaraj M 2003, Panayiotopoulos CP 2010).

Estímulos Complejos que provocan crisis epilépticas reflejas:

En ocasiones las crisis epilépticas pueden ocurrir en respuesta a funciones cognitivas de alto orden jerárquico, tales como pensar, praxis, cálculos matemáticos, solución de problemas, ideación, lectura, toma de decisiones, etc.

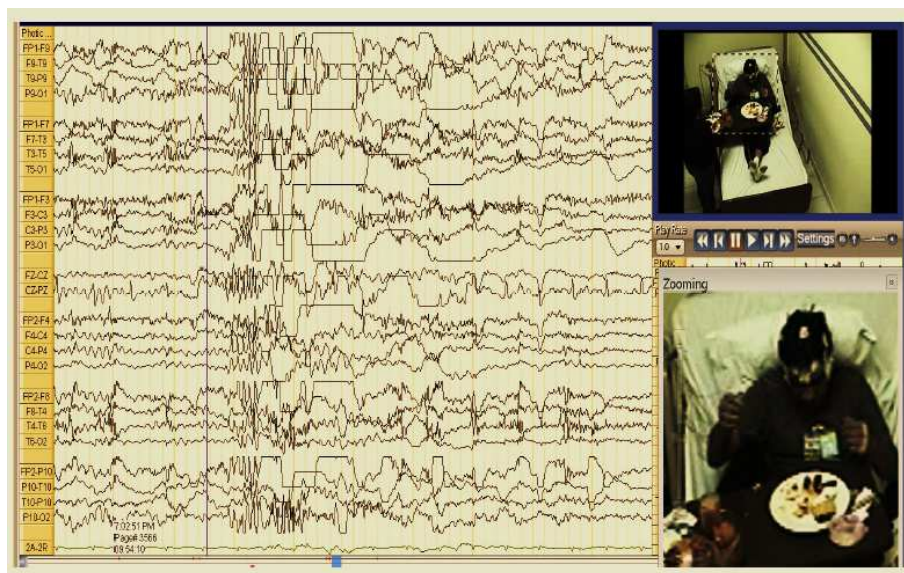
Estas inician generalmente durante la adolescencia y se manifiestan como crisis mioclónicas, ausencias y crisis tónico clónicas generalizadas.

Los estímulos más comunes incluyen

- Inducción por praxis o mediante el pensamiento
- Mioclonías peri-orales reflejas durante la lectura
- Inducción por cepillado de los dientes

(Wolf P 2012, Ferlazzo E 2005, Yacubian 2014, Matsuoka H 2000, Inoue Y 2004)

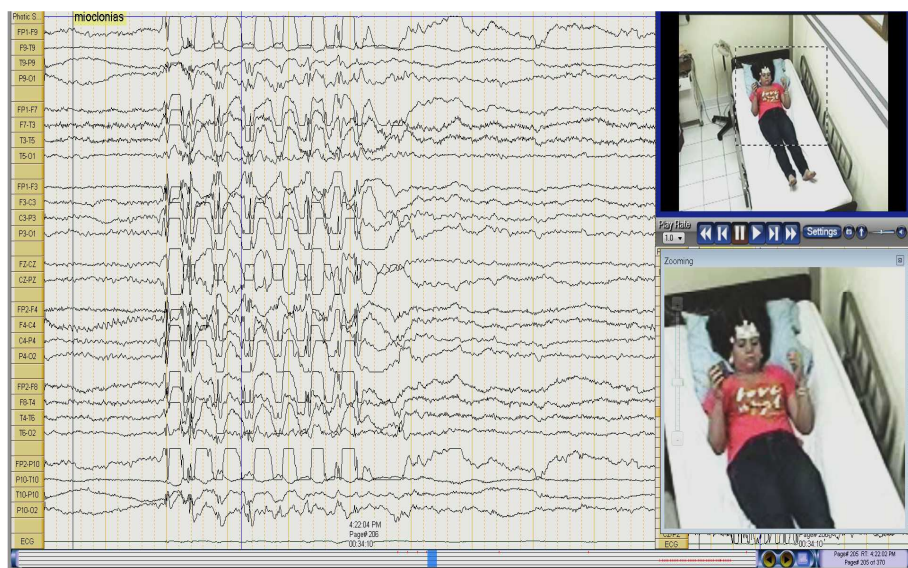
Inducción por praxis o mediante el pensamiento:



Mioclonías inducidas por praxis en paciente con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil, en quien el uso de cubiertos es una tarea de praxis inductora de crisis epilépticas.

La inducción por praxis se presenta mediante un mecanismo en el cual las tareas motoras complejas que son guiadas por la cognición, precipitan las crisis epilépticas o bien, descargas epileptiformes en el EEG. Típicamente se requiere de tareas complejas en las que se necesita coordinación visuo-motora y toma de decisiones. La interacción compleja entre la toma de decisiones que requiere la tarea, la coordinación visuo-espacial y el stress que este tipo de tarea provoca son factores que participan en la generación de las crisis. (Wolf P 2012, Inoue Y 2004, Guaranha 2009, Yacubian 2014)

La inducción de actividad epiléptica por tareas de praxis generalmente inicia en la segunda década de la vida, aunque ocasionalmente puede iniciar en forma tardía. Los pacientes típicamente requieren de un tiempo variable de realización de la tarea para precipitar las crisis, las cuales a menudo son contracciones breves en la musculatura activa, por lo general en la mano derecha. Estas pueden evolucionar a crisis TCG, si el paciente continúa realizando la tarea. La respuesta puede verse influenciada por factores como la variación de la excitabilidad cortical durante el día, el desvelo, realizar la tarea poco después de despertar, Etc. Se considera que una red visuo-motora está involucrada en la generación de las crisis. . (Wolf P 2012, Inoue Y 2004, Ferlazzo E 2005, Yacubian 2014)



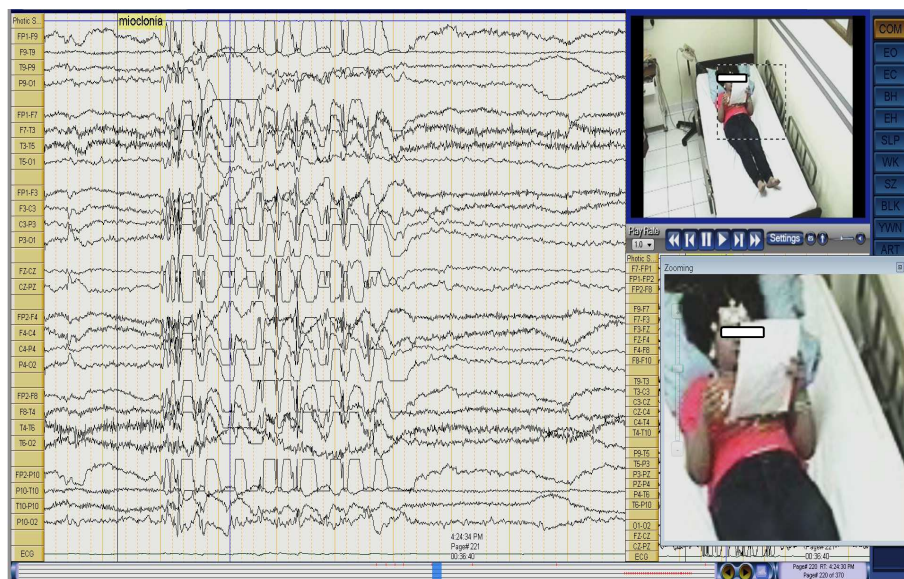
Mioclonías durante la realización de tarea de praxis con un cubo de Rubik en paciente de 14 años de edad con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil.

Se observa con mayor frecuencia en epilepsias generalizadas de tipo genético, entre ellas es particularmente frecuente en Epilepsia Mioclónica Juvenil. Por otro lado, es muy raro observarla en otro tipo de epilepsias. El EEG evidencia brotes de complejos de punta-onda lenta y polipunta-onda lenta bilaterales, simétricos, así como puntas rápidas, pequeños valles de baja amplitud y complejos rápidos de punta-onda lenta. (Wolf P 2012, Inoue Y 2004, Guaranha et al 2009, Yacubian 2014)

En relación a las crisis epilépticas inducidas por el pensamiento, el concepto se desarrolló paralelamente, haciendo referencia a actividades cognitivas que incluyen tareas espaciales. La inducción mediante el pensamiento incluye tareas aritméticas que involucran la corteza parietal bilateral, de la cual se piensa que provoca ausencias, en vez de mioclonías. Se considera que existe un traslape entre las crisis que son inducidas por praxis y por el pensamiento, aunque algunos los consideran como entidades completamente separadas. . (Wolf P 2012, Inoue Y 2004, Matsuoka H 2000, Yacubian 2014)

Curiosamente, en algunos casos también se ha observado inhibición de las descargas epilépticas durante la realización de las tareas cognitivas, lo cual ha llevado a algunos investigadores a considerar si el concepto de epilepsias reflejas debería cambiarse por una visión más amplia de epilepsias cuya ictogénesis se ve modificada en forma exógena. (Yacubian 2014).

Mioclonías periorales reflejas:



Mioclonías durante la lectura en paciente de 14 años de edad con diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil.

Estas son características en la Epilepsia Primaria de la Lectura y ocurren en el 20-30% de los pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil. Usualmente las

mioclonías empiezan después de algunos minutos de realizar la tarea precipitante, y si la persona no se detiene de realizarla, las mioclonías pueden evolucionar a crisis TCG. (Wolf P 1992, 2012, Mayer & Wolf 1997)

El EEG evidencia actividad theta rítmica o puntas en las regiones fronto-centrales, centro-temporales o parieto-temporales, generalmente bilaterales, con acentuación unilateral. La lateralización generalmente se observa hacia el hemisferio dominante. (Koutroumanidis M 1998, Panayiotopoulos CP 2010).

Los pacientes con mioclonías periorales al leer deben detener la lectura inmediatamente después de la primera mioclonías para evitar una crisis TCG. (Wolf P 1992, 2012, Mayer & Wolf 1997)

Cepillado de los dientes:

Algunos pacientes reportan que las crisis epilépticas se presentan al cepillarse los dientes. Este ha sido un estímulo reportado raras veces. En ocasiones han reportado tener crisis al cepillarse determinado(s) diente(s) o bien, dependiendo de qué mano utilizan para cepillarse, algunos requieren que el cepillado de los dientes sea vigoroso, otros pacientes tienden a ser menos específicos en cuanto a la precipitación de sus crisis y tienen otros disparadores como comer o beber líquidos. Se piensa que este tipo de estímulos también involucra componentes somato-sensoriales y kinestésicos. Holmes et al. propuso que la irritación del velo palatino podría ser un factor importante, D'Souza reportó 3 casos de pacientes con lesiones en la región peri-rolándica. (Wolf P 2012, Holmes 1982, D'Souza 2007)

El tipo de crisis que se reportan son crisis focales motoras sin alteración de la conciencia, algunas precedidas de síntomas sensoriales, asociados a manifestaciones ictales e interictales en el EEG y que pueden evolucionar, provocando crisis focales discognitivas o crisis tónico-clónicas generalizadas. Estas se presentan 15 segundos a 10 minutos después de cepillarse los dientes y además de crisis reflejas los pacientes pueden presentar crisis espontáneas. (Wolf P 2012)

El cepillado de los dientes es una tarea motora compleja que involucra redes somato-sensoriales, motoras y propioceptivas que se encuentran ante estímulos que varían en intensidad y frecuencia. Estos estímulos provocan crisis epilépticas al reclutar una cantidad suficiente de neuronas hiperexcitables que se encuentran localizadas en el operculum parietal en un tiempo que es suficientemente largo como para considerarlo un estímulo complejo.

Los pacientes que tienen crisis cuando realizan un cepillado vigorosos o bien después de varios minutos de estarse cepillando los dientes, deben modificar el tiempo y/o la intensidad del cepillado para evitar que sobrevengan crisis epilépticas. (Wolf P 2012)

REFERENCIAS:

- Agathonikou A, Koutroumanidis M, Panayiotopoulos CP. Fixation off (Scoto) sensitivity combined with photosensitivity. *Epilepsia* 1998;39:552–5.
- Aguglia U, Tinuper P, Gastaut H (1984). Startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 25; 712-720.
- Andermann F, Keene DL, Andermann E et al (1980) Startle disease or hyperekplexia. Further delineation of the syndrome. *Brain* 103: 985-997.
- Bartolini E, Pesaresi I, Fabbri S, Cecchi P, Giorgi FS, Sartucci F, Bonuccelli U, Cosottini M. Abnormal response to photic stimulation in Juvenile Myoclonic Epilepsy: An EEG-fMRI study. *Epilepsia* 2014; 55: 1038-1047
- Beaumanoir A, Gastaut H, Roger J, eds. Reflex seizures and reflex epilepsies. Geneve: Medecine and Hygiene, 1989.
- Benbadis SR, Gerson WA, Harvey JH, Luders HO. Photosensitive temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1996;46:1540–2.
- Bebek N, Baykan B, Gurses C, Emir O, Gokyigit A. Self-induction behavior in patients with photosensitive and hot water epilepsy: a comparative study from a tertiary epilepsy center in Turkey. *Epilepsy Behav* 2006;9:317–26
- Beniczky S, Guaránha MSB, Conradsen I, Singh MB, Rutar V, Lorber B, Braga P, Bogacz Fressola A, Inoue Y, Yacubian EMT, Wolf P. Modulation of epileptiform discharges in juvenile myoclonic epilepsy: An investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 2012; 53: 832-839
- Betting LE, Mory SB, Lopes-Cendes I, Li LM, Guerreiro MM, Guerreiro CA, Cendes F. EEG features in idiopathic generalized epilepsy: clues to diagnosis. *Epilepsia*. 2006 Mar;47(3):523-8
- Binnie CD, Wilkins AJ. Visually induced seizures not caused by flicker (intermittent light stimulation). *Adv Neurol* 1998;75:123–38.
- Biraben A, Doury E, Scarabin JM (2004). Motor reflex epilepsy induced by touch and movement. In: P Wolf, Y Inoue, B Zifkin (Eds.), *Reflex Epilepsies: Progress in understanding*. J. Libbey Eurotext, Montrouge, pp. 135-142.
- Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001;42:1212–8.
- Capovilla G, Gambardella A, Rubboli G, Beccaria F, Montagnini A, Aguglia U, et al. Suppressive efficacy by a commercially available blue lens on PPR in 610 photosensitive epilepsy patients. *Epilepsia* 2006;47:529–33.
- Chatrian GE, Lettich E, Miller LH, Green JR. Pattern-Sensitive Epilepsy. Part 1. An Electrographic Study of its Mechanisms. *Epilepsia* 1970; 11: 125-149
- 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.
- Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005;46 Suppl 9:67–72.
- De Bittencourt PR. Photosensitivity: the magnitude of the problem. *Epilepsia* 2004;45 Suppl 1:30–4.
- D’Souza WJ, O’Brien TJ, Murphy M et al (2007) Toothbrushing induced epilepsy with structural lesions in the primary somatosensory area. *Neurology* 68 (10): 769-771.
- Duncan JS, Panayiotopoulos CP. Typical absences with specific modes of precipitation (reflex absences): clinical aspects. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical absences and related epileptic syndromes*, pp 206–12. London: Churchill Communications Europe, 1995.

- Duncan JS, Panayiotopoulos CP. The differentiation of “eye closure” from “eyes-closed”. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, editors. *Eyelid Myoclonia with Absences*. London: John Libbey & Company; 1996. p. 77–87.
- 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.
- Fabian A, Wolf P. Epileptic discharge after the eye closure: relation to photosensitivity. Wolf, Dam M, Janz D, Dreifuss FE, editors. *Advances in epileptology*, vol. 16. New York: Raven Press; 1987. p. 259–64.
- Faught E. Lamotrigine for startle-induced seizures. *Seizure* 1999;8:361–3.
- Ferlazzo E, Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 2005;128 Pt 4:700–10
- Fisher RS, Harding G, Erba G, Barkley GL, Wilkins A. Photic- and pattern-induced seizures: a review for the Epilepsy Foundation of America Working Group. *Epilepsia* 2005;46:1426–41.
- Guaranha M, Da Silva Souza P, de Araujo-Filho et al (2009). Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile mioclonic epilepsy. *Epilepsia* 50: 2446-2455.
- Guerini R, Genton P, Bureau M, Dravet C, Roger J. Reflex seizures are frequent in patients with Down syndrome and epilepsy. *Epilepsia* 1990;31:406–17.
- Gurses C, Alpay K, Ciftci FD, Bebek N, Baykan B, Gokyigit A. The efficacy and tolerability of Levetiracetam as an add-on therapy in patients with startle epilepsy. *Seizure* 2008;17:625–30.
- Holmes GL, Blair S, Eisenberg E et al. (1982). Toothbrushing induces epilepsy. *Epilepsia* 23: 657,661.
- Inoue Y, Zifkin BG (2004). Praxis induction and thinking induction: One or two mechanisms? A controversy. In: P Wolf, Y Inoue, B Zifkin (Eds.), *Reflex Epilepsies: Progress in understanding*. J. Libbey Eurotext, Montrouge, pp 81-91
- Ioos C, Fohlen M, Villeneuve N, Badinand-Hubert N, Jalin C, CheliouthHeraut F, et al. Hot water epilepsy: a benign and unrecognized form. *J Child Neurol* 2000;15:125–8.
- Isnard J, Guénot M, Fischer C, Mertens P, Sindou M, Mauguière F. *Epilepsia*. 1998 Oct;39(10):1098-103.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Photic stimulation: standardization of screening methods *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 4:75-9.
- Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Rubboli G, Hirsh E et al. Methodology of photic stimulation revisited. Updated European algorithm for visual stimulation in the EEG Laboratory. *Epilepsia*; 2012 56: 16-24.
- Koutroumanidis M, Koeppe MJ, Richardson MP, Camfield C, Agathonikou A, Ried S, et al. The variants of reading epilepsy. A clinical and video-EEG study of 17 patients with reading-induced seizures. *Brain* 1998;121 Pt 8:1409–27.
- Kurupath Radhakrishnan, Erick K St. Louis, Judith A. Johnson, Robyn L. McClelland, Barbara F. Westmoreland and Donald W. Klass. Pattern-sensitive Epilepsy: Electroclinical characteristics, natural history, and delineation of the epileptic syndrome. *Epilepsia* 46 (1) 48-58, 2005
- Kurt B, Gokyigit A, Parman Y, Kinay D, Gurses C. Eye closure related spike and wave discharges: clinical and syndromic associations. *Clin Electroencephalogr* 1999; 30 (3):106—10.
- Manford MR, Fish DR, Shorvon SD. Startle provoked epileptic seizures: features in 19 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;61:151–6.
- Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, Matsumoto K, Yoshida S, Numachi Y, Saito H, Ueno T, Sato M. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000; 123: 318-330
- Mayer T, Wolf P (1997). Reading epilepsy: Related to juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsia* 38: 18-19
- Meghana A, Sinha S, Sathyaprabha TN, Subbakrishna DK, Satishchandra P. Hot water epilepsy clinical profile and treatment – A prospective study. *Epilepsy Res* 2012; 102: 160-166.
- Montalenti E, Imperiale D, Rovera A, Bergamasco B, Benna P. Clinical features, EEG findings and diagnostic pitfalls in juvenile myoclonic epilepsy: a series of 63 patients. *J Neurol Sci*. 2001 Feb 15;184(1):65-70.
- Ohmori I, Ohtsuka, Ogino T et al. (2002). The relationship between paroxysmal kinesigenic choreoathetosis and epilepsy. *Neuropediatrics* 33: 15-20.
- Panayiotopoulos CP, Jeavons PM, Harding GF. Occipital spikes and their relation to visual responses in epilepsy, with particular reference to photosensitive epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972;32:179–90.
- Panayiotopoulos CP. Self-induced pattern-sensitive epilepsy. *Arch Neurol* 1979;36:48–50

- Panayiotopoulos CP. Fixation-off-sensitive epilepsy in eyelid myoclonia with absence seizures. *Ann Neurol* 1987;22:87–9.
- Panayiotopoulos CP. Fixation-off, scotosensitive, and other visualrelated epilepsies. *Adv Neurol* 1998;75:139–57.
- Panayiotopoulos CP. Reflex seizures and reflex epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. *The epilepsies: seizures, syndromes and management*, pp 449–96. Oxford: Bladon Medical Publishing, 2005
- Panayiotopoulos CP in: *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their treatment*, (Panayiotopoulos CP) 2nd Revised Edition. Springer Healthcare, 2010, Cap.16 pp. 497-531
- Satishchandra P, Ullal GR, Shankar SK. Hot water epilepsy. *Adv Neurol* 1998;75:283–93.
- Satishchandra P. Hot-water epilepsy. *Epilepsia* 2003;44 Suppl 1:29–32.
- Satishchandra P, Ullal GR, Shankar SK (2004). Trigger mechanism in hot water epilepsy. In: P Wolf, Y Inoue, B Zifkin (Eds.), *Reflex Epilepsies: Progress in understanding*. J. Libbey Eurotext, Montrouge, pp.105-114.
- Sevgi EB, Saygi S, Ciger A (2007). Eye closure sensitivity and epileptic syndromes: a retrospective study of 26 adult cases. *Seizure* 16: 17-21
- Striano S, Capovilla G, Sofia V, Romeo A, Rubboli G, Striano P, et al. Eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome): a welldefined idiopathic generalized epilepsy syndrome or a spectrum of photosensitive conditions? *Epilepsia* 2009;50 Suppl 5:159.
- Tibussek D, Wohlrab G, Boltshauser E, Schmitt B. Proven startle-provoked epileptic seizures in childhood: semiologic and electrophysiologic variability. *Epilepsia* 2006;47:1050–8.
- Verrotti A, Beccaria F, Fiori F, Montagnini A, Capovilla G. Photosensitivity: epidemiology, genetics, clinical manifestations, assessment, and management. *Epileptic Disorders* 2012; 14: 349-362.
- Wilkins AJ, Baker A, Amin D, Smith S, Bradford J, Zaiwalla Z, et al. Treatment of photosensitive epilepsy using coloured glasses. *Seizure* 1999;8:444–9.
- Wolf P (1992) Reading epilepsy. In Roger J, M Bureau, C Dravet et al. (Eds.), *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 2nd edn. J. Libbey, London, pp: 281-298.
- Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, eds. *Reflex epilepsies: progress in understanding*. Montrouge: John Libbey Eurotext, 2004.
- Wolf P, Koepp M. Reflex epilepsies. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 107, *Epilepsy*, Part I (H Stefan & WH Theodore, eds). Elsevier, Edinburgh 2012, 257-276
- Yacubian EM, Wolf P. Praxis induction. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognostic significance: A focused review. *Seizure* 2014; 23: 247-251

Crisis psicogénicas no epilépticas (Pseudocrisis).

Abreviaturas:

CDS: Escala de despersonalización de Cambridge.

CPNE: Crisis psicogénicas no epilépticas.

DES: Escala de experiencias disociativas.

HAM-D: Escala de Hamilton de depresión.

HAM-S: Escala de Hamilton de ansiedad.

SDQ-20: Cuestionario de disociación somatoforme.

SMF: Síntomas motores funcionales.

TAS-20: Escala de Alexitimia de Toronto.

VEEG: Videoelectroencefalografía.

Alvaro Antonio Jerez Maqaña^{1, 5}

Juan José Jerez Díaz^{2, 5}

Alvaro Antonio Jerez Pietropaolo^{3, 5}

Izaquirre LMA^{4, 5}

1. Jefe del Departamento de Docencia e Investigación.
2. Fellowship Departamento de Docencia e Investigación.
3. Fellowship Departamento de Psiquiatría.
4. Médico Residente.
5. Centro de Epilepsia y Neurocirugía Funcional (HUMANA)



ajerezm@gmail.com

Crisis psicogénicas no epilépticas (Pseudocrisis).

Generalidades.

La convulsión no es una enfermedad en sí, sino un signo que puede tener variados orígenes a nivel cerebral: un traumatismo, una alteración anatómica, un desequilibrio en su homeostasis, etc.

Una crisis epiléptica es una descarga eléctrica, súbita, que se origina en un punto del cerebro (foco epileptogénico), desde donde dichas descargas se extienden a las áreas adyacentes generando una serie de síntomas o signos que van a variar dependiendo del área del cerebro involucrada.

Las convulsiones psicogénicas no epilépticas (CPNE) parecen convulsiones epilépticas pero no lo son, es decir, generalmente no se manifiesta con los cambios electroencefalográficos característicos de las epilepsias. Su naturaleza generalmente es de origen emocional y es tan compleja que requiere de la integración de un equipo multidisciplinario para su diagnóstico apropiado. Han sido definidas como eventos paroxísticos e involuntarios caracterizados por cambios en el nivel de consciencia, conducta, actividad motora y función autonómica (Takasaki y cols., 2016). Y pueden constituir un diagnóstico muy

frecuente entre las referencias de pacientes a los centros especializados en epilepsia (Gates y cols., 1985; Asadi-Pooya & Emami 2013a, 2013b; Asadi-Pooya y cols., 2014, 2016a).

El diagnóstico adecuado hecho de forma temprana se asocia a un mejor pronóstico (Walczak y cols., 1995). Sin embargo, el error en el diagnóstico es tan grande, que se ha estimado una latencia diagnóstica de 5 a 7 años entre la primera crisis y el diagnóstico de CPNE (Asadi-Pooya, 2016; Kerr y cols., 2016).

Este error diagnóstico puede llevar a peor calidad de vida, discapacidad y a mayor utilización de servicios médicos (Reuber y cols., 2016a), además de situaciones iatrogénicas por el uso innecesario de medicamentos (Szaflarski y cols., 2003b), e incluso puede llegar a amenazar la vida de la persona afectada (Reuber y cols., 2004). También se ha reportado que los pacientes con CPNE tienen peor calidad de vida que los pacientes epilépticos (Szaflarski y cols., 2003a, Testa y cols., 2007).

Lo anterior no obsta para que aún existan muchos profesionales de la salud que discuten la voluntariedad de las CPNE, ensombreciendo el pronóstico de los pacientes al exponerles innecesariamente a intervenciones erráticas, cuando no iatrogénicas.

Se ha reportado que estos pacientes muchas veces presentan patrones conductuales problemáticos y relaciones inestables con limitada capacidad de adaptación a los eventos estresores cotidianos (Testa y cols., 2012) incluso en la clínica estos pacientes pueden generar rechazo en algunos profesionales de la salud.

Se ha señalado que ocurre en cerca de 5 a 20% de pacientes en clínicas de epilepsia, con un franco predominio femenino (Tojek y cols., 2000) y su prevalencia se ha estimado en alrededor de 33/100,000 (Benbadis & Hauser, 2000).

Por otra parte, un reciente estudio sugiere considerar la existencia de CPNE post-cirugía de epilepsia en pacientes que reportan convulsiones recurrentes después de cirugía de epilepsia sugiriendo los siguientes factores como sugestivos de esta condición: aparición de nuevas conductas ictales, historia preoperatoria de enfermedades psiquiátricas y bajo IQ (Asadi-Pooya y cols., 2016b).

El abordaje de las CPNE resulta complicado por el poco conocimiento que se tiene de las mismas y a lo difícil que resulta diferenciar entre una pseudocrisis y una crisis epiléptica verdadera; más aún en nuestro medio, donde en muchas

predisponentes (donde las experiencias tempranas y tardías juegan un rol importante) y precipitantes, desarrolla CPNE, que una vez expresada se acompaña de factores perpetuantes que impiden la recuperación del control (Reuber, 2009)

Tabla 1.: Eventos estresores asociados a CPNE

<u>Estresor</u>	<u>Estudio</u>
Abuso físico y/o sexual en cualquier etapa de la vida.	Betts & Boden, 1992. Alper y cols., 1993. Bowman, 1993. Arnold & Privitera, 1996. Moore & Baker, 1997. Barry & Sanborn, 2001. Fleisher y cols., 2002. Salmon y cols., 2003. Bodde y cols., 2009.
Ansiedad	Alper, 1994. Jawad y cols., 1995. Mökleby y cols., 2002.
Depresión y otras enfermedades afectivas	Bowman, 1993. Alper, 1994. Jawad y cols., 1995. Abubakr y cols., 2003.
Fracaso de los mecanismos adaptativos y de afrontación del estrés.	Tojek y cols., 2000. Reuber y cols., 2007. Bodde y cols., 2009.
Pérdidas afectivas, económicas y otros procesos de duelo.	Ramchandani & Schindler, 1993.
Somatización	Alper, 1994. Tojek y cols., 2000. Reuber y cols., 2003.
Stress	Tojek y cols., 2000.
Trastorno de estrés post-traumático y otras experiencias traumáticas.	Bowman, 1993. Fleisher y cols., 2002. Bodde y cols., 2009.
Trastorno de pánico	Alper, 1994
Trastornos disociativos.	Bowman, 1993. Ramchandani & Schindler, 1993. Alper, 1994. Bowman & Coons, 2000. Bodde y cols., 2009.
Trastornos de la personalidad.	Bodde y cols., 2009.

Manifestaciones clínicas

Los antecedentes psiquiátricos son frecuentes (Ramos & Brull, 2016), y suelen ser factores subyacentes.

Las CPNE se observan más frecuentemente en mujeres (Abubakr y cols., 2003).

Los patrones pseudoconvulsivos incluyen episodios convulsivos extravagantes, movimientos asincrónicos de las extremidades, los episodios suelen tener más de 90 segundos de duración, con cierre forzado de los ojos con resistencia a la apertura y respuestas pupilares conservadas (Ramos & Brull, 2016).

Las manifestaciones autonómicas como taquicardia, cianosis e incontinencia usualmente se encuentran ausentes (Ramos & Brull, 2016).

Aunque el dolor ictal se observa con frecuencia en pacientes con CPNE, no es específico para el diagnóstico (Asadi-Pooya y cols., 2016).

Los pacientes con CPNE reportan más y de forma más frecuente, síntomas asociados a pérdida transitoria de la consciencia cuando se les compara con pacientes epilépticos (Reuber y cols., 2016b).

Un reciente estudio multicéntrico de caso-control halló que los pacientes con convulsiones del hemisferio derecho localizadas electroencefalográficamente, desarrollan con más frecuencia CPNE (Wissel y cols., 2016).

Recientemente fue propuesta una clasificación de las CPNE en cuatro grupos: (a) Grupo hiper-motor que se correspondería con la epilepsia convulsiva; (b) el grupo acinético que se correspondería con las convulsiones epilépticas atónicas o las de ausencia; (c) el grupo focal motor, que se correspondería con las convulsiones epilépticas motoras focales; (d) y el grupo de CPNE con síntomas subjetivos, que se correspondería con las convulsiones epilépticas parciales con fenómenos experienciales (Magaudda y cols., 2016).

Estudios diagnósticos

El diagnóstico de CPNE, como la mayoría de diagnósticos psiquiátricos, se debe hacer por exclusión, antes de pensar en esa posibilidad diagnóstica es necesario agotar los estudios pertinentes para descartar otras patologías que incluyen a las epilepsias y otras causas de crisis ictales. Las herramientas diagnósticas más que para confirmar el diagnóstico de CPNE son de utilidad para descartar otras posibilidades diagnósticas.

Sandarajan y su grupo de investigadores han tratado de encontrar marcadores biológicos para CPNE (incluyendo neuroimágenes, sistema nervioso autónomo, prolactina, otras hormonas, enzimas y estudios con marcadores misceláneos) en una revisión sistemática de 49 estudios, pero los resultados obtenidos resultaron conflictivos, concluyendo los autores con que ningún biomarcador aislado puede diferenciar exitosamente las CPNE de la epilepsia y que las CPNE solo pueden diagnosticarse a través de la negación de la existencia de epilepsia (Sandarajan y cols., 2016).

En agosto 2016 fue publicado un interesante trabajo conducido por Tatum y cols., que incluyeron 96 sujetos (46 con epilepsia y 50 con CPNE) e hicieron una determinación de los picos de los signos vitales (Frecuencia cardíaca, presión arterial y saturación de oxígeno) durante el período ictal, encontrando diferencias notables en ambos grupos de pacientes con concordancia en los picos de presión arterial y frecuencia cardíaca en los pacientes con CPNE que contrastó con una correlación inversa en los picos de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno en los pacientes epilépticos; la falta de relación entre los picos de frecuencia cardíaca y saturación de oxígeno observada en los sujetos con CPNE podría reflejar, según los autores, las diferencias inherentes en la neurobiología de los procesos patológicos en ambos grupos de pacientes (Tatum y cols., 2016)

Recientemente, se ha propuesto que la determinación de los niveles de lactato sérico constituye un biomarcador excelente para diferenciar las convulsiones generalizadas (niveles significativamente elevados) de las CPNE y otros eventos sincopales (Matz y cols., 2016).

Albadareen y colegas en otro estudio publicado recientemente aportan evidencia preliminar para el uso de amonemia post-ictal como marcador biológico en pacientes con epilepsia generalizada, entre quienes se registró hiperamonemia post-ictal (Albadareen y cols., 2016); la limitación más grande del estudio es el tamaño reducido de la muestra.

El monitoreo con VEEG es el más importante recurso para aclarar dudas con respecto al diagnóstico, aunque en algunas oportunidades los resultados no sean concluyentes para confirmar el diagnóstico de CPNE o para descartar este u otros diagnósticos (Reuber y cols., 2002).

Desde el punto de vista clínico es importante considerar la larga duración de las crisis, el cierre de los ojos, los movimientos asincrónicos, la recurrencia frecuente en el mismo contexto, el estado de consciencia intra-ictal y la ausencia de estado post-ictal (Tkasaki y cols., 2016).

Abordajes terapéuticos

Con respecto al tratamiento de las CPNE, aunque la intervención psiquiátrica es la base del tratamiento, no existe una línea terapéutica bien definida, y la mayor parte de recomendaciones están basadas en experiencias anecdóticas o pequeñas series de casos (Ramos & Brull, 2016).

El tratamiento psiquiátrico debe enfocarse en los factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes de esta condición, basados en el aquí y en el ahora; con fármacos que resuelvan estos factores y la condición coexistente (ansiedad, depresión, etc). Las terapias son terreno de los psicólogos, el psiquiatra debe enfocar su experiencia en el manejo farmacológico a fin de propocionar alivio rápido al paciente.

Desde el punto de vista psicológico recientemente fue propuesto un modelo integrativo cognitivo que aplica a todos los pacientes con CPNE enfocado en los factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes de CPNE que considera que el rasgo central de todas las CPNE es la activación automática de una representación mental de las convulsiones en el contexto de un alto nivel de disfunción del procesamiento inhibitorio (Brown & Reuber, 2016).

La terapia cognitiva-conductal ha demostrado ser efectiva en la reducción de los síntomas en muchos casos de niños con CPNE y cefaleas tensionales, mostrando mejoría en la onda P300 (Stolarska-Weryńska y cols., 2016). También se ha investigado la aplicación de la psicoterapia psicodinámica a corto y largo plazo con resultados muy prometedores (Russell y cols., 2016).

Evidencia reciente sugiere que una intervención psicoeducativa breve manualizada puede reducir la frecuencia de las CPNE, mejorar el malestar psicológico y ejercer un efecto en la percepción de la enfermedad por parte del paciente que podría ser de utilidad para elaborar un programa psicoterapáutico más extenso si este fuera necesario (Wiseman y cols., 2016).

Desde una perspectiva preventiva, dado que en algunos casos hay alteración de la consciencia durante las crisis, y aunque no se ha observado aumento del riesgo de accidentes de tránsito involucrado a los pacientes afectados de CPNE siempre existirá la posibilidad de implicaciones médico-legales derivadas de accidentes automovilísticos, por lo que muchos están de acuerdo en imponer restricciones para la conducción de vehículos a pacientes con CPNE (Kang & Mintzer, 2016)

Lineas de investigación

Hay una gran cantidad de estudios que relacionan las experiencias traumáticas de la infancia, incluyendo abuso sexual (Tojek y cols., 2000), pero pocos estudios basados sobre estrategias de afrontación y adaptación a eventos estresores en la vida adulta.

Es importante cuantificar objetivamente el impacto de las CPNE sobre los signos vitales durante una crisis, esto permitirá individualizar abordajes terapéuticos más apropiados que permitan minimizar los riesgos para el paciente.

A la fecha no se han encontrado marcadores biológicos que permitan diferencias entre epilepsia y CPNE, por lo que la búsqueda de marcadores eficaces que ayuden a diferenciar entre ambas patologías es imperativa.

Es necesario profundizar y difundir el conocimiento de las CPNE es de gran relevancia para los anestelistas para prevenir morbilidad y lesiones iatrogénicas (Ramos & Brull, 2016).

Referencias:

- (Abubakr y cols., 2003). Abubakr A, Kablinger A, Caldito G. Psychogenic seizures: clinical features and psychological analysis.*Epilepsy Behav.* 2003; 4(3):241-5. PMID: 12791325.
- (Albadareen y cols., 2016). Albadareen R, Gronseth G, Landazuri P, He J, Hammond N, Uysal U. Post-ictal ammonia as biomarker for electrographic convulsive seizures: a prospective study.*Epilepsia.* 2016; 57(8):1221-7. PMID: 27245120.
- (Alper y cols., 1993). Alper K, Devinsky O, Perrine K, Vazquez B, Luciano D. Nonepileptic seizures and childhood sexual and physical abuse.*Neurology.* 1993; 43(10):1950-3. PMID: 8413951.
- (Arnold & Privitera, 1996). Arnold LM, Privitera MD. Psychopathology and trauma in epileptic and psychogenic seizure patients.*Psychosomatics.* 1996; 37(5):438-43. PMID: 8824123.
- (Asadi-Pooya, 2016). Asadi-Pooya A. Psychogenic nonepileptic seizures in adult neurology clinics in southern Iran: A survey of neurologists.*Iran J Neurol.* 2016; 15(2):100-2. PMID: 27326366.
- (Asadi-Pooya & Emami, 2013a). Asadi-Pooya AA, Emami M. Demographic and clinical manifestations of psychogenic non-epileptic seizures: the impact of co-existing epilepsy in patients or their family members.*Epilepsy Behav.* 2013; 27(1):1-3. PMID: 23352998.
- (Asadi-Pooya & Emami, 2013b). Asadi-Pooya AA, Emami M. Juvenile and adult-onset psychogenic non-epileptic seizures.*ClinNeurolNeurosurg.* 2013; 115(9):1697-700. PMID: 23602431.
- (Asadi-Pooya y cols., 2014). Asadi-Pooya AA, Emami Y, Emami M. Psychogenic non-epileptic seizures in Iran.*Seizure.* 2014; 23(3):175-7. PMID: 24315495.
- (Asadi-Pooya y cols., 2016a). Asadi-Pooya AA, Asadollahi M, Sperling MR. Ictal pain: occurrence, clinical features, and underlying etiologies.*Epilepsy Behav.* 2016; 61:59-62. PMID: 27315133.
- (Asadi-Pooya y cols., 2016b). Asadi-Pooya AA, Asadollahi M, Tinker J, Nei M, Sperling MR. Post-epilepsy surgery psychogenic nonepileptic seizures.*Epilepsia.* 2016 Aug 24; [Epub ahead of print]. PMID: 27554951.
- (Barry & Sanborn, 2001). Barry JJ, Sanborn K. Etiology, diagnosis, and treatment of nonepileptic seizures.*CurrNeurolNeurosci Rep.* 2001; 1(4):381-9. PMID: 11898546.

- (Benbadis & Hauser, 2000). Benbadis SR & Hauser WA. An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizure*. 2000; 9(4):280-1. PMID: 10880289.
- (Betts & Boden, 1992). Betts T, Boden S. Diagnosis, management and prognosis of a group of 128 patients with non-epileptic attack disorder. Part II. Previous childhood sexual abuse in the aetiology of these disorders. *Seizure*. 1992; 1(1):27-32. PMID: 1344316.
- (Bodde y cols., 2009). Bodde NMG, Brooks JL, Baker GA, y cols. Psychogenic non-epileptic seizures—definition, etiology, treatment and prognostic issues: a critical review. *Seizure*. 2009; 18(8):543-53. PMID: 19682927.
- (Bowman, 1993). Bowman ES. Etiology and clinical course of pseudoseizures. Relationship to trauma, depression, and dissociation. *Psychosomatics*. 1993; 34(4):333-42. PMID: 8351308.
- (Bowman & Coons, 2000). Bowman ES, Coons PM. The differential diagnosis of epilepsy, pseudoseizures, dissociative identity disorder, and dissociative disorder not otherwise specified. *Bull Menninger Clin*. 2000; 64(2):164-80. PMID: 10842446.
- (Brown & Reuber, 2016). Brown RJ, Reuber M. Towards an integrative theory of psychogenic non-epileptic seizures (PNES). *Clin Psychol Rev*. 2016; 47:55-70. PMID: 27340856.
- (Demartini y cols., 2016). Demartini B, Goeta D, Barbieri V, y cols. Psychogenic non-epileptic seizures and functional motor symptoms: A common phenomenology? *J Neurol Sci*. 2016; 368:49-54. PMID: 27538601.
- (Fleisher y cols., 2002). Fleisher W, Staley D, Krawetz P, Pillay N, Arnett JL, Maher J. Comparative study of trauma-related phenomena in subjects with pseudoseizures and subjects with epilepsy. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(4):660-3. PMID: 11925308.
- (Gates y cols., 1985). Gates JR, Ramani V, Whalen S, Loewenson R. Ictal characteristics of pseudoseizures. *Arch Neurol*. 1985; 42(12):1183-7. PMID: 3933461.
- (Jawad y cols., 1995). Jawad SS, Jamil N, Clarke EJ, Lewis A, Whitecross S, Richens A. Psychiatric morbidity and psychodynamics of patients with convulsive pseudoseizures. *Seizure*. 1995; 4(3):201-6. PMID: 7582654.
- (Kang & Mintzer., 2016). Kang JY, Mintzer S. Driving and epilepsy: a review of important issues. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016; 16(9):80. PMID: 27443647.
- (Kerr y cols., 2016). Kerr WT, Janio EA, Le JM, y cols. Diagnostic delay in psychogenic seizures and the association with anti-seizure medication trials. *Seizure*. 2016; 40:123-6 (Epub ahead of print). PMID: 27398686.
- (Magaudda y cols., 2016). Magaudda A, Lagana A, Calamuneri A, y cols. Validation of a novel classification model of psychogenic nonepileptic seizures by video-EEG analysis and a machine learning approach. *EpilepsiBehav*. 2016; 60:197-201. PMID: 27208925.
- (Matz y cols., 2016). Matz O, Zdebek C, Zechbauer S y cols. Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. *Seizure*. 2016; 4:71-5. PMID: 27367837.
- (Mökleby y cols., 2002). Mökleby K, Blomhoff S, Malt UF, Dahlström A, Tauböll E, Gjerstad L. Psychiatric comorbidity and hostility in patients with psychogenic nonepileptic seizures compared with somatoform disorders and healthy controls. *Epilepsia*. 2002; 43(2):193-8. PMID: 11903468.
- (Moore & Baker, 1997). Moore PM, Baker GA. Non-epileptic attack disorder: a psychological perspective. *Seizure*. 1997; 6(6):429-34. PMID: 9530937
- (Ramchandani & Schindler, 1993). Ramchandani D, Schindler B. Evaluation of pseudoseizures. A psychiatric perspective. *Psychosomatics*. 1993; 34(1):70-9. PMID: 8426893.
- (Ramos & Brull, 2016). Ramos JA, Brull SJ. Psychogenic non-epileptic seizures in the post-anesthesia recovery unit. *Braz J Anesthesiol*. 2016; 66(4):426-9. PMID: 27343796.
- (Reuber, 2009). Reuber M. The etiology of psychogenic non-epileptic seizures: toward a biopsychosocial model. *Neurol Clin*. 2009; 27:909-24. PMID: 19853215.
- (Reuber y cols., 2002). Reuber M, Fernández G, Bauer J, Singh DD, Elger CE. Interictal EEG abnormalities with psicogenicnonepileptic seizures. *Epilepsia*. 2002; 43(9):1013-20. PMID: 12199726
- (Reuber y cols., 2003). Reuber M, House AO, Pukrop R, Bauer J, Elger CE. Somatization, dissociation and general psychopathology in patients with psychogenic non-epileptic seizures. *Epilepsy Res*. 2003; 57(2-3):159-67. PMID: 15013057.

- (Reuber y cols., 2004). Reuber M, Baker GA, Gill R, Smith DF, Chadwick DW. Failure to recognize psychogenic nonepileptic seizures may cause death.*Neurology.* 2004; 62(5):834-5. PMID: 15007151.
- (Reuber y cols., 2007). Reuber M, Howlett S, Khan A, Grünewald RA. Non-epileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating, and perpetuating factors.*Psychosomatics.* 2007; 448(3):230-8. PMID: 17478592.
- (Reuber y cols., 2016a). Reuber M, Pukrop R, Mitchell AJ, Bauer J, Elger CE. Clinical significance of recurrent nonepileptic seizure status.*J Neurol.* 2003; 250(11):1355-62. PMID: 14648153.
- (Reuber y cols., 2016b). Reuber M, Chen M, Jamnadas-Khoda J, y cols. Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness.*Neurology.* 2016; 87(6):625-33. PMID: 27385741.
- (Russell y cols., 2016). Russell LA, Abbass AA, Alder SJ, Kisely S, Pohlmann-Eden B, Town JM. A pilot study of reduction in healthcare costs following the application of intensive short-term dynamic psychotherapy for psychogenic nonepileptic seizures.*Epilepsy Behav.* 2016; 63:17-9. PMID: 27541836.
- (Salmon y cols., 2003). Salmon P, AlMarzooqi SM, Baker G, Reilly J. Childhood family dysfunction and associated abuse in patients with nonepileptic seizures: towards a causal model.*Psychosom Med.* 2003; 65(4):695-700. PMID: 12883124.
- (Sandarajan y cols., 2016). Sandarajan T, Tesar CE, Jimenez XF. Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: a systematic review.*Seizure.* 2016; 35:11-22. PMID: 26774202.
- (Stolarska-Weryńska y cols., 2016). Stolarska-Weryńska U, Steczkowska M, Kaciński M. The influence of cognitive-behavioral therapy on the P300 potential in children with psychogenic nonepileptic seizures and tension headache.*Przegl Lek.* 2016; 73(3):139-42. PMID: 27349041. (Abstract)
- (Sutter & Kaplan, 2013). Sutter R, Kaplan PW. The neurophysiologic types of nonepileptic status epilepticus: EEG patterns of different phenotypes.*Epilepsia.* 2013; 54 Suppl 6:23-7. PMID: 24001065.
- (Szaflarski y cols., 2003a). Szaflarski JP, Hughes C, Szaflarski M, y cols. Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures.*Epilepsia.* 2003; 44(2):236-42. PMID: 12558580.
- (Szaflarski y cols., 2003b). Szaflarski JP, Szaflarski M, Hughes C, Ficker DM, Cahill WT, Privitera MD. Psychopathology and quality of life: Psychogenic non-epileptic seizures versus epilepsy.*Med Sci Monitor Basic Res.* 2003; 9(4):CR113-CR118. PMID: 12709668.
- (Takasaki y cols., 2016). Takasaki K, Diaz Stransky A, Miller G. Psychogenic nonepileptic seizures: diagnosis, management and bioethics.*Pediatr Neurol.* 2016; pii: S0887-8994(15)30402-1. [En prensa]. PMID: 27400821.
- (Tatum y cols., 2016). Tatum WO, Acton EK, Langston ME y cols. Multimodality peak ictal vital signs during video-EEG monitoring.*Seizure.* 2016; 40:15-20. PMID: 27295563.
- (Testa y cols., 2007). Testa SM, Scheff BK, Szaflarski JP, Yeh HS, Privitera MD. Mood, personality, and health-related quality of life in epileptic and psychogenic seizure disorder.*Epilepsia.* 2007; 48(5):973-82. PMID: 17284298.
- (Testa y cols., 2012). Testa SM, Krauss GL, Lesser RP, Brandt J. Stressful life event appraisal and coping in patients with psychogenic seizures and those with epilepsy.*Seizure.* 2012; 21(4):282-7. PMID: 22425423.
- (Tojek y cols., 2000). Tojek TM, Lumley M, Barkley G, Mahr G, Thomas A. Stress and other psychosocial characteristics of patients with psychogenic nonepileptic seizures.*Psychosomatics.* 2000; 41(3):221-6. PMID: 10849454.
- (Walczak y cols., 1995). Walczak TS, Papacostas S, Williams DT, Scheuer ML, Lebowitz. Outcome after diagnosis of psychogenic nonepileptic seizures.*Epilepsia.* 1995; 36(11):1131-7. PMID: 7588458.
- (Wiseman y cols., 2016). Wiseman H, Mousa S, Howlett S, Reuber M. A multicenter evaluation of a brief manualized psychoeducation intervention for psychogenic nonepileptic seizures delivered by health professionals with limited experience in psychological treatment.*Epilepsy Behav.* 2016; 63:50-56. PMID: 27565438.
- (Wissel y cols., 2016). Wissel BD, Dwivedi AK, Gaston TE y cols. Which patients with epilepsy are at risk for psychogenic nonepileptic seizures (PNES)? A multicenter case-control study.*Epilepsy Behav.* 2016; 61:180-4. PMID: 27362440.