REVISTA CHILENA DE EPILEPSIA

Publicación Oficial de la Sociedad de Epileptología de Chile

Capítulo Chileno de la ILAE

http: //www.epilepsiadechile.com / E-mail: socepchi@gmail.com

Año 19, Nº 1, Abril 2019

ISSN 0717-5337

Editorial / Editorial

- Consideraciones éticas en el tratamiento de las enfermedades raras.
  Ethical considerations in the treatment of rare diseases.
  Sebastián Vega Toro 3

Actualizaciones / Updates

- Epilepsia refractaria: Conceptos fundamentales y aspectos clínicos.
  Refractory epilepsy: Essential concepts and clinical aspects.
  Juan Luis Moya Vilches *6*
- Encefalopatías epilépticas: Revisión actualizada.
  Epileptic encephalopathies: An updated review.
  A. Calvo, R. Terrazas Terrazas, C. Mercado, R. Caballero, A. Gallo, R. Caraballo, A. Pérsico 25

Casos clínicos / Clinical Reports

- Caso clínico: Manejo innovador de clúster epiléptico en paciente con mutación de protocadherina 19.
  Clinical case report: Innovative treatment of epileptic cluster in a patient with a mutation in protocadherin-19
  Carla Manterola M., Carolina Correa, Marcelo Bascur, Juan Luis Moya Vilches 58
- Valor pronóstico del estallido-supresión con estallidos idénticos en coma posanóxico: Reporte de caso pediátrico.
  Prognostic value of burst-suppression with identical bursts in postanoxic coma: A pediatric case report.
  Juan Luis Moya Vilches, Marcelo Bascur Cancino 65

Crónica / Chronicle

- Reuniones y Congresos 2019 / *Meetings and Congresses* 77
- Declaración de Intereses / *Declaration of Interests* 78
- Sugerencias para las contribuciones a los Autores / *Suggestions to authors for contributions* 81

SOCIEDAD DE EPILEPTOLOGÍA DE CHILE

Capítulo Chileno de la Liga Internacional contra la Epilepsia.
Fundada el 13 de Marzo de 1999.

Directorio de la Sociedad de Epileptología de Chile:

Presidente
Dr. Juan Luis Moya Vilches

Vicepresidente
Dr. Pablo González Rodríguez

Secretario General
Dr. Darío Ramírez Carvajal

Tesorero
Dr. Juan Salinas Véliz

Directores
Dra. Perla David G.
Dra. Carla Manterola M.

Past President
Dr. Cayetano Napolitano

Editores de Publicaciones
Dra. Perla David
Dra. Carla Manterola

Delegados ANLICHE
Dr. Jorge Förster
Dr. Tomás Mesa

Comité Editorial
Dr. Juan Salinas
Dra. Francisca López
Dra. Scarlet Witting
Dr. Álvaro Velásquez
Dr. Enzo Rivera
Dra. Claudia Riffo

Comité Internacional
Prof. Dr. Roberto Caraballo, Argentina
Prof. Dr. Eduardo Barragán, México
Prof. Dra. Patricia Braga, Uruguay
Prof. Dra. Elza Yacubian, Brasil

Comité Revisión de Pares
Dra. Ledda Aguilera
Dr. Jaime Godoy
Dr. Rodrigo Salinas

Directorio ILAE

President
Samuel Wiebe

Vice President
Alla Guekht

Secretary- General
Edward H. Graham, III

Treasurer
J. Helen Cross

Past President
Emilio Perucca

IBE President
Prof. Martin Brodie

IBE Secretary-General
Mary Secco

IBE Treasurer
Anthony Mulenga Zimba

Dirección:
Av. Providencia 2315, Of. 215
Fonos: 2231 0172, 2235 1470, Fax: 2234 0671
Providencia, Santiago, Chile.
E-Mail: socepchi@gmail.com

Diseño Gráfico:
Juan Silva / jusilva2@gmail.com / 9 9799 5964

Editorial

Consideraciones éticas en el tratamiento de las enfermedades raras

Sebastián Vega Toro*

Las enfermedades raras constituyen un dilema para los pacientes, sus familias, los médicos y los gobiernos, entre otros estamentos que deben enfrentarse habitualmente a ellas. Su condición de *dilema* se desprende de diversos factores relacionados: su baja incidencia e imprecisa definición, las dificultades de los pacientes para alcanzar una vida social plena, y el acceso parcial de los mismos a los cuidados de salud y cobertura de necesidades asociadas con su diagnóstico de base **(1)**.

Constituyen un grupo heterogéneo de patologías, potencialmente heredables y a menudo de expresividad sistémica, es decir, que afectan a varios órganos al mismo tiempo. Ello las hace complejas desde el punto de vista de las necesidades de atención que poseen, considerando la naturaleza y magnitud de sus complicaciones. De esta forma, el bajo número de pacientes afectados y el alto costo de los tratamientos, en el contexto de las infinitas necesidades y la limitación de recursos que existe en el sector salud, complejizan el proceso de toma de decisiones en virtud de una atención en el marco de la atención de salud. Debemos tener presente que el problema no es sólo técnico, ni económico ni de recursos humanos, sino que posee claras implicancias éticas **(2).**

El desarrollo tecnológico y el cambio que ha experimentado la relación médico-paciente desde hace ya varias décadas, exigen del médico un entrenamiento en aspectos comunicativos que favorezcan el proceso de toma de decisiones. El aumento de los costos en salud exige soluciones efectivas que garanticen el acceso a tratamiento, en el marco de un sistema eficiente y con criterio de oportunidad.

A principios de año, conocimos que el sistema público de salud fue sentenciado por una Corte de Apelaciones a financiar un tratamiento de alto costo en una paciente con atrofia muscular espinal. Este tratamiento fue indicado por su médico tratante. Ante la no cobertura, los padres recurrieron al tribunal de justicia, quien ordenó al Hospital regional que adquiera los medicamentos con recursos propios **(3).** Más allá de la indicación, de la condición de la menor y de los aspectos vinculados con la relación médico-paciente, surge la interrogante acerca de si un tribunal de justicia tiene, en toda circunstancia, la capacidad de reemplazar el juicio clínico, y obligar a un médico o a un establecimiento a indicar o cubrir un tratamiento de alto costo, definiendo los criterios de asignación de recursos y la toma de decisiones. Esta disyuntiva da lugar a la reflexión respecto de qué criterios se establecen en la asignación de recursos terapéuticos de alto costo en los pacientes.

El beneficio del paciente es el primer interés que tiene el acto médico, de acuerdo con lo señalado en el Código Hipocrático. Es moralmente inaceptable y sanitariamente ineficiente invertir recursos en actos médicos que no cuenten con fundamentos respecto de su beneficio. Para considerar que una intervención terapéutica es eficiente, la Medicina Basada en Evidencia nos propone distintos criterios a partir de los cuales se evalúa jerárquicamente la información dis-

* Neurólogo Pediátrico, Hospital Carlos Van Buren / Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

ponible, en continua y progresiva expansión. En este y otros temas es necesario ponderar aspectos vinculados con el juicio clínico, dado que existe una situación de falta de evidencia en muchas de las intervenciones médicas que se implementan en la práctica diaria, respecto del beneficio. A su vez, otros factores pueden influenciar la diseminación de la información que se publica, como el tipo de resultados a los que se llega (positivos o negativos) o quién financia la investigación. Teniendo presente lo anterior, al analizar la evidencia en pacientes con enfermedades raras, a menudo los diseños experimentales de drogas huérfanas incorporan pocos pacientes y el periodo de seguimiento es corto, a pesar de que muchos de los efectos que se quieren evaluar son de largo plazo y superan largamente este rango de tiempo **(2).**

Lo anterior es significativo en el proceso de toma de decisiones en medicina. Para que un paciente -o su representante, cuando corresponda-, dé su consentimiento para una intervención terapéutica o diagnóstica, debe asegurarse que la decisión sea autónoma. Ello se logra cuando se cumplen, al menos, tres condiciones: Voluntariedad, información y capacidad. Teniendo presentes las dificultades relacionadas con la evaluación de la capacidad, el proceso de toma de decisiones y la entrega de información (referente a los alcances, riesgos y beneficios de una intervención), el consentimiento constituye una herramienta fundamental que asegura el respeto por la autonomía de las personas, contribuyendo a mejorar el acceso equitativo a la asistencia sanitaria **(4)**. Esto, considerando que este proceso es dinámico y que se nutre en forma persistente por el surgimiento de nueva información científica en cuanto al seguimiento de pacientes en términos de eficacia y seguridad.

Tomando en cuenta lo anterior, es un imperativo ético que el médico esté continuamente actualizándose y formándose opinión respecto de cuáles son las intervenciones que representan un beneficio para los pacientes con enfermedades raras. La evidencia señala que la mayoría de los médicos reportan algún tipo de relación con compañías farmacéuticas **(5).** Si el facultativo se actualiza mediante la información que le proporcionan visitadores médicos u otros personeros vinculados a la industria, debe comprender que este proceso no vela necesariamente por el principio del mejor interés del paciente, máxima incluida desde el Código de Hipócrates, sino que constituye marketing de una institución cuyo interés primario es económico. A su vez, existe evidencia consistente que la exposición a regalos o "medical affaires" de distintos valores monetarios de esta industria, genera una influencia significativa en la prescripción médica **(6)**. Estas instituciones han hecho una decisión consciente de priorizar sus recursos en marketing en desmedro de investigación y desarrollo (I+D), dado que invertir en esto último tiene un bajo retorno económico. Explorando la realidad estadounidense, el Instituto para la Salud y Política Socioeconómica (IHSP, de sus siglas en inglés), el año 2016 dio a conocer que de las primeras 100 compañías farmacéuticas, 64 gastan dos veces más en publicidad que en investigación y desarrollo, 58 lo hacen tres veces más, 43 lo hacen 5 veces más y 27 de ellas 10 veces más. A su vez, en el año 2013, 68% de todos los gastos en marketing se focalizaron en los médicos, mientras que 21% se gastó en publicidad dirigida a los consumidores **(7).**

En enfermedades raras esta situación es aún más compleja en relación con el uso compasivo de una terapia que, ofrecida bajo este criterio por las compañías, evidencia mejoría o incluso evita su muerte. Esta estrategia, que se utiliza en el marco de una relación terapéutica donde el médico vela por el interés primario de su paciente, genera complejidades para las autoridades sanitarias cuando las agrupaciones de pacientes exigen el pago de esta terapia que hasta entonces era donada **(2, 8).**

Considerando que las personas con enfermedades raras sufren brechas de acceso a una atención de calidad, presentan una alta carga de enfermedad en virtud de sus complicaciones, se caracterizan por una calidad de vida y autonomía disminuida y muchas veces requieren tratamientos que son de alto costo, se produce un dilema relacionado con la equitativa asignación de recursos. De acuerdo a John Rawls y su Teoría de Justicia, en lo que se refiere al principio de diferencia, es moralmente aceptable una distribución desigual de los recursos en beneficio de los menos favorecidos, considerando una desigualdad basal o posición original y permitiendo la justa igualdad de oportunidades **(9).** De esta forma, estableció una respuesta al utilitarismo donde se maximiza el beneficio de la mayoría. Es injusto que hoy, en el marco del mayor avance biomédico que se ha conocido en la historia de la humanidad, no se otorgue la atención que merece a enfermedades graves que afectan a unos pocos.

Para evitar que la suma de factores tales como la presión social, el interés pecuniario de las compañías biotecnológicas o el interés de las instituciones asistenciales, autoridades sanitarias y del propio médico terminen por perpetuar la actual condición de inequidad en la cual se encuentran muchos pacientes con enfermedades raras, es necesario que comprendamos que tenemos una obligación que va más allá del diagnóstico y de la receta que extendemos en el momento de la consulta. La "representación y defensa de los pacientes" (patient advocacy) se relaciona con la obligación de participar en la generación de políticas públicas de salud que ayuden a nuestros pacientes, o el apoyo en la generación y mantención de agrupaciones de pacientes que aumenten la representatividad social de los mismos. A su vez, debemos participar y favorecer la creación de instancias de discusión científica, que incluyan criterios clínicos estrictos en la inclusión de determinadas terapias, a la luz de la evidencia y libre de cualquier coerción económica o social.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rico-Jaime, VM. Domínguez-Márquez, O. Aspectos bioéticos en la toma de decisiones para la calidad de atención en salud. Acta Bioethica 2010; 16(2):142-147.
2. Novoa, F. Cabello, JF. Ética de la equidad y justicia en el acceso al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de los pacientes con enfermedades raras. Rev Med Clin Condes 2015; 26(4):527-532.
3. Sitio Web: http://www.diarioconstitucional.cl/noticias/accion-de-proteccion/2019/01/29/corte-de-concepcion-ordena-a-dipreca-y-fonasa-financiar-tratamiento-de-menores-con-atrofia-muscular-espinal (Consultado en abril de 2019).
4. Bórquez, G. Raineri, G. Bravo, M. La evaluación de la "capacidad de la persona": en la práctica actual y en el contexto del consentimiento informado. Rev Med Chile 2004; 132:1243-1248.
5. Campbell, E. Gruen, R. Mountford, J. Miller, L. Cleary, P. Blumenthal, P. A national survey of physician-industry relationships. NEJM 2007; 356:1742-1750.
6. Wazana, A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? JAMA 2000; 283:373-380.
7. Institute for Health & Socio-Economic Policy. The R&D smokescreen: the prioritization of marketing & sales in the pharmaceutical industry: IHSP; 2016. Sitio Web: http://nurses.3cdn.net/e74ab9a3e-937fe5646_afm6bh0u9.pdf (Consultado en mayo de 2019).
8. Borski, K. Ethical issues in rare diseases. Developmental Period Medicine 2015; 19(4):533-535.
9. Rawls, J. Teoría de Justicia. Fondo de Cultura Económica. 2º edición, 2006.

Epilepsia Refractaria: Conceptos fundamentales y aspectos clínicos.

Juan Luis Moya Vilches*

ABSTRACT

Despite the diverse difficulties presenting in a patient with refractory epilepsy, pharmacologic treatment remains a useful tool in clinical practice. Although it is essential to consider therapeutic alternatives after the failure of a first and a second antiepileptic drug, pharmacologic options become valuable in those cases without a chance or surgical treatment. Strategies such as combining drugs with different mechanisms of action or associating drugs with a recognized pharmacologic synergism, may lead to the development of an optimal therapeutic scheme. On the other side, a healthy lifestyle is also essential for a better quality of life and seizure control. Future studies could represent a new era in the development of antiepileptic drugs, with promising perspectives; however, an exhaustive clinical assessment is still the base for planning therapeutic strategies in refractory epilepsy.

Keywords: *Refractory epilepsy, pharmacologic treatment, seizure freedom, seizure control, pharmacoresistant epilepsy, pharmacoresponsive epilepsy.*

RESUMEN

A pesar de las dificultades en el manejo del paciente con epilepsia refractaria, el tratamiento farmacológico continúa siendo una herramienta importante en la práctica clínica. Si bien es preciso pensar rápidamente en alternativas terapéuticas ante el fracaso de un primer y un segundo medicamento, la opción farmacológica se vuelve especialmente valiosa en aquellos casos que no cuentan con la posibilidad de resolución quirúrgica. La combinación de medicamentos con distintos mecanismos de acción, al igual que la asociación de fármacos con sinergismo conocido, permiten optimizar los esquemas de tratamiento. Por otro lado, un estilo de vida saludable es también fundamental para alcanzar una mejor calidad de vida y control de crisis. El futuro nos depara una nueva era en el desarrollo de fármacos antiepilépticos, con perspectivas prometedoras; sin embargo, una valoración clínica exhaustiva sigue siendo la base para planificar estrategias de manejo en epilepsias refractarias.

Palabras clave: **E**pilepsia refractaria, tratamiento farmacológico, libertad de crisis, control de crisis, falla de tratamiento, epilepsia farmacorresistente, epilepsia respondedora a fármacos

* Neurólogo Pediátrico, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna/Liga Chilena contra la Epilepsia.
Profesor Asistente, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
Recibido: 17-04-2019 Aceptado: 06-05-2019

I. INTRODUCCIÓN

Las epilepsias representan una condición clínica frecuente, con una prevalencia cercana al 1% de la población general. Del total, un tercio son epilepsias refractarias, es decir, resistentes a tratamiento. Como grupo, las epilepsias constituyen una entidad capaz de comprometer la calidad de vida en diversos ámbitos, mermando así el funcionamiento global del paciente con el diagnóstico de epilepsia. La gravedad de este compromiso depende tanto de las crisis en sí mismas, como de las complicaciones asociadas con la etiología de base. En el caso de las crisis, uno de los principales factores que afecta la calidad de vida debido a sus consecuencias familiares, académicas y laborales, es la refractariedad de los episodios **(1)**.

En el transcurso de los años, los fármacos anticonvulsivantes se han mantenido como primera línea de tratamiento en epilepsia; sin embargo, un tercio de los pacientes tratados con medicamentos presentará una epilepsia no controlada. Esta proporción ha sido establecida luego de décadas de seguimiento de cohortes prospectivas, que han mantenido una evolución relativamente estable durante este período **(2, 3)**. En ellas se ha demostrado que, a pesar de la aparición sucesiva de nuevos fármacos, el control de crisis es improbable desde el tercer fármaco en adelante. Aparentemente, los efectos adversos de los medicamentos noveles son menores, pero incluso ésta es una afirmación que se encuentra bajo cierto manto de duda **(4)**.

Por desgracia, hasta la fecha no existe una definición simple de "refractariedad", que garantice una total precisión respecto de cuáles epilepsias son resistentes y cuáles no lo son. El concepto actual se encuentra basado en la propuesta de ILAE (2010), que a través de un consenso buscó unificar las definiciones de epilepsia *"refractaria", "fármacorresistente" o "intratable"* **(5, 6)**. En palabras de ILAE, "epilepsia fármacorresistente puede definirse como el fracaso en alcanzar una libertad sostenida de crisis, tras el ensayo terapéutico adecuado de 2 antiepilépticos elegidos y usados apropiadamente, y bien tolerados por el paciente". Este planteamiento deriva del escaso éxito observado con el tratamiento farmacológico después de ensayar un primer y un segundo medicamento **(7)**.

Resulta importante recalcar que el curso evolutivo de las epilepsias es variable, lo que puede llevar a posibles confusiones en el largo plazo. Es sabido que el porcentaje de pacientes refractarios disminuye con el tiempo (a razón de 4% anual en adultos, posiblemente mayor porcentaje en niños). Por otro lado, la recaída de crisis es también común, y un grupo de pacientes exhibe una evolución más bien fluctuante en cuanto a frecuencia e intensidad de los episodios **(8, 9)**. La resistencia a tratamiento se relaciona con ciertos factores de riesgo conocidos, como el alto número de crisis en fases tempranas del desarrollo, o la presencia de una causa conocida, a menudo estructural **(9, 10)**.

Un ejemplo icónico de epilepsia refractaria de causa estructural es la esclerosis hipocampal, condición que frecuentemente requiere de medidas no farmacológicas (en particular, la cirugía de la epilepsia es el tratamiento de mayor utilización) **(11)**. No obstante, existen condiciones genéticas, infecciosas, inmunes y metabólicas que también pueden generar cuadros resistentes a terapia. La mayor parte de estos casos no cuenta con posibilidades de resolución quirúrgica curativa, por lo que el manejo de dichos pacientes se convierte en un desafío mayor **(1, 12)**. A través del presente documento, intentaremos delinear algunos conceptos fundamentales, para luego adentrarnos en el contexto de epilepsia refractaria y las alternativas farmacológicas a las que podemos recurrir para su enfrentamiento.

II. DEFINICIÓN DE REFRACTARIEDAD

Buscando unificar la definición de refractariedad, ILAE publicó en 2010 un consenso de categorización, adaptable a una amplia variedad de contextos clínicos **(7)**. Este consenso ha verificado su validez y confiabilidad, exhibiendo una buena correlación clínica entre distintos observadores (índice de Kappa de 0,82) **(13)**. El marco conceptual de la definición se basa en la existencia de dos niveles o categorías: Nivel 1 (outcome ante intervención terapéutica) y Nivel 2 (definición de fármacorresistencia) (Tabla 1).

Nivel 1. Outcome ante Intervención Terapéutica.

Este primer nivel incorpora dos dimensiones clínicas de gran relevancia, esenciales para caracterizar el *outcome* derivado de un tratamiento: control de crisis, y ocurrencia de efectos adversos. En relación con el **control de crisis,** se incluyen tres categorías, definidas por números: libertad de crisis (categoría 1), fracaso de tratamiento (categoría 2) y respuesta indeterminada (categoría 3). En cuanto a los **efectos adversos,** también se reconocen tres categorías, denominadas con letras: ausencia de efectos adversos (categoría A), presencia de efectos adversos (categoría B) y ocurrencia indeterminada (categoría C).

Basándonos en el sistema categorial descrito, podemos clasificar el *outcome* de cada paciente. Por ejemplo, un paciente que consigue libertad de crisis, pero a costa de efectos adversos importantes, ocuparía la categoría 1B. Si se realiza un cambio en la terapia del mismo paciente, que mantiene el control de las crisis y no provoca efectos añadidos, pasaría a incluirse en la categoría 1A. El objetivo es establecer una correlación entre ambas dimensiones, previniendo que el control de los episodios se transforme en la única meta deseable. Se enfatiza la influencia de los efectos adversos en el *outcome* global, pues la presencia o ausencia de reacciones adversas puede hacer la diferencia en pacientes con similar control de sus crisis **(7)**.

Control de crisis: definición

Ahora bien, ¿cuándo podemos hablar de "control de crisis" con relativa seguridad? En primer término, se exige una intervención "apropiada" y "adecuada", con el fin de asegurar que un eventual fracaso se deba a una falla del fármaco (y no a una mala elección de éste). El término *apropiado* se relaciona con el tipo o tipos de crisis del paciente, el tipo de epilepsia diagnosticada (focal, generalizada o mixta) y, si procede, el correspondiente síndrome epiléptico. El uso de cualquier medicamento debe justificarse en base a evidencia disponible, que compruebe su efectividad (de preferencia, fundamentada en estudios controlados aleatorizados). Como ejemplos de uso "inapropiado", podríamos mencionar crisis focales tratadas con etosuximida, o carbamazepina como tratamiento en Epilepsia Mioclónica Juvenil; en ambos casos, no es posible hablar de fracaso, pues no se ha utilizado un fármaco concordante con el diagnóstico **(1, 7)**.

Por otra parte, el término *adecuado* demanda que la intervención tenga la "fuerza" suficiente. Esto alude al uso de dosis en rango terapéutico, y por un período de tiempo racional para el perfil farmacocinético del medicamento. Ambas prerrogativas no son fáciles de alcanzar en determinadas situaciones, como sucedería al presentarse un efecto adverso precoz. Además, alcanzar la "fuerza" necesaria depende de la influencia de múltiples factores, tanto internos como externos: politerapia, edad del paciente, compromiso renal o hepático, entre otros. En pacientes adultos, debiera considerarse la referencia OMS de "dosis diaria definida" (dosis de mantención promedio para la indicación principal del fármaco) **(14)**. Asimismo, debe procurarse una titulación gradual del fármaco involucrado, con el propósito de alcanzar una mejor tolerabilidad y no "quemar" innecesariamente el medicamento **(7, 15)**.

Libertad de crisis: definición

Como primer requisito para hablar de "libertad de crisis", la respuesta clínica debe abarcar la totalidad de los episodios del paciente. Ello incluye a las anteriormente denominadas "auras" (crisis focales con conciencia preservada, de tipo sensorial, autonómico, cognitivo o emocional) **(16)**. Es un hecho que el impacto de las crisis varía, dependiendo de su semiología; sin embargo, para efectos prácticos, la persistencia de cualquier tipo de crisis sugiere un fracaso del tratamiento. De igual manera, el concepto es aplicable para aquellos episodios precipitados por factores externos o "gatillos", tales

como privación de sueño, ciclo menstrual, fiebre o infección intercurrente, entre otros. La relación causal entre dichos factores y la ocurrencia de crisis es a menudo inconstante, por lo que la presencia de eventos "gatillados" califica como un fracaso terapéutico. Por el contrario, la persistencia de crisis debido a mala adherencia farmacológica no implica una falla del tratamiento, pues se vulnera el principio de terapia *adecuada* **(7, 17)**.

Si se verifica lo anterior, la libertad de crisis debe cumplir con dos requisitos fundamentales, relacionados con el tiempo de evolución: un período mínimo de libertad de crisis, y una respuesta sostenida que sea clínicamente significativa.

Para establecer el *período mínimo libre de crisis,* es necesario definir una duración óptima de seguimiento clínico. La ILAE plantea una definición práctica, estableciendo un período libre de crisis de "mínimo 3 veces el intervalo previo más largo entre episodios". A modo de ejemplo: si el intervalo más extenso entre una crisis y otra fue de 6 meses, debería exigirse un mínimo de 18 meses libres de eventos. Un problema práctico, es que los intervalos entre crisis pueden extenderse por años; si el intervalo supera los 12 meses, ILAE sugiere tener cautela antes de instalar o modificar terapias. Como es de suponerse, este aspecto de la definición es inaplicable en pacientes con crisis epiléptica única.

En cuanto a la *respuesta sostenida y clínicamente significativa,* se han propuesto diversos resultados de significancia clínica (presencia/ausencia de ansiedad o depresión, percepción de estigma, empleabilidad, restricción de actividades cotidianas como conducir, etc) **(18)**. No obstante, el único resultado que ha mostrado una consistente asociación con una mejor calidad de vida es la libertad absoluta de crisis **(7)**. A modo de consenso, el requisito para definir una respuesta como sostenida y clínicamente significativa, es un *período mínimo de 12 meses sin crisis.*

Aclarados estos puntos, es posible explicar las categorías relacionadas con el *Outcome* 1 (control de crisis) y el *Outcome* 2 (ocurrencia de efectos adversos).

Outcome 1 (control de crisis)

- *Libertad de crisis (Categoría 1).* Se define por un período de al menos 3 veces el intervalo más extenso entre crisis preintervención; o bien, por la ausencia de crisis durante al menos 12 meses (lo que sea más largo). Si el triple del intervalo mayor no supera los 12 meses, no debiera asumirse la libertad de crisis hasta completar el año.
- *Fracaso del tratamiento (Categoría 2),* Definido por la presencia de crisis recurrentes, a pesar de una intervención apropiada y adecuada para el paciente. Incluye a aquellos pacientes cuyas crisis recurren antes de completar el tiempo mínimo planteado en la Categoría 1.
- *Indeterminado (Categoría 3),* Pacientes que aún no han cumplido el tiempo mínimo de la Categoría 1, pero que tampoco han presentado nuevas crisis.

Outcome 2 (Ocurrencia de efectos adversos)

Aunque los efectos adversos derivados del tratamiento antiepiléptico son frecuentes, no existe acuerdo sobre la metodología óptima para detectarlos o cuantificarlos. Además, no siempre existe claridad sobre el mecanismo causal o la responsabilidad real que le cabe al medicamento **(19)**. Algunas herramientas, como el examen físico general o la aplicación de entrevistas no estructuradas, corren el riesgo de subestimar los efectos adversos; por otra parte, el uso de cuestionario o *checklists* pudiera incurrir en una sobreestimación **(7)**. ILAE recomienda apelar al juicio clínico para evaluar la causalidad de un efecto adverso, recurriendo -entre otros- al examen físico, estudios complementarios, y a la entrevista con el paciente o sus cuidadores.

Potenciales outcomes

Debido a limitaciones prácticas, el Nivel 1 excluye otros *outcomes,* sin desconocer su relevancia. Aun así, existen múltiples factores -tanto internos como externos- que podrían llegar a ser considerados en el futuro: *outcomes* psicológicos y sociales, percepción del paciente respecto de su enfermedad, patología psiquiátrica postcirugía, abandono del "rol de enfermo", empleabilidad, entre otros **(20, 21)**. Por otra parte, la calidad de vida del paciente constituye un *outcome* de enorme interés, pero su inclusión se ve limitada por la escasez de instrumentos idóneos para su evaluación cabal. Desde una perspectiva centrada en el paciente, el criterio final de éxito o fracaso terapéutico debiera ser la satisfacción del paciente, pero éste es rara vez utilizado en la práctica **(22)**.

Nivel 2: Definición de Farmacorresistencia

Para definir resistencia a medicamentos, ILAE considera 3 elementos básicos: el número de fármacos utilizados sin éxito, la frecuencia de crisis, y la duración del seguimiento. Respecto del número de medicamentos, el consenso exige el fracaso de dos ensayos farmacológicos usados en monoterapia o en combinación, elegidos apropiadamente y con una buena tolerancia. Aunque pareciera ser un concepto arbitrario, responde a la evidencia disponible y busca alcanzar un objetivo específico: evitar el retraso en la búsqueda de alternativas de tratamiento.

En cuanto a la frecuencia de las crisis y la duración del seguimiento, los criterios requeridos para establecer farmacorresistencia utilizan los mismos parámetros temporales que definen libertad de crisis. En caso de farmacorresistencia, los episodios debieran recurrir antes de triplicar el mayor intervalo previo entre crisis, dentro de un período de seguimiento mínimo de 12 meses.

Dado lo anterior, el Nivel 2 considera tres posibles categorías en relación con la epilepsia y su respuesta a medicamentos:

- *Epilepsia respondedora a fármacos:* aquella en que el primer o segundo medicamento consigue remisión de los episodios, de acuerdo con la definición de libertad de crisis descrita en el Nivel 1 (Categoría 1).
- *Epilepsia farmacorresistente:* aquella en que dos ensayos terapéuticos adecuados son ineficaces para alcanzar libertad de crisis (Categoría 1), cumpliendo con la definición de fracaso terapéutico descrita en el Nivel 1 (Categoría 2).
- *Respuesta Indefinida:* aquella que no cumple criterios para epilepsia respondedora a fármacos o epilepsia farmacorresistente. Para definir respuesta o farmacorresistencia, se requieren ensayos informativos, determinados por un uso apropiado y adecuado del medicamento; de ese modo, es posible detectar la presencia de falsos "fracasos" antes de asumir refractariedad. En caso de no cumplirse dichas condiciones, la respuesta es indefinida.

III. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE REFRACTARIEDAD

Durante las últimas décadas, se han dedicado enormes esfuerzos para mejorar nuestra comprensión de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la refractariedad de una epilepsia. El fin último detrás de esta labor es el desarrollo de nuevas y mejores opciones terapéuticas; sin embargo, ninguna de las hipótesis postuladas hasta el momento ha conseguido entregar una explicación definitiva **(23)**.

Aparentemente, la dificultad radica en que las epilepsias refractarias dependen de engranajes multifactoriales, con una alta variabilidad inter e intraindividual. Se han descrito factores de riesgo ambientales y genéticos; éstos interactúan mediante diversos mecanismos, y pueden relacionarse con el paciente (edad, género), con la enfermedad (etiología de la epilepsia, comorbilidades) o con los fármacos utilizados (sitio de acción) **(1, 23)**.

En este apartado, describiremos brevemente algunas de las propuestas más reconocidas. Valga mencionar que las dos últimas (hipótesis del blanco o *target*, e hipótesis de los transportadores) son las de mayor aceptación en la actualidad.

a) Hipótesis farmacocinética: propone como causa una sobreexpresión de aquellas proteínas que reducen la disponibilidad del fármaco (en cierto modo, guarda alguna similitud con la *hipótesis de transportadores*). Entre las principales proteínas candidatas, se mencionan los transportadores de "eflujo" o salida del fármaco, y las enzimas encargadas de su metabolización. Como consecuencia, la cantidad de fármaco capaz de alcanzar el foco epileptógeno sería menor **(24)**. La principal *contra* de esta hipótesis es la farmacorresistencia observada en pacientes con concentraciones altas de fármacos, incluso demostradas en líquido cefalorraquídeo. Además, obtener una dosis efectiva es un proceso dependiente de múltiples variables (y no sólo de la farmacocinética) **(23)**.

b) Hipótesis de redes neuronales: sugiere un rol preponderante de la degeneración y remodelación de redes neuronales, inducida por crisis recurrentes. Los cambios en la arquitectura cerebral llevarían a una supresión de los sistemas intrínsecos de control de crisis, además de restringir el acceso de los fármacos a sus respectivos blancos neuronales **(25)**. Como *contra,* debe señalarse que la disrrupción de redes no siempre asocia refractariedad. Presumiblemente, esto se debe a ciertas diferencias biológicas entre los pacientes refractarios, las que deben ser caracterizadas en estudios futuros **(23)**.

c) Hipótesis de severidad intrínseca: postula que ciertos factores neurobiológicos ejercerían una influencia directa en la severidad de la epilepsia y en su farmacorresistencia **(26)**. En *contra* de este modelo emergen aquellas epilepsias resistentes de patrón evolutivo o fluctuante, muy probablemente modificadas por elementos adicionales. Por otra parte, la evidencia actual no ha conseguido establecer un vínculo robusto entre severidad de epilepsia y resistencia farmacológica **(1, 23)**.

d) Hipótesis de variantes genéticas: plantea la existencia de variaciones en aquellos genes asociados con la farmacocinética y farmacodinámica del tratamiento antiepiléptico. Incluye a genes codificantes de enzimas metabolizadoras, canales iónicos, y receptores blanco. Esta hipótesis cuenta con cierta evidencia, en particular aquella referente a polimorfismos de CYP450 (CYP2C9) y su relación con un mayor requerimiento de fenitoína **(27)**. Como *contra,* existen polimorfismos genéticos ampliamente estudiados en proteínas del canal de sodio (SCN1A y SCN2A), y su relación con refractariedad suele ser inconsistente **(28)**. Hasta la fecha, no han surgido otros genes candidatos que sustenten esta propuesta, y la multifactorialidad implicada en farmacorresistencia ha reducido el impacto de los marcadores individuales.

e) Hipótesis del blanco o target: una de las más aceptadas, alusiva a la presencia de anomalías en las propiedades de los blancos farmacológicos. Determinados cambios en los canales iónicos y los receptores de membrana (sobre todo, el receptor GABA-A) provocarían una menor sensibilidad a fármacos, con la consecuente refractariedad **(29)**. Como *contra,* este mecanismo sólo ha sido reportado en pacientes tratados con carbamazepina, en quienes la modificación del canal de sodio podría evitar el bloqueo farmacológico. Dicha alteración, estudiada mediante evidencia histopatológica, no ha sido replicada en otros modelos **(30)**. Por lo demás, la mayoría de los casos farmacorresistentes utilizan diferentes blancos terapéuticos dentro de su evolución, persistiendo la

refractariedad en un porcentaje mayoritario.

f) Hipótesis de los transportadores: fundamentada en una sobreexpresión de transportadores de salida de los fármacos en la barrera hematoencefálica. Este escenario conduciría a una menor captación encefálica del o los medicamentos, derivando en farmacorresistencia. En comparación con otras propuestas, esta hipótesis cuenta con una mayor evidencia, basada en el estudio *in vitro* de proteínas transportadoras **(31)**. La sobreexpresión de éstas ha mostrado relación con una menor concentración de fármacos, medidos en neuroimagen funcional (tomografía por emisión de positrones o PET-Scan). Entre las moléculas estudiadas, podemos mencionar la glucoproteína-P (P-gp), la familia de proteínas de resistencia multidrogas (MRP) y la proteína de resistencia a cáncer de mama (BCRP), todas ellas transportadoras de eflujo **(31, 32)**. Si bien representa la teoría más aceptada, su relevancia clínica como mecanismo **único** es, al menos, discutible.

A pesar de la existencia de múltiples hipótesis y el desarrollo de nuevos fármacos, su impacto no ha sido el esperado, pues la farmacorresistencia mantiene porcentajes similares a los observados hace tres décadas. La mayoría de los mecanismos propuestos son inconsistentes, y requieren de una mejor evidencia, con muestras poblacionales acorde y estudios *in vivo*. La hipótesis del blanco y la hipótesis de los transportadores son las de mayor sustento científico, pero su relevancia clínica se halla limitada por la naturaleza multifactorial imperante en epilepsia refractaria. La labor pendiente es integrar estas teorías dentro de un sistema complejo, para comprender de mejor forma las redes de refractariedad y así desarrollar terapias noveles más efectivas **(23)**.

IV. CONSIDERACIONES EN LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Predictores de refractariedad

Las condiciones que determinan una evolución refractaria en el paciente con epilepsia son variadas. No obstante, algunos elementos clínicos han sido postulados como predictores de refractariedad, consiguiendo demostrar una buena correlación con farmacorresistencia en varios de ellos **(26)**. La importancia de estos predictores radica en su rol como "marcadores", esenciales en la detección precoz de pacientes con potencial refractario. Un reconocimiento temprano podría orientar el abordaje farmacológico dirigido, evitando las dificultades propias de aquellos cuadros con períodos alternantes de remisión y recaída **(23, 26)**.

Hasta la fecha, se han reconocido tres predictores principales. El primero es la *respuesta inicial a fármacos*, pues una mala respuesta desde el comienzo se asocia con mayor refractariedad ("epilepsia que se comporta mal al inicio, suele comportarse mal siempre"). Un segundo factor es la *etiología*: las epilepsias anteriormente conocidas como "sintomáticas" (en particular, aquellas de causa estructural) cuentan con un mayor índice de refractariedad en comparación con las epilepsias "idiopáticas" (genéticas, no-encefalopáticas). El último predictor es la *frecuencia de crisis*, siendo más probable la refractariedad en pacientes con alta incidencia de episodios previos al tratamiento. Por otro lado, factores que se presumían relevantes (como los hallazgos electroencefalográficos o el tipo de crisis) no han conseguido demostrar una asociación consistente **(23)**. Cabe decir que la utilidad predictiva de los elementos mencionados no ha podido ser aplicada en la totalidad de los casos, y que ningún predictor por sí solo explica los mecanismos subyacentes.

Patrones de temporalidad

Del mismo modo en que epilepsias con mala respuesta inicial suelen volverse refractarias, el paradigma clásico sugiere que aquellas con respuesta temprana acostumbran a tener un pronóstico favorable. Sin embargo, la evidencia actual ha comprobado la existencia de patrones temporales de mayor complejidad. Algunos pacientes exhiben remisiones y recaídas, otros presentan recurrencias tardías, otros tantos parten como refractarios y luego consiguen control de crisis. Al parecer, no existe una trayectoria tan invariable como se presumía con anterioridad **(1, 8, 9)**.

Del total de pacientes con epilepsia resistente que logran controlar los eventos, hasta un 70% puede recaer dentro de los 5 años siguientes **(33)**. Por otro lado, la evolución de ciertos pacientes adquiere un patrón intermitente, con períodos libres de crisis y períodos de recurrencia (modelo de remisión-recaída); las reincidencias no se explican por una reducción o suspensión de los fármacos usados. Este subgrupo representa cerca del 30% de pacientes farmacorresistentes **(34)**. El seguimiento más prolongado de los casos refractarios ha permitido caracterizar estos nuevos patrones de recaída, generando mayor incertidumbre respecto del éxito de tratamiento y el riesgo de recurrencia.

La remisión sostenida en epilepsia farmacorresistente parece depender de varios elementos, incluyendo el *grado de benignidad* de la epilepsia y el efecto de los fármacos utilizados (el margen de influencia de cada factor es aún desconocido). En 2017, Lamberink y cols. publicaron un acucioso análisis, buscando factores de recaída en pacientes cuya terapia farmacológica fue retirada. El estudio incluyó pacientes con epilepsias refractarias y farmacorrespondedoras, reuniendo un total de 1769 pacientes, con un seguimiento promedio de 5,3 años. La recurrencia fue observada en un 46%, encontrándose varios predictores de recaída: edad al momento del debut de crisis, duración de la epilepsia, número de crisis previo a remisión, período de tiempo sin crisis antes de retirar fármacos, historia de crisis febriles, ausencia de síndrome epiléptico autolimitado, retraso del desarrollo psicomotor, y actividad epileptiforme en electroencefalograma pre-retiro de medicación. En base a los datos obtenidos, Lamberink y su equipo desarrollaron un nomograma, herramienta que permite estimar el riesgo de recurrencia utilizando todas las variables señaladas **(10)**.

Pseudorresistencia y falsa refractariedad

Dentro de la evaluación del paciente con epilepsia refractaria, resulta indispensable descartar la opción de una falsa farmacorresistencia; es decir, aquella secundaria a un error en el proceso, y no a una falla verdadera del tratamiento. En tales casos, la persistencia de crisis responde a un uso inadecuado y/o inapropiado de los tratamientos, debido a posibles desaciertos en el diagnóstico inicial, la elección del fármaco, las dosis utilizadas, o en las conductas asumidas por el mismo paciente **(1) (Tabla 2)**. Es la denominada *pseudorresistencia*, condición que debe ser excluida antes de calificar una epilepsia como refractaria (sobre todo, porque puede no ser realmente una epilepsia).

La pseudorresistencia constituye un hallazgo relativamente común en diversas situaciones. El escenario más frecuente es el diagnóstico erróneo de epilepsia, existiendo una amplia gama de alternativas diagnósticas dependientes de la edad. En los lactantes, existe una gran variedad de diagnósticos diferenciales, y la relación con gatillos específicos puede ser clave para reconocer otras entidades (ej: apneas emotivas precipitadas por llanto, autogratificación facilitada por sillitas, etc.) **(35)**. A partir de la edad escolar, el abanico de posibilidades se modifica: adquieren preponderancia los síncopes vasovagales, trastornos del ritmo cardíaco, trastornos metabólicos y otros trastornos episódicos (migraña, vértigo paroxístico) **(36)**. Además, los movimientos anormales pueden ser difíciles de distinguir de crisis epilépticas,

sobre todo en cuadros autoinmunes capaces de asociar ambas manifestaciones. Finalmente, en adolescentes y adultos debe sospecharse la presencia de crisis psicógenas no epilépticas, observadas hasta en 25% del total de adultos con aparente resistencia a fármacos **(23, 37)**.

Otra eventualidad es el uso subóptimo de fármacos, debido a equivocaciones en la elección del medicamento, el rango de dosis utilizado, o el perfil farmacocinético elegido. Habitualmente, este tipo de pseudorresistencia suele ser el producto de una combinación de factores (por eiemplo: diagnóstico erróneo de un **síndrome epiléptico,** que conduce a la elección de un f**ármaco inefectivo y/o deletéreo**, suscitándose una mala adherencia a terapia) **(38)**. Incluso en aquellos pacientes con un esquema farmacológico adecuado, pueden producirse problemas, determinados por la complejidad conductual del paciente con epilepsia. No es raro presenciar abandonos de terapia, adherencia errática al tratamiento, o estilos de vida poco saludables (uso de alcohol y drogas, estrés tóxico, privación crónica de sueño, entre otros) **(39)**.
La **Tabla 3** resume aspectos de la anamnesis que permiten definir si un medicamento fue utilizado de manera *apropiada* y *adecuada* (es decir, si el ensayo fue informativo). Esto es útil para optimizar el manejo en pacientes pseudorresistentes debido a tratamiento insuficiente **(1)**.

Comorbilidades y condiciones asociadas

Un último aspecto, frecuentemente subestimado en la valoración de epilepsia farmacorresistente, es la presencia de comorbilidades y entidades asociadas. La última clasificación de las epilepsias de ILAE (2017) incluye a las comorbilidades en un eje diagnóstico adicional, ausente en versiones pasadas. Este gesto resalta su importancia como modificadores de enfermedad, cuya detección e intervención precoz puede repercutir de manera favorable en la calidad de vida del paciente **(16)**.
A grandes rasgos, es posible congregarlas en dos grupos:

Comorbilidades como tal. La etiología que origina el cuadro epiléptico (estructural, inmune, metabólica, infecciosa o genética) da pie para otras manifestaciones, cuya presentación clínica depende directamente de la causa. Algunos ejemplos: hemiparesia secundaria a lesión estructural, hipoacusia posmeningitis, movimientos anormales en encefalitis autoinmune **(40)**.

Condiciones asociadas. Incluyen condiciones vinculadas con la epilepsia en sí misma, relacionadas con el diagnóstico, o secundarias al tratamiento. En varias de ellas, se presume un origen nosológico común, aunque no exista una causa demostrable. Por otro lado, puede ser difícil ponderar la influencia de otros factores (carga genética, frecuencia de crisis, prevalencia de actividad epileptiforme, duelo diagnóstico y/o efectos adversos farmacológicos) **(41, 42)**. Algunos ejemplos: trastornos ansiosos y del ánimo, déficit atencional e hiperactividad, trastornos del aprendizaje, déficit intelectual o de funciones específicas (un arquetipo clásico es la anomia inducida por topiramato) **(4, 43)**. Incluso es posible encontrar condiciones relacionadas con un potencial de letalidad, como el síndrome de muerte súbita asociada a epilepsia (SUDEP) **(44).**

V. CONSIDERACIONES EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Toda revisión relacionada con epilepsia refractaria debiera traer a la memoria el emblemático estudio de Patrick Kwan y Martin Brodie **(2)**, cuya cohorte prospectiva de pacientes se mantiene en seguimiento de la mano de Brodie y sus colaboradores actuales. Uno de los últimos reportes, divulgado en 2018, reunió un total de 1098 pacientes diagnosticados entre 1982 y 2006, con un período de seguimiento de hasta 26 años **(3)**. Los resultados del estudio original publicado en 2000 -que reveló crisis refractarias a fármacos en un tercio de los pacientes- han persistido invariables en el tiempo: el 49,5% de los pacientes consigue libertad de crisis con el primer fármaco, mientras un 13,3% adicional lo logra con el segundo medicamento. En otras palabras, el uso de dos medicamentos, en mono o politerapia, es efectivo en un 62,8% de los casos. El uso de un tercer, cuarto o quinto medicamento aporta un beneficio marginal, pues el control de crisis es alcanzado en un 3,7%, un 1,0% y un 0,4%, respectivamente. En base a dichos hallazgos, se delineó la definición de refractariedad descrita al comienzo de la presente revisión **(7)**.

No obstante, es una realidad el hecho de que ciertos pacientes responden entre el cuarto y séptimo fármaco. A pesar de las definiciones, la refractariedad no es total tras el segundo fármaco, existiendo cierto margen para implementar ensayos farmacológicos adicionales. Una posible explicación para este fenómeno es el uso de asociaciones específicas, combinando fármacos con potencial sinérgico y diferentes sitios de acción **(1)**.

Estrategias de tratamiento: sinergia y combinación de mecanismos de acción

Aunque la evidencia disponible es limitada, la opción de un eventual *sinergismo farmacológico* debe ser explorada antes de asumir farmacorresistencia. La mayor evidencia actual procede de estudios controlados no-aleatorizados, efectuados en pacientes adultos con epilepsia. La única combinación capaz de alcanzar un claro sinergismo fue la asociación entre ácido valproico y lamotrigina, usada en crisis de inicio focal o generalizado (evidencia clase III). Otros esquemas con un perfil favorable, basado en reportes de casos o series pequeñas, incluyen el combo ácido valproico-etosuximida para crisis de ausencia (clase IV) y el tándem lamotrigina-topiramato para crisis de inicio generalizado o focal (clase IV) **(1)**.

Otra alternativa para optimizar el manejo farmacológico, fundamentada en la gran complejidad de receptores y transportadores incluidos en el espacio sináptico y en el extrasináptico, es la *combinación de diferentes blancos de acción farmacológica*. En modelos murinos, se ha observado que dos fármacos de igual mecanismo (por ejemplo, bloqueadores del canal de sodio) son menos efectivos que dos con distinto efecto. Además, la asociación de dos medicamentos similares puede potenciar los efectos adversos relacionados con el mecanismo de acción que comparten **(1)**.

La idea de recurrir a mecanismos combinados, si bien lógica, ha sido desafiada por la irrupción de los nuevos bloqueadores del sodio (lacosamida y eslicarbazepina), que podrían ser utilizados junto con los bloqueadores clásicos (carbamazepina, fenitoína, lamotrigina). Esta última afirmación no es absoluta, pues se ha detectado una mayor tasa de efectos secundarios (mareo, diplopía, ataxia) al combinar bloqueadores de sodio clásicos y noveles **(1, 4)**.

Tratamiento en condiciones específicas

Para añadirle complejidad al asunto, existen epilepsias y síndromes epilépticos en los que el uso de ciertos fármacos está contraindicado. La epilepsia mioclónica juvenil asoma como el paradigma más representativo de esta limitación: su diagnóstico excluye a los bloqueadores de sodio y a algunos GABAérgicos (gabapentina, pregabalina) del abanico terapéutico **(38)**. En tales casos, es preciso realizar estudios específicos de refractariedad, procurando evitar medicamentos potencialmente riesgosos. Al verse reducida la disponibilidad de alternativas farmacológicas, el desarrollo este tipo de estudios se convierte en una tarea necesaria y tremendamente relevante.

En 2017, Colleran y colaboradores condujeron un metaanálisis dirigido a las llamadas *epilepsias generalizadas genéticas* o *idiopáticas,* conjunto de síndromes que agrupa a la epilepsia ausencia infantil, la epilepsia ausencia juvenil y la epilepsia mioclónica juvenil **(45).**

Tras revisar un total de 364 artículos alusivos a epilepsia generalizada idiopática refractaria, se seleccionaron 9 estudios que cumplían con el diseño y la metodología requerida. Para valorar la eficacia de cada fármaco, se exigió como mínimo un 50% de reducción de crisis respecto del basal (debe destacarse que, en este tipo de epilepsia, es deseable la libertad absoluta de crisis). Varios fármacos, incluyendo levetiracetam, lamotrigina, topiramato y perampanel, fueron alternativas eficaces en casos refractarios. Sin embargo, esta afirmación es cuestionable debido a múltiples factores: el escaso tiempo de seguimiento (11 a 24 semanas), la falta de análisis desagregado por tipo de crisis, y la inconsistente respuesta a fármacos (todos ellos fueron eficaces en algunos casos, e ineficaces en otros).

Por su parte, Hu y colaboradores efectuaron un metaanálisis de similares características en pacientes con epilepsia focal resistente **(46)**. La evidencia fue analizada a través de 76 ensayos clínicos aleatorizados, alcanzando un total de 20.711 pacientes. Los medicamentos que exhibieron una mayor probabilidad de control de crisis en epilepsia focal refractaria fueron ácido valproico, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato, vigabatrina, y brivaracetam. Levetiracetam mostró una mejor tolerabilidad y una menor tasa de abandono por efectos adversos, siendo superior a lacosamida, eslicarbazepina, pregabalina y retigabina. Al correlacionar eficacia y tolerabilidad, los fármacos con un mejor perfil de respuesta fueron levetiracetam, ácido valproico, vigabatrina y brivaracetam. Dentro de las limitaciones, sólo fueron consideradas fórmulas de liberación controlada, excluyendo medicamentos con efectividad conocida en epilepsia focal (ej: carbamazepina) e incluyendo otros cuya seguridad es aún controversial.

Antiepilépticos de tercera generación y fármacos "huérfanos"

Durante las últimas dos décadas, hemos presenciado un crecimiento exponencial del arsenal farmacológico en epilepsia. Algunos medicamentos noveles han gozado de corta vida, siendo retirados del mercado tan pronto como habían ingresado. No obstante, existen varios antiepilépticos de tercera generación que han demostrado ser útiles en ciertas situaciones; cuando su eficacia se limita a una entidad en específico, reciben la denominación de "fármaco huérfano". Puede ser difícil familiarizarse con estos medicamentos, debido a lo infrecuente de su uso; pero deben tenerse en cuenta al revisitar el plan terapéutico en pacientes con epilepsia resistente **(47)**.

Entre los fármacos que cuentan con un mayor respaldo y evidencia, podemos mencionar los siguientes:

- *Lacosamida y eslicarbazepina.* Ambos actúan mediante el bloqueo de los canales de sodio, y lacosamida ejerce acción específica sobre los canales de inactivación lenta. Deben ser considerados en pacientes adultos con crisis de inicio focal, con o sin generalización.
- *Rufinamida*. Bloqueador del canal de sodio. Considerado un fármaco huérfano, está indicado como terapia agregada en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut (condición propia de la edad pediátrica).
- Stiripentol: Medicamento con efecto GABAérgico. Es también un medicamento huérfano, pues su indicación se circunscribe a pacientes con síndrome de Dravet que ya se encuentran bajo tratamiento asociado con ácido valproico y clobazam.
- *Ezogabina.* Posee un mecanismo innovador, potenciando de la apertura del canal de potasio (favorece hiperpolarización de membrana neuronal). Representa una opción en adultos con crisis refractarias de inicio focal, con o sin generalización.
- *Perampanel*. Al igual que ezogabina, cuenta con un blanco terapéutico previamente inexplorado: los receptores glutamatérgicos de tipo AMPA. Puede utilizarse como fármaco agregado en adultos con crisis de inicio focal, con o sin generalización; además, ha acumulado evidencia como posible alternativa en epilepsias generalizadas idiopáticas **(45, 47)**.

Estilos de vida y refractariedad

El enfrentamiento del paciente con epilepsia refractaria suele asentarse en una adecuada aproximación farmacológica, pero no depende exclusivamente de los medicamentos. Un factor de enorme influencia en la evolución del paciente es su estilo de vida: un funcionamiento poco saludable a menudo agrava las crisis, añadiendo dificultad al manejo **(1)**.

La explicación para este fenómeno radica en que ciertas conductas no-saludables ejercen un rol conocido como "gatillantes" de crisis. Entre los posibles precipitantes, podemos mencionar **(48)**:

- *Alteración de los ciclos fisiológicos*. Las modificaciones en los ritmos de sueño o alimentación se relacionan frecuentemente con crisis, en especial la privación o interrupción de sueño (tanto aguda como crónica). El ayuno prolongado también puede promover la ocurrencia de episodios.
- *Uso y abuso de sustancias.* El uso de sustancias, incluyendo alcohol, tabaco y drogas recreativas, ha sido postulado en repetidas ocasiones como un eventual precipitante de crisis epilépticas. La evidencia actual apunta directamente al consumo de alcohol como factor de riesgo de crisis, mientras que la certeza acerca del rol del tabaco es menor **(49, 50)**.
- *Estrés.* La presencia de estrés significativo, capaz de afectar el normal funcionamiento del individuo, es un elemento de fuerte asociación con crisis. Esta correlación es posible en cualquiera de sus formas (físico, psicológico o emocional).

Por el contrario, la adquisición de un estilo de vida saludable puede eliminar aquellos hábitos poco deseables, reduciendo el riesgo asociado a tales conductas **(51)**. Las estrategias de manejo se basan en la protección del tiempo destinado para alimentarse y dormir, además de la implementación de redes de apoyo que permitan reducir los niveles de estrés. La actividad física regular está altamente recomendada, dado que el ejercicio físico cuenta con múltiples beneficios en epilepsia: disminuye el estrés, mejora el estado de ánimo, ayuda en la regulación del ciclo sueño-vigilia, y desalienta el uso de sustancias como práctica habitual **(52)**.

VI. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO EN EPILEPSIA REFRACTARIA

Cirugía de la epilepsia

La cirugía de la epilepsia representa la principal alternativa al tratamiento farmacológico, y debe ser planteada en todo paciente con epilepsia resistente a terapia. Cumple un rol trascendental en aquellos casos con crisis originadas a partir de una lesión resecable, pudiendo planificarse un procedimiento quirúrgico con intención curativa. La epilepsia secundaria a esclerosis hipocampal cuenta con la mayor evidencia quirúrgica (clase I), alcanzando libertad de crisis hasta en un 70% (al prolongar el seguimiento por más de 5 años, esta proporción baja al 40%). Otras causas de epilepsia estructural, incluyendo tumores de bajo grado, displasias corticales o malformaciones vasculares, exhiben un nivel de evidencia menor (clase III). El pronóstico es menos favorable en pacientes con resonancia magnética negativa, pero esta realidad ha ido cambiando con la implementación de neuroimágenes funcionales (PET interictal, SPECT ictal) y monitoreo electroencefalográfico invasivo **(1, 22)**.

En aquellos casos en que no es posible realizar una cirugía curativa, debe tantearse la opción de cirugía con intención paliativa. La callosotomía total asoma como la principal indicación de cirugía paliativa, sobre todo en niños con discapacidad cognitiva y epilepsia generalizada severa (el beneficio parece ser menor en adultos). Es un procedimiento particularmente

efectivo para el control de crisis atónicas, evitando la ocurrencia de caídas y lesiones (evidencia clase III). La hemisferotomía funcional, por su parte, es la cirugía de elección para alteraciones estructurales extensas, limitadas a un hemisferio (clase IV). Consiste en una remoción parcial del hemisferio epileptógeno, asociada a desconexión de los tejidos no resecados (vía callosotomía total) **(1, 22)**.

Un último acápite del tratamiento quirúrgico lo constituye el estimulador de nervio vago (*vagal nerve stimulator,* VNS). Su indicación es limitada, recomendándose como terapia adjunta para adultos y mayores de 12 años con epilepsia focal refractaria (por lo general, la actividad epiléptica suele ser multifocal). En dicho grupo de pacientes, el VNS cuenta con evidencia Clase I, pero el *outcome* esperado es más bien modesto: el estudio original mostró una reducción en la frecuencia de crisis, pero en muchos casos ésta fue inferior al 50%. De hecho, la libertad de crisis es un hallazgo casi excepcional en los pacientes con VNS. Puede tardar hasta 12 meses en alcanzar su máximo efecto, por lo que su uso suele permanecer circunscrito a pacientes con un déficit funcional importante **(1, 22)**.

En la actualidad, existen otros dispositivos en pleno proceso, y el uso de estimulación encefálica profunda (*Deep brain stimulation,* DBS) mediante estimulador talámico fue aprobado por la FDA para el tratamiento de epilepsia refractaria **(1, 22)**. Durante la próxima década, debiéramos asistir al lanzamiento de versiones mejoradas de este tipo de estimulación; además, podríamos tener mayor evidencia acerca de la utilidad de estimuladores encefálicos directos, que se encuentran en fases preliminares de desarrollo.

Tratamientos dietarios

Existen múltiples protocolos dietarios con un probable beneficio en el tratamiento de la epilepsia, incluyendo los casos resistentes a fármacos. La dieta cetogénica es la terapia alimentaria más estudiada, y la que exhibe una mejor evidencia (Clase II). Consiste en una dieta de alto contenido graso, con una menor proporción de proteínas y carbohidratos (4 a 1 en la dieta clásica). Entre sus efectos, promueve la reducción del estrés oxidativo mitocondrial, consiguiendo una reducción de crisis mayor al 50% en la mitad de los casos **(1, 53)**.

Si la dieta es seguida adecuadamente, un período de 3 meses desde el inicio debiera ser suficiente para definir el éxito o fracaso terapéutico. El mayor problema práctico de la dieta es su cumplimiento, ya que la alta proporción de grasas dificulta la tolerancia y genera efectos secundarios como constipación, anorexia o dislipidemia. Los niños suelen tolerar de mejor forma el sabor de la dieta, lo que explica su uso preferente en pediatría **(1, 22, 54)**.

La dieta modificada de Atkins aporta una menor proporción de grasas, mejorando su palatabilidad y tolerabilidad. Esto la convierte en una potencial alternativa en adultos, que suelen tener mala tolerancia a la dieta clásica; también puede considerarse ante la imposibilidad de una supervisión estricta. La dieta con triglicéridos de cadena media (MCT) y la dieta de bajo índice glicémico han sido utilizadas en epilepsia con buena respuesta, aunque menor a la observada con la dieta clásica o con la dieta modificada de Atkins **(1, 54, 55)**.

VII. CONCLUSIONES

A pesar de las dificultades inherentes al manejo del paciente con epilepsia refractaria, el tratamiento farmacológico continúa siendo una de las principales herramientas disponibles para uso clínico en la actualidad. Independiente de lo anterior, neurólogos y epileptólogos que se enfrentan a una epilepsia farmacorresistente deben permanecer alerta, pensando rápidamente en alternativas no-farmacológicas ante el fracaso de un primer y un segundo medicamento. De ser preciso, debe derivarse al paciente a un

centro de epilepsia para evaluación prequirúrgica, sobre todo considerando que la cirugía de la epilepsia ha demostrado capacidad curativa en cuadros de origen estructural.

La opción farmacológica se vuelve especialmente valiosa en aquellos casos que no cuentan con la posibilidad de resolución quirúrgica. La combinación de medicamentos con distintos mecanismos de acción, al igual que la asociación de fármacos con sinergismo conocido, permiten optimizar los esquemas de tratamiento y perseguir un resultado favorable para el paciente. Un estilo de vida saludable, que garantice una alimentación apropiada, actividad física constante y horas de sueño suficientes, es también fundamental para alcanzar una mejor calidad de vida y un mejor control de crisis.

Las perspectivas para el futuro son prometedoras: el creciente conocimiento de los mecanismos de epileptogénesis ha revelado la existencia de un sinnúmero de moléculas, emparentadas con el proceso epileptogénico desde su origen. El estudio racional de dichas moléculas, convertidas en posibles blancos terapéuticos, debiere entregar las herramientas necesarias para el desarrollo de fármacos con potencial antiepiléptico real. Por otra parte, la utilidad de las nuevas medicaciones disponibles en el mercado debe ser corroborada mediante evidencia sólida, que respalde su uso en determinados escenarios clínicos.

Más allá de las proyecciones y expectativas, es posible que buena parte de nuestros lineamientos de acción no se modifiquen sustancialmente. Las circunstancias específicas de cada caso (características de la epilepsia, comorbilidades asociadas. tratamientos utilizados) constituyen el fundamento principal para la toma de decisiones, y no existe un paciente idéntico a otro en ese sentido. Incluso en nuestra era de avances tecnológicos acelerados, una buena anamnesis y un buen examen físico pueden hacer la diferencia al momento de plantear un diagnóstico, o al preferir un medicamento por sobre otro. Con alta probabilidad, el elemento diferenciador para definir nuestras estrategias de manejo seguirá siendo el mismo: conocer la condición de cada uno de nuestros pacientes, tanto como nos sea posible.

ANEXOS

Tabla 1.
Categorización de *outcomes* (resultados) asociados al tratamiento de epilepsias. Las definiciones se encuentran descritas con detalle en el texto.
(Traducida de Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Epilepsia. 2010; 51(6): 1069–1077).

Dimensión de Outcome		***Categoría de outcome***
Control de crisis	***Ocurrencia de efectos adversos***	
1. Libertad de crisis	A. No	1A
	B. Sí	1B
	C. Indeterminado	1C
2. Falla de tratamiento	A. No	2ª
	B. Sí	2B
	C. Indeterminado	2C
3. Indeterminado	A. No	3ª
	B. Sí	3B
	C. Indeterminado	3C

Tabla 2.
Causas de pseudorresistencia a fármacos antiepilépticos.
(Adaptada de Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. N Engl J Med. 2011; 365: 919-26.).

Causa	***Escenarios clínicos***
Diagnóstico incorrecto	Síncope o arritmias, movimientos extrapiramidales, parasomnias, crisis psicógenas no epilépticas, entre otros
Fármaco(s) incorrectos	Inapropiado para el tipo de crisis (ej: bloqueadores de sodio en crisis mioclónicas, fenobarbital en crisis de ausencia), interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas
Dosis incorrecta	Dosis muy baja (vigilancia excesiva de niveles plasmáticos "terapéuticos"), imposibilidad de aumento debida a efectos adversos.0
Estilos de vida	Pobre adherencia a medicamento, abuso de alcohol y drogas

Tabla 3.
Algunos elementos de la anamnesis que pueden ser de utilidad para determinar si un ensayo terapéutico es informativo (apropiado y adecuado).
(Adaptada de Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Epilepsia. 2010; 51(6): 1069–1077.)

Relacionadas con la pertinencia de intervención
Naturaleza de la intervención (en caso de fármacos, tipo de medicamento escogido en relación con crisis)
Modo de aplicación (formulación, dosis, intervalos de administración, adherencia)
Relacionadas con la fuerza de intervención
Duración de la exposición
Ocurrencia de efectos adversos durante ensayo terapéutico
Presencia o ausencia de intentos por optimizar dosis
Relacionadas con la causa de discontinuación de tratamiento
Control de crisis insatisfactorio
Efectos adversos intolerables
Persistencia de libertad de crisis durante largo plazo
Situaciones psicosociales (ej: planificación del embarazo)
Situaciones administrativas (ej: falta de fármaco, pérdida de seguimiento)
Dificultades financieras
Decisión del padre o cuidador
Otras razones

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med.* 2011; 365: 919-26.
2. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000 Feb 3; 342(5): 314-9.
3. Chen Z, Brodie MJ, Liew D, Kwan P. Treatment Outcomes in Patients with Newly Diagnosed Epilepsy Treated with Established and New Antiepileptic Drugs: A 30-Year Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol.* 2018; 75(3): 279-286.
4. Hawkins KL, Gidal BE. When adverse effects are seen as desirable: Abuse potential of the newer generation antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav.* 2017; 77: 62–72.
5. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73–79.
6. Arzimanoglou A, Ryvlin P. Towards a clinically meaningful definition of drug-resistance. In Kahane P, Berg A, Lçscher W, et al. (Eds.). *Progress in Epileptic Disorders: Drug-resistant epilepsies*. John Libbey Eurotext, Montrouge, France, pp. 1–6.
7. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010; 51(6): 1069–1077,
8. Schiller Y. Seizure relapse and development of drug resistance following longterm

seizure remission. *Arch Neurol.* 2009; 66: 1233-1239.
9. Berg AT, Levy SR, Testa FM, D'Souza R. Remission of epilepsy after two drug failures in children: a prospective study. *Ann Neurol.* 2009; 65: 510-9.
10. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16(7): 523-531.
11. Engel Jr J, McDermott MP, Wiebe S, et al. Early Surgical Therapy for Drug-Resistant Temporal Lobe Epilepsy A Randomized Trial. *JAMA.* 2012; 307(9): 922-930.
12. Schuele SU. Evaluation of Seizure Etiology from Routine Testing to Genetic Evaluation. *Continuum (Minneap Minn).* 2019; 25(2): 322-342.
13. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, et al. A validation of the new definition of drug-resistant epilepsy by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(6): 829-34.
14. World Health Organization. International Drug Monitoring: The Role of National Centers. *Techn Rep Series WHO*. 1972, Geneva, p. 498.
15. Perucca E, Dulac O, Shorvon S, Tomson T. Harnessing the clinical potential of antiepileptic drug therapy: dosage optimization. *CNS Drugs.* 2001; 15: 609–621.
16. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia.* 2014; 55(4): 475–482.
17. Engel Jr J. Approaches to refractory epilepsy. *Ann Indian Acad Neurol.* 2014; 17(Suppl 1): S12–S17.
18. Jacoby A, Gamble C, Doughty J, Marson A, Chadwick D; Medical Research Council MESS Study Group. Quality of life outcomes of immediate or delayed treatment of early epilepsy and single seizures. *Neurology* 2007; 68: 1188–1196.
19. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014; 37: 59–70.
20. Puka K, Smith ML. Where are they now? Psychosocial, educational, and vocational outcomes after epilepsy surgery in childhood. *Epilepsia.* 2016; 57(4): 574–581.
21. Mohan, M, Keller, S. Nicolson A, et al. The long-term outcomes of epilepsy surgery. *PloS One.* 2018; 13(5), e0196274. doi: 10.1371/journal.pone.0196274
22. Ridsdale L, Wojewodka G, Robinson E, et al. Characteristics associated with quality of life among people with drug-resistant epilepsy. *J Neurol.* 2017; 264(6): 1174-1184.
23. Tang F, Hartz AMS, Bauer B. Drug-Resistant epilepsy: Multiple Hypotheses, Few Answers. *Front. Neurol.* 2017; 8: 301. doi: 10.3389/fneur.2017.00301
24. Lazarowski A, Czornyj L, Lubienieki F, et al. ABC transporters during epilepsy and mechanisms underlying multidrug resistance in refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2007; 48(Suppl 5):140–149.
25. Fang M, Xi ZQ, Wu Y, Wang XF. A new hypothesis of drug refractory epilepsy: neural network hypothesis. *Med Hypotheses* 2011; 76: 871–876.
26. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, et al. Predictors of pharmacoresistant epilepsy. *Epilepsy Res.* 2007; 75: 192–196.
27. Tate SK, Depondt C, Sisodiya SM, et al. Genetic predictors of the maximum dose patients receive during clinical use of the anti-epileptic drugs carbamazepine and phenytoin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 5507–5512.
28. Lakhan R, Kumari R, Misra UK, et al. Differential role of sodium channels SCN1A and SCN2A gene polymorphisms with epilepsy and multiple drug resistance in the North Indian population. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68: 214–220.
29. Loup F, Wieser HG, Yonekawa Y, et al. Selective alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy.

J Neurosci. 2000; 20: 5401–5419.
30. Remy S, Gabriel S, Urban BW, Dietrich D, Lehmann TN, Elger CE, et al. A novel mechanism underlying drug resistance in chronic epilepsy. *Ann Neurol.* 2003; 53: 469–79. doi: 10.1002/ana.10473
31. Dombrowski SM, Desai SY, Marroni M, Cucullo L, Goodrich K, Bingaman W, et al. Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2001: 42: 1501–1506.
32. Mao Q, Unadkat JD. Role of the breast cancer resistance protein (BCRP/ABCG2) in drug transport: an update. *AAPS J.* 2015; 17: 65–82.
33. Callaghan BC, Anand K, Hesdorffer D, et al. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol.* 2007; 62: 382–389.
34. Neligan A, Bell GS, Sander JW, Shorvon SD. How refractory is refractory epilepsy? Patterns of relapse and remission in people with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2011; 96: 225–30.
35. Cross JH. Differential diagnosis of epileptic seizures in infancy including the neonatal period. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013; 18(4): 192-195.
36. Bonnet C, Roubertie A, Doummar D, et al. Developmental and Benign Movement Disorders in Childhood. *Mov Disord*. 2010; 25(10): 1317-34.
37. Chitre M. Pitfalls in the diagnosis and misdiagnosis of epilepsy.
38. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs- Best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008; 49: 1239-1276.
39. Faught E, Duh MS, Weiner JR, et al. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality: findings from the RANSOM Study. *Neurology* 2008; 71: 1572-1578.
40. Hwang S, Ettinger A, So EL. Epilepsy comorbidities. *Continuum (Minneap Minn).* 2010; 16(3 Epilepsy): 86-104.
41. Johnson MR, Shorvon SD. Heredity in epilepsy: Neurodevelopment, comorbidity, and the neurological trait. *Epilepsy Behav.* 2011; 22: 421–427.
42. Mula M. Epilepsy and Psychiatric Comorbidities: Drug Selection. *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19: 44. doi: 10.1007/s11940-017-0483-0
43. Berg AT, Altalib HH, Devinsky O. Psychiatric and behavioral comorbidities in epilepsy: A critical reappraisal. *Epilepsia.* 2017; 58(7): 1123-1130.
44. Shankar R, Donner EJ, McLean B, et al. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017; 19 (1): 1-9.
45. Colleran
46. Hu
47. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, et al. Practice guideline update summary- Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment-resistant epilepsy. *Neurology* 2018; 0: 1-9. doi:10.1212/WNL.0000000000005756
48. Nakken KO, Solaas MH, Kjeldsen MJ, et al. Which seizure-precipitating factors do patients with epilepsy most frequently report? *Epilepsy Behav.* 2005; 6(1): 85-89.
49. Hamerle M, Ghaeni L, Kowski A, et al. Alcohol Use and Alcohol-Related Seizures in Patients With Epilepsy. *Front Neurol.* 2018; 9: 401. doi: 10.3389/fneur.2018.00401ur.2018.00401
50. Rong L, Frontera Jr AT, Benbadis SR. Tobacco smoking, epilepsy, and seizures. *Epilepsy Behav.* 2014; 31: 210-218.
51. McAuley JW, McFadden LS, Elliott JO, Shneker BF. An evaluation of self-management behaviors and medication adherence in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 13(4): 637-641.
52. Capovilla G, Kaufman KR, Perucca E. Epilepsy, seizures, physical exercise, and sports: A report from the ILAE Task Force

on Sports and Epilepsy. *Epilepsia*. 2016; 57(1): 6–12.
53. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016. doi: 10.1002/14651858.CD001903.pub3
54. Moya Vilches J. Dieta Cetogénica en Epilepsia. *Rev Chil Epilepsia.* 2016; 16(1): 25-34.
55. Rezaei S, Abdurahman AA, Saghazadeh A, et al. Short-term and long-term efficacy of classical ketogenic diet and modified Atkins diet in children and adolescents with epilepsy: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Neurosci.* 2019; 22(5): 317-334.

Actualizaciones

Encefalopatías Epilépticas: Revisión Actualizada.

A. Calvo[1], R. Terrazas Terrazas[2], C. Mercado[3], R. Caballero[1], A. Gallo[1], R. Caraballo[1], A. Pérsico[1].

ABSTRACT

Epileptic encephalopathies represent a group of severe epileptic disorders that appear in paediatric patients. They are characterized by generalized and/or focal seizures, refractoriness to antiepileptic drugs, and association with severe electroencephalographic abnormalities and neurological decline. The ictal and interictal epileptic discharges are age-dependent and represent the main contributor to cognitive deterioration in this particular group of epileptic syndromes. Despite choosing the most appropriate antiepileptic drugs for the seizure type and syndrome, the results are often disappointing, and pharmacologic and/or non-pharmacologic therapy becomes unavoidable; in those cases, consideration should be given to the quality of life of the child and carers. In this paper, we will present the clinical and electroencephalographic characteristics, evolution and management of age-related epileptic encephalopathies recognized by the International League Against Epilepsy, as follows: early infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome), early myoclonic encephalopathy, epilepsy of infancy with migrating focal seizures, West syndrome, Dravet syndrome, Lennox-Gastaut syndrome, epileptic encephalopathy with continuous spike-and-wave during sleep, Landau-Kleffner syndrome, and Myoclonic status epilepticus in non-progressive encephalopathy. Their clinical features, prognosis, aetiologies, and treatment are presented and updated.

Keywords: *Electroclinical seizures, epileptic encephalopathy, refractory epilepsy, epilepsy.*

RESUMEN

Las encefalopatías epilépticas representan síndromes epilépticos severos que comienzan en edad pediátrica. Se caracterizan por crisis epilépticas focales y/o generalizadas, refractarias al tratamiento farmacológico, asociando marcadas alteraciones electroencefalográficas y deterioro neurológico. Los patrones ictal e interictal son edad-dependientes, y son los principales responsables del compromiso neuropsicológico.

A pesar del uso de antiepilépticos adecuados en relación al tipo de crisis y síndrome, los resultados son con frecuencia pobres, por lo que tratamientos farmacológicos y no farmacológicos deben ser implementados para mejorar la calidad de vida de los niños y sus familias.

En este manuscrito, presentamos las características clínicas y electroencefalográficas, evolución y manejo terapéutico de aquellas encefalopatías epilépticas reconocidas por la ILAE: síndrome de Ohtahara, encefalopatía mioclónica temprana, epilepsia con crisis focales migratorias, síndrome de West, síndrome de

1. Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina.
2. Servicio de Neuropediatría, Hospital Universitario Japonés, Santa Cruz, Bolivia.
3. Servicio de Neurología. Hospital Universitario Japonés, Santa Cruz, Bolivia.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.
Autor correspondencia: Roberto H Caraballo. Combate de los Pozos 1881, CP 1245. Buenos Aires, Argentina.
e-mail: robertohcaraballo@gmail.com

Recibido: 16-04-2019 Aceptado: 30-04-2019

Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño, síndrome de Landau-Kleffner, y estado de mal mioclónico en encefalopatías no progresivas. Se presentan y se realiza una actualización de las características clínicas, EEG, pronóstico, etiologías y tratamiento.

Palabras clave: Crisis electroclínicas, encefalopatías epilépticas, epilepsia refractaria, epilepsia.

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías epilépticas son un grupo particular de síndromes epilépticos, en los que la actividad cerebral eléctrica anormal excesiva y difusa y/o la repetición de crisis epilépticas prolongadas interfieren en la cognición y otras funciones cerebrales, por lo que serían responsables de la regresión. Este deterioro mental puede permanecer fijo, como resultado de cambios en los circuitos cerebrales y la estabilización de contactos sinápticos anormales. Estos casos deberían considerarse verdaderas encefalopatías epilépticas. Las encefalopatías epilépticas pueden ser idiopáticas o genéticas, criptogénicas o desconocidas, estructurales, metabólicas, infecciosas o inmunomediadas. Más aún, muchos pacientes con estos síndromes son portadores de condiciones neurológicas que además presentan signos y síntomas no relacionados con la epilepsia; es decir, estos pacientes sufren enfermedades neurológicas asociadas con una encefalopatía epiléptica de base.

Se reconocen las siguientes encefalopatías epilépticas, que serán desarrolladas a continuación:

- Encefalopatía epiléptica infantil temprana (Síndrome de Ohtahara)
- Encefalopatía mioclónica temprana
- Síndrome de West
- Síndrome de Dravet
- Status mioclónico en encefalopatías no progresivas
- Síndrome de Lennox- Gastaut
- Síndrome de Landau-Kleffner
- Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño lento

Hemos considerado que la epilepsia con crisis mioclónicas y atónicas, bien conocida por la comunidad epileptológica pediátrica, puede presentar un comportamiento encefalopático; sin embargo, no ha sido incluida en este trabajo, debido a que hemos analizado las formas clásicas de encefalopatías epilépticas. Por otra parte, la epilepsia con crisis epilépticas focales migratorias del lactante -no incluida en el grupo de las encefalopatías epilépticas de ILAE- presenta un patrón clínico-electroencefalográfico particular, y en ocasiones difícil de reconocer; consideramos que cumple con los criterios compatibles con encefalopatía epiléptica, razón por la cual es analizada en este trabajo.

ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA INFANTIL TEMPRANA CON PAROXISMO-SUPRESIÓN (SÍNDROME DE OHTAHARA)

Nosología

La encefalopatía epiléptica infantil temprana con paroxismo-supresión (EEIT), también conocida como síndrome de Ohtahara, tiene muchas características en común con la encefalopatía mioclónica temprana (EMT), y surgen dudas sobre si considerar estas dos entidades como condiciones diferentes, o como dos aspectos distintos de un proceso básico único **(1) (Tabla 1).** También se ha postulado que los pacientes con EEIT presentan formas tempranas del síndrome de West. Los casos familiares son raros, y las etiologías más frecuentes son lesiones cerebrales prenatales o malformaciones. Existen pocos reportes de trastornos metabólicos causantes de este síndrome (mitocondriales, hiperglicinemia no cetósica). En los últimos años se describieron defectos genéticos asociados: ARX, STXBP1/MUNC18-1, KCNQ2 **(2).**

Tabla 1. Diferencias clínicas y electroencefalográficas entre EEIT y EMT

	EEIT	EMT
Características clínicas	Espasmos tónicos, crisis focales, rara vez mioclonías masivas y erráticas	Mioclonías erráticas y masivas, crisis focales, y en etapas tardías espasmos epilépticos
EEG	Paroxismos-supresión vigilia y sueño, paroxismos prolongados y períodos de supresión cortos. Pueden ser asimétricos	Paroxismos-supresión a predominio en sueño o solo en sueño. Paroxismos de duración más cortos y período de supresión más largo

Manifestaciones clínicas

Las crisis aparecen en los tres primeros meses de vida, sobre todo en el primero. El tipo de crisis más frecuente son espasmos tónicos breves (5-10 segundos), con agrupamiento o no, que ocurren durante la vigilia y el sueño. En realidad, por definición se trata de *crisis tónicas* breves, más que de espasmos epilépticos. En algunos pacientes se observan crisis clónicas focales, pero las crisis mioclónicas son raras. Más tarde, aparecen espasmos infantiles más típicos y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG). El hallazgo de retraso psicomotor severo es la regla.

Características del EEG

EEG interictal: el patrón de paroxismo-supresión aparece tanto en vigilia como durante el sueño, con regular periodicidad. Los paroxismos duran de 2 a 6 segundos y se caracterizan por ondas lentas de elevado voltaje (150-350 mV) con espigas intercaladas, seguidas de una fase de supresión que dura entre 3 a 5 segundos. La duración entre el inicio de un período de paroxismo-supresión y el siguiente es de 5-10 segundos. Después de los 6 meses de edad, evoluciona habitualmente hacia una hipsarritmia o espigas multifocales **(3, 4).** En las etapas iniciales, el patrón de paroxismo-supresión se mantiene invariable en vigilia y sueño **(Figura 1).**

EEG ictal: los espasmos tónicos breves se asocian con una desincronización difusa; en ocasiones, se observa al inicio una onda lenta de elevado voltaje. También puede asociarse con una actividad difusa de ritmos rápidos.

Tratamiento

En general, las crisis son refractarias. Los resultados con hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y corticoides orales no han sido favorables. Pobres resultados se han obtenido con el ácido valproico (AVP) y Vitamina B6. El rol de los fármacos antiepilépticos nuevos aún es desconocido. Algunos casos han sido tratados con zonisamida (ZNS), con resultados variables. La cirugía ha sido útil en casos aislados de hemimegalencefalia y displasia cortical focal **(5).**

Pronóstico

Las crisis en la EEIT son refractarias a la medicación, y todos los pacientes tienen retraso mental y minusvalías severas. Sin embargo, la supervivencia parece ser más prolongada que en los pacientes con EMT, y existen reportes de pacientes que han mantenido su capacidad ambulatoria en un seguimiento de varios años **(4).** Se podría intentar la cirugía temprana en casos excepcionales con evidentes lesiones cerebrales focales.

ENCEFALOPATÍA MIOCLÓNICA TEMPRANA (EMT)

Nosología

La EMT es un ejemplo del concepto explicado

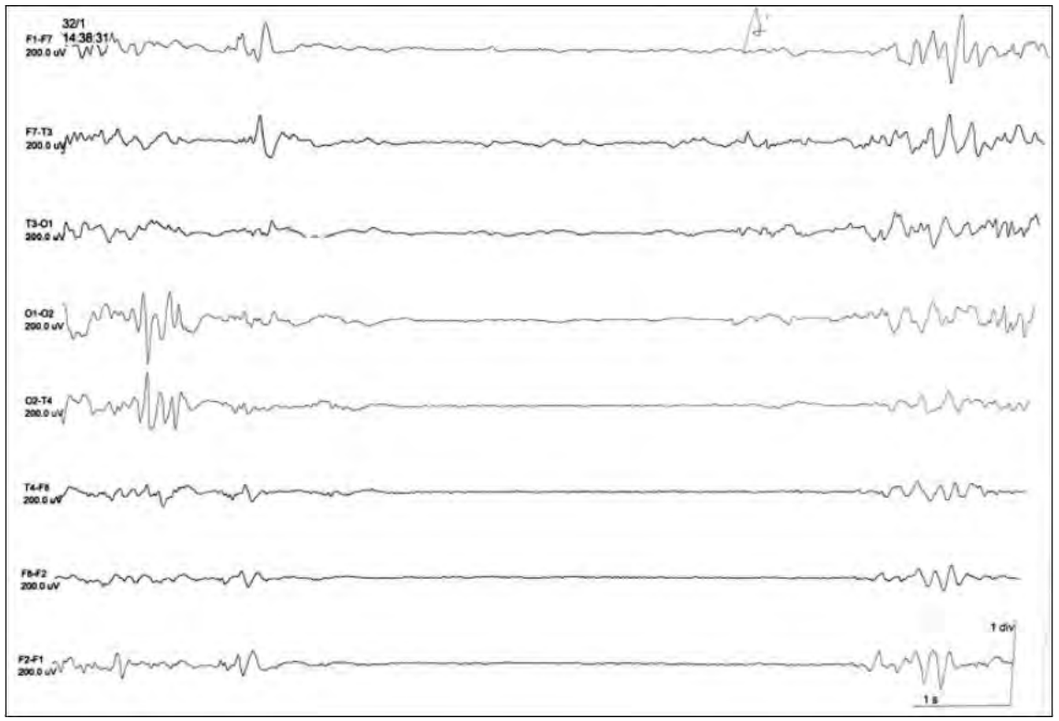

Figura 1. Paciente de 15 días de vida. Diagnóstico: encefalopatía hipóxico-isquémica. El EEG de sueño muestra patrón de paroxismo-supresión.

al inicio de la sección, pues en muchos casos los bebés son portadores de un error congénito del metabolismo (como hiperglicinemia no cetósica, acidemia D-glicérica, aciduria metilmalónica), y la progresión del deterioro neuropsíquico se debe a ambas condiciones: por un lado, la enfermedad metabólica y, por otro, la epilepsia superpuesta. Los casos de EMT asociados con lesiones cerebrales prenatales no evolutivas se pueden ubicar con mayor claridad como EE. Se observan con frecuencia casos familiares.

Manifestaciones clínicas

Las crisis comienzan en los tres primeros meses de vida, y los signos iniciales suelen ser mioclonías focales erráticas (más comúnmente distales que proximales). Otras crisis motoras focales son frecuentes, entre ellas crisis tónicas breves; los espasmos epilépticos son raros, y pueden aparecer más tarde en la evolución.

El estado neurológico de estos lactantes es siempre muy malo. Desde el comienzo se observa hipotonía acentuada en el tronco, pudiendo aparecer con el tiempo hipertonía en los miembros. En todos los casos se han registrado signos piramidales bilaterales **(6).**

Características del EEG

EEG interictal: se caracteriza por un patrón "paroxismo-supresión" en estado de vigilia y más frecuentemente durante el sueño. Se observan salvas de espigas, ondas agudas y ondas lentas que duran entre 1 y 5 segundos, alternando con períodos de depresión de voltaje de 3 a 10 segundos ("supresión"). El patrón de paroxismo-supresión puede desaparecer en vigilia. Después de varios meses, el paroxismo-supresión puede ser reemplazado por una hipsarritmia atípica (variante) o por espigas multifocales **(Figura 2).**

EEG ictal: aunque las mioclonías son generalmente focales, coinciden con los paroxismos

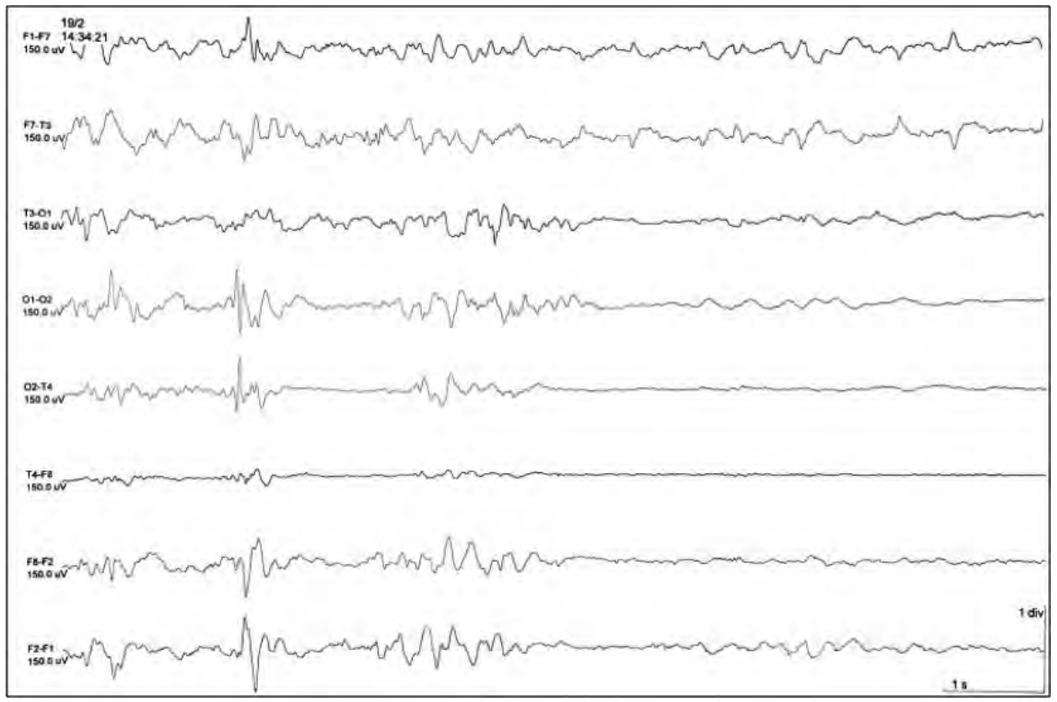

Figura 2. Paciente de 15 días de vida. El EEG de sueño muestra patrón de paroxismo-supresión.

difusos. Durante las crisis focales, el patrón de paroxismo-supresión habitualmente permanece invariable. En la **Tabla 1** mostramos las diferencias clínicas y electroencefalográficas de estas dos formas de encefalopatía epiléptica de comienzo en el período neonatal.

Tratamiento

La vitamina B6 (piridoxina) debe ser inicialmente considerada en el tratamiento de EMT. Las crisis son refractarias, y el tratamiento es similar a la EEIT **(5)**.

Pronóstico

El futuro desarrollo del niño es desfavorable, y más de la mitad de los pacientes mueren durante los primeros dos años de vida. No se ha encontrado ningún tratamiento eficaz **(7).**

SÍNDROME DE WEST

Nosología

Constituye una clara EE, pues la asociación de hipsarritmia con espasmos infantiles lleva a un impedimento neuropsicológico y discapacidad intelectual, incluso en casos no sintomáticos. En la clasificación de 1989, el SW fue incorporado en el grupo de síndromes epilépticos generalizados criptogénicos o sintomáticos **(8).** No obstante, también se ha reconocido una forma idiopática de SW **(9).** Más aún, en casos inicialmente diagnosticados como criptogénicos, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha permitido detectar lesiones cerebrales focales, orientando el cuadro hacia un tratamiento quirúrgico **(10).**

Manifestaciones clínicas

Los espasmos infantiles típicos, observados en bebés aparentemente normales o con algún retraso psicomotor, suelen aparecer entre el cuarto y el noveno mes de vida. Se podría decir que el SW es un trastorno que afecta a lactantes menores de un año; sin embargo, en niños con daño cerebral, el SW puede comenzar más tempranamente, o extenderse más allá de los 2 años de edad **(11).** Existen tres tipos principales de espasmos infantiles: flexores, extensores

y mixtos. El tipo mejor conocido es el de los espasmos flexores, que incluye una contracción flexora simétrica de los grupos musculares axiales, sumada a una abducción y semiflexión de los miembros superiores **(11, 12).** La mayoría de los espasmos ocurren en salvas (*clusters*), predominando poco después de despertar o al conciliar el sueño. Después de una o varias semanas, el bebé cambia de carácter, tiene menor contacto visual y exhibe una menor respuesta en general. En algunos casos sintomáticos, los espasmos son precedidos por crisis motoras focales. Los espasmos pueden ser simétricos o asimétricos, sincrónicos o asincrónicos, focales, sutiles o pueden ser registrados sólo en video-EEG **(11).** Las etiologías de los casos sintomáticos son muy variadas; en bebés aparentemente normales con espasmos, es perentoria la búsqueda de pequeñas manchas hipopigmentadas en la piel, pues se debe sospechar el diagnóstico de esclerosis tuberosa. En los pacientes con esta última enfermedad, la vigabatrina es el fármaco de elección.

Los espasmos epilépticos aislados o en salvas pueden estar presentes en otros síndromes epilépticos **(13).** El diagnóstico diferencial con trastornos paroxísticos no epilépticos propios del lactante es muy importante, sobre todo la diferenciación con las mioclonías benignas de la infancia temprana **(11, 14).**

Características del EEG

EEG interictal: el patrón interictal clásico de hipsarritmia es característico del SW. Consiste en ondas lentas y espigas de elevado voltaje, con espigas que varían de un momento a otro en duración y localización. Las descargas de espigas pueden ser difusas y casi continuas, pero nunca repetitivas o rítmicas; de este modo, las descargas en vigilia tienen un aspecto *caótico* **(Figura 3).** Durante el sueño, la actividad paroxística de espigas, poliespigas y ondas lentas de alta amplitud se vuelve más sincrónica, y tiende a fragmentarse debido a la aparición de depresiones de voltaje. Cuando las depresiones del voltaje se hacen prolongadas (2-10 segundos), resulta difícil diferenciarlas del patrón de paroxismo-supresión **(Figura 4).** La

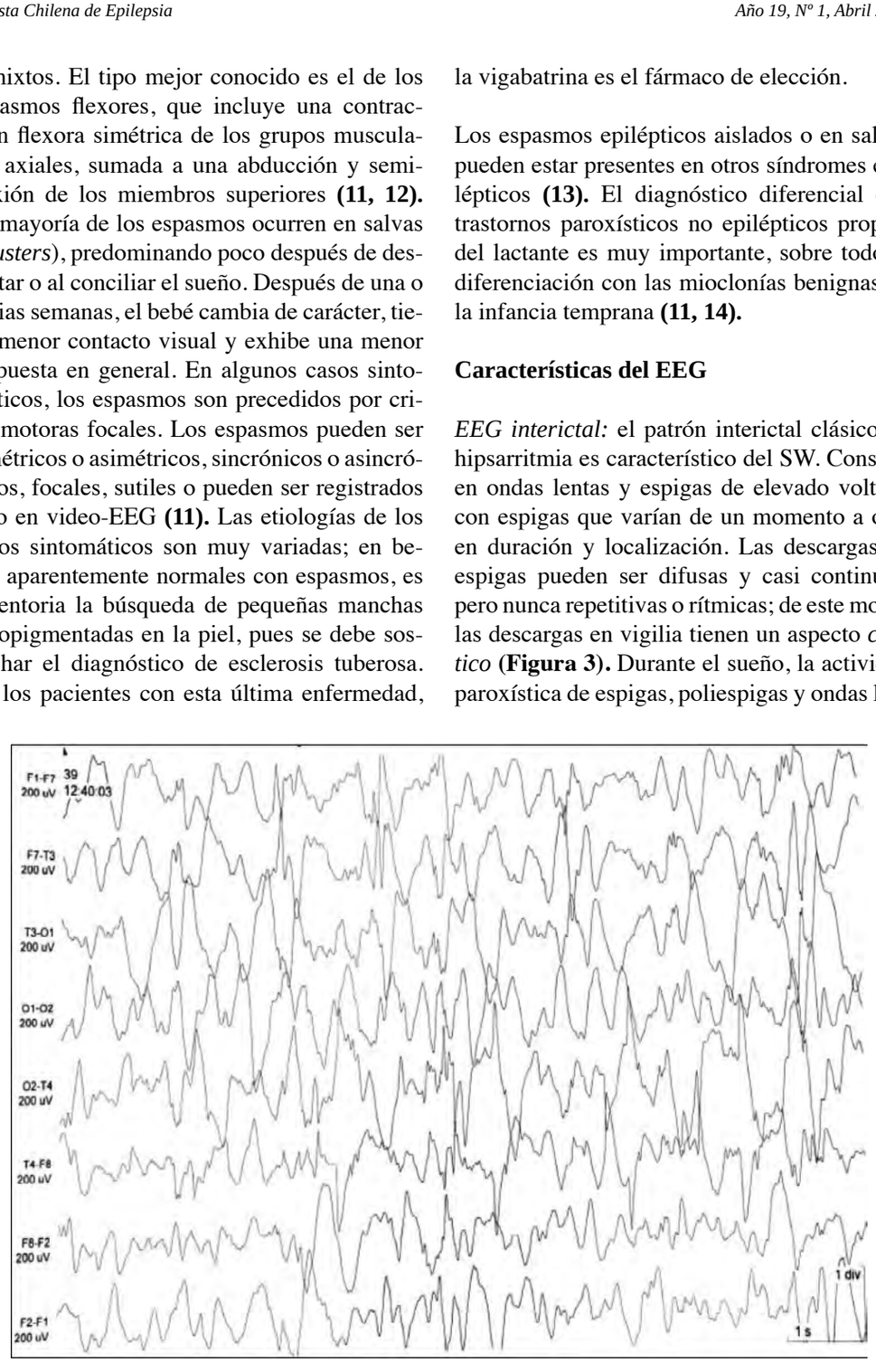

Figura 3. EEG de vigilia. Ritmo de base caótico. Se observan ondas lentas difusas de elevado voltaje y ondas agudas multifocales, compatible con hipsarritmia en paciente con síndrome de West.

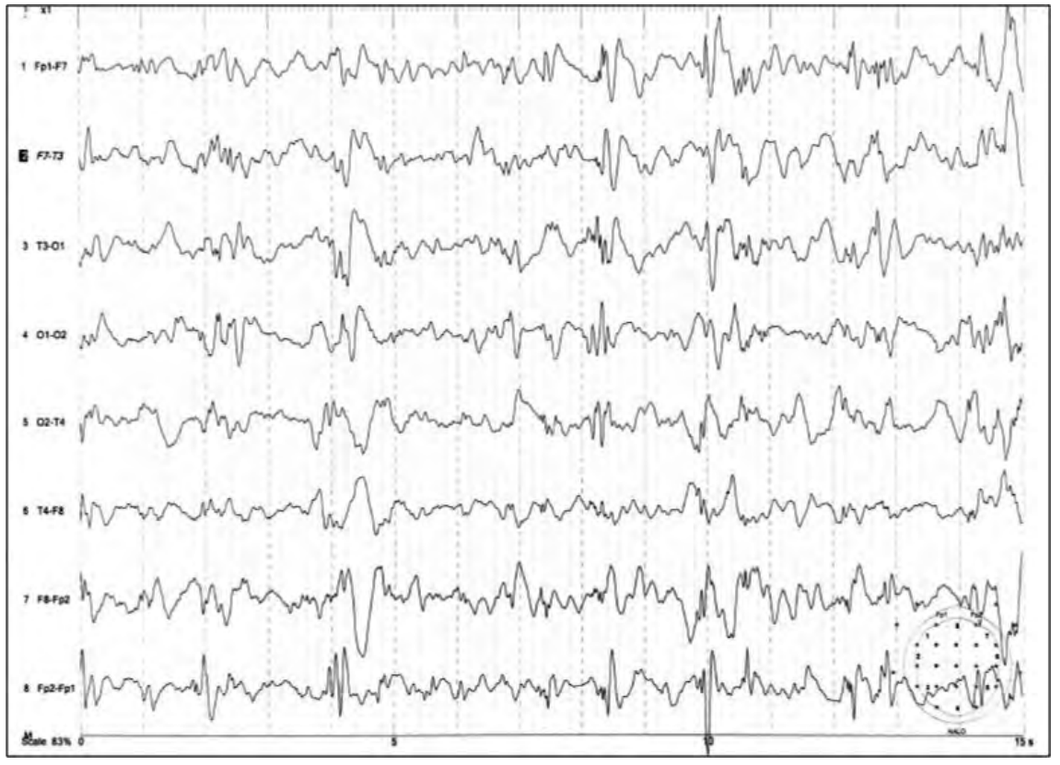

Figura 4. Varón de 9 meses con síndrome de West. El EEG de sueño muestra patrón hipsarrítmico, con descargas seudoperiódicas y atenuaciones paroxísticas de voltaje.

hipsarritmia puede presentarse sólo al inicio del sueño o en las primeras etapas de este, particularmente al comienzo del cuadro. Durante el sueño REM, los paroxismos son mucho menos marcados o el trazado es casi normal. La hipsarritmia asimétrica apunta hacia una patología focal cerebral; cuando la hipsarritmia predomina en un hemisferio o es unilateral, resulta interesante destacar algunas situaciones particulares **(Figura 5; Figura 6).** En la hemimegalencefalia, el hemisferio más afectado eléctricamente corresponde al lugar donde se encuentra la displasia cortical; en cambio, cuando se asocia a una lesión porencefálica, el patrón de hipsarritmia suele predominar en el hemisferio sano. Cuando el patrón alterna entre un hemisferio y otro, debe presuponerse la presencia de agenesia del cuerpo calloso **(Figura 7)**. La presencia de frecuentes ondas lentas y escasas espigas corresponde a la variante lenta de la hipsarritmia. La variante rápida de hipsarritmia se observa en lactantes portadores de lisencefalia, y se caracteriza por la presencia de ondas lentas y ritmos "alfa-like".

Características del EEG

EEG ictal: los registros ictales durante los espasmos epilépticos muestran una onda lenta positiva en la región del vértex-central; una actividad rápida a 14-16 Hz, de mediana amplitud, llamada "spindle-like"; y una atenuación difusa, denominada actividad "decremental"

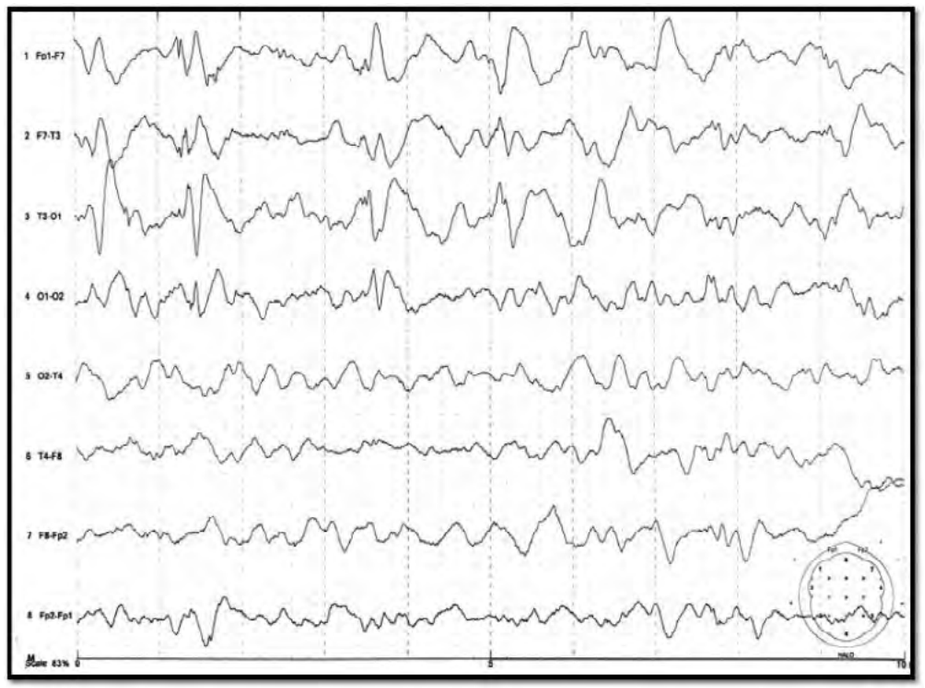

Figura 5. Niña de 8 meses con hemimegalencefalia izquierda. EEG de sueño con hipsarritmia en el hemisferio afectado.

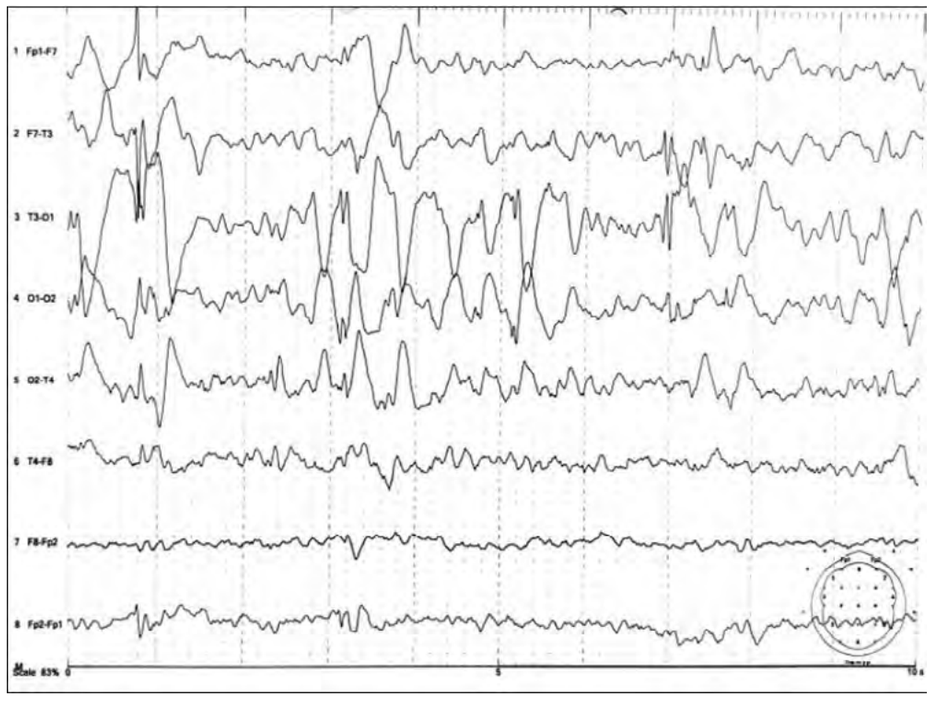

Figura 6. Hipsarritmia focal posterior.

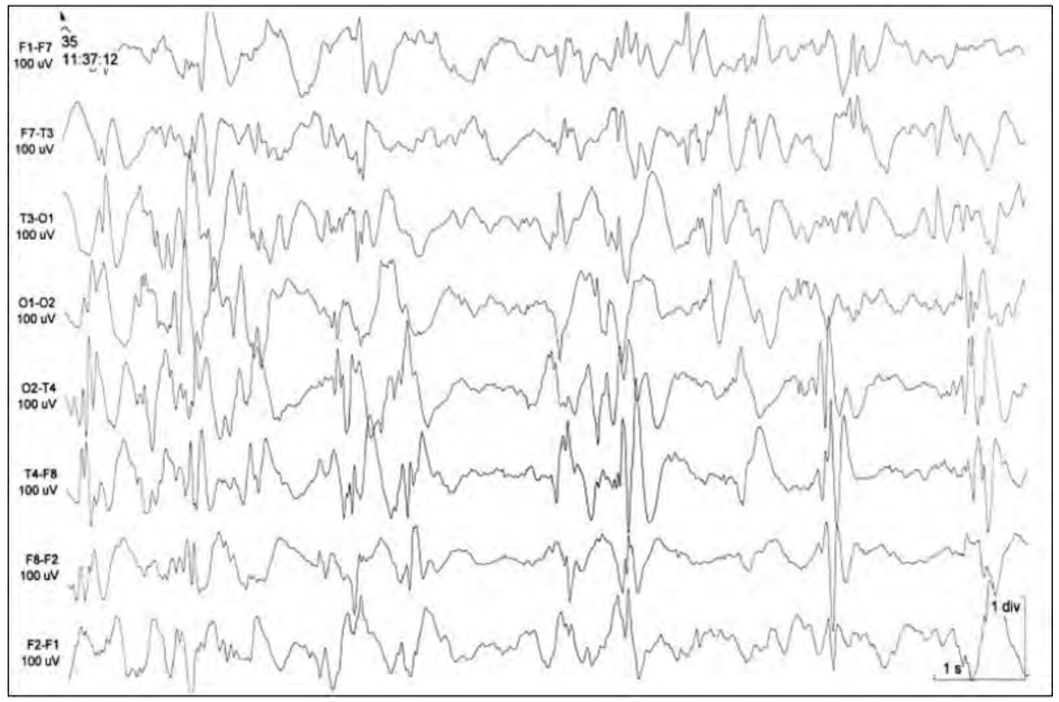

Figura 7. Hipsarritmia alternante y asimétrica.

(Figura 8). La onda lenta casi siempre está presente, y la actividad rápida puede ser seguida de una onda lenta. Los EE pueden ser focales cuando existe una lesión estructural subyacente, como ocurre en la porencefalia, hemimegalencefalia, tumores benignos y, más rara vez, en pacientes con polimicrogiria **(15).**

Nuestro grupo publicó los primeros casos de espasmos epilépticos en salvas sin hipsarritmia asociada **(Figura 9) (16).** Cuando sospechamos síndrome de West y el EEG interictal no muestra un patrón de hipsarritmia, debemos realizar un video-EEG para reconocer el origen epiléptico de los espasmos.

También debemos tener en cuenta la existencia de espasmos periódicos, que generalmente se asocian a pacientes de mayor edad con displasias corticales. El EEG ictal durante los espasmos muestra ondas lentas con ritmos rápidos superpuestos.

Etiología

Las lesiones estructurales adquiridas (EHI, porencefalia, vasculopatía, etc.) o malformativas (hemimegalencefalia, DCF, lisencefalia, esclerosis tuberosa, síndrome de Aicardi, etc) son causa frecuente de EE. Los trastornos metabólicos, tales como enfermedades mitocondriales, acidurias orgánicas y dependencia de piridoxina **(2),** aunque menos comunes, también deben considerarse. Por último, las causas genéticas pueden encontrarse en el contexto de cromosomopatías (como el Síndrome de Miller-Dieker o el Síndrome de Down) y en mutaciones genéticas puntuales, relacionadas con múltiples genes (CDKL5, ARX, SCN1A, CACNA1A, STXBP1 y otros).

Tratamiento

La elección terapéutica habitual incluye ACTH o corticosteroides, aunque la vigabatrina pa-

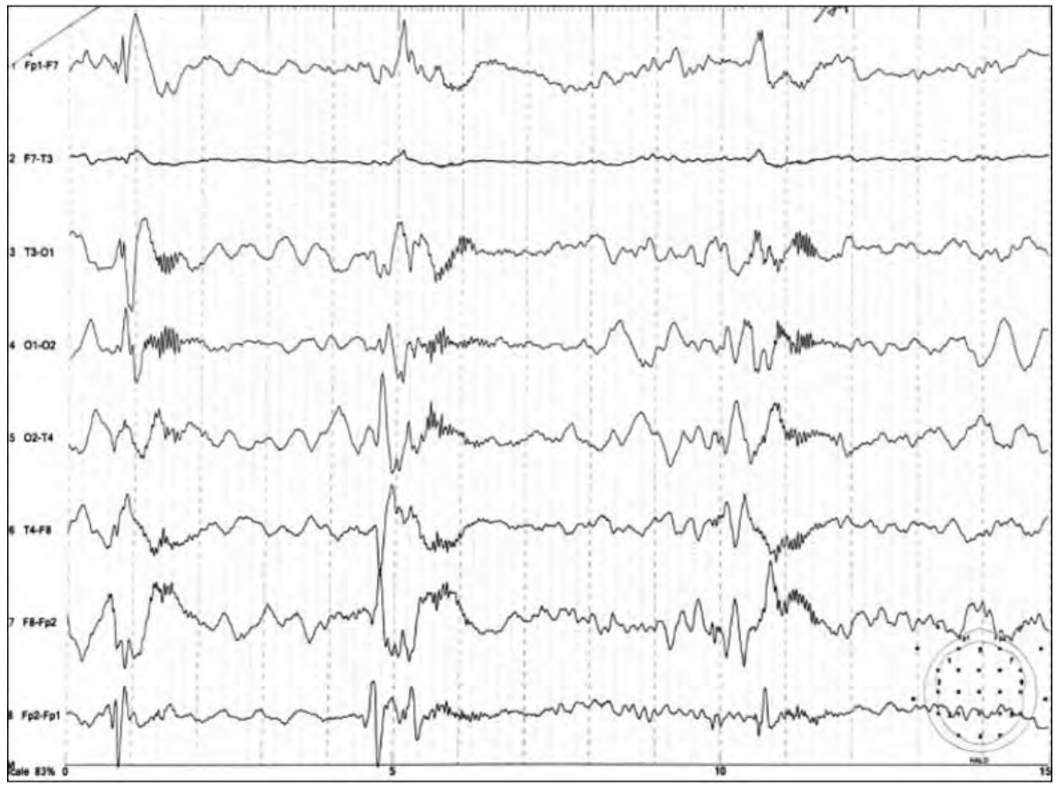

Figura 8. Espasmos epilépticos en salva. Paroxismos de ondas lentas asociados a ritmos rápidos sobreimpuestos.

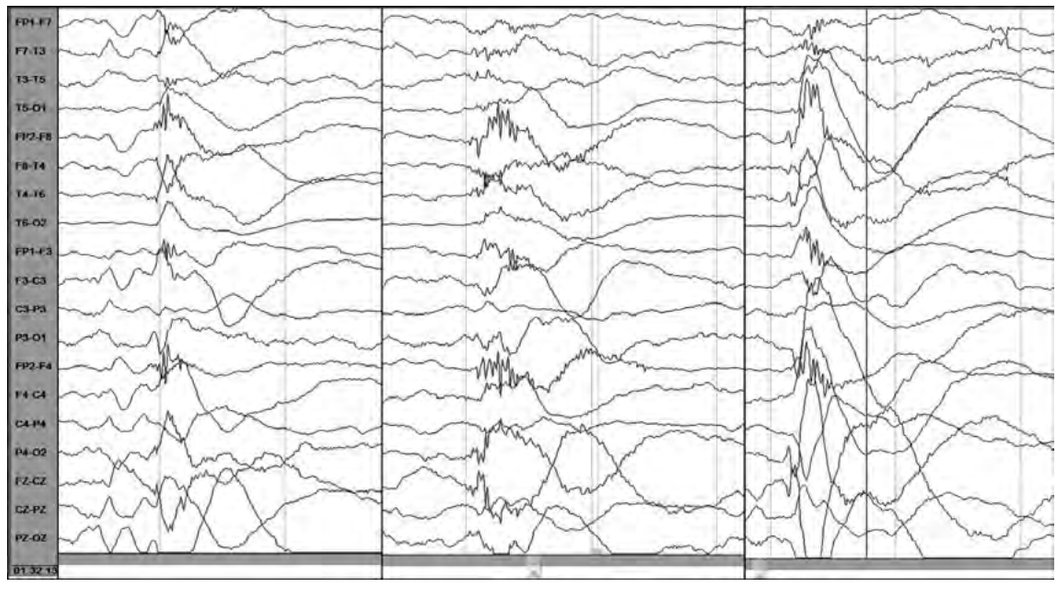

Figura 9. Paroxismos de ondas lentas con ritmos rápidos sobreagregados, en relación con espasmos epilépticos en salva. Trazado interictal sin hipsarritmia.

rece tener la misma eficacia cuando se utiliza como fármaco de elección **(11, 17).** El esquema de tratamiento recomendado es el siguiente:

1. Piridoxina oral, 300 mg diarios durante 4 días.
2. Vigabatrina, entre 100 y 200 mg/kg/día durante 2 semanas. Si responde bien, mantener vigabatrina por 4 a 6 meses.
3. Si no hay respuesta, agregar ACTH natural 4-5 UI/kg/día durante 15 a 30 días. Si no se puede obtener ACTH, podemos utilizar en reemplazo la deltisona (1-2 mg/kg/día) o la hidrocortisona (15-20 mg/kg/día) **(18)**
4. Otros AE: ácido valproico (60 mg/kg/día), topiramato (10-20 mg/kg/día), clobazam (0,5-1 mg/kg/día), lamotrigina (5-10 mg/kg/día), hidrocortisona, zonisamida.
5. Eventuales tratamientos en casos refractarios: dieta cetógena, otros corticoides orales, gammaglobulinas por vía intravenosa.
6. Tratamiento quirúrgico.

Pronóstico

Al considerar el pronóstico, es necesario separar los casos sintomáticos de los casos criptogénicos o idiopáticos. En el primer grupo, sólo el 5% al 10% de los pacientes alcanzan un desarrollo mental normal; mientras que, en los otros dos grupos, alrededor del 40% de los pacientes tratados puede tener funciones cognitivas normales en seguimientos a largo plazo **(11; 12).** Cabe destacar que, a pesar de tratarse de formas secundarias, algunos pacientes presentan una respuesta al tratamiento similar a las formas idiopáticas o criptogénicas, como sucede en el síndrome de West relacionado con neurofibromatosis, leucomalacia periventricular o síndrome de Down **(19).** En los niños con síndrome de West asociado con síndrome de Down, el tratamiento inicial de elección es la piridoxina **(20).**

Una proporción significativa de pacientes que no responden al tratamiento evolucionan más tarde hacia un síndrome de Lennox-Gastaut.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DE LA INFANCIA (SÍNDROME DE DRAVET)

Nosología

La epilepsia mioclónica severa de la infancia (EMSI) fue descrita por Dravet en 1978 **(21)** y ha sido reconocida como un síndrome epiléptico desde 1985 **(22).** Probablemente, no sea una epilepsia tan rara como se había presupuestado inicialmente. Dado que en muchos reportes los pacientes no presentan mioclonías, se ha propuesto denominarla *epilepsia con crisis polimorfas* **(23)**; sin embargo, en las reuniones de trabajo de la *task force* de ILAE para la clasificación de síndromes, el epónimo de "síndrome de Dravet" ha sido aceptado ampliamente. Es posible encontrar una mutación del gen SCN1A (canal de sodio voltaje-dependiente) en cerca del 80% de los casos, aunque las diferentes series varían entre un 35%-100% **(24),** siendo la mayoría mutaciones *de novo* **(25).**

Mutaciones del SCN1A pueden ser encontradas en un espectro clínico que va desde la epilepsia generalizada con convulsiones febriles plus (GEFS+) hasta el síndrome de Dravet. La mutación de este gen se considera en la actualidad un factor de riesgo de SUDEP **(26).**

Recientemente, se han descrito otras mutaciones en pacientes SCN1A negativos, que incluyen GABR2, SCN1B y PCDH19; no obstante, son una minoría en este grupo **(2).** Debido al deterioro progresivo observado en los pacientes con EMSI, se la incluye entre las EE.

Manifestaciones clínicas

La secuencia más común de signos y síntomas clínicos en EMSI comienza con convulsiones febriles prolongadas (unilaterales o bilaterales) durante el primer año de vida, seguidas de crisis afebriles. Luego, aparecen crisis mioclónicas, ausencias atípicas y crisis parciales complejas; es frecuente la ocurrencia de estados epilépticos **(27).** El examen neurológico y los estudios por imágenes son casi siempre normales, y recién a partir del segundo o tercer año

de vida se observa un retraso en la maduración psicomotora **(28).**

Es esperable la aparición de hipotonía, ataxia, signos piramidales y signos autonómicos **(2).** Estos hallazgos derivan de la expresión del gen SCN1A y no son consecuencia de la epilepsia.

Características del EEG

EEG interictal: los EEG iniciales suelen ser normales, aunque en algunos casos es posible observar fotosensibilidad. Sin embargo, a medida que el síndrome progresa, se hacen evidentes las descargas de espiga, espiga-onda y poliespiga-onda, las que pueden ser focales, generalizadas o multifocales. Los paroxismos pueden ser simétricos o asimétricos, aislados o en complejos breves y frecuentes. Las actividades focales pueden manifestarse a través de ondas agudas, espigas u ondas lentas, generalmente en regiones del vértex y en áreas temporo-occipitales, con tendencia a la difusión. Las anormalidades paroxísticas son más prominentes en sueño, o pueden aparecer solo durante dicha etapa. El cierre palpebral puede facilitar la aparición de los paroxismos.

Durante el período de crisis frecuentes, el EEG de base muestra mayor frecuencia de ondas lentas. A pesar de ser frecuentes, los paroxismos intericticales no son específicos, y su relación con las descargas ictales no es siempre clara. Durante el período de la enfermedad en que predominan las mioclonías, los paroxismos suelen ser generalizados. La fotosensiblidad puede presentarse al menos en un registro en alrededor del 30 a 40% de los casos.

EEG ictal: las características del registro ictal dependen del tipo de crisis.

Las convulsiones tónico-clónicas generalizadas están asociadas a paroxismos generalizados de ritmos rápidos, interrumpidos progresivamente por ondas lentas, pudiendo finalizar con atenuación de voltaje y ondas theta. En ocasiones, se registran espigas seguidas de actividad theta generalizada, dando paso a ritmos rápidos difusos, de elevado voltaje; el inicio de estas descargas coincide con la aparición de crisis tónicas con componente vibratorio, seguidas de mioclonías bilaterales sincrónicas y asincrónicas. Este tipo de crisis se comporta como una "falsa" crisis generalizada.

Las mioclonías puras se asocian a paroxismos generalizados de punta o polipunta-onda, de predominio en regiones fronto-centrales o en vértex. Al final del período de descarga, pueden asociarse con un fenómeno de inhibición posmioclónico, que no dura más de 10 segundos y que en ocasiones explica la caída cefálica. Las ausencias atípicas se asocian con descargas de punta-onda a 2,5-3,5 Hz, irregulares y bilaterales sincrónicas.

Un porcentaje significativo de casos presenta un estado epiléptico particular, caracterizado por compromiso de conciencia asociado a mioclonías erráticas segmentarias; el EEG ictal muestra ondas lentas, con espigas y ritmos rápidos intercalados. El patrón clínico-EEG característico del SD incluye los estados epilépticos no convulsivo y mioclónico **(Figura 10, Figura 11).**

Tratamiento

La respuesta al tratamiento con los antiepilépticos (AE) habituales y con los nuevos fármacos es desalentadora. La asociación farmacológica que podría ofrecer beneficios, aunque transitorios, es el AVP asociado con clobazam (CLB). Ciertos fármacos, como la lamotrigina (LTG), pueden provocar efectos agravantes. Nuestro grupo ha tenido buenos resultados con el uso de la dieta cetógena, por lo cual consideramos que debemos ofrecer esta alternativa terapéutica a los pacientes con síndrome de Dravet **(29, 30).** El estiripentol ha sido eficaz en este síndrome, y podría tener una eficacia mayor en asociación con CLB **(31).** Otras alternativas terapéuticas para tener en cuenta son el bromuro y el estimulador vagal **(18).**

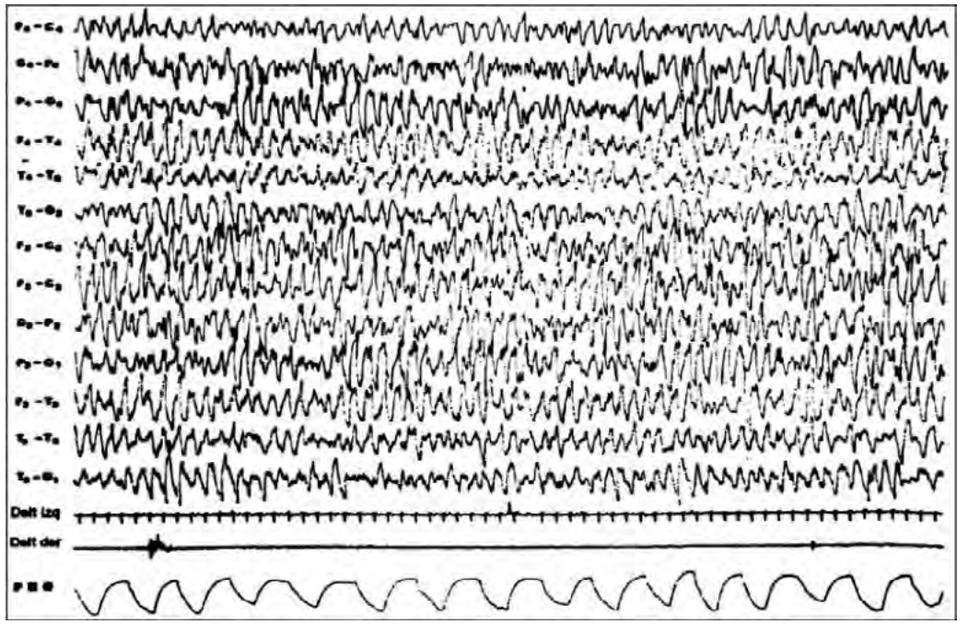

Figura 10. Varón de 2 años y 3 meses. Paroxismos de ondas lentas difusas y continuas, con espigas intercaladas. Se asocia a mioclonías erráticas y alteración de la conciencia (estado epiléptico mioclónico) en Síndrome de Dravet.

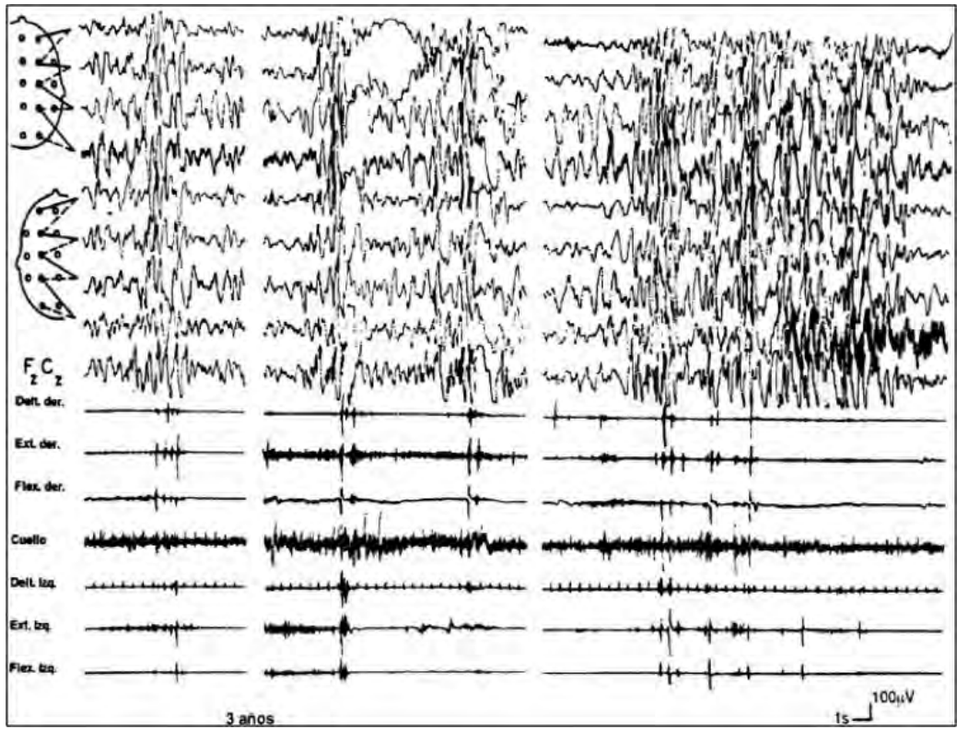

Figura 11. Varón de 3 años. El EEG ictal muestra paroxismos de polipunta-onda generalizada, con crisis mioclónicas frecuentes. Diagnóstico: Síndrome de Dravet.

En este momento se está estudiando la eficacia terapéutica del verapamilo, un bloqueante del calcio, y de la fenfluramina, un anfetamínico; aún faltan datos clínicos que avalen su uso **(31).** El tratamiento con cannabidiol (CBD) ha mostrado buenos resultados en reducción de crisis en niños y adultos jóvenes con Dravet farmacorresistente **(32).**

Un aspecto muy importante en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Dravet son las convulsiones desencadenadas por fiebre, que suelen ser tónico-clónicas generalizadas y prolongadas, y pueden dejar secuelas si no son controladas. En estos casos, los padres pueden actuar rápidamente una vez comenzada la crisis, utilizando diazepam por vía rectal. Si no observan respuesta a este fármaco, los padres deben concurrir a un servicio de emergencia, para continuar con el tratamiento habitual de una crisis prolongada o de un estado epiléptico.

Pronóstico

El pronóstico es siempre sombrío, pues las crisis persisten durante largos años y todos los pacientes presentan algún grado de déficit cognitivo.

ESTADO MIOCLÓNICO EN ENCEFALOPATÍAS NO PROGRESIVAS (SÍNDROME DE DALLA BERNARDINA)

Nosología

En el año 1980, el estado mioclónico en encefalopatías no progresivas fue descrito por primera vez por Dalla Bernardina y cols **(32).** Este síndrome ha sido incluido en la nueva clasificación de síndromes epilépticos. La asociación etiológica más común es con el síndrome de Angelman **(34, 35, 36),** pero se ha descrito también en niños con el síndrome 4p, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Rett, lesiones hipóxico-isquémicas prenatales, trastornos de la migración neuronal, etc. Recientemente, se han descrito casos debidos a mutación del gen SCN8A **(37)**

El síndrome se caracteriza por la aparición de estados mioclónicos atípicos repetidos, combinados con un impedimento de la atención, en niños portadores de encefalopatías no progresivas. Las mioclonías, a menudo asincrónicas y más o menos rítmicas, pueden ser poco evidentes clínicamente; los registros poligráficos son muy útiles para su reconocimiento. La finalización del estado mioclónico se acompaña por una notable mejoría en la conducta y el estado mental.

Manifestaciones EEG

EEG interictal: el registro interictal se caracteriza por una actividad lenta delta-theta (3-6 Hz) casi continua, monomórfica y en ocasiones asincrónica, predominante en regiones fronto-centrales; además, se agregan breves secuencias de ondas lentas delta con espigas intercaladas, de predominio en regiones parieto-occipitales, generalmente reactivas al cierre y apertura palpebral.

EEG ictal: el registro ictal muestra paroxismos de espiga-onda lenta, difusos y breves, acompañados de mioclonías bilaterales, más o menos rítmicas; al progresar el episodio, las mioclonías se hacen sincrónicas y rítmicas y se acompañan de ausencias. Más comúnmente, se observan mioclonías arrítmicas (positivas o negativas) y ausencias, asociadas a paroxismos fluctuantes, sincrónicos y asincrónicos de punta-onda difusa con actividad theta intercalada subcontinua. Durante el sueño, las descargas de punta onda se hacen continuas **(38) (Figura 12; Figura 13).**

Tratamiento

El estado mioclónico generalmente es refractario a los AE. Las benzodiacepinas y el ACTH pueden tener un efecto beneficioso, pero transitorio. En algunos pacientes, la asociación de AVP y etosuximida (ETM) ha logrado un control significativo de las crisis **(18).** La dieta cetogénica ha mostrado buenos resultados en cuanto a mejoría de las crisis y perfil cognitivo

Figura 12. Estado mioclónico en síndrome de Angelman. En el registro muscular se observan mioclonías distales, asociadas a ondas lentas y puntas-onda irregulares difusas bilaterales.

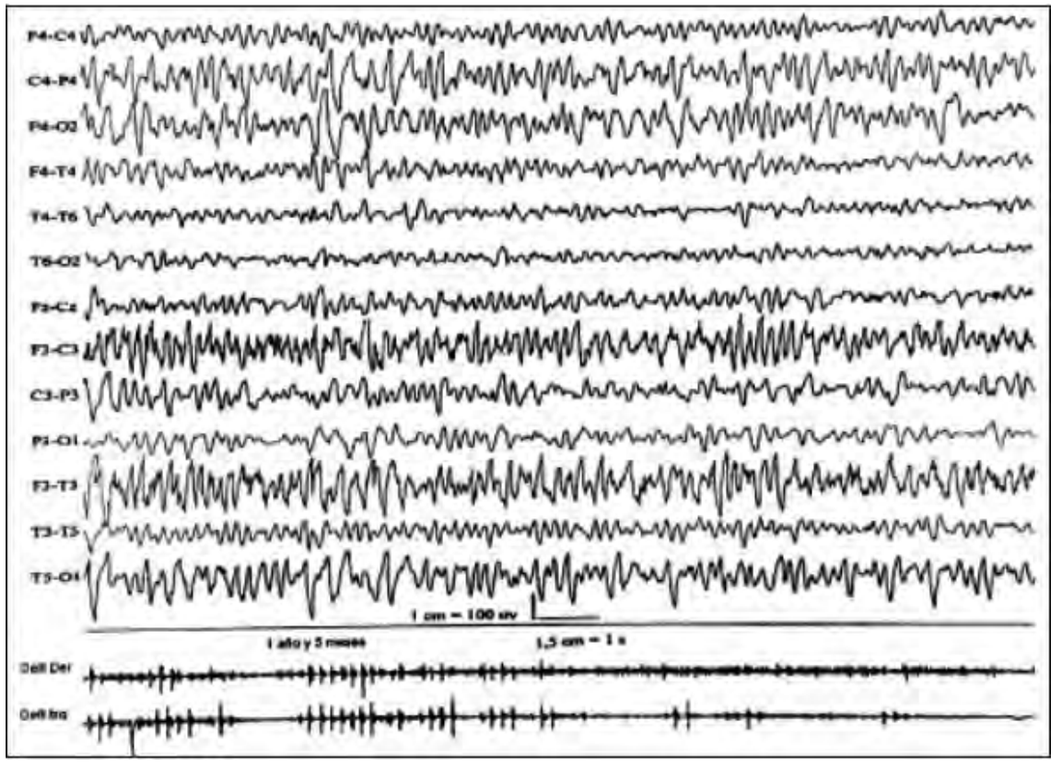

Figura 13. Estado mioclónico. Mioclonías bilaterales sincrónicas y asincrónicas en registro muscular, asociadas a ondas lentas irregulares, difusas y asimétricas con espigas intercaladas.

en Síndrome de Dalla Bernardina, por lo que es una opción prometedora **(37).**

Pronóstico

El pronóstico es malo en pacientes con el síndrome.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

Nosología

Aún no está bien aclarada en la bibliografía la frecuencia del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG). Aún continúan las discusiones en relación con sus límites con la epilepsia con crisis mioclónico-atónicas (astáticas) **(38),** e incluso con algunas epilepsias refractarias focales que presentan sincronías bilaterales secundarias. El SLG es menos frecuente que el síndrome de West (SW), y en una alta proporción de casos sintomáticos aparece después de un SW no controlado **(39).**

Se considera que la mayoría de los casos de SLG tienen una causa conocida, siendo más frecuentes las lesionales (tales como encefalopatía hipóxico-isquémica, meningoencefalitis, esclerosis tuberosa, malformaciones cerebrales, etc.). Los errores congénitos del metabolismo son infrecuentes como causa (alteraciones del metabolismo de la creatina, deficiencia de biotinidasa, etc.). Las alteraciones genéticas constituyen un grupo etiológico importante; es recomendable investigar las mutaciones causantes de malformación del desarrollo cortical (como DCX, LIS1, GPR56) y aquellas correspondientes a síndromes neurocutáneos (como TCS1 y TCS2) **(40).** Existen reportes de casos de niños con SLG con mutación de GABRB3, ALG13, SCN8A, STXBP1, DNM1, FOXG1 o CHD2 **(41).** Mutaciones del SCN1A podrían estar también implicadas en SLG de inicio tardío **(42).**

Manifestaciones clínicas

La edad de comienzo oscila entre los 2 y los 8 años en la mayoría de los casos. Los casos sintomáticos representan más del 70% de los pacientes, y se asocian a un inicio más temprano dentro de este rango de edades. El síndrome se caracteriza por la presencia de múltiples tipos de crisis generalizadas, principalmente ausencias atípicas, crisis tónicas y crisis atónicas. Las crisis tónicas son la característica particular más importante del síndrome, pero pueden ser difíciles de reconocer, ya que ocurren con mayor prevalencia durante el sueño **(43).** Las características más llamativas son las caídas, ya sea debida a crisis atónicas o tónicas. Las ausencias atípicas pueden presentarse como estado epiléptico, y clínicamente manifestarse como una obnubilación de la conciencia. Los espasmos epilépticos (EE) pueden estar presentes, principalmente en aquellos niños que evolucionan desde un SW **(13).** En los niños pequeños, el retraso en el desarrollo psicomotor es la regla, mientras que el impedimento intelectual puede ser menos pronunciado en los casos de comienzo más tardío. Son muy frecuentes las alteraciones de la conducta **(44).**

Características del EEG

EEG interictal: los EEG intericticales en vigilia muestran un enlentecimiento del ritmo de base y descargas generalizadas de espiga-onda lenta a 2-2,5 Hz, las que también pueden ser asimétricas. Estos patrones anormales se hacen más prominentes durante el sueño. Es prevalente en sueño la aparición de crisis tónicas, asociadas con ritmos reclutantes de 10 a 13 Hz y 2-5 segundos de duración **(Figura 14; Figura 15; Figura 16).** También se observan durante el sueño paroxismos generalizados de punta y polipunta onda. Atenuaciones paroxísticas de voltaje pueden estar presentes, particularmente en niños con antecedentes de haber presentado síndrome de West. Ocasionalmente durante el curso evolutivo, y particularmente durante los períodos de refractariedad al tratamiento, se pueden observar espigas multifocales.

EEG ictal: las crisis tónicas se asocian generalmente a paroxismos difusos de ritmos rápidos; rara vez se asocian a descargas de punta onda bilaterales. El EEG durante las crisis miocló-

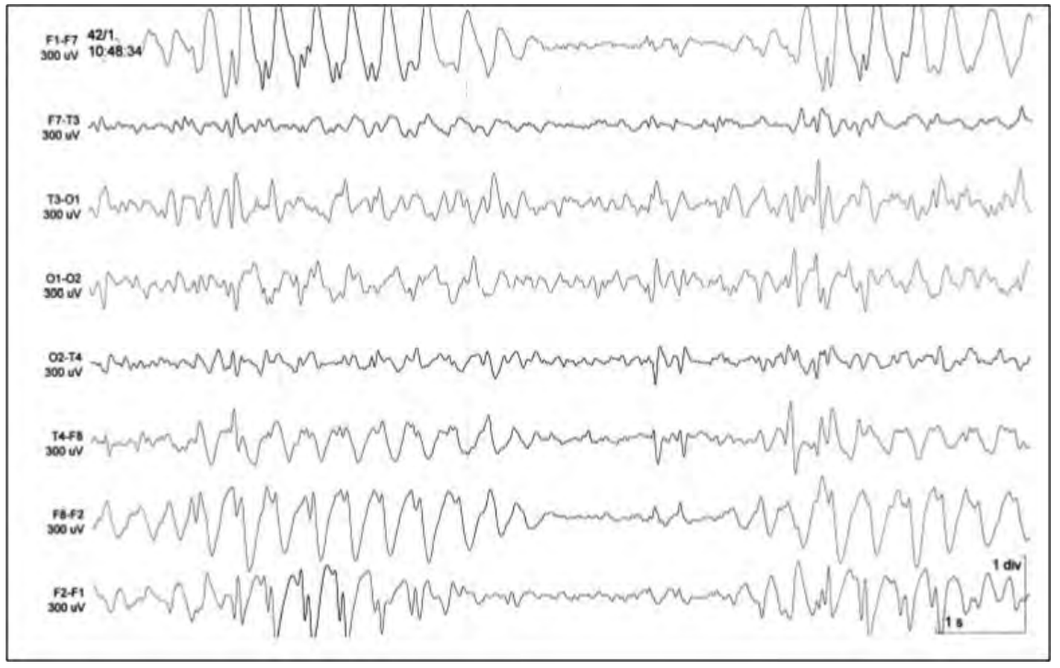

Figura 14. Actividad de punta onda lenta clásica. Diagnóstico: Síndrome de Lennox Gastaut.

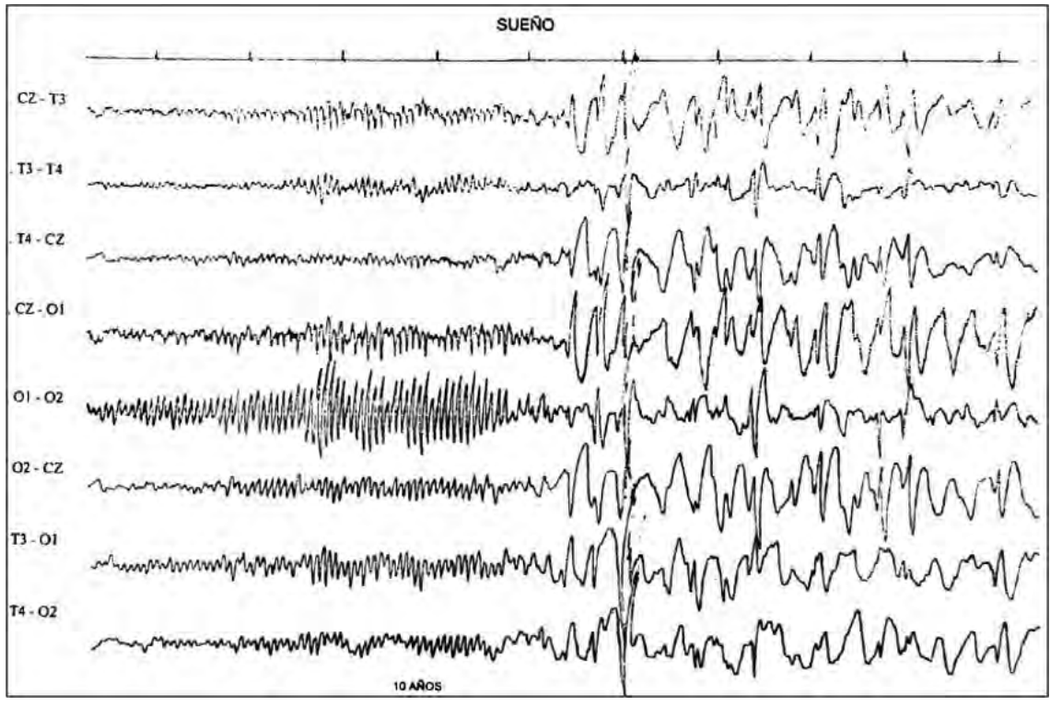

Figura 15. Varón de 10 años. EEG de sueño. Actividad de ritmos rápidos difusos en relación con crisis tónica generalizada. Diagnóstico: Síndrome de Lennox - Gastaut.

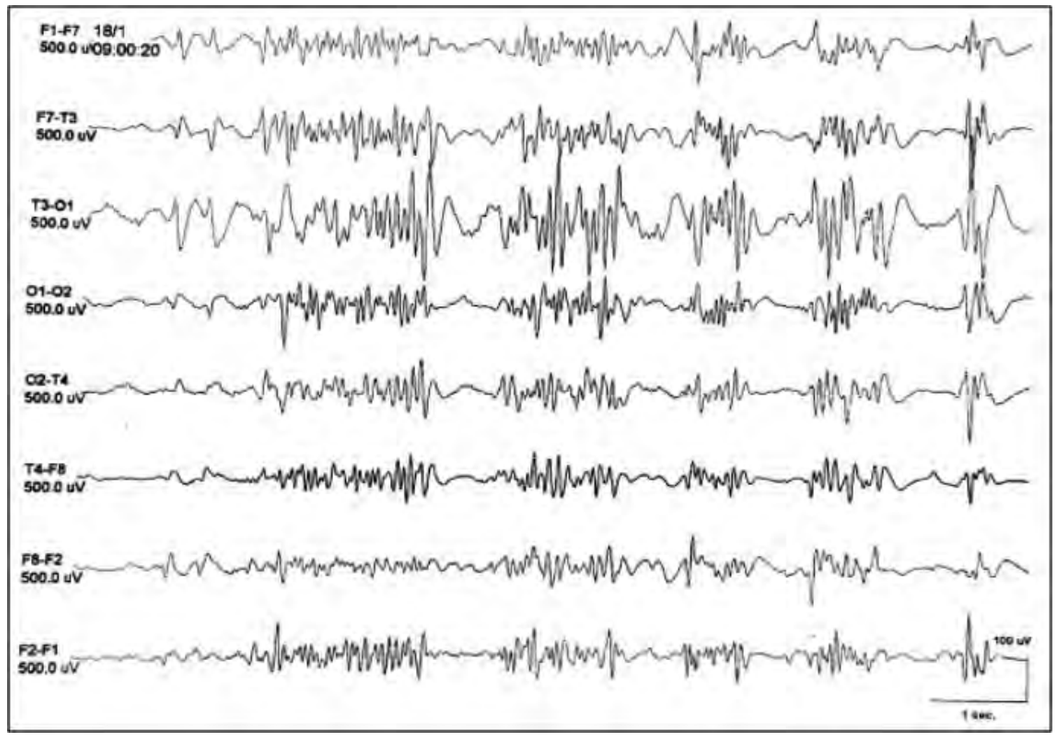

Figura 16. Niño de 10 años. Crisis tónica vibratoria. Diagnóstico: Síndrome de Lennox - Gastaut.

nico-atónicas muestra descargas de punta-onda lenta, polipunta-onda o punta-onda rápida, de predominio en regiones anteriores. Paroxismos de ritmos rápidos también pueden correlacionarse con crisis atónicas. Las ausencias atípicas se asocian a descargas de punta-onda lenta bilaterales e irregulares a baja frecuencia. Estas pueden ser activadas durante la hiperventilación.

Es interesante comentar el patrón clínico-EEG de la transición del SW a SLG. En nuestra experiencia, como hallazgos más destacados vemos espigas multifocales, punta-onda de variedad lenta (asociada o no a atenuaciones paroxísticas del voltaje), y paroxismos de polipuntas y polipunta-onda difusos **(Figura 17).**

Tratamiento

El tratamiento farmacológico de elección incluye AVP, CLB, topiramato (TPM), LTG o levetiracetam (LVT). En los casos refractarios a estos AE, se podría indicar ZNS. Niños con SLG han exhibido buena respuesta al uso de rufinamida, especialmente sobre las crisis con caídas **(18)**. El felbamato parecía ofrecer una esperanza, pero los efectos adversos afectaron su uso; de igual modo, podría utilizarse en pacientes refractarios de manera compasiva, y con el consentimiento firmado de los padres. El sultiamo ha mostrado reducción de crisis (principalmente mioclónico-atónicas y tónicas) en una significativa serie de pacientes farmacorresistentes, con buena tolerancia **(45).**

En los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut refractario, la dieta cetógena (DC) ha sido una alternativa válida, principalmente en los casos criptogénicos; aunque también ha mostrado eficacia en aquellos de causa lesional **(46, 47).** La callosotomía se ha utilizado con cierta frecuencia como tratamiento paliativo, sobre todo en los casos con síndrome de Lennox-Gastaut secundario, pero los resultados no

Figura 17. Paciente de 1 año y 10 meses. EEG de sueño muestra punta onda variedad lenta difusa y atenuaciones paroxísticas del voltaje. El niño inicia con un síndrome de West, que evolucionó a un síndrome de Lennox–Gastaut.

han sido alentadores. En nuestra experiencia, el estimulador vagal ha sido eficaz en el tratamiento de más de 20 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, no sólo para el control de las crisis, sino también para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares **(18).**

Pronóstico

El SLG es una de las EE más refractarias al tratamiento con AE. Más del 90% de los pacientes sufren retraso mental, y una alta proporción tienen serios problemas de conducta que llevan a su institucionalización.

ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA RELACIONADA CON ESTADO EPILÉPTICO DURANTE EL SUEÑO LENTO

El síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento comparten características comunes **(48, 49, 50, 51, 52).** El impedimento progresivo en funciones corticales superiores debe considerarse un epifenómeno de la actividad eléctrica cerebral anormal, y justifica la inclusión de estos síndromes entre las EE.

SÍNDROME DE LANDAU-KLEFFNER

Nosología

Constituye el ejemplo paradigmático de un síndrome epiléptico en el cual la sintomatología persistente (agnosia auditiva verbal adquirida y afasia) es clínicamente más importante que las mismas crisis. La clasificación de 1989 ubicó este síndrome en el grupo de "epilepsias y síndromes indeterminados sobre si son focales o indeterminados" **(8).** Sin embargo, en la última propuesta de clasificación se incluye en el grupo de las encefalopatías epilépticas **(53).**

Manifestaciones clínicas

La característica clínica más prominente es la afasia adquirida, puesto que las crisis sólo se observan en un 70 a 80% de los pacientes **(52).** La edad de comienzo oscila entre los 3 y los 8

años, y los varones son más afectados que las mujeres **(52).** La aparición de la afasia es con frecuencia insidiosa, progresiva, con mejorías y agravaciones espontáneas en su curso. La característica más común es la agnosia auditiva verbal; por eso, en muchos casos el primer diagnóstico es de pérdida de la audición **(54).** La agnosia puede extenderse incluso hasta aquellos ruidos familiares para el paciente. En algunos casos, el comienzo puede ser abrupto, y es posible la manifestación de distintos tipos de afasia **(55).** Puede transcurrir un tiempo variable entre la pérdida de la capacidad de comprender el lenguaje verbal y la aparición de afasia expresiva. En general, la anamnesis refiere que los pacientes fueron anteriormente normales, tanto en el desarrollo psicomotor como del lenguaje; sin embargo, volviendo a una historia detallada del desarrollo del lenguaje de estos niños, se observa que hasta 9 de 12 pacientes han tenido características de disfasia del desarrollo **(55).** Se han informado trastornos neuropsicológicos y conductuales, pero los hallazgos más frecuentes son hipercinesia y excitabilidad. De hecho, es muy llamativo que niños con una deficiencia tan severa para comprender el lenguaje, sólo presenten características del tipo psicótico o autista cuando la afasia aparece en edades muy tempranas **(51, 56).**

Los tipos de crisis más comunes son: mioclonías palpebrales, parpadeos, ausencias atípicas, caídas cefálicas y/o crisis atónicas en los miembros superiores, automatismos y, en ocasiones, crisis motoras parciales con generalización secundaria **(57).**

Características del EEG

EEG interictal: el EEG en vigilia o al inicio del sueño suele mostrar salvas breves de espiga-onda temporal o temporo-occipital, las que pueden ser simétricas o asimétricas. El hallazgo más típico aparece en el EEG de sueño lento, observándose una actividad de descargas continuas de espiga y onda de 1,5 a 5 Hz, las que pueden apreciarse en más del 85% del registro **(48, 50, 52) (Figura 18).**

Figura 18. EEG de sueño. Actividad de punta onda continua durante el sueño lento, en un niño de 8 años con agnosia auditivo–verbal. Diagnóstico: Síndrome de Landau-Kleffner.

Algunos autores han señalado una relación entre las anormalidades epilépticas del SLK y las epilepsias benignas de la niñez **(48).** Más aún, se ha informado sobre pacientes con historia de epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales (EBNECT) típicas, antes del comienzo del SLK **(51, 58).** En una serie de 29 pacientes con SLK, 10 casos tuvieron EBNECT previamente **(59)**

No se ha demostrado una correlación entre el grado de trastorno del lenguaje y la frecuencia o severidad de las anormalidades electroencefalográficas o las crisis, aunque durante los períodos de mayor afasia las actividades epileptiformes en el EEG son más prominentes.

Pronóstico

La evolución del SLK es variada. Las crisis suelen controlarse con AE, y las anormalidades EEG desaparecen después de unos años. No obstante, el trastorno del lenguaje puede persistir en cerca de la mitad de los pacientes.

EPILEPSIA CON PUNTA-ONDA CONTINUA DURANTE EL SUEÑO LENTO

Nosología

Las primeras descripciones claras del síndrome de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento (POCS) datan de 1971 y 1985 **(60, 61).** Como se mencionó, en los últimos años se ha señalado una imbricación entre el SLK y la encefalopatía con POCS, y el fenómeno epiléptico de la POCS se ha interpretado como un posible camino final común, capaz de producir distintas disfunciones en el lenguaje, en la conducta y en la cognición **(52, 62).** Recientemente se ha demostrado que por lo menos algunos de los pacientes que desarrollan encefalopatía con POCS, habían presentado antes características clínico-electroencefalográficas de epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales **(59).** De acuerdo con la propagación de estas descargas, el niño puede evolucionar hacia un estado epiléptico de EBNECT, una EBNECT atípica, un SLK o una encefalopatía con POCS **(51, 63).**

Las lesiones estructurales son una causa importante de epilepsia con POCS (pre o perinatales), al igual que las malformaciones del desarrollo cortical como la polimicrogiria, especialmente la perisilviana. La hidrocefalia con derivación ventrículo-peritoneal está fuertemente relacionada **(64).**

Si bien en encefalopatía con POCS no lesional se puede encontrar mutación de varios genes (como SRPX2, ATX1, MDGA, SHANK3) **(26)**, en una serie reciente de 151 pacientes se encontró un 37% de mutaciones relacionadas con canalopatías, incluyendo SCN2A, KCNQ2, KCNB1, KCNA2 y GRIN2A **(65).**

Manifestaciones clínicas

Las crisis iniciales pueden ser focales, motoras focales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas o caídas; las crisis focales ocurren durante el sueño en más de la mitad de los pacientes. Cuando transcurre un tiempo entre el comienzo de las crisis motoras focales y la aparición del deterioro neuropsíquico, parece ser más claro que la Encefalopatía con POCS es una evolución atípica de una epilepsia focal idiopática o sintomática. El lenguaje suele estar afectado, principalmente en forma de una afasia expresiva, con mal pronóstico neurocognitivo a largo plazo **(66)**; no obstante, los síntomas más llamativos son las conductas extrañas o inhabituales. También se ha señalado la presencia de impedimentos motores, en forma de dispraxia o ataxia **(67).**

Características del EEG

EEG interictal: el registro interictal en vigilia muestra descargas de punta-onda a 2-3 Hz, bilaterales simétricas o asimétricas, sincrónicas o asincrónicas. La principal característica de este trastorno es la aparición de descargas continuas de espiga-onda en el EEG durante el sueño lento, que se presentan uno o dos años después de la primera crisis.

Existe consenso en considerar que la Encefalopatía con POCS debe estar presente en más del 85% del sueño no REM para diagnosticar el síndrome, pudiendo encontrarse en el 100% del trazado. La actividad puede ser asimétrica en voltaje en los pacientes con lesiones cerebrales unilaterales **(68, 69) (Figura 19).** Menos frecuentemente, se han descrito casos con descargas de espigas sin el componente de onda lenta, al igual que descargas de ondas agudas. Durante el sueño REM, los paroxismos comienzan a presentarse fragmentados y subcontinuos, disminuyendo a menos del 25%; además, se observan espigas focales de predominio en áreas frontales. En términos generales, es posible que las diferencias electroencefalográficas entre encefalopatías con POCS lesionales y no lesionales no sean significativas **(70).**

Pronóstico

La respuesta al tratamiento en cuanto al control de las crisis es casi siempre buena. En general, se nota una mejoría en las disfunciones del lenguaje y en los trastornos psiquiátricos, pero la mayoría de los niños afectados nunca recuperan sus niveles normales de funcionamiento.

Tratamiento

Si tenemos en cuenta que el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento son síndromes relacionados, podríamos considerar el análisis de su tratamiento bajo el mismo título. Además, podríamos incluir el tratamiento de evoluciones atípicas de las epilepsias focales benignas de la niñez y de otras formas de epilepsias focales sintomáticas asociadas con sincronías

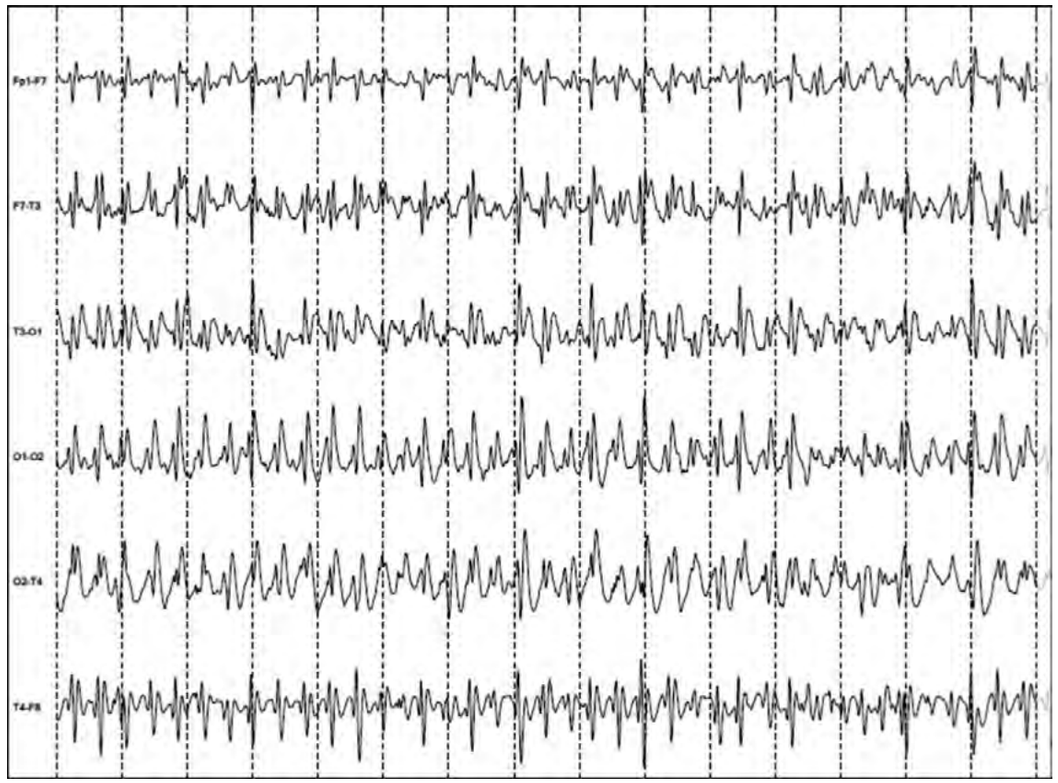

Figura 19. Punta onda continua durante el sueño lento. Diagnóstico: polimicrogiria derecha.

bilaterales secundarias, las que presentan un cuadro electroclínico similar **(51, 63, 64, 68, 69).**

En estos síndromes, que presentan un cuadro con similares características electroclínicas, es necesario realizar diversas recomendaciones antes de elaborar una estrategia terapéutica adecuada. Debe evitarse el uso de AE clásicos, como fenobarbital (FB), difenilhidantoína (DFH), carbamazepina (CBZ) o AVP, e incluso prescindir de algunos de los nuevos fármacos (LTG, TPM, oxcarbazepina, gabapentina). Esto es válido en pacientes con los síndromes de Landau-Kleffner y de epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, y también en los que presentan epilepsias focales benignas de la niñez o epilepsias focales sintomáticas (secundarias a polimicrogiria unilateral, o asociados con una hidrocefalia con derivación ventrículo-peritoneal implantada en el primer año de vida), que evolucionan con características atípicas o alteraciones electroencefalográficas excesivas. Cuando estos riesgos son evidentes, se debe comenzar el tratamiento con AE como clobazam o sultiamo **(18, 51, 63).**

En los pacientes portadores de síndromes con características electroclínicas similares a las descritas, recomendamos las siguientes estrategias terapéuticas **(63).**

1. Comenzar la suspensión del AE que el paciente está recibiendo, e introducir benzodiacepinas, levetiracetam, etosuximida o sultiamo. También se puede utilizar una combinación de algunos de éstos. Una alternativa es internar al paciente, suspender los AE supuestamente involucrados en el agravamiento de la enfermedad (o al menos, los que no hayan mostrado beneficio) y administrar dosis elevadas de diazepam durante una o dos semanas. Después, el paciente puede ser controlado en forma ambulatoria y tratado con diazepam; este puede cambiarse por clobazam, o bien ser disminuido en forma progresiva para agregar etosuximida o sultiamo. Se prefiere el uso de etosuximida cuando predominan las mioclonías negativas. En nuestra experiencia, hemos tenido buenos resultados con sultiamo, en dosis de hasta 20 mg/kg/día. Si el caso no justifica la internación o existen dificultades o resistencia a ella, se debe realizar un cambio más cauteloso, agregando clobazam, etosuximida o sultiamo (con una introducción lenta del fármaco, mientras se suspenden los AE anteriores). En algunos pacientes que no responden a alguno de los AE mencionados, solos o en combinación, la asociación de etosuximida y ácido valproico podría ser una opción.

2. Si no se observan mejorías significativas, la siguiente indicación son los esteroides en dosis altas. En nuestros dos primeros casos con estado epiléptico de EBNECT, los esteroides fueron claramente eficaces para detener ese estado, y después de un par de semanas fueron suspendidos. En el síndrome de Landau-Kleffner, los esteroides deben mantenerse durante varios meses como mínimo; en ocasiones, se comienza a ver mejoría después de dos meses de tratamiento **(57).**

3. En pacientes con síndrome de Landau-Kleffner, también puede ser una opción el uso de inmunoglobulinas **(63).**

4. La dieta cetogénica ha demostrado su eficacia y tolerabilidad en pacientes con encefalopatía con POCS lesional y no lesional refractaria a los fármacos antiepilépticos **(71).**

5. Existen pacientes con SLK que se sometieron con éxito al tratamiento quirúrgico (transecciones subpiales) y estimulación del nervio vago. En malformaciones del desarrollo cortical como la polimicrogiria unilateral, el tratamiento quirúrgico debe ser considerado **(72).**

EPILEPSIA FOCAL MIGRATORIA DE LA INFANCIA TEMPRANA

Este nuevo síndrome también está siendo considerado para su inclusión, luego de que se

observaron 14 lactantes con crisis focales peculiares, de etiología indefinida y curso severo **(73).**

Nosología

Si bien la etiología no está clara, se describen varias mutaciones genéticas en relación con este síndrome. La más frecuente es KCNT1, en cerca del 50% de los casos **(26, 74)** seguido por SCN1A y SCL2A5. También se han reportado mutaciones en SCN2A, SCLC25A22, SCL12A5, PLCB1, TBC1D24, CHD2, SCN8A, POLG **(74, 75).**

Manifestaciones clínicas

Las crisis son focales, comienzan en los primeros meses de vida y rápidamente aumentan en frecuencia. Luego se vuelven multifocales, comenzando en ambos hemisferios en forma alternante o independiente; son refractarias al tratamiento. Son frecuentes los estados epilépticos prolongados, que requieren tratamientos intensivos. Con la progresión de la enfermedad, se agregan hipotonía y microcefalia **(76, 78).** En relación con mutaciones en KCNT1 pueden observarse, además, estrabismo y trastornos del movimiento, tales como distonía y coreoatetosis **(75).**

Características del EEG

EEG interictal: en un comienzo, el EEG interictal no muestra alteraciones significativas. Con el progreso de la enfermedad, el ritmo de base se deteriora y se observan ondas lentas, que pueden predominar en un hemisferio u otro en registros sucesivos. Pueden presentarse espigas multifocales en vigilia y sueño. No existe un patrón interictal característico. Cuando las crisis se hacen muy frecuentes, la actividad interictal prácticamente desaparece **(76).**

EEG ictal: El registro ictal se manifiesta por un patrón clínico-electroencefalográfico de crisis que migran de una región a otra y de un hemisferio a otro, alternándose de manera sucesiva. Las crisis también pueden migrar, comenzando otro evento ictal en el hemisferio contralateral antes de finalizada la crisis previa, y así sucesivamente; o bien, presentarse en forma bilateral pero asincrónica, simulando crisis generalizadas **(Figuras 20A, 20B, 20C, 20D; Figuras 21A, 21B, 21C, 21D) (78).** El registro EEG poligráfico permite reconocer las características típicas de las crisis, e identificar crisis sutiles **(78).**

Tratamiento

Las crisis son refractarias a los AE. Se han publicado casos aislados con buena respuesta a la ACTH, LVT, stiripentol, rufinamida, y a dieta cetógena **(79, 80).** En algunos casos, el bromuro ha sido eficaz para el control de las crisis **(78).** La utilidad de la quinidina en casos con mutación del KCNT1 es discutida; si bien hay reportes de mejoría clínica, esta parece ser edad-dependiente más que un efecto del fármaco **(78).** La cardiotoxicidad de esta droga es un factor limitante importante.

Pronóstico

En general, los pacientes no responden a los diferentes tratamientos y sufren un deterioro neurológico progresivo.

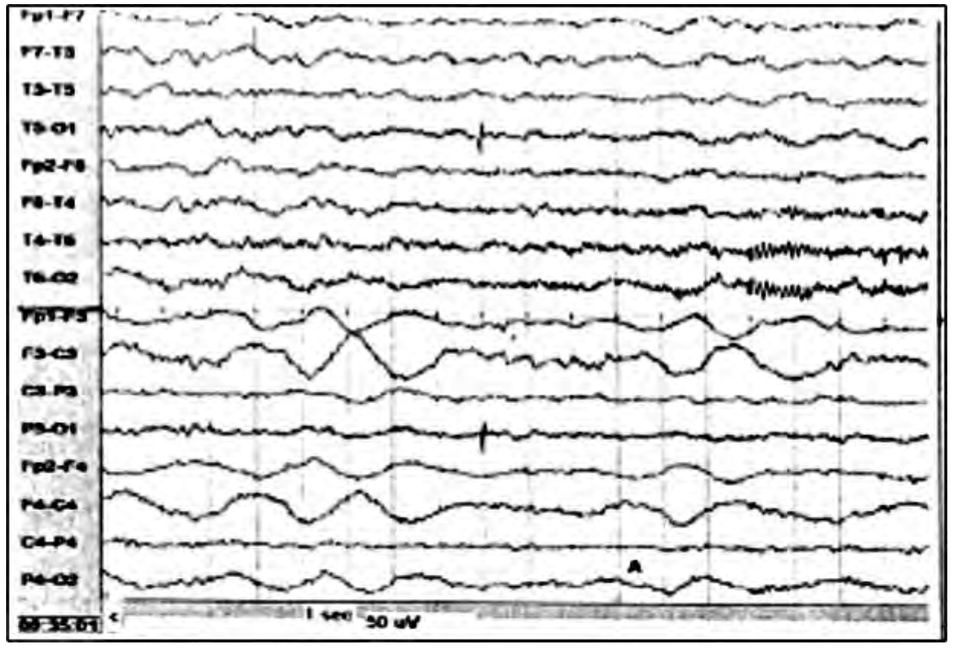

Figura 20A.

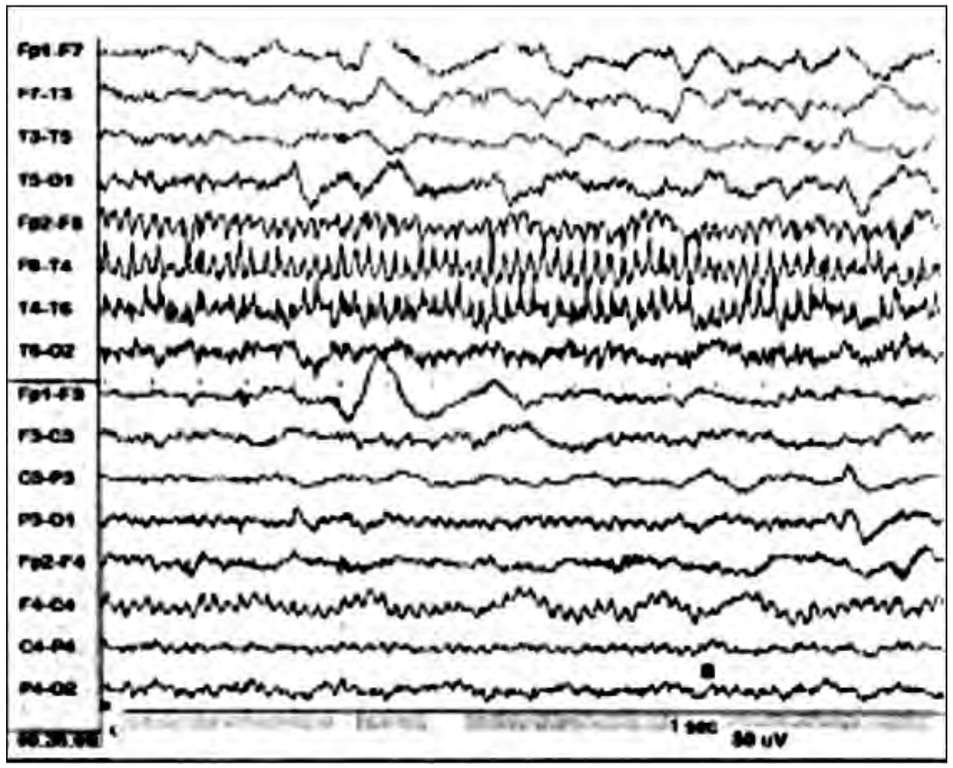

Figura 20B.

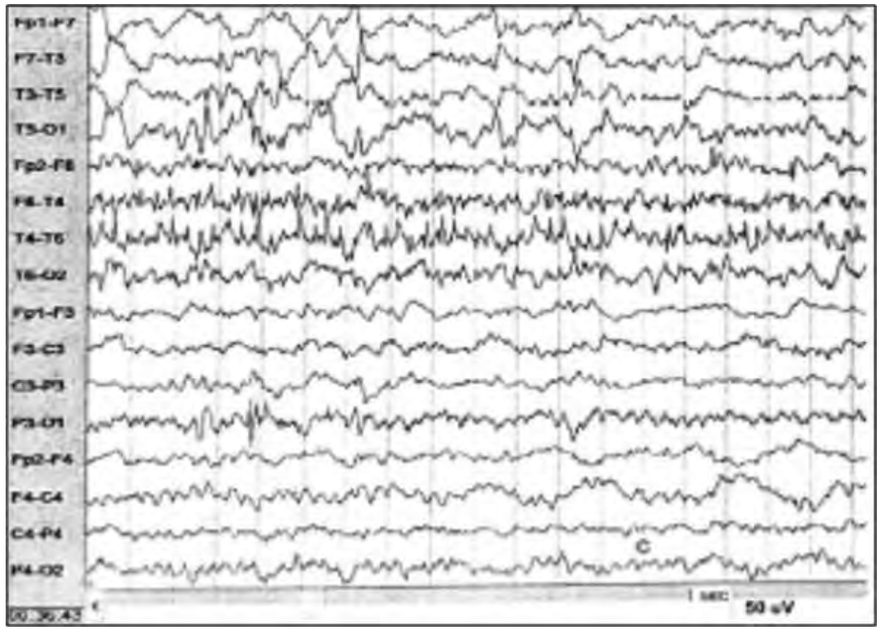

Figura 20C.

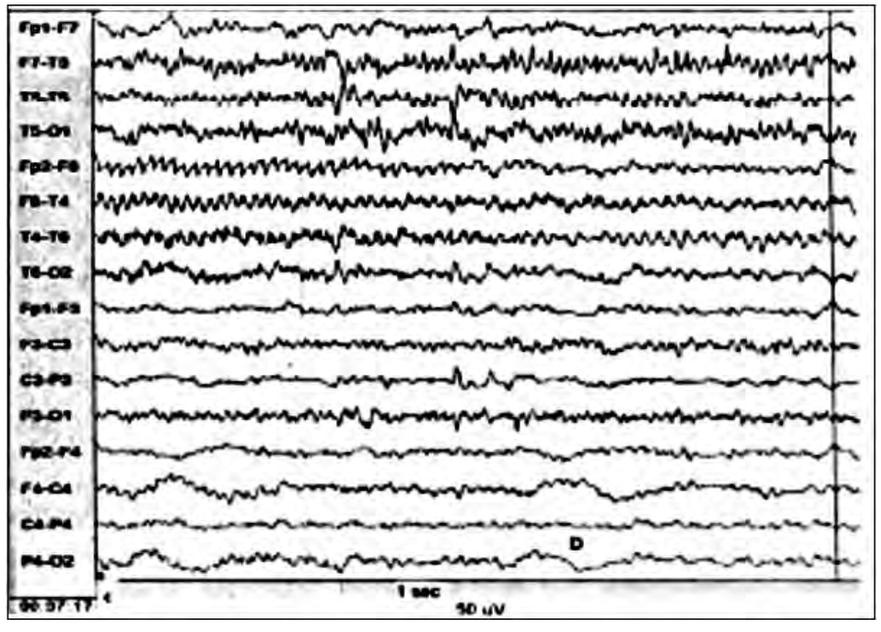

Figura 20D.

Figuras 20A, 20B, 20C, 20D. Lactante mujer de 6 meses de edad. Se observan descargas rítmicas theta de inicio en región temporal posterior derecha (A), que propagan a regiones anteriores del hemisferio homólogo (B y C); al final del episodio, se inicia otra crisis de similares características en el hemisferio contralateral (D). Diagnóstico: crisis migratorias de la infancia temprana.

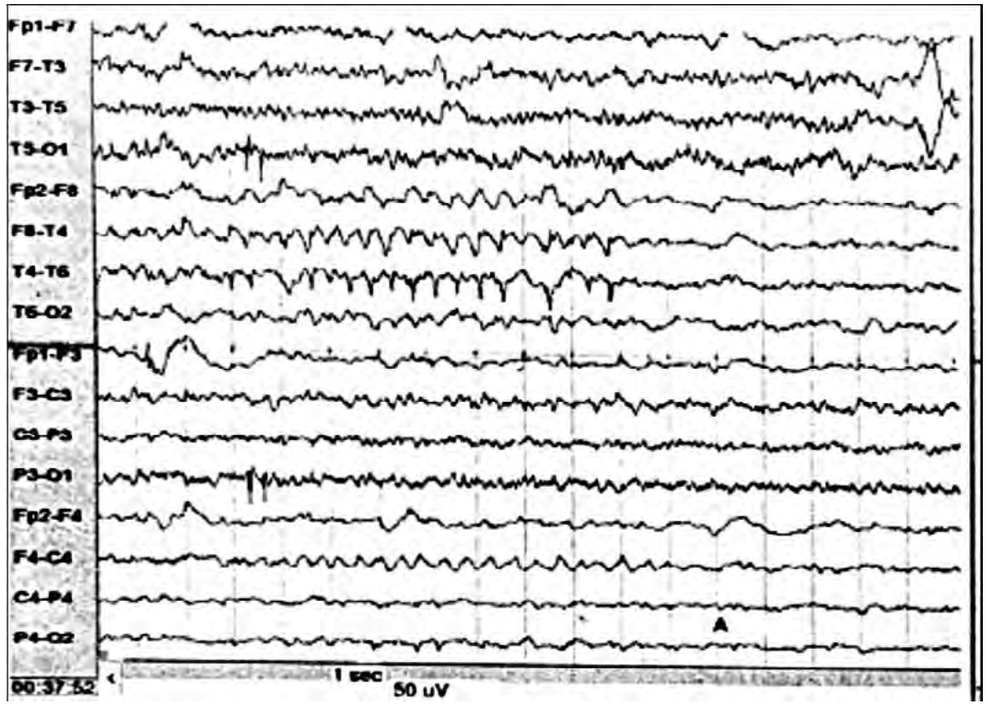

Figura 21A.

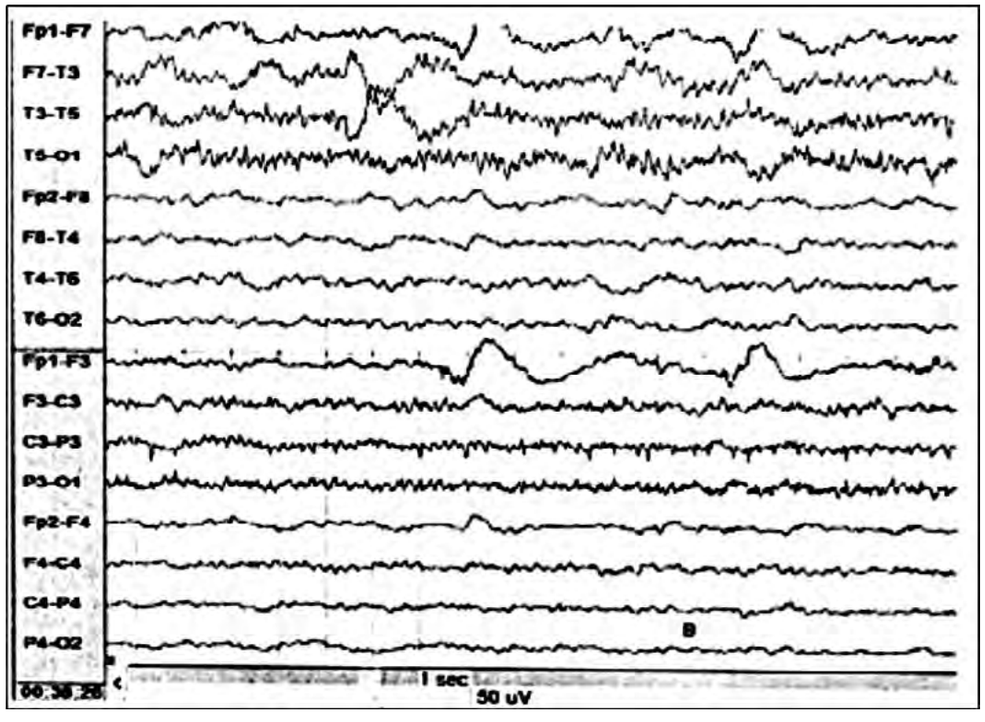

Figura 21B.

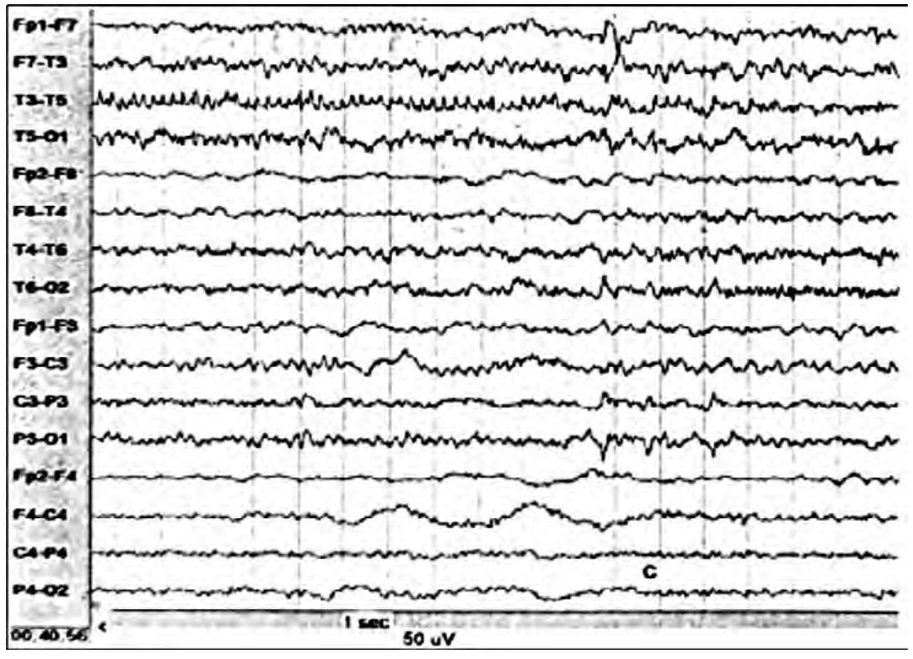

Figura 21C.

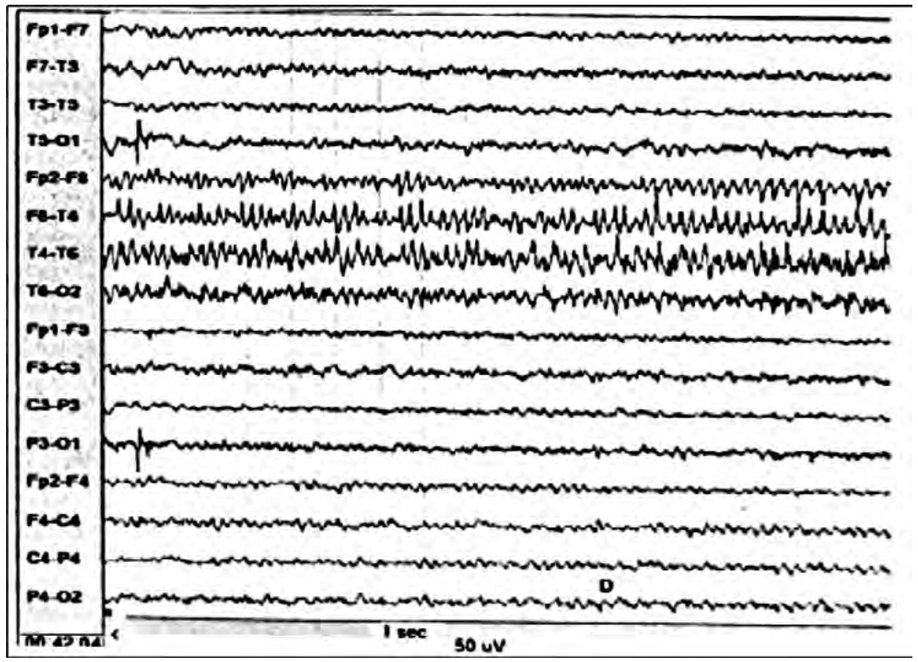

Figura 21D.

Figuras 21A, 21B, 21C, 21D. Se observa el comportamiento alternante entre un hemisferio y otro durante el mismo episodio, en el mismo paciente (A-B-C-D) (ver figura 20).

BIBLIOGRAFIA

1. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy). En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 1992. Pp. 13-23.
2. Bureau M et al. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (5th ed). John Libbey Eurotext, Montrouge, Francia, 2015. Pp. 91-100.
3. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y, Oka E, Inoue H. Early-infantile epileptic encephalopathy with supression-bursts. En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 1992. Pp. 25-34.
4. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Erba G. Early epileptic encephalopathies with suppression-burst. En: J Engel, TA Pedley (Eds). Epilepsy: a comprehensive textbook. Lippincott-Raven, Filadelfia, EEUU., 1998. Pp. 2257-2261.
5. Caraballo R, Cersósimo R. Atlas de Electroencefalografía en la epilepsia. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2010.
6. Aicardi J, Ohtahara S. Severe neonatal epilepsies with supression-burst pattern. En; Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 2005. Pp. 39-50.
7. Vigevano F. Early myoclonic encephalopathy. En: Engel J, Fejerman N (Eds). CD-ROM Neurobase (Epilepsy). Arbor Publishing Corp, San Diego, 2000.
8. 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.
9. Commission on Pediatric Epilepsy of the International League Against Epilepsy. Workshop on Infantile Spasms. *Epilepsia* 1992; 33: 195.
10. Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile Spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990; 27: 406-13.
11. Fejerman N. Síndrome de West: certezas, incógnitas y sorpresas. En Ruggieri V, Caraballo R, Arroyo H. Temas de Neuropediatría: Homenaje al Dr Natalio Fejerman. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2005. Pp. 5-41.
12. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasms and West syndrome. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4ª ed). John Libbey Eurotext, Montrouge, Francia, 2005. Pp. 52-72.
13. Caraballo R, Fortini S, Reyes VG. Epileptic spasms in clusters and associated syndromes other than West syndrome: A study of 48 patients. *Epilepsy Research* 2016; 123: 29-35.
14. Caraballo R, Capovilla G, Vigevano F et al. Benign myoclonic of infancy: study of 102 cases. *Epilepsia* 2009; 50(5):1176-1183.
15. Caraballo R, et al. Epileptic spasms in clusters with focal EEG paroxysms: A study of 12 patients. *Seizure* 2016; 35: 88-92.
16. Caraballo R, Fejerman N, Dalla Bernardina B et al. Epileptic spasms in cluster without hypsarrythmia in infancy. *Epileptic Disorders* 2003; 5 (2): 109-113.
17. Fejerman N, Cersósimo R, Caraballo R et al. Vigabatrin as a first-choice drug in the treatment of West syndrome. *J Child Neurol* 2000; 15: 161-65.
18. Caraballo R, Fejerman N. Tratamiento de las epilepsias. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2009.
19. Caraballo R, Cersósimo R, Arroyo H, Fe-

jerman N. Síndrome de West sintomático: asociaciones etiológicas particulares con respuesta inesperada al tratamiento. *Rev Neurol (BARC)* 1998; 26 (151): 372-75.
20. Caraballo R, Garro F, Cersósimo R et al. Down syndrome: a good response to vitamin B6. *Journal of Pediatric Neurology* 2004; 2(1): 15-19.
21. Dravet C. Les epilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8: 543-48.
22. Dravet C, Bureau M, Roger J. Severe myoclonic epilepsy in infants. En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey, Londres, Reino Unido, 1985. Pp. 58-67.
23. Aicardi J. Epilepsy in children (2ª ed). Rave Press, Nueva York, EEUU. 1994.
24. Nabbout R, Gennaro E, Dalla Bernardina B, et al. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2003; 60; 1961-1967.
25. Sahar E. Epileptic Encephalopathies: New Genes and New Pathways. *Neurotherapeutics* 2014; 11: 796–806.
26. Fernández-Concepción O. Epileptic Encephalopathies in Infants and Children, 2019. DOI: http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85378
27. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet M, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4 ed). John Libbey Eurotext, Londres, Reino Unido, 2005. Pp. 89-112.
28. Caraballo R, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Research* 2006; 70 (2-3 suppl): 231-238.
29. Caraballo R, Cersósimo R, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46(2): 1539-44.
30. Caraballo R. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: focus on the ketogenic diet. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl. 2): 79–82.
31. Brigo F, Striano P, Balagura G, Belcastro V. Emerging drugs for the treatment of Dravet syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2018. DOI: 10.1080/14728214.2018.1552937
32. Dalla Bernardina B, Trevisan C, Bondavalli S, et al. Une forme particuliére d'épilepsie myoclonique chez des enfants porteurs d'encaphalopathie fixée. *Boll Lega Ital Epil* 1980; 29-30: 183-187.
33. Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-2020.
34. Dalla Bernardina B, Fontana E, Sgró V, et al. Myoclonic epilepsy ('myoclonic status') in non-progressive encephalopathies. En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 1992. Pp. 89-96.
35. Cersósimo R, Caraballo R, Espeche A, et al. Síndrome de Angelman: características electroclínicas en 35 pacientes. *Rev Neurol (BARC)* 2003; 37(1): 14-18.
36. Caraballo R, Espeche A, Cersósimo R, Arroyo H, Fejerman N. Status mioclonicus in non-progressive encephalopathies: study of 29 cases. *Epilepsia* 2007; 48(1): 107-13.
37. Caraballo, R. The ketogenic diet in patients with myoclonic status in non-progressive encephalopathy. *Seizure* 2017; 51: 1–5.
38. Gastaut H. Discussion of myoclonic epilepsies and Lennox-Gastaut syndrome. En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. John Libbey, Londres, Reino Unido, 1985. Pp. 100-104.
39. Beaumanoir A, Blume W. The Lennox-Gastaut syndrome. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4º ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 2005. Pp. 115-132.
40. Parrini E, Ferrari AR, Dorn T, Walsh CA, Guerrini R. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. *Epilepsia* 2009; 50(6): 1344–1353.
41. Mastrangelo M. Lennox–Gastaut Syndrome: A State of the Art Review. *Neuropediatrics* 2017: 48(3): 143–151.
42. Selmer KK, Lund C, Brandal K, Undlien DE, Brodtkorb E. SCN1A mutation screening in adult patients with Lennox–Gastaut syndrome features. *Epilepsy & Behavior* 2009; 16(3): 555–557.
43. Beaumanoir A, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss F, Perret A, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (2ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 1992. Pp. 115-132.
44. Caraballo R. Newly diagnosis of epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. En: Panayiotopoulos C (Ed). The educational kit on epilepsies: a practical guide to childhood epilepsies (Volume 3). Medicine, Oxford Press, Oxford, Reino Unido, 2007. Pp 43-52.
45. Caraballo RH, Flesler S, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Chacón S, Ross L, Noli D. Sulthiame add-on therapy in children with Lennox-Gastaut syndrome: A study of 44 patients. *Seizure*. 2018: 62: 55–58.
46. Caraballo RH, Fortini S, Flesler S, Armeno M, Ariela A, Cresta A, Escobal N. Ketogenic diet in patients with Lennox–Gastaut syndrome. *Seizure*. 2014; 23(9): 751–755.
47. Caraballo RH, Cersósimo R, Sakr D, Fejerman N. Ketogenic diet in refractory epilepsies in childhood efficacy and tolerability according to epileptic syndrome**.** *Epilepsia* 2005; 46(6): 195.
48. Deonna T, Roulet E. Acquired epileptic aphasia (AEA): definition of the syndrome and current problems. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA (Eds). Continuous spikes and waves during slow sleep, Electrical status epilepticus during slow sleep, Acquired epileptic aphasia and related conditions. John Libbey, Londres, Reino Unido, 1995. Pp. 37-45.
49. Hirsch E, Maquet P, Metz-Lutz MN et al. The eponym "Landau-Kleffner syndrome" should not be restricted to childhood-acquired aphasia with epilepsy. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA (Eds). Continuous spikes and waves during slow sleep, Electrical status epilepticus during slow sleep, Acquired epileptic aphasia and related conditions. John Libbey, Londres, Reino Unido, 1995. Pp. 57-62.
50. De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997; 119: 447-451.
51. Fejerman N, Caraballo R, Tenembaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 41: 380-390.
52. Tassinari C, Rubboli G, Volpi L y cols. Electrical status during show sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence (4ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 2005. Pp. 295-314.
53. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47(9): 1558-68.
54. Rapin I, Mattis S, Rowan AJ, Golden GG. Verbal auditory agnosia in children. *Dev Med Child Neurol* 1977; 19: 192-207.
55. Soprano AM, Garcia EF, Caraballo R, Fejerman N. Acquired epileptic aphasia: Neuropsychologic follow-up of 12 pa-

tients. *Pediatric Neurology* 1994; 11: 230-235.
56. Deonna T, Fletcher P, Voumard C. Temporary regression during language acquisition: a linguistic analysis of a 2 ½ year old child with epileptic aphasia. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:156-63.
57. Caraballo R, Yépez I, Soprano AM, Cersósimo R, Medina C, Fejerman N. Afasia epiléptica adquirida. *Rev Neurol (Barc)* 1999; 29 (10): 899-907.
58. Deonna T, Roulet E, Fontan D, Marcoz JP. Speech and oromotor deficits of epileptic origin in benign partial epilepsy of childhood with rolandic spikes (BPERS). Relationship to the acquired aphasia-epilepsy syndrome. *Neuropediatrics* 1993; 24: 83-87.
59. Caraballo RH, et al: Landau–Kleffner syndrome: A study of 29 patients. *Seizure* 2014; 23: 98–104.
60. Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-252.
61. Tassinari C, Bureau M, Dravet C, et al. Epilepsy with continuous spike and waves during slow sleep-otherwise described as ESES (epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Dreifus F, Wolf P (Eds). Epileptic syndrome in infancy, childhood and adolescence. John Libbey. Londres, Reino Unido, 1985. Pp. 245-256.
62. Tassinari C. The problems of "continuous spikes and waves during slow sleep" or "electrical status epilepticus during slow sleep" today. En: Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, Mira L, Tassinari CA (Eds). Continuous spikes and waves during slow sleep, Electrical status epilepticus during slow sleep, Acquired epileptic aphasia and related conditions. John Libbey, Londres, Reino Unido, 1995. Pp. 251-255.
63. Fejerman N, Caraballo R. Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes. Editorial Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2008.
64. Caraballo R, Bongiorni L, Cersósimo R, Semprino M, Espeche A, Fejerman N. Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep in children with shunted hydrocephalus: a study of nine cases. *Epilepsia* 2008; 49(9): 1520-27.
65. Kessi M, et al: Genetic etiologies of the electrical status epilepticus during slow wave sleep: systematic review. *BMC Genet.* 2018; 19: 40.
66. Debiais S. Epilepsy and Language Development: The Continuous Spike-Waves during Slow Sleep Syndrome. *Epilepsia* 2007 Jun; 48(6): 1104-10
67. Dalla Bernardina B, Fontana E, Michelizza B, Colamaria V, Capovilla G, Tassinari CA. Partial epilepsies of childhood, bilateral synchronization, continuous spike-waves during slow sleep. En: Manelis S, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE (Eds). Advances in Epileptology. XVII epilepsy international symposium. Raven Press, Nueva York, EEUU, 1989. Pp. 295-302.
68. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. A particular type of epilepsy in children with congenital hemiparesis assocïated with unilateral polimycrogiria. *Epilepsia* 1999; 40: 865-871.
69. Caraballo R, Cersósimo R, Fejerman N. Epilepsias focales sintomáticas que imitan evoluciones atípicas de las epilepsias focales idiopáticas de la niñez. En: Fejerman N, Caraballo R. Epilepsias focales benignas en lactantes, niños y adolescentes. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, Argentina, 2008. Pp. 218-36.
70. Caraballo RH, et al: Encephalopathy with status epilepticus during sleep or continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: a multicenter, long-term follow-up study of 117 patients. *Epilepsy Research* 2013 Jul; 105(1-2): 164-73.
71. Reyes G. Ketogenic diet in patients with epileptic encephalopathy with electrical status epilepticus during slow sleep. *Epilepsy Research.* 2015 Jul; 113: 126-31.
72. Fortini S. Encephalopathy with hemi-status epilepticus during sleep or hemi-continuous spikes and waves during slow sleep syndrome: A study of 21 patients. *Seizure* 2013; 22: 565–571.
73. Coppola G, Plouin P, Chiron C, et al. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with development arrest. *Epilepsia* 1995; 36: 1017-24.
74. Kuchenbuch M et al. Quantitative analysis and EEG markers of KCNT1 epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Epilepsia* 2019 Jan; 60(1): 20-32.
75. Gertler T, Bearden D, Bhattacharjee A, et al. KCNT1-Related Epilepsy. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al (Eds). GeneReviews, 2018.
76. Dulac O. Malignant migrating partial seizures in infancy. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P (Eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (4ª ed). John Libbey, Londres, Reino Unido, 2005. Pp.73-76.
77. Caraballo R, Fontana E, Darra F, Cassar L, Negrini F, Fiorini E, Arroyo H, Ferraro S, Fejerman N, Dalla Bernardina B. Migrating focal seizures in infancy: analysis of the electroclinical pattern in 17 patients. *Journal of Child Neurology* 2008; 23(5): 497-506.
78. Abdelnour E, Gallentine W, McDonald M, Sachdev M, Jiang YH, Mikati MA. Does age affect response to quinidine in patients with KCNT1 mutations? Report of three new cases and review of the literature. *Seizure.* 2018; 55: 1–3.
79. Caraballo R, Pasteris MC, Fortini PS, Portuondo E. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: six patients treated with bromide. *Seizure*. 2014 Nov; 23(10): 899-902.
80. Caraballo R, Noli D, Cachia P. Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: three patients treated with the ketogenic diet. *Epileptic Disord.* 2015 Jun; 17(2): 194-7.

Caso Clínico: Manejo innovador de Cluster Epiléptico en paciente con mutación de la protocadherina 19.

***Carla Manterola M.*[(1,2)], *Carolina Correa*[(1)], *Marcelo Bascur*[(1)], *Juan Luis Moya Vilches*[(1,3)]**

ABSTRACT

We describe the case of a female toddler, presenting with a seizure cluster at 11 months of age, and showing a poor response to antiepileptic drugs. The patient had a normal neurologic exam at onset, as well as a normal psychomotor development. Her assessment included brain magnetic resonance, electroencephalogram and basic metabolic studies, which were normal. She presented several episodes of seizure clusters. The patient maintained outpatient follow-up and treatment, without further seizures between her clusters. Eventually, neurologic exam showed mild language delay, which was evident at 20 months of age.

Genetic study was performed, with a positive result for a pathogenic variant in PCDH19 (c.1548C> A (p.Tyr516). Recurrence of seizure clusters was treated with bolus of methylprednisolone, leading to an early control of seizures.*

The phenotypic presentation in patients with heterozygous PCDH19 mutations has been described extensively. Nowadays, the increasing availability of genetic studies has expanded our diagnostic field, revealing an etiologic diagnosis in many of our patients. In this specific case, knowing the etiology led us to try a novel treatment. As a consequence, length of hospital stay was shortened and additional pharmacologic treatments were avoided, improving quality of life in our patient.

Keywords: *Protocadherin-19, PCDH19, seizure clusters, steroid treatment, methylprednisolone, epilepsy with mental retardation restricted to females.*

RESUMEN

Presentaremos el caso de una lactante que a los 12 meses de vida presenta clúster de crisis epilépticas, con pobre respuesta a tratamiento antiepiléptico. Al inicio del cuadro, la paciente presenta un examen neurológico y desarrollo psicomotor (DSM) normales para la edad. Fue estudiada con resonancia magnética de encéfalo, electroencefalografía y exámenes metabólicos básicos, todos dentro de la normalidad. Los clústeres de crisis epilépticas se repitieron en varias oportunidades. A los 20 meses de vida, se diagnostica un retraso del lenguaje.

El estudio genético mostró un variante patogénica en el gen PCDH19 (c.1548C> A (p.Tyr516 *). Ante la presencia de un nuevo clúster, se realizó tratamiento con metilprednisolona en bolo, logrando precozmente el control de las crisis.

El fenotipo clínico de pacientes con mutación heterocigota del gen PCDH19 ha sido ampliamente caracterizado. La disponibilidad de estudios genéticos con la que hoy contamos, nos permite acceder a un diagnóstico etiológico en muchos de nuestros pacientes. En este caso específico, el conocer la etiología genética de la paciente nos permitió realizar un tratamiento innovador, reduciendo los días de hospitalización, el uso de fármacos y mejorando la calidad de vida de nuestra paciente.

Palabras clave: **P**rotocadherina-19, PCDH19, clústeres de crisis, tratamiento esteroidal, metilprednisolona, epilepsia con retraso mental limitada a mujeres.

1. Facultad de Medicina Universidad de Chile. Unidad de Neurología Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna
2. Clínica Alemana de Santiago
3. Liga Chilena contra la Epilepsia.

Recibido: 09-04-2019 Aceptado: 30-04-2019

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo femenino, segunda hija de padres sanos, no consanguíneo. Cursó embarazo controlado, sin patología. Nace por parto eutócico a las 38 semanas (recién nacida de término, adecuada para edad gestacional). No presenta patología perinatal. Antecedente familiar de convulsión febril en un primo, por línea materna.

A los 11 meses de vida, encontrándose afebril y en vigilia, presenta evento paroxístico, caracterizado por pérdida del tono, desviación forzada de la mirada a derecha, y desconexión del medio. El evento, autolimitado, habría alcanzado una duración de 5 minutos. Repite otros 2 episodios de similar semiología, sin recuperación de conciencia entre crisis. Alrededor de 30 minutos después, presenta nuevo evento: además de desviación ocular a derecha, se añade desviación cefálica hacia ipsilateral, y movimientos clónicos de la extremidad superior derecha. El episodio se mantiene durante algunos segundos, recuperando conciencia *ad integrum* posteriormente.

Consulta en Servicio de Urgencia del Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, donde presenta 3 crisis similares a lo descrito anteriormente, por lo que se carga con fenitoina (20mg/kg/dosis). Estudio con tomografía computada (TC) de encéfalo no muestra lesiones. El estudio metabólico básico y de parámetros infecciosos resulta normal; por otro lado, el estudio de líquido cefalorraquídeo muestra citológico, citoquímico, tinción de Gram y estudio viral normales. Electroencefalograma (EEG) en vigilia presenta actividad de base normal, sin actividad epileptiforme. Durante el día siguiente, presenta otros 4 episodios similares a lo descrito, todos de minutos de duración, autolimitados. Ante persistencia de crisis, se decide carga con fenobarbital. Con todos estos antecedentes, se diagnostica epilepsia focal, se inicia tratamiento con levetiracetam (dosis de 40 mg/kg/día) y se solicita seguimiento ambulatorio.

Paciente decide continuar controles en otro centro de salud, lugar donde se estudia con resonancia nuclear magnética (RNM) de encéfalo y video-EEG de 24 horas, ambos con resultados dentro de la normalidad. Se decide suspensión de levetiracetam, debido a aparición de irritabilidad. No había presentado nuevos episodios sugerentes de crisis epiléptica, describiéndose un desarrollo psicomotor normal para la edad.

Seis meses más tarde, a los 17 meses de edad, cursando el segundo día de infección respiratoria alta, afebril, presenta crisis. El evento se caracteriza por desconexión del medio, ojos abiertos, mirada fija central, y movimientos clónicos de mano derecha; presenta una duración de 10 segundos. Repite 3 eventos dentro de 1 hora, por lo que consulta en Servicio de Urgencia.

En urgencias del hospital, recibe carga con fenitoina y fenobarbital. La paciente presenta múltiples crisis epilépticas, todas de similares características: inicio focal (clonías de extremidad superior derecha, y desviación forzada de la mirada a derecha), duración de segundos, y recuperación de conciencia *ad integrum* intercrisis. Estudio en servicio de urgencia descarta lesión estructural o infección del sistema nervioso central. En tales circunstancias, se decide inicio de oxcarbazepina. Además, se realiza nuevo electroencefalograma con priva-

ción de sueño, el que muestra actividad de base normal, sin actividad epileptiforme. La paciente presenta múltiples crisis epilépticas de inicio focal, de similar semiología, durante un lapso de 48 horas, sin clara respuesta al tratamiento farmacológico. Días más tarde, se indica alta en tratamiento con fenitoina, fenobarbital y oxcarbazepina.

Se efectúa control ambulatorio 1 mes más tarde (18 meses de edad), sin evidencia de nuevos episodios comiciales. La evaluación muestra examen neurológico y desarrollo psicomotor normales para la edad. Se decide suspensión de fenitoína, manteniendo esquema combinado de fenobarbital y oxcarbazepina.

A la edad de 22 meses, luego de 5 meses libre de crisis, presenta 4 crisis epilépticas en 8 horas, similares a lo mencionado con anterioridad. Se hospitaliza, recibiendo carga endovenosa de fenitoína. Se controlan niveles plasmáticos de fenobarbital y oxcarbazepina, los que se encuentran dentro de rango terapéutico. Las crisis persisten durante los primeros 6 días de hospitalización, presentando episodios a diario, con un promedio de 7 crisis epilépticas por día; se agrega ácido valproico. Las crisis ceden, por lo que se decide el alta, con diagnóstico de epilepsia focal refractaria. Al egreso, mantiene tratamiento con ácido valproico, fenitoína, fenobarbital y oxcarbazepina.

Durante los siguientes meses, se evalúa de manera ambulatoria, con una frecuencia mensual. No presenta nuevas crisis epilépticas; sin embargo, al examen neurológico destaca retraso del desarrollo psicomotor, con predominio del lenguaje. Se decide suspensión de fenitoína, continuando con esquema asociado (ácido valproico, fenobarbital, oxcarbazepina).

Recurre a los 29 meses, luego de 7 meses sin crisis epilépticas. Encontrándose en vigilia y afebril, presenta nuevo clúster de crisis epilepticas de inicio focal, de semiología similar a la observada en episodios previos. A lo largo de la hospitalización, se observan múltiples crisis epilépticas de inicio focal, autolimitadas, con una frecuencia de 3 a 5 episodios por día; los episodios persisten durante 4 días. Se decide mantener tratamiento farmacológico.

Debido a la alta sospecha diagnóstica de etiología genética asociada a mutación del gen PCDH19, se solicita estudio genético de epilepsia. El examen arroja un resultado positivo para variante patogénica del gen PCDH19 (c.1548C>A (p.Tyr516*)).

A la edad de 40 meses, luego de 11 meses libre de eventos, recurre clúster de crisis epilépticas focales, acumulando un total de 10 crisis en 24 horas. Se hospitaliza por este motivo. Conociendo la etiología específica de la epilepsia, se decide optar por tratamiento específico con metilprednisolona vía endovenosa, en dosis de 30 mg/kg/día, por 3 días. La paciente no presenta nuevas crisis epilépticas luego de la primera dosis de corticoides, evitándose así su ingreso a unidad de paciente crítico. Además, el rápido control de crisis permite un alta precoz, con una estadía hospitalaria significativamente menor a las anteriores.

EPILEPSIA CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL LIMITADA A MUJERES POR MUTACIONES EN PROTOCADHERINA 19 (PCDH19)

La protocadherina 19 (PCDH19) es una molécula de adhesión intercelular, parte de la superfamilia de las cadherinas. Constituye una de las principales proteínas de ensamblaje neuronal, cuyo funcionamiento es clave para la regulación del desarrollo encefálico en etapas tempranas del desarrollo **(1).** Ampliamente distribuida en el sistema nervioso central, guarda estrecha relación con los cambios que toman lugar durante el proceso de neurulación y migración neuronal **(2).**

En modelos animales (*zebrafish*) se ha demostrado su rol en el ensamblaje "modular" del

tejido neuronal, conformando unidades de organización columnar, que además interactúan con células de la glía radial **(3)**. A partir de precursores neuroepiteliales, PCDH19 y otras cadherinas orientan el desarrollo de unidades estructurales independientes, que con posterioridad darán origen a circuitos neuronales córtico-subcorticales involucrados en distintas funciones cognitivas, conductuales y sensoriales **(4).**

Aspectos genéticos

El gen responsable de codificar esta proteína se encuentra localizado en el cromosoma X (Xq22.1). A diferencia de otros genes ligados a X, las mutaciones en el gen de PCDH19 asocian un fenotipo clínico originalmente descrito en mujeres, con una minoría de casos conocidos en pacientes de género masculino **(5).**

Las alteraciones en PCDH19 constituyen mutaciones *de novo* casi en su totalidad (más del 90% de los casos) **(6).** Se han vinculado a distintas expresiones fenotípicas, entre las cuales podemos mencionar **(7):**

- En mujeres heterocigotas (no en homocigotas): epilepsia de inicio precoz, asociada a déficit intelectual y elementos del espectro autista (o *Epilepsia con discapacidad intelectual limitada a mujeres*).
- Hombres con mosaicismo somático o asociado a síndrome de Klinefelter (células afectadas y no afectadas): cuadro similar al observado en mujeres **(8)**.
- Hombres con mutación hemicigota de PCDH19 (único cromosoma X mutado): trastornos del espectro psiquiátrico.

Una posible explicación para este fenómeno es el concepto denominado "interferencia celular" **(3)**. En individuos con ausencia total de la proteína (por ejemplo, mujeres homocigotas para la mutación), se activarían mecanismos alternativos de interacción celular, capaces de mantener la homeostasis glioneuronal en etapas críticas del desarrollo encefálico. De ese modo, los procesos de ensamblaje podrían llevarse a cabo de manera satisfactoria, mediante la acción de vías complementarias. Por el contrario, el déficit parcial de la proteína impediría la activación de estas rutas paralelas, cuya respuesta estaría determinada por la carencia absoluta de la proteína original. Esta "interferencia" sobre los mecanismos compensatorios explicaría la severidad del cuadro clínico en mujeres homocigotas o varones mosaico. **(3, 9)**

Para el organismo, resultaría mejor no tener proteína alguna, que contar solamente con la mitad. Utilizando palabras más coloquiales, se cumple con la metáfora del *perro del hortelano*: si PCDH19 se expresa de forma incompleta, *no come ni deja comer*.

La presencia de fenotipo psiquiátrico en hombres con su único cromosoma X mutado, posiblemente dependa de otros factores aún desconocidos, y no es nuestra intención profundizar sobre ello en este artículo **(7).** No obstante, existen interesantes experiencias en roedores, que muestran dificultades conductuales tanto en machos hemicigotos como en hembras heterocigotas para la mutación de PCDH19. En estos modelos experimentales, ha llegado a describirse un patrón diferencial de respuesta al estrés, en que las hembras exhiben una disminución de la respuesta fisiológica de miedo **(10).** Este hecho sólo reafirma los intrincados mecanismos subyacentes a este tipo de cascadas metabólicas, involucradas en la regulación de redes neuronales.

Manifestaciones clínicas

Las pacientes con mutaciones en PCDH19 se presentan con crisis epilépticas durante el período de lactante menor; frecuentemente, los episodios inician antes de cumplido el primer año de vida. El desarrollo psicomotor suele ser normal previo al comienzo del cuadro epiléptico, por lo que las crisis son la principal manifestación al momento de la primera consulta **(11).**

Las crisis tienden a asociarse con cuadros febriles, lo que da cuenta de la alta tasa de termosensibilidad del cuadro, presente en alrededor de un 90% de los casos. Ésta deriva en su mayoría de cuadros infecciosos o postvaccinales, siendo excepcionales bajo otras circunstancias, como baños de agua caliente **(12).** En cuanto a la semiología, existe un alto porcentaje de crisis focales, las que pueden exhibir componentes motores e hipomotores (en un 75%) y signos no motores de tipo emocional o afectivo (en un 50-60%) **(13).** Las crisis tónico-clónicas generalizadas son también frecuentes **(12).** A diferencia de lo observado en el Síndrome de Dravet (SD, causa frecuente de crisis febriles a edades tempranas), las mutaciones en PCDH19 no asocian crisis mioclónicas, hemiclónicas o clónicas focales. Si bien pueden observarse ausencias atípicas, son más bien escasas en comparación con SD **(7).**

La evolución natural de la epilepsia por mutaciones en PCDH19 también ha permitido establecer ciertas diferencias respecto de SD. El promedio de edad al presentarse las crisis es de unos 11 meses, e incluso se describen casos declarados a los 36 meses; este promedio es claramente mayor que el observado en SD, condición en la que se acerca a los 6 meses de edad. PCDH19 asocia largos intervalos libres de crisis, con un promedio de 10 meses aproximadamente (más largo que en SD). Además, PCDH19 se relaciona con una mayor frecuencia de crisis en racimos o *clústeres* (hasta el 100% de casos), si bien la incidencia de estado epiléptico es similar para PCDH19 y SD (cercana al 40%). **(13)**

Tal como se mencionó, la termosensibilidad (presencia de crisis evocadas por el aumento de la temperatura corporal) alcanza cerca de un 90%. El SD exhibe números similares, pero también comprende un alto porcentaje de fotosensibilidad (hasta 40%), la que no se aprecia en mutaciones de PCDH19 **(12, 13)**.

Electroencefalografía en mutaciones de PCDH19

El electroencefalograma (EEG) durante el período interictal es frecuentemente normal, hallazgo similar a lo observado en el Síndrome de Dravet. Se detectan alteraciones epileptiformes en menos del 50% de los pacientes durante su evolución, y la respuesta paroxística durante la fotoestimulación es excepcional o simplemente no se presenta. Como se mencionó, la actividad de base es siempre normal al inicio del cuadro, pudiendo añadirse una discreta lentitud del ritmo alfa dominante en vigilia (observada hasta en la mitad de los casos) **(7).**

Los registros electroencefalográficos ictales han confirmado el inicio focal de las crisis en la mayoría de los casos, con una participación precoz de estructuras frontotemporales y límbicas (75%). Del total de casos con registro ictal, hasta dos tercios pueden exhibir una clara lateralización al inicio; ésta se ubica en el hemisferio derecho en el 70% de casos, y la mitad de ellos se localiza sobre áreas frontotemporales al comenzar la crisis. En un tercio de las pacientes, no se consigue precisar localización ni lateralización ictal **(7).**

Morfológicamente, el registro ictal suele expresarse como actividad rítmica theta temporal uni o bilateral, seguida de descargas rítmicas rápidas en el mismo hemisferio (contralateral a la clínica) y ondas lentas en el otro (ipsilateral a los síntomas o signos). En casos específicos, se ha descrito un final abrupto de las crisis en el EEG, con una brusca interrupción de la actividad epileptiforme. **(7, 12).**

Tratamientos conocidos

La epilepsia por mutaciones en PCDH19 suele ser resistente al tratamiento farmacológico, en particular durante los episodios en racimos. Una revisión reciente, que comparó distintas

alternativas terapéuticas, dio cuenta de una mayor efectividad en pacientes tratados con bromuro de potasio y clobazam, aunque esta apenas superó el 50% de reducción de crisis a los 3 meses de terapia. El mismo estudio mostró que los medicamentos de mayor efectividad a los 12 meses de tratamiento fueron bromuro, clobazam y ácido valproico; sin embargo, los valores oscilaron entre un pobre 30 y 50% de respuesta. Por otro lado, el período de seguimiento (12 meses) fue cercano al intervalo libre de crisis observado en un paciente promedio, siendo imposible descartar una remisión espontánea (independiente de la medicación utilizada) **(12).**

Ante las similitudes clínicas de la epilepsia por mutación de PCDH19 y el SD, se ha probado respuesta ante el uso de estiripentol, modulador alostérico de los receptores GABA-A, de uso específico en SD. El grupo de estudio del Hospital Bambino Gesú de Roma describe la utilización de estiripentol en una paciente de nueve años con epilepsia resistente, como tratamiento asociado a ácido valproico y clobazam (mismo esquema de uso extendido en SD). El control de crisis en triterapia fue mayor del 50%, aunque el período de seguimiento fue también limitado. **(14)**

Probablemente, la alternativa más revolucionaria para el manejo de clústeres asociados a PCDH19 es el uso de corticoides intravenosos. Se ha objetivado una respuesta dramática al tratamiento con metilprednisolona en el manejo de clústeres resistentes a la terapia habitual, atribuido a sus posibles efectos sobre la barrera hemato-encefálica (cuya permeabilidad se halla alterada en mutaciones de PCDH19). Higurashi describe la utilización de metilprednisolona en dosis de 20-30 mg/kg/día en 5 pacientes con crisis en racimos, logrando un rápido control de los clústeres (bastando con la primera o segunda dosis en todos los casos) **(15)**. Esta modalidad de terapia también ha sido utilizada con éxito en algunos reportes de casos **(16).**

Estudios recientes parecen agregar claves fisiopatológicas al respecto, dando cuenta de una reducción en la esteroidogénesis en pacientes con epilepsia y mutación de PCDH19 **(17, 18)**. Tanto en la etapa prepuberal como en la postpuberal, la caída en las concentraciones de alopregnalolona, sulfato de pregnalolona y 17-OH-progesterona da cuenta de un déficit, que podría ser transitoriamente compensado con la administración de corticoides. En condiciones de estrés agudo e intenso -tal como ocurre durante un *cluster*- esta deficiencia podría acentuarse, lo que explicaría la excelente respuesta a corticoides en el manejo de los racimos de crisis **(18)**.

BIBLIOGRAFÍA

1. Compagnucci C, Petrini S, Higurashi N, et al. Characterizing PCDH19 in human induced pluripotent stem cells (iPSCs) and iPSC-derived developing neurons: emerging role of a protein involved in controlling polarity during neurogenesis. *Oncotarget*. 2015;6(29):26804–26813.
2. Biswas S, Emond MR, Jontes JD. Protocadherin-19 and N-cadherin interact to control cell movements during anterior neurulation. *J Cell Biol.* 2010;191:1029–1041.
3. Pederick DT, Richards KL, Piltz SG, et al. Abnormal cell sorting underlies the unique X-linked inheritance of PCDH19 Epilepsy. *Neuron.* 2018;97(1):59-66.e5.
4. Cooper SR, Emond MR, Duy PQ, et al. Protocadherins control the modular assembly of neuronal columns in the zebrafish optic tectum. *J Cell Biol.* 2015;211(4):807–814.
5. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet.* 2008;40:776–81.
6. Kolc KL, Sadleir LG, Scheffer IE. A systematic review and meta-analysis of 271 PCDH19-variant individuals identifies psychiatric comorbidities, and association of seizure onset and disease severity. *Mol*

Psychiatry. 2018 Jun 11. doi: 10.1038/s41380-018-0066-9.
7. Marini C, Darra F, Specchio N, et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene–related epilepsy. *Epilepsia* 2012;53(12):2111–2119.
8. Romasko EJ, DeChene ET, Balciuniene J, et al. PCDH19-related epilepsy in a male with Klinefelter syndrome: Additional evidence supporting PCDH19 cellular interference disease mechanism. *Epilepsy Res.* 2018;145:89-92.
9. Depienne C, LeGuern E. PCDH19-related infantile epileptic encephalopathy: an unusual X-linked inheritance disorder. *Hum Mutat.* 2012;33(4):627-34.
10. Hayashi S, Inoue Y, Hattori S, et al. Loss of X-linked Protocadherin-19 differentially affects the behavior of heterozygous female and hemizygous male mice. *Scientific reports* 2017;71:5801.
11. Gagliardi M, Annesi G, Sesta M, et al. PCDH19 mutations in female patients from Southern Italy. *Seizure*. 2015;24:118-120.
12. Lotte J, Bast T, Borusiak P, et al. Effectiveness of antiepileptic therapy in patients with PCDH19 mutations. *Seizure.* 2016;35:106-110.
13. Trivisano M, Pietrafusa N, Ciommo Vd, et al. PCDH19-related epilepsy and Dravet Syndrome: Face-off between two early-onset epilepsies with fever sensitivity. *Epilepsy Res.* 2016;125:32-36.
14. Trivisano M, Specchio N, Vigevano F. Extending the use of stiripentol to other epileptic syndromes: A case of PCDH19-related epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2015;19(2):248-50.
15. Higurashi N, Takahashi Y, Kashimada A, et al. Immediate suppression of seizure clusters by corticosteroids in PCDH19 female epilepsy. *Seizure.* 2015;27:1-5.
16. Bertani G, Spagnoli C, Iodice A, et al. Steroids efficacy in the acute management of seizure clusters in one case of PCDH19 female epilepsy. *Seizure.* 2015;32:45–46.
17. Tan C, Shard C, Ranieri E, et al. Mutations of protocadherin 19 in female epilepsy (PCDH19-FE) lead to allopregnanolone deficiency. *Hum. Mol. Genet* 2015;24(18):5250-59.
18. Trivisano M, Lucchi C, Rustichelli C, et al. Reduced steroidogenesis in patients with PCDH19-female limited epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(6):e91-e95.

Casos Clínicos

Valor Pronóstico del Estallido-Supresión con Estallidos Idénticos en Coma Posanóxico: Reporte de Caso Pediátrico.

Juan Luis Moya Vilches[1], Marcelo Bascur Cancino[2]

ABSTRACT

The electroencephalogram (EEG) represents one of the main diagnostic evaluations in the comatose patient, and it is used frequently in critical care units. Multiple efforts have been conducted in order to define the prognostic value of electroencephalographic findings in this group of patients, but current evidence is limited to adult population with post-anoxic coma. Among the great diversity of coma-related EEG patterns, merely three of them have demonstrated a correlation with unfavorable prognosis: electrocerebral inactivity, generalized suppression, and burst-suppression with identical bursts. This last pattern represents a specific burst-suppression type, possibly linked to a severe cortical damage. Its presence is associated with a 100% mortality rate in adult patients; prognostic relevance in children has not been established. In this report, we present the case of a 6-year-old female patient diagnosed with Down Syndrome due to trisomy 21, who experienced cardiorespiratory arrest provoked by a foreign-body airway obstruction. EEG after 24 hours post-anoxia was concordant with a burst-suppression with identical bursts pattern. Two days after the anoxic event, her clinical examination met criteria for brain death, which was congruent with electrocerebral inactivity detected in successive EEG traces separated by 24 hours. Burst-suppression with identical bursts must be considered in patients with post-anoxic coma, including pediatric cases, given its potential as a finding of high prognostic value.

Keywords: *Electroencephalogram, EEG, coma, post-anoxia, prognostic value, burst-suppression, identical bursts, children, pediatric population.*

RESUMEN

El electroencefalograma (EEG) forma parte de los principales apoyos diagnósticos en el paciente en coma, siendo un examen de utilización frecuente en unidades de cuidado intensivo. Se han efectuado múltiples intentos por otorgar un valor pronóstico a los hallazgos electroencefalográficos en este grupo de pacientes, con evidencia limitada a población adulta y coma posanóxico. Entre la gran variedad de patrones asociados con coma, sólo tres de ellos han demostrado una relación con pronóstico desfavorable: inactividad electrocerebral, supresión generalizada de voltaje, y estallido-supresión con estallidos idénticos o *identical bursts.* Esta última entidad representa un tipo específico de estallido-supresión, posiblemente vinculado con un daño cortical severo. Su presencia se asocia con un 100% de mortalidad en pacientes adultos; la importancia pronóstica en niños no ha sido aclarada. En el presente artículo, presentamos el caso de una paciente escolar de 6 años, con diagnóstico de Síndrome de Down por trisomía 21, que presentó un paro cardiorrespiratorio prolongado debido a obstrucción de la vía aérea por cuerpo extraño. El EEG a

1. Neurólogo Pediátrico, Hospital de Niños Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile. Profesor Asistente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.
2. Neurólogo Pediátrico, Hospital de La Florida, Santiago, Chile.

Recibido: 17-04-2019 Aceptado: 06-05-2019

las 24 horas posanoxia mostró características propias de un estallido-supresión con estallidos idénticos. Dos días después del evento de anoxia, la paciente manifestó signos clínicos compatibles con muerte encefálica, concordantes con el hallazgo de inactividad electrocerebral en dos EEG separados por 24 horas. El estallido-supresión con estallidos idénticos representa una entidad que debe ser considerada en pacientes en coma posanóxico, incluyendo población pediátrica, dado su potencial como hallazgo de alto valor pronóstico.

Palabras clave: Electroencefalograma, EEG, coma, posanoxia, valor pronóstico, estallido-supresión, estallidos idénticos, niños, población pediátrica

INTRODUCCIÓN

El electroencefalograma (EEG) representa una de las principales herramientas complementarias a la evaluación clínica del paciente en coma. Constituye un examen de gran ayuda para detectar cambios en la actividad cerebral, cuando las manifestaciones clínicas son sutiles o están ausentes; debe destacarse que contribuye a la valoración integral del paciente, mas no reemplaza el examen clínico. De hecho, aunque existe una importante correspondencia entre el compromiso en el EEG y la severidad del coma, esta concordancia no es siempre total **(1)**.

Si simplificamos un poco el análisis, el EEG puede entregar información valiosa en varios escenarios fundamentales. En primer lugar, tiene un rol como referencia "instantánea", que informa acerca de la profundidad y gravedad del coma en sus etapas iniciales. En segundo lugar, la realización de EEG seriados o repetidos suele trazar una tendencia, orientando hacia una posible mejoría o deterioro de la actividad cerebral; eventualmente, puede adquirir un valor pronóstico (esto será discutido en detalle más adelante). Como tercer escenario, el EEG puede dar señales acerca de la causa o delimitar un grupo de etiologías posibles, lo que puede repercutir en la decisión terapéutica; no obstante, este tipo de información es excepcional, y se presenta en una minoría de los casos de coma con estudio electroencefalográfico. Una última instancia en que el EEG cumple un papel primordial, es el monitoreo de la respuesta al uso de sedación o fármacos antiepilépticos, pues con frecuencia esto es difícil de establecer en pacientes con bloqueo neuromuscular **(1, 2)**.

EEG EN COMA: ELEMENTOS PRINCIPALES

Existen tres elementos del registro que son habitualmente utilizados como base para la interpretación, al examinar la actividad cerebral del paciente en coma. Estos incluyen: la frecuencia de la onda (medida en ciclos por segundo/cps o Hertz/Hz), el voltaje o amplitud de la onda (medido en microvoltios/uV), y la reactividad del trazado. Un eventual cuarto componente -menos constante, pero descrito en diversos estudios- es la presencia de grafoelementos fisiológicos de sueño **(1, 3)**.

Frecuencia de onda

La frecuencia suele relacionarse de forma proporcional con la severidad del coma, a diferencia de lo que ocurre al analizar el voltaje *(ver apartado siguiente)*. Como concepto general, *frecuencias más bajas traducen una mayor severidad de la encefalopatía*. Una actividad de base cuya frecuencia aumenta en registros consecutivos, es comúnmente un signo favorable. Por ende, la medición y comparación de frecuencias permiten interpretar asimetrías de voltaje interhemisférico: un hemisferio enfermo puede asociar actividad de alto o bajo voltaje, pero probablemente exhibirá frecuencias menores que el hemisferio comparativamente *más sano* **(1, 2).**

En base a esta correlación, puede predecirse cierta evolutividad de las frecuencias en el paciente en coma. El enlentecimiento del ritmo alfa (actividad de 8 o más Hz, propia de la vigilia) es un signo precoz de encefalopatía, y refleja una disfunción leve o inicial. Al aumentar el compromiso, predominan las ondas lentas, llegando hasta la actividad delta generalizada (menor de 4 Hz) en encefalopatías de mayor severidad **(4).** Por otro lado, el coma profundo puede exhibir patrones más específicos, como el estallido-supresión, las descargas periódicas, o la supresión generalizada de voltaje. Pero la realidad dista de ser sencilla, y las unidades de cuidado intensivo (UCI) cuentan con variables adicionales que aumentan la dificultad diagnóstica **(2, 4)**.

Las alteraciones tóxico-metabólicas y los medicamentos (en particular, los anestésicos) pueden exhibir una secuencia conocida de patrones electroencefalográficos, que encuentra su paradigma en el coma de origen metabólico **(1, 5)**. En registros tempranos, es habitual el aumento de voltaje y la presencia de actividad rítmica; posteriormente, aumenta la actividad lenta (frecuencias theta y delta), a la que se superponen ritmos rápidos de menor voltaje. Si la noxa persiste, la amplitud disminuye y aparecen los períodos de supresión: primero, se configuran patrones de estallido-supresión, dando paso a la supresión generalizada y el EEG isoeléctrico en etapas avanzadas **(6)**. Este tipo de secuencia es observada en trastornos metabólicos, sobredosis de drogas y encefalopatía séptica, donde es reversible; no obstante, es también posible en coma posanóxico, siendo irreversible en la mayoría. A pesar del correlato clínico entre el coma y la frecuencia de base, la causa parece ser el principal factor pronóstico de verdadero valor **(7)**.

Voltaje o amplitud de onda

Constituye un elemento de gran relevancia, pero debe ser caracterizado en conjunto con otros aspectos del EEG, como las frecuencias o la reactividad. La aparición de ondas de frecuencia lenta (theta o delta, menores de 8 Hz) suele ser el primer cambio observado durante un coma; dichas ondas se interponen o reemplazan el ritmo de base normal del paciente **(2)**. La actividad lenta puede acompañarse de un voltaje aumentado o disminuido **(1)**
En pacientes con coma profundo, es posible apreciar actividad lenta de *alto voltaje*, que en ocasiones traduce un aumento de la severidad del cuadro. Sin embargo, la disfunción cortical severa lleva invariablemente a una *disminución de la amplitud*: los patrones de muy bajo voltaje (o *supresión*) son usualmente más ominosos que las ondas lentas de mayor amplitud, y traducen un mal pronóstico si se observan en etapas finales de la evolución. De hecho, las alteraciones cerebrales de mayor gravedad asocian supresión continua o incluso inactividad electrocerebral, dos patrones claramente adversos **(8)**.

Dicho esto, debemos aclarar que las modificaciones en el voltaje pueden indicar tanto mejoría como deterioro. Su significación responde a una "línea de tiempo" entre EEG seriados, fundamentada en tendencias más que en hallazgos aislados. Aun así, no siempre es posible establecer un patrón lineal entre la amplitud del registro y la severidad del coma. Un voltaje en descenso puede reflejar normalización de la base, o una disfunción creciente; el análisis exige conocer las frecuencias y el grado de reactividad para una correcta interpretación **(1, 9)**.

Para mayor dificultad, los cambios pueden ocurrir en desfase con el estado clínico. Por ejemplo, es posible presenciar recuperación clínica, con mejoría en estado de conciencia, lenguaje y respuesta motora, mientras en el EEG perduran las ondas delta de alta amplitud. La concurrencia de crisis epilépticas, estados posictales o el mismo basal del paciente, deben ser considerados al momento de valorar la amplitud del registro **(2, 10)**.

Reactividad del trazado

La reactividad constituye una herramienta añadida de gran utilidad. Se evalúa mediante el registro de la respuesta eléctrico-clínica ante diversos estímulos, con un progresivo aumento en su complejidad e intensidad. La secuencia

más utilizada comienza con el estímulo verbal, seguido del táctil, para terminar con el estímulo doloroso o nociceptivo; todas las modalidades deben aplicarse de forma bilateral, para evitar un posible sesgo derivado de déficits sensoriales del paciente **(11)**. Además, la reactividad puede desprenderse de la respuesta ante los procedimientos propios de UCI (aspiración, punciones, kinesioterapia, etc.) **(12)**.

Para definir un EEG como reactivo, deben objetivarse cambios en la actividad eléctrica cortical ante la estimulación. Esto implica descartar la presencia de artefactos, tanto del paciente como del entorno. Si el trazado es de bajo voltaje, suele observarse un aumento de amplitud y ritmicidad; en los registros de mayor amplitud, es común la atenuación de voltaje o "aplanamiento" relativo, o la actividad electrodecremental **(12)**. Como es de suponer, un EEG arreactivo o no-reactivo carece de cambios en respuesta al estímulo, aunque puede asociarse con actividad miogénica u otros artefactos. En general, la presencia de cualquier grado de reactividad trasluce una encefalopatía de menor gravedad. No es de extrañar que, en encefalopatías severas, el EEG se vuelva paulatinamente menos reactivo (en concomitancia con la aparición de ritmos delta y posterior supresión) **(8)**.

Los SIRPIDs (en español: descargas rítmicas, periódicas o ictales inducidas por estímulo) representan una particular expresión de reactividad. Constituyen una respuesta positiva, pues el trazado se modifica; sin embargo, la actividad observada forma parte del llamado *continuo interictal-ictal* **(13)**. Los SIRPIDs pueden gatillarse por estímulos de origen externo (maniobras de activación, procedimientos, terapia kinésica) o propio (succión, movimientos anormales, etc.), y los cambios en el EEG son reproducibles si se reitera el estímulo. Dado que un SIRPID puede o no asociar cambios en la alerta, el Video-EEG es esencial para distinguirlos de crisis eletroencefalográficas verdaderas. La tendencia actual parece indicar que la presencia de SIRPIDS es preferible a una ausencia total de reactividad **(14)**.

Grafoelementos de sueño

La evidencia actual sugiere que la presencia de grafoelementos propios del sueño asociaría un mejor pronóstico, pues sería un marcador de indemnidad de las regiones corticales involucradas. En el paciente en coma, los husos de sueño son el elemento más frecuentemente identificado, mientras que las ondas de vértex o complejos K tienen una prevalencia menor. En la práctica, la pesquisa de grafoelementos conservados podría asociarse con mal pronóstico bajo circunstancias excepcionales, pues traduciría la presencia de un daño severo en tronco con indemnidad de estructuras diencefálicas **(1)**.

PATRONES ESPECÍFICOS EN COMA

No existe una clasificación universal que aglutine la diversidad de patrones posibles de observar en el paciente en coma. Cada autor tiene su propia visión; no obstante, existen algunas coincidencias. En el presente documento, utilizaremos la clasificación propuesta por Ebersole et al **(2, 3)**:

- Patrones de actividad lenta: Lentitud generalizada, Actividad theta generalizada, Actividad delta generalizada de alto voltaje, Actividad delta rítmica generalizada o lateralizada (GRDA o LRDA).
- Patrones periódicos: Descargas generalizadas períodicas (GPDs), Ondas trifásicas (actualmente denominadas *GPDs de morfología trifásica*).
- Patrones de alta frecuencia: Coma alfa, Coma beta, Coma de husos o *spindle coma.*
- Patrones ictales (Estado epiléptico no convulsivo).
- Patrones de bajo voltaje y supresión de voltaje: Supresión generalizada, Estallido-supresión, Inactividad electrocerebral.

Debe destacarse que, al desclasificar los patrones comúnmente incluidos, no existe un ranking de severidad entre ellos. Esto se explica por la naturaleza de la actividad medida en el EEG, que refleja la funcionalidad cortical, pero aporta información limitada de estructuras infratentoriales. Es así como lesiones extensas en el tronco encefálico, causantes de coma, pero sin un daño cortical subyacente, pueden presentar un EEG de características "benignas". En tales casos, la corteza se encuentra indemne, pero el daño en otras estructuras determina el pronóstico **(1)**.

Considerando que nos referiremos al valor pronóstico del EEG en coma, no profundizaremos en la totalidad de los subtipos mencionados. Sólo abordaremos los patrones de bajo voltaje y supresión de voltaje, pues son éstos los que cuentan con evidencia concreta respecto del *outcome* en el paciente en coma.

VALOR PRONÓSTICO DEL EEG EN COMA

Antes de adentrarnos en este apartado, es necesario aclarar que los estudios de mayor evidencia pronóstica en coma han sido realizados exclusivamente en población adulta. Además, casi la totalidad de ellos han sido limitados a daño posanóxico. Como principal ventaja, el estudio de una población de causa homogénea permite excluir la etiología como variable independiente, algo fundamental si consideramos que la naturaleza de la noxa afecta (y mucho) el pronóstico. Por otra parte, su mayor desventaja radica en la utilidad práctica de la evidencia obtenida: ésta debiera limitarse a pacientes con antecedente de hipoxia, y su posible extrapolación hacia otros grupos causales es susceptible de cuestionamiento. Sabemos que dos pacientes con idéntico EEG, pero con distinta etiología, pueden exhibir *outcomes* radicalmente disímiles **(2, 12)**.

En una publicación del año 2016, Spalletti et al. intentaron definir patrones pronósticos a las 12, 24, 48 y 72 horas de evolución luego de un evento anóxico. Su primera conclusión fue similar para los registros realizados a las 12 y 24 horas posanoxia: se observó un pronóstico favorable en aquellos trazados *continuos y casi continuos*, mientras que la presencia de un *patrón isoeléctrico* se asoció con un mal pronóstico (mortalidad). Al prolongar el período de seguimiento hasta las 48 horas, se sumaron otros dos patrones de *outcome* adverso: al patrón isoeléctrico se agregaron el *estallido-supresión* y la *supresión generalizada de voltaje* (definida como amplitud entre 2 y 10 uV) **(15)**.

Resultados semejantes fueron observados en el estudio seminal realizado por Jeanette Hofmeijer y el grupo de la Universidad de Twente (Países Bajos), también en 2016. En su investigación, analizaron el *outcome* en términos de mortalidad y rendimiento en escalas de funcionalidad cognitiva. Observaron que, transcurridas sólo 24 horas desde la anoxia, era posible reconocer tres patrones de pronóstico desfavorable: a) *patrón isoeléctrico persistente*, b) *actividad de bajo voltaje*, y c) *estallido-supresión con estallidos idénticos* (es decir, con actividad eléctrica estereotipada en cada estallido; otros tipos de estallido-supresión no tuvieron impacto significativo). Un aspecto aún más importante del trabajo neerlandés es que ninguno de los patrones de mal pronóstico presentó falsos positivos. Por otro lado, la reaparición rápida de un *patrón continuo* (concretamente, en las primeras 12 horas) tuvo una fuerte asociación a buen pronóstico. Todos los valores predictivos fueron independientes del uso de sedantes o hipotermia terapéutica **(16)**.

El mismo grupo de Países Bajos ya había efectuado una primera aproximación en 2015, a través de una evaluación combinada (incluyendo examen físico, EEG, y otros estudios neurofisiológicos). Dentro de los factores asociados a mal pronóstico, ya se describían los tres patrones desfavorables, aunque a las 48 horas de evolución. También se encontraron otros elementos de riesgo: la ausencia de respuesta pupilar en el examen físico a las 48 horas, y la ausencia de registro de potenciales evocados somatosensitivos (PESS) a las 72 horas. Al

reunir el EEG, el examen físico y los PESS, se alcanzó una especificidad de 100% y sensibilidad de 50% para peor outcome (expresado como déficit en funcionamiento cognitivo y mortalidad) **(17)**.

ESTALLIDO-SUPRESIÓN CON ESTALLIDOS IDÉNTICOS

Definición de estallido-supresión

Estallido-supresión se define como un trazado en el que se presentan abundantes períodos de supresión de voltaje, los que deben abarcar más del 50% del tiempo registrado. Recordemos que la *supresión* de voltaje se define como aquella actividad cuya amplitud no supera los 10 uV. Un concepto asociado es el de *atenuación* de voltaje, que corresponde a aquella actividad mayor a 10 uV, pero cuya amplitud no supera el 50% de la actividad de base observada en el trazado **(3)**. Si los lapsos de atenuación superan la mitad del período registrado, se habla de *estallido-atenuación.* Por definición, la duración de un *estallido* debe ser mayor de 0,5 segundos, y tener al menos 4 fases; de lo contrario, se habla de *descarga*. En el caso de que los intervalos entre descargas fueren relativamente regulares, nos referiríamos a una *descarga periódica* **(3)**.

Al analizar este patrón, es importante realizar algunas especificaciones. Debe describirse la duración típica de estallidos e intervalos de supresión; además, se debe especificar la morfología del componente más agudo en los estallidos. Conjuntamente, deben buscarse indicadores de *estallidos altamente epileptiformes*: descargas epileptiformes múltiples (más de 1 por segundo) o patrón rítmico potencialmente ictal (mayor de 1 Hz), los que deben presentarse en más de la mitad de los estallidos. Adicionalmente, el patrón puede ser generalizado, lateralizado, bilateral independiente o multifocal **(1, 3)**.

Contexto clínico

Clásicamente, el patrón de estallido-supresión se ha relacionado con daño posanoxia. No obstante, puede presentarse de manera indistinguible en una gran variedad de situaciones clínicas, como el uso de anestésicos en dosis altas, hipotermia o intoxicaciones, por mencionar algunos. La historia y los estudios complementarios pueden ayudar a diferenciar su origen (por ejemplo, anóxico versus farmacológico), pero es frecuente que varios de estos factores coexistan y se superpongan luego de un paro cardiorrespiratorio **(7)**.

En cuanto al valor pronóstico del estallido-supresión, la etiología posanóxica se ha relacionado consistentemente con mala evolución posterior. Por el contrario, si la causa es farmacológica o hipotermia, existe un potencial de reversibilidad; en tal caso, el pronóstico debe plantearse con el paciente en normotermia, y sin medicamentos de por medio **(18, 19)**.

La "forma pura" del estallido-supresión se presenta con un patrón permanente e invariable, que no progresa hacia otros patrones, ocupa la totalidad del trazado, y no es reactivo a estímulos. Al progresar coma, es habitual que la duración de los intervalos aumente, y los estallidos sean más breves. Si los estallidos y/o intervalos disminuyen su voltaje, o los intervalos se vuelven más prolongados, apuntan hacia una mayor severidad del cuadro de base **(1, 20)**.

Estallido-supresión (ES) con estallidos idénticos

El término *"estallido-supresión (ES) con estallidos idénticos"* fue propuesto por Hofmeijer en 2014, diferenciándolo de otros ES, debido a su importancia pronóstica. Alude a un subgrupo específico, en el que los estallidos son siempre bilaterales y sincrónicos, de muy alta amplitud, y con una alta correlación morfológica entre un estallido y otro. Una probable explicación de su fisiopatología los relaciona con un daño severo de la población neuronal cortical subyacente, cuya actividad en el EEG no refleja el funcionamiento de dichas neuronas, sino que deriva de la acción de estructuras subcorticales; este hecho justificaría su carácter estereotipado **(21)**.

En su publicación original, Hofmeijer et al. definieron estallidos *idénticos* como aquellos en que los primeros 500 milisegundos eran idénticos visualmente, independiente de la amplitud o duración total del estallido. Su grupo realizó un análisis cuantitativo de los primeros 50 ES en pacientes adultos con el patrón, registrado a las 12 y 24 horas posanoxia. Posteriormente, se efectuó un cálculo de su correlación morfológica. Se concluyó que los estallidos idénticos exhibían varias diferencias respecto de los no-idénticos: frecuente distribución bilateral sincrónica, mayor amplitud, mayor índice de correlación morfológica (incluso más allá de los 500 milisegundos), intervalos invariablemente planos, y transiciones abruptas entre intervalo y estallido. Si se cumplían los requerimientos, los ES idénticos exhibían una característica aún más impactante: su correlación con mortalidad en el 100% de los casos, comparada con un 36% de mortalidad de los ES sin estallidos idénticos **(22)**.

En población pediátrica, existen publicaciones acerca del ES como entidad general, que refieren un probable mejor pronóstico en niños, sobre todo en presencia de reactividad **(19)**. Esta distinción podría basarse en el hecho de que el ES pediátrico conforma con mayor frecuencia un patrón transicional. Sin embargo, hasta la fecha actual, la literatura no cuenta con evidencia que ratifique la relevancia de este patrón en población infanto-juvenil.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 6 años y 5 meses de edad, con diagnóstico de Síndrome de Down secundario a trisomía 21; eutiroidea, sin cardiopatía asociada, bajo controles y tratamiento por cuadros bronquiales recurrentes.

Durante la cena, alrededor de las 19:15 horas, presenta signos de penetración por cuerpo extraño (alimento), que no responde a maniobras inmediatas. Es transportada a servicio de urgencia local, en período de tiempo no determinado. Al ingreso, se encuentra en paro cardiorrespiratorio, por lo que se realiza reanimación cardiopulmonar. Inicialmente sin vía aérea disponible, se logra instalar tubo endotraqueal (#5) y se procede a reanimación avanzada, recibiendo tres dosis de adrenalina. Luego de 20 minutos de maniobras, recupera ritmo sinusal, encontrándose estable, pero hipotensa. Se decide traslado a centro de derivación (Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna).

Es evaluada al día siguiente (aproximadamente 12 horas de evolución) por equipo de Neurología, bajo sedación y paralización. Se describe paciente en coma profundo, con pupilas de tamaño medio y reactividad pupilar presente, sin otros reflejos de tronco. Asocia hipotonía y arreflexia generalizada, sin respuesta motora, por lo que se solicita estudio con tomografía computada de encéfalo y electroencefalograma. La imagen muestra signos de hipoxia-isquemia en todo el parénquima encefálico, con una hipodensidad difusa y severa, pérdida de diferenciación entre sustancia gris y blanca (supra e infratentorial), mayor compromiso en los núcleos basales, y disminución de la amplitud del espacio subaracnoideo **(Figura 1)**. El electroencefalograma, efectuado 16 horas después del episodio, exhibe un patrón concordante con estallido-supresión con estallidos idénticos (*identical bursts*), no reactivo ante la estimulación externa. Los intervalos se extienden por lapsos de hasta 202 segundos; los estallidos, en tanto, muestran una duración típica de 2 segundos **(Figura 2)**. Un 40% de los estallidos se prolonga y alcanza un total de hasta 16 segundos, manifestando una morfología altamente epileptiforme que asocia correlato ictal (mioclonías) **(Figura 3)**.

Se realiza valoración neurológica a las 36 horas, observándose coma profundo, sin reflejos de tronco o respuesta motora. Se resuelve realizar test de apnea, el que resulta positivo. Se rea-

liza EEG de control a la hora 40, refiriéndose supresión generalizada de voltaje, con escasa reactividad ante estímulos. Debido a examen físico con criterios de muerte encefálica, se registra nuevo EEG a las 60 horas de evolución, comprobándose inactividad electrocerebral. El control electroencefalográfico, ejecutado a las 85 horas desde el episodio anóxico, confirma ausencia de actividad cerebral. Ante el cumplimiento de los requisitos legales, se formaliza el diagnóstico de muerte encefálica y se detienen las medidas de sostén mediante protocolo acorde.

CONCLUSIONES

No existe información disponible en la literatura actual que defina el eventual valor pronóstico del electroencefalograma en pacientes pediátricos en coma. Las publicaciones con evidencia de calidad relacionadas al EEG en coma son exclusivas de la población adulta, enfocándose en el coma posanóxico como arquetipo principal. Incluso en los estudios de mayor rigurosidad científica, la mayor parte de los patrones electroencefalográficos no ha conseguido demostrar su utilidad como herramienta predictiva del *outcome* funcional. Diversas investigaciones han arrojado similares conclusiones, limitando la utilidad pronóstica del EEG a tres patrones bien circunscritos: la inactividad electrocerebral, la supresión generalizada de voltaje, y el estallido-supresión con estallidos idénticos o *identical bursts* **(9, 15, 16, 17, 22)**. Aunque escasa, constituye la única información categórica utilizable al momento de ponderar un *outcome*, y debe ser utilizada de manera minuciosa para evitar atribuir pronóstico a patrones que pueden ser transicionales o reversibles.

Resulta indispensable diferenciar este tipo específico de estallido-supresión, pues la ocurrencia de estallidos idénticos expresa un grado de injuria mayor, de características mucho más ominosas que el estallido-supresión a secas. La presencia de actividad monótona y reiterativa durante los estallidos tiene su origen en estructuras subcorticales, siendo imposible de visualizar en indemnidad de la corteza **(20, 21)**. Su altísima relación con resultados desfavorables debe ser conocida por el electroencefalografista, pues puede evitar tratamientos y medidas inefectivas, además de entregarle una necesaria respuesta a las familias de cada paciente.

Comprendemos que reportes como éste aún conforman situaciones aisladas, y que la evidencia debidamente documentada en adultos no puede extrapolarse a pediatría de manera precipitada. Sin embargo, creemos que casos de este tipo pueden convertirse en un punto de partida para mejorar nuestro entendimiento de los fenómenos involucrados en el coma. Debemos ponernos como gran meta el delimitar las diferencias y similitudes del coma en niños respecto del adulto, con la finalidad de desarrollar estrategias de manejo en forma precoz; y, del mismo modo, prevenir el exceso de intervenciones en quienes no podrán beneficiarse de ellas.

BIBLIOGRAFÍA

1) Libenson MH. Chapter 12: EEG patterns in stupor and coma. En: Libenson MH (Ed.). Practical approach to electroencephalography. Saunders Elsevier, Filadelfia, EEUU, 2010. Pp. 289-300.

2) Waterhouse E. Generalized encephalopathy. En: Ebersole JS, et al. Current practice of clinical electroencephalography. Wolters Kluwier, Filadelfia, EEUU, 2014. Pp. 213-231.

3) Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al. American Clinical Neurophysiology Society's Standardized Critical Care EEG Terminology: 2012 version. J Clin Neurophysiol 2013; 30: 1-27.

4) Kaplan PW. The EEG in metabolic encephalopathy and coma. J Clin Neurophysiol 2004; 21(5): 307-18.

5) Kaplan PW. Stupor and coma: metabolic encephalopathies. En: Hallett M, Phillips II, LH, Schomer DL, Massey JM (Eds.). Advances in Clinical Neurophysiology (Supplements to Clinical Neurophysiology. Vol. 57). Elsevier, Filadelfia, EEUU, 2004. Pp. 667-680.

6) Sutter R, Kaplan PW, Valença M, De Marchis GM. EEG for Diagnosis and Prognosis of Acute Nonhypoxic Encephalopathy: History and Current Evidence. J Clin Neurophysiol 2015; 32: 456–464.

7) Koubeissi MZ, Azar NJ, Kaplan PW. EEG in Encephalopathy and Coma. En: Koubeissi MZ, Azar NJ (Eds.). Epilepsy Board Review: A Comprehensive Guide (1st Ed). Springer Science & Business Media, Nueva York, EEUU, 2017. Pp. 127-138.

8) Hirsch LJ, Brenner RP. EEG in encephalopathy. En: Hirsch LJ, Brenner RP (Eds.). Atlas of EEG in critical care. John Wiley & Sons Ltd., The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, Reino Unido, 2010.

9) Bauer G, Trinka E, Kaplan PW. EEG Patterns in Hypoxic Encephalopathies (Post–Cardiac Arrest Syndrome): Fluctuations, Transitions, and Reactions. J Clin Neurophysiol 2013; 30: 477–489.

10) Moya JL, Tirado K. Aspectos clínicos y electroencefalográficos de encefalopatía hepática en Pediatría. Rev Chil Epilepsia 2018; 18 (3): 24-34.

11) Crepeau AZ. Acute Anoxic Injury and Therapeutic Hypothermia in Adults. En: Husain AM, Sinha SR (Eds.). Continuous EEG Monitoring: Principles and Practice. Springer International Publishing, Cham, Suiza, 2017. Pp. 289-301.

12) Fantaneanu TA, Lee JW. Postanoxic encephalopathy. En: LaRoche S, Haider HA (Eds.). Handbook of ICU Monitoring. Springer Publishing Company, Nueva York, EEUU, 2018. Pp. 224-232.

13) Koren JP, Herta J, Pirker S, et al. Rhythmic and periodic EEG patterns of 'ictal–interictal uncertainty' in critically ill neurological patients. Clin Neurophysiol. 2016; 127(2): 1176-1181.

14) Braksick SA, Burkholder DB, Tsetsou S, et al. Associated Factors and Prognostic Implications of Stimulus-Induced Rhythmic, Periodic, or Ictal Discharges. JAMA Neurol. 2016; 73(5): 585-90.

15) Spalletti M, Carrai R, Scarpino M, et al. Single electroencephalographic patterns as specific and time-dependent indicators of good and poor outcome after cardiac arrest. Clin Neurophysiol. 2016; 127(7): 2610-7.

16) Hofmeijer J, van Putten MJ. EEG in postanoxic coma: Prognostic and diagnostic value. Clin Neurophysiol. 2016; 127(4): 2047-55.

17) Hofmeijer J, Beernink TMJ, Bosch FH, et al. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma. Neurology 2015; 85(2): 137–143.

18) Kaplan PW, Genoud D, Ho TW, Jallon P. Etiology, neurologic correlations, and prognosis in alpha coma. Clin Neurophysiol. 1999; 110(2): 205-13.

19) Shen J, Mao SS, Yuan ZF, Yu YL, Xia ZZ, Gao F. Different Outcome with Different Aetiologies: The Prognosis Follow-up in 13 Infants with Burst-suppression Pattern. HK J Paediatr 2016; 21: 7-13.

20) Amzica F. What does burst suppression really mean? Epilepsy Behav. 2015; 49: 234-7.

21) Japaridze N, Muthuraman M, Reinicke C, et al. Neuronal Networks during Burst Suppression as Revealed by Source Analysis. PLoS One. 2015; 10(4): e0123807.

22) Hofmeijer J, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Burst-suppression with identical bursts: a distinct EEG pattern with poor outcome in postanoxic coma. Clin Neurophysiol. 2014; 125(5): 947- 54.

ANEXOS

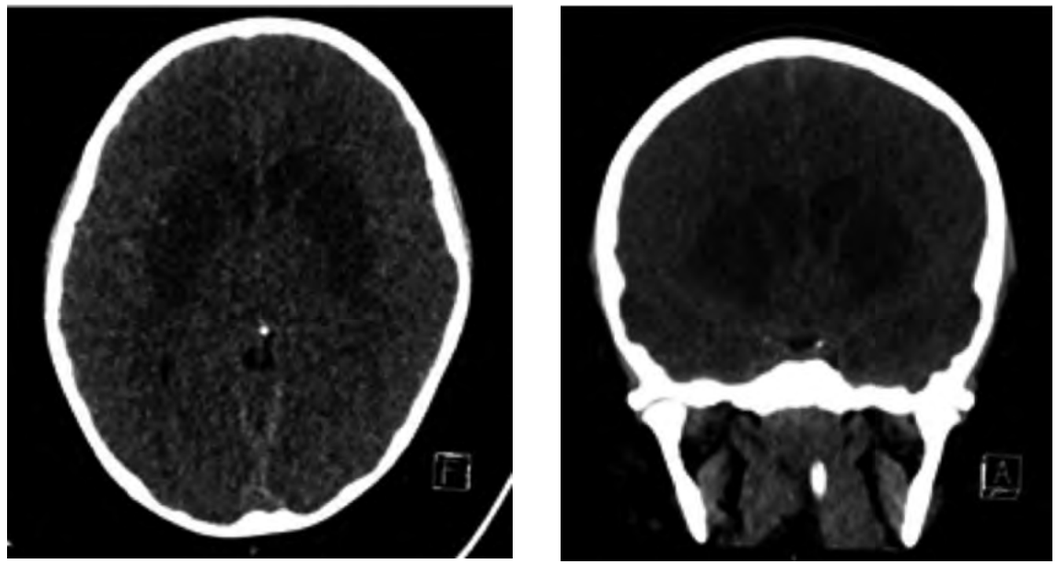

Figura 1. Tomografía computada de encéfalo en corte axial (izquierda) y coronal (derecha) que muestra hipodensidad difusa del parénquima cerebral, con pérdida de la diferenciación entre sustancia gris y blanca, y desaparición del espacio subaracnoideo. Destaca el severo compromiso en los núcleos de la base, que exhiben una densidad similar al líquido cefalorraquídeo. Los hallazgos son concordantes con una encefalopatía hipóxico-isquémica severa.

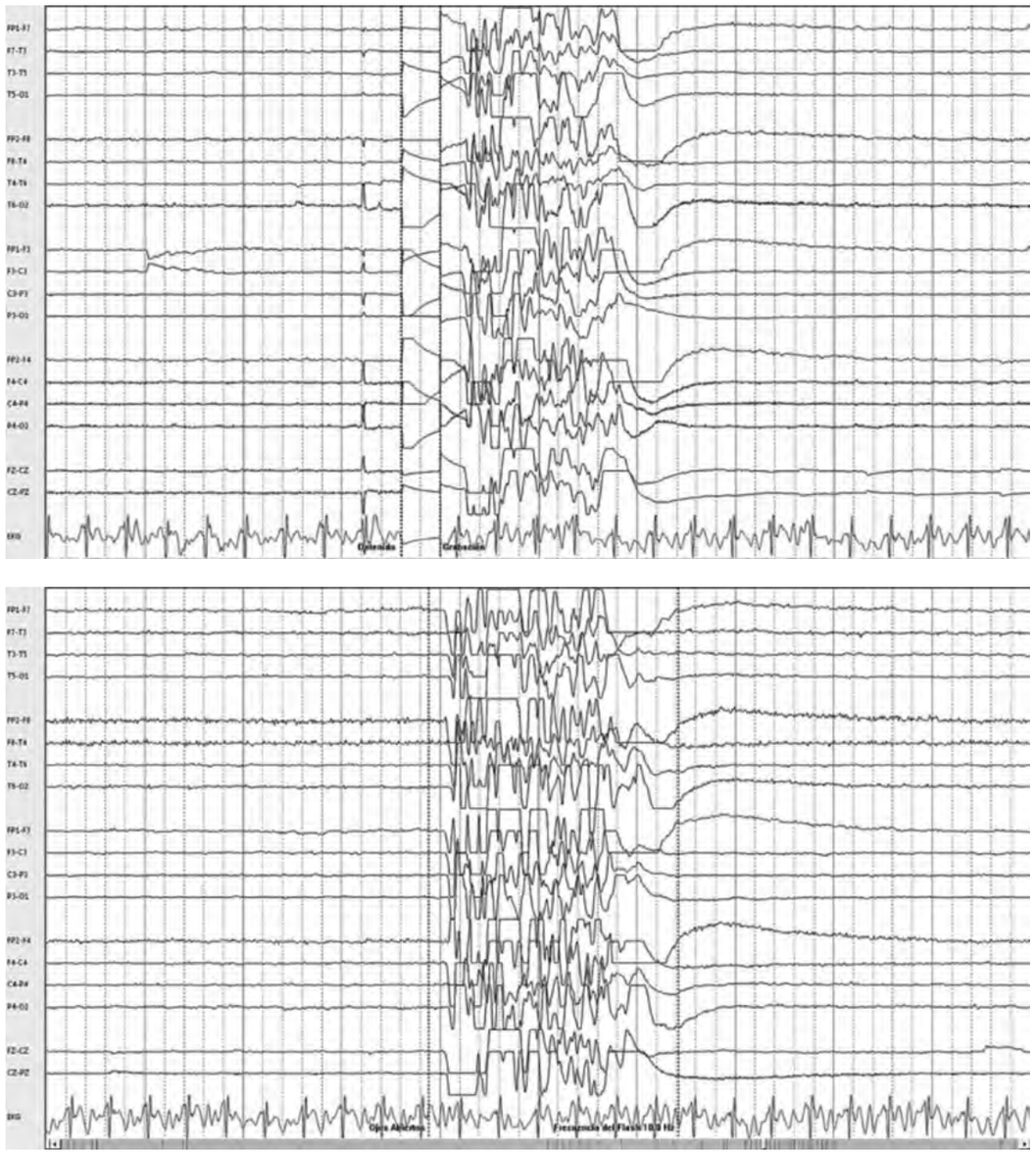

Figura 2. Estallidos idénticos. Los estallidos presentan una duración típica de 2 segundos, exhibiendo una alta correlación morfológica. Esta similitud es mejor apreciada durante los primeros 500 milisegundos de cada estallido, y es concordante con la descripción original (Hofmeijer et al, 2014).

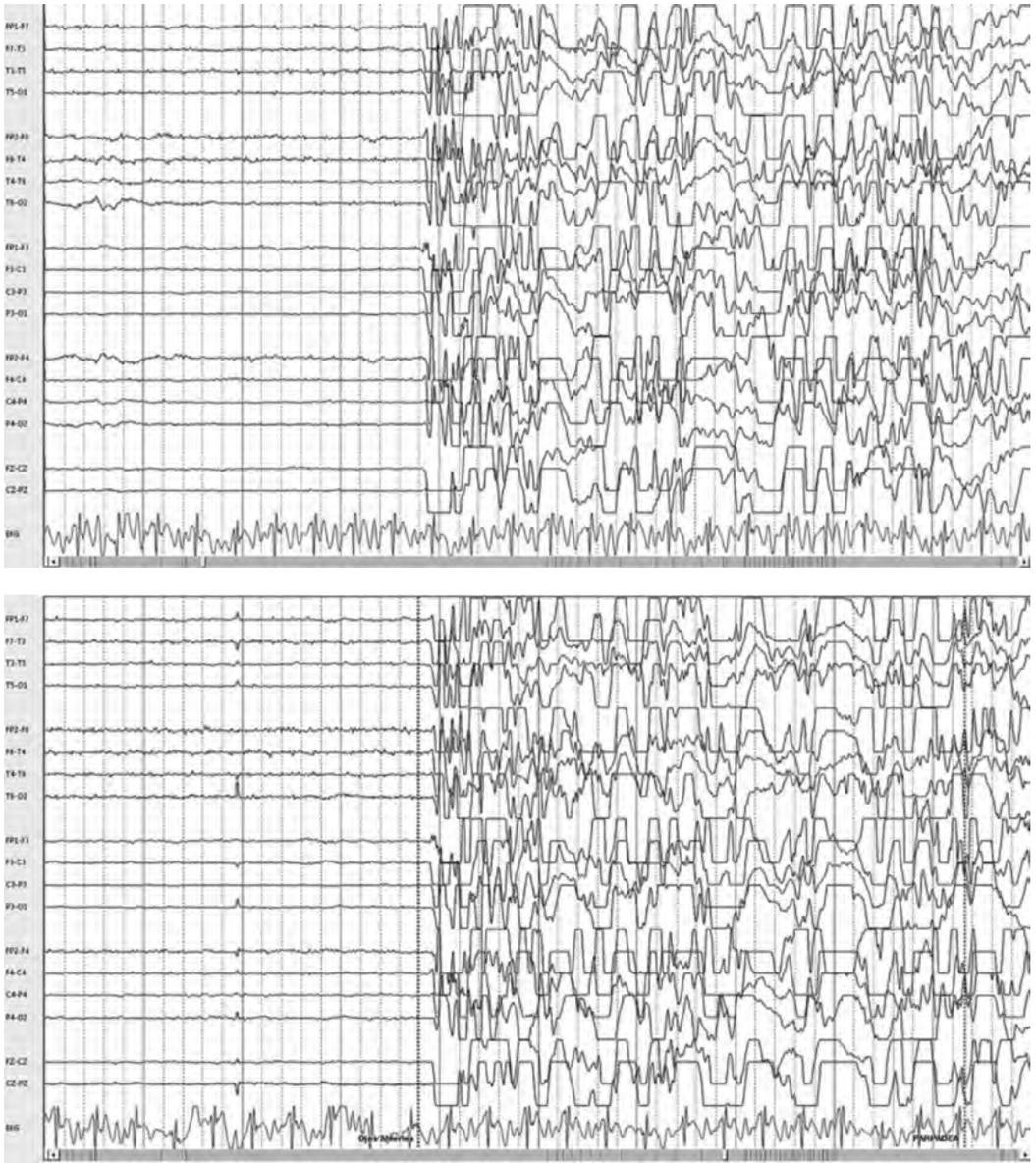

Figura 3. Alrededor de un 40% del total de estallidos da origen a actividad más extensa, de hasta 16 segundos de duración, concomitante con episodios clínicos de tipo mioclonías. El primer segundo de los estallidos prolongados mantiene una morfología estereotipada, similar a la observada en los estallidos más breves (1-2 segundos).

Crónica

Reuniones y Congresos 2019

07 al 18 de julio de 2019
17th Advanced San Servolo Epilepsy Course
Epilepsy Surgery at Pediatric Age
San Servolo, Venecia, Italia.

22 al 24 de agosto de 2019
4th African Epilepsy Congress.
Kampala, Uganda.

06 al 08 de noviembre de 2019
XXXVII Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA).
A realizarse en Iquique, Región de Tarapacá, Chile.

Declaración de Intereses

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

Las consideraciones de salud pública tienen una importancia primordial en todo el trabajo técnico del Ministerio de Salud. Es preciso que se adopten medidas para garantizar que se efectúe la mejor evaluación posible de los datos científicos, en una atmósfera independiente exenta de presiones directas o indirectas. Por lo tanto, para preservar la integridad técnica y la imparcialidad del trabajo del Ministerio de Salud, es necesario prevenir situaciones en las cuales el resultado de ese trabajo pudiera verse afectado por intereses financieros o de otra índole.

Por consiguiente, se pide a cada experto(a) que declare si es parte interesada en algo que, en lo referente a su participación en el trabajo que realiza en el Ministerio de Salud, podría dar lugar a un conflicto real, potencial o aparente de intereses entre (1) entidades comerciales y el participante personalmente o (2) entidades comerciales y la unidad administrativa para la cual trabaja el participante. Por "entidad comercial" se entiende cualquier empresa, asociación, organización u otra entidad, sea cual fuere su naturaleza, que tenga intereses comerciales.

¿Qué es un conflicto de intereses?

Hay conflicto de intereses si:

1. El experto(a) o su pareja ("por pareja" se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando.
2. Hay conflicto aparente de intereses cuando un interés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste.

3. Existe un conflicto potencial de intereses toda vez que una persona razonable se pregunta si debe o no informar acerca de un interés.

Se puede prever diferentes ***tipos de intereses financieros o de otra índole***, bien sea personal o relacionado con la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, y la siguiente lista, que no es exhaustiva, puede servir de orientación. Por ejemplo, deben declararse los siguientes tipos de situaciones:

a. toda participación patrimonial vigente en una sustancia, una tecnología o un proceso (por ejemplo la propiedad de una patente), que se examinarán en la reunión o en el trabajo o que están relacionados de otra manera con el tema correspondiente;

b. todo interés financiero vigente, por ejemplo la posesión de valores bursátiles tales como acciones u otros títulos de una entidad comercial que sea parte interesada en el asunto por examinar en la reunión o el trabajo (Ej.: Industria Farmacéutica);

c. todo empleo, consultoría, cargo de dirección u otra posición, remunerados o no, en el curso

de los 4 años precedentes en cualquier entidad comercial que sea parte interesada en el tema de la reunión/trabajo, o una negociación en curso sobre un posible empleo u otra asociación con una entidad comercial semejante;

d. todo trabajo o investigación remunerados realizados en el curso de los 4 últimos años por encargo de una entidad comercial que sea parte interesada en el tema de las reuniones o del trabajo;

e. todo pago u otra forma de apoyo recibidos en el curso de los 4 últimos años, o cualquier expectativa de apoyo futuro de una entidad comercial que sea parte interesada en el tema de las reuniones o del trabajo, aunque no beneficie al experto personalmente sino a su puesto o a la Unidad Administrativa para la cual trabaja el experto, por ejemplo una subvención, una beca u otro tipo de pago, por ejemplo para financiar un puesto o una consultoría,

En relación con lo anterior, se debe declarar igualmente si uno es parte interesada en una sustancia, una tecnología o un proceso competidor, o en algún trabajo realizado para, en asociación con o con apoyo de una entidad comercial que tenga un interés competidor directo.

Cómo se rellena esta declaración:

Debe declarar cualquier interés financiero o de otra índole que pudiera dar lugar a situaciones de conflicto real, potencial o aparente de intereses:

1) En relación con usted mismo o su pareja, así como
2) en relación con la unidad administrativa para la cual trabaja usted.

Debe revelar solamente el nombre de la entidad comercial y la naturaleza del interés; no es necesario especificar ninguna cantidad (aunque usted lo puede hacer si considera que esa información es pertinente para evaluar el interés). En lo concerniente a los puntos 1 y 2 de la lista precedente, el interés sólo se debe declarar si es vigente. Con respecto a los puntos 3, 4 y 5, se debe declarar cualquier interés existente en el curso de los 4 últimos años. Si el interés ya no es vigente, sírvase declarar el año en que dejó de serlo.

Declaración:

¿Tiene usted o tiene su pareja un interés financiero o de otra índole en el tema de la reunión o en el trabajo en el cual usted participará, y puede considerarse que ello dará lugar a un conflicto real, potencial o aparente de intereses?

Sí: ☐ No: ☐
En caso afirmativo, sírvase especificar.
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Por favor responda las siguientes preguntas, en relación **a los últimos 24 meses:**

¿Ha recibido usted honorarios por dictar conferencias?

Sí: ☐ No: ☐
En caso afirmativo, sírvase especificar.
_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

¿Ha recibido apoyos económicos e invitaciones para asistir a congresos y otras actividades científicas?

Sí: ☐ No: ☐
En caso afirmativo, sírvase especificar.

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

¿Ha recibido fondos para realizar investigaciones?

Sí: ☐ No: ☐
En caso afirmativo, sírvase especificar.

_____
_____
_____
_____
_____
_____

¿Ha recibido honorarios por consultorías?

Sí: ☐ No: ☐
En caso afirmativo, sírvase especificar.

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

¿Hay algo más que podría afectar a su objetividad o independencia o en el trabajo que Ud. realiza en el Ministerio de Salud, o la impresión que otros podrían tener de la objetividad e independencia de usted?

_____
_____
_____
_____
_____
_____
_____

Por la presente, declaro que la información revelada es correcta y que no tengo conocimiento de ninguna otra situación de conflicto real, potencial o aparente de intereses. Me comprometo a notificar cualquier cambio al respecto, o incluso si se plantea una cuestión pertinente durante el curso mismo del trabajo que realizó en el Ministerio de Salud.

Nombre:

_____
_____

Especialidad:

_____
_____

Institución:

_____
_____

Firma:

_____

Fecha:

_____

Crónica

Sugerencias para las contribuciones a los autores

Las contribuciones podrán tener la forma de trabajos originales de investigación clínica o experimental, de medicina social y salud pública relacionadas con las epilepsias, revisiones de temas, casos clínicos, crónica y cartas al editor.

Las colaboraciones deberán ser enviadas a la secretaría de la Sociedad de Epileptología de Chile y revisadas por el Comité Editorial.

Los artículos se entregarán mecanografiados en papel tamaño carta con doble espacio, con un máximo de 26 líneas por página, con un margen de 2.5 cm en todos sus bordes, escritos con letra Arial nivel 12. La extensión máxima para los artículos originales y de revisión será de 16 páginas, de 8 para los casos clínicos y de 3 para los artículos de crónica y cartas al editor. Se incluirá un original con dos fotocopias y un archivo en CD utilizando programa Word para PC.

Se aceptarán figuras (dibujos y gráficos) enviados en forma de copia fotográfica en papel satinado blanco y negro de 10 x 15 cm. La lectura de las figuras se hará en hoja separada. En el dorso de cada figura se marcará el número que la identifica y una flecha con su orientación con lápiz de carbón. En el texto se indicará dónde debe ser intercalada.

Las tablas (cuadros o tablas) se enviarán mecanografiados y numerados según orden de aparición en el texto, en el cual se señalará su ubicación.

Se aceptará un máximo de 5 elementos (figuras o tablas) por artículo.

El título deberá ser claro y conciso. Se incluirá el nombre de los autores con el primer apellido, el título profesional de cada uno de ellos y el lugar donde se realizó el trabajo. Las referencias bibliográficas deben limitarse a un máximo de 15. Se sugiere referir y citar bibliografía latinoamericana y chilena y al terminar mencionar el e-mail del autor principal.

Clasificación de las contribuciones:

1. Trabajo original. Realizado según el siguiente esquema:
   a) Introducción, donde se plantea la situación general del problema; b) Objetivos, donde se plantean los antecedentes y los problemas que se quiere resolver; c) Material o Pacientes y Métodos, en el que se hacen explícitas las características del universo y cómo se instrumentalizó; d) Resultados, donde se expone la situación obtenida; e)Discusión, en la que se comentan los resultados con relación a los problemas planteados o a la información proporcionada por otros autores; f) Resumen de 200 palabras en español e inglés.

2. Trabajos de revisión. Se trata de una revisión bibliográfica acerca de un tema específico, presentado según las instrucciones de longitud y referencias bibliográficas ya señaladas.

3. Casos clínicos. Presentación de casos de interés práctico, según el esquema de trabajo original.

4. Actualidades. Revisión de capítulos de interés especial, realizadas por profesionales que tengan experiencia en el tema y contri-

buyan a clarificar conceptos.

5. Crónica. Espacio destinado a noticias de interés en el campo de la clínica, neurofisiología, imágenes, Salud Pública o administración. Presentación según instrucciones detalladas más arriba.

6. Cartas al editor, cuyo objetivo es ser una tribuna abierta de la Revista a sus lectores.

7. Enviar resumen en español e inglés.

8. Debe consignar fecha de envío del trabajo ya que será recibida y enviada a dos revisores expertos anónimos, para revisión aprobación y/o rechazo o modificación.

9. Se debe declarar conflictos de intereses de los autores.

Presentación de las referencias bibliográficas

Deben enumerarse en el texto en forma consecutiva, en el mismo orden en que aparecen citadas por primera vez, y acompañarse la lista total de ellas. En caso de haber más de 5 autores, se colocará la palabra "et al" para incluir los restantes. Cada referencia de revista debe anotarse en el orden siguiente: Apellido paterno del autor con la primera inicial del nombre, título del trabajo, revista en que aparece el artículo según "Index Medicus", año, volumen, página inicial y final del texto. Las referencias de libros se anotarán así: título del libro, ciudad en que fue publicado, editorial, año. Se usarán comas para separar a los autores entre si. Ejemplos: Pérez J, Santos G. Serotonina humana. Rev Med Chile 1967;45:12-14.