

Laura Ochoa Gómez

Epilepsia en la Sección de  
Neuropediatría en un hospital de  
referencia regional: periodo 2008  
-2010. Prevalencia e incidencia,  
clasificaciones

Departamento  
Pediatria, Radiología y Medicina Física

Director/es  
López Pisón, Javier  
Samper Villagrasa, María Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EPILEPSIA EN LA SECCIÓN DE NEUROPEDIATRÍA  
EN UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL:  
PERIODO 2008-2010. PREVALENCIA E  
INCIDENCIA, CLASIFICACIONES**

Autor

**Laura Ochoa Gómez**

Director/es

López Pisón, Javier  
Samper Villagrasa, María Pilar

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**

Pediatría, Radiología y Medicina Física

2010





**Universidad**  
Zaragoza

**EPILEPSIA EN LA SECCIÓN DE NEUROPEDIATRÍA EN  
UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL.  
PERIODO 2008-2010: PREVALENCIA E INCIDENCIA.  
CLASIFICACIÓN**

**TESIS DOCTORAL**

**LAURA OCHOA GÓMEZ**

**2013**





**Departamento de  
Pediatria, Radiología  
y Medicina Física**

**Universidad Zaragoza**

**EPILEPSIA EN LA SECCIÓN DE NEUROPEDIATRÍA EN  
UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL.  
PERIODO 2008-2010: PREVALENCIA E INCIDENCIA.  
CLASIFICACIÓN**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN REALIZADO POR:**

**LAURA OCHOA GÓMEZ**

**DIRIGIDO POR LOS PROFESORES:**

**DR. JAVIER LÓPEZ PISÓN**

**DRA. PILAR SAMPER VILLAGRASA**



Don Javier López Pisón y Doña María Pilar Samper Villagrasa, Profesores del Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

CERTIFICAN

que Doña Laura Ochoa Gómez, Licenciada en Medicina y Cirugía y especialista en Pediatría, ha realizado bajo su dirección y en el Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza el trabajo **“EPILEPSIA EN LA SECCIÓN DE NEUROPEDIATRÍA DE UN HOSPITAL DE REFERENCIA REGIONAL: PERIODO 2008-2010. PREVALENCIA E INCIDENCIA. CLASIFICACIÓN”**, que se recoge en este proyecto y memoria para optar al grado de Doctora por la Universidad de Zaragoza.

Y para que conste de acuerdo con la legislación vigente, firman este certificado

Zaragoza, a 30 de octubre de 2013.

Dr. Javier López Pisón

Dra. M<sup>a</sup> Pilar Samper Villagrasa





***“Cree en aquellos que buscan la verdad.  
Duda de los que la encuentran”***

(André Gide)



# AGRADECIMIENTOS

---

Mi más sincero agradecimiento a todas aquellas personas que durante estos años de trabajo han estado a mi lado, familia, amigos, y compañeros, y que de una u otra forma han contribuido a que esta tesis haya llegado a buen fin.

Al Dr. Javier López Pisón y a la Dra. Pilar Samper Villagrasa por su disposición, apoyo y dedicación en la dirección de esta Tesis.

A los pacientes incluidos en este estudio, por su participación desinteresada.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza por los cuatro años que pasé. Allí se iniciaron las bases de mi formación como Peditra.

A todo el personal del Servicio de Pediatría del Hospital de Alcañiz, por acogerme con tanto cariño. Para mí ha supuesto un segundo hogar.

A mis padres, M<sup>a</sup> del Carmen y Carlos, quienes a lo largo de mi vida han velado por mi bienestar y educación, siendo mi apoyo en todo momento.

A mis hermanos, Carlos, Fernando, Roberto y Virginia; mis suegros, Carmen y Félix; cuñados, tíos y sobrinos, por todos los momentos que hemos pasado juntos.

A Óscar, mi marido, por ser quien es. Mi mayor motivo de alegría. Por su cariño, su paciencia infinita, sus valiosos consejos y por apoyarme en todas las decisiones.

A todos, gracias.



# ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>17</b>
1. Epidemiología.....	20
2. Historia de la epilepsia.....	21
3. Etiología de las epilepsias.....	22
• Epilepsias sintomáticas.....	23
• Epilepsias idiopáticas.....	24
• Epilepsias criptogénicas.....	25
4. Historia de la clasificación de la epilepsia.....	26
5. Aspectos generales de la epilepsia en la edad pediátrica.....	29
• Epilepsia en el periodo neonatal.....	30
• Epilepsia en el periodo de lactante/primera infancia.....	31
• Epilepsia en la segunda infancia.....	32
• Epilepsia en la adolescencia.....	32
6. Manejo y evaluación de un paciente con epilepsia.....	33
7. Electroencefalograma en la epilepsia.....	34
8. Pruebas de imagen en la epilepsia.....	36
9. Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas.....	37
10. Pronóstico de la epilepsia en pediatría.....	38
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.....</b>	<b>43</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>47</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>51</b>
1. Población a estudio.....	53
2. Método.....	54
3. Estructura de la base de datos.....	59
4. Análisis de datos.....	62
<b>5. ASPECTOS ÉTICOS.....</b>	<b>65</b>
<b>6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....</b>	<b>69</b>
<b>7. RESULTADOS.....</b>	<b>73</b>
1. Características epidemiológicas.....	76
2. Antecedentes y edad de inicio de la epilepsia.....	82
2.1 Todas la epilepsias.....	82
2.2 Según etiología de la epilepsia.....	85
3. Características clínicas.....	93
4. Síndromes epilépticos.....	99
4.1 Incidencia y prevalencia.....	99
4.2 Edad de inicio.....	102
5. Aplicación de las clasificaciones de la ILAE.....	107
6. Epilepsias sintomáticas.....	111
7. Exámenes complementarios.....	120
8. Respuesta al tratamiento.....	126



9. Repercusión funcional.....	140
10. Comparativa con estudios publicados.....	145
<b>8. DISCUSIÓN.....</b>	<b>149</b>
1. Epilepsias y síndromes epilépticos.....	154
1.1 Epilepsias sintomáticas.....	154
1.1.1 Encefalopatías prenatales.....	155
• Encefalopatías prenatales de causa genéticas.....	155
• Encefalopatías prenatales disruptivas.....	158
• Encefalopatías prenatales sin etiología identificada.....	160
1.1.2 Encefalopatías perinatales.....	162
1.1.3 Encefalopatía postnatales.....	164
1.1.4 Encefalopatías metabólicas y degenerativas.....	167
1.1.5 Esclerosis mesial temporal.....	168
1.1.6 Síndromes neurocutáneos.....	169
1.1.7 Malformaciones vasculares.....	173
1.1.8 Cavernomas.....	174
1.1.9 Tumores intracraneales.....	174
1.1.10 Otros.....	175
1.2 Epilepsias idiopáticas.....	175
1.2.1 Epilepsias idiopáticas generalizadas.....	176
• Epilepsia mioclónica benigna del lactante.....	177
• Epilepsia de ausencias.....	178
• Epilepsia mioclónica juvenil.....	181
• Epilepsia con crisis gran mal del despertar.....	182
• Otras epilepsias generalizadas idiopáticas.....	183
• Epilepsias reflejas.....	184
• Epilepsia generalizada con crisis febriles plus.....	185
• Epilepsia mioclónica grave de la infancia.....	186
1.2.2 Epilepsias idiopáticas parciales.....	187
• Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales.....	188
• Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales.....	190
• Epilepsia parcial benigna de la infancia.....	192
• Epilepsia primaria de la lectura.....	193
1.3 Epilepsias criptogénicas.....	194
• Síndrome de West.....	195
• Síndrome de Lennox-Gastaut.....	197
• Síndrome de crisis mioclónicas-astáticas.....	197
• Síndrome de Ohtahara.....	198
• Epilepsias focales criptogénicas.....	199
• Epilepsias generalizadas criptogénicas.....	200
2. Síndromes epilépticos según edad de inicio.....	201

3. Aplicación de las clasificaciones de la ILAE.....	203
4. Epilepsia y genética.....	205
5. Pronóstico de las epilepsias.....	207
5.1 Refractoriedad.....	207
5.1.1 Factores relacionados con la refractoriedad.....	208
5.1.2 Estudio de las epilepsias refractarias.....	211
5.1.3 Opciones terapéuticas en las epilepsias refractarias.....	213
5.2 Repercusión funcional de la epilepsia.....	214
<b>9. CONCLUSIONES.....</b>	<b>219</b>
<b>10. ANEXOS.....</b>	<b>225</b>
Anexo 1. Definiciones y conceptos básicos.....	227
Anexo 2. Clasificación de las crisis convulsivas.....	230
Anexo 3. Clasificación de los síndromes epilépticos. ILAE 1989.....	231
Anexo 4. Nueva propuesta de clasificación de la ILAE del 2010.....	233
Anexo 5. Clasificación de las epilepsias sintomáticas por grupos etiológicos.....	235
Anexo 6. Abreviaturas usadas.....	237
Anexo 7. Aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.....	239
<b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>241</b>



# 1. INTRODUCCIÓN



En los últimos años se han producido cambios importantes en epileptología, que incluyen la consolidación de los síndromes epilépticos, la confirmación e identificación de epilepsias genéticamente determinadas, la discusión sobre la utilidad o necesidad del tratamiento en determinados casos, la creciente preocupación por la calidad de vida y los aspectos neuropsicológicos del niño epiléptico. Además de las posibles repercusiones de los tratamientos antiepilépticos, la mejora de los procedimientos diagnósticos, la incorporación de nuevos fármacos y el auge de la cirugía de la epilepsia. Estos avances asocian un cambio en la orientación de la epilepsia y del niño epiléptico, así como una mayor exigencia a los profesionales encargados de su manejo<sup>[1-3]</sup>.

Las epilepsias incluyen un grupo de enfermedades del sistema nervioso central de etiología, pronóstico y tratamiento muy diversos. Con frecuencia, su evolución clínica es compleja y sus manifestaciones engloban no sólo las crisis recurrentes, sino también otras alteraciones propias de la enfermedad causante, los efectos secundarios de la medicación, alteraciones cognoscitivas, trastornos endocrinológicos y psiquiátricos y dificultades sociales<sup>[4]</sup>. Es el prototipo de problema multifactorial, dado que es la manifestación de muy diferentes trastornos y en sus causas pueden intervenir muchos factores, tanto genéticos como adquiridos<sup>[5]</sup>.

La epilepsia es un trastorno paroxístico que se caracteriza por una actividad eléctrica anómala asociada a diversas manifestaciones conductuales. Al igual que otros trastornos del neurodesarrollo, no es sólo una única entidad patológica, y aunque el distintivo de la epilepsia son las crisis recurrentes, en una proporción significativa de niños está asociada a problemas interictales de la cognición, del lenguaje y de la conducta. Tanto los trastornos del neurodesarrollo como las epilepsias son en su

mayoría trastornos crónicos, con un conjunto amplio de etiologías y de patologías, muchas de la cuales son comunes a ambos grupos. La gravedad del deterioro y la variedad de síntomas asociados a los trastornos del neurodesarrollo o a síndromes epilépticos específicos reflejan disfunciones focales o globales, estructurales o funcionales de las redes neuronales<sup>[6]</sup>.

La decisión del tratamiento debe realizarse de forma individualizada. Incluso ante crisis infrecuentes debe evaluarse el riesgo de recaída, los beneficios de evitar una nueva crisis, las repercusiones psicosociales y sobre el rendimiento escolar y el riesgo de toxicidad de los fármacos antiepilépticos (FAE)<sup>[3, 7-10]</sup>.

Hay que tener en cuenta que la epilepsia es un desorden dinámico, y por ello tanto las investigaciones clínicas como las de su fisiopatología, estarán necesariamente en relación con los cambios plásticos de la función cerebral en los procesos epileptogénicos. La combinación de la electrofisiología con los estudios de imagen funcional y/o estructural va a contribuir a un mejor entendimiento de la fisiopatología de las epilepsias<sup>[11]</sup>.

## 1. EPIDEMIOLOGÍA

---

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica. Los nuevos métodos diagnósticos (registro videoelectroencefalográfico, neuroimagen estructural y/o funcional, análisis genéticos y metabólicos,...) facilitan la identificación de los diferentes fenotipos epilépticos y su clasificación sindrómica. No obstante, existen escasos trabajos sobre el tema y los datos publicados sobre la frecuencia relativa de los distintos síndromes epilépticos en la infancia son muy variables, generalmente debido a razones metodológicas y a la complejidad que entraña un diagnóstico sindrómico en la infancia.

Existen grandes diferencias entre los datos estadísticos que dependen de: las regiones geográficas y los grupos de edad considerados, de si son estudios poblacionales o revisiones casuísticas, del método empleado (prospectivo,

retrospectivo o transversal) y de la variable interpretación clínica y del electroencefalograma (EEG). En España apenas existen datos relativos a la prevalencia y/o incidencia de la epilepsia infantil<sup>[12]</sup>. En la mayoría de trabajos, la tasa de incidencia fue máxima durante el primer año de vida para luego ir disminuyendo gradualmente hasta alcanzar en la adolescencia las menores tasas de incidencia<sup>[3, 12-18]</sup>.

Así, se indican cifras de incidencia anual de epilepsia infantil (en países industrializados) de 41-100 casos por 100.000 y de prevalencia activa de 3,4- 11,3 casos por 1.000 habitantes<sup>[12, 14]</sup>.

## 2. HISTORIA DE LA EPILEPSIA

---

El término epilepsia deriva de la palabra griega *epilambaneim*, que significa ser atacado o tomado por sorpresa, denominación que ha mantenido hasta la fecha<sup>[19]</sup>.

Hasta que la epilepsia alcanzó su verdadero carácter científico con el desarrollo de la Anatomía y de la Fisiología, ha pasado por muchas etapas, reflejando su historia en gran medida, la evolución de la medicina y la noción que los pueblos tenían acerca de la “enfermedad”. Las epilepsias además no han estado ajenas a las concepciones políticas y filosóficas de cada época. Las epilepsias se conocen desde épocas remotas; así, las primeras referencias históricas que se poseen sobre la epilepsia, provienen de Egipto (3000 A.C.) y de Mesopotamia (1700 A.C.)<sup>[20]</sup>.

El conocimiento que los griegos tenían sobre la epilepsia, puede dividirse en dos periodos. En el periodo prehipocrático (La Grecia antigua) era denominada “la enfermedad sagrada”, considerándose como una forma de comunicación de los dioses con el hombre. El periodo hipocrático (la Grecia de Pericles), fue un periodo de gran esplendor social y cultural en el que surgió Hipócrates (400 A.C.). Rechazó por completo la concepción anterior sobrenatural y en su obra “De morbo Sacro” (Sobre la enfermedad sagrada) escribió *“la enfermedad a la que llamamos sagrada... no me parece más sagrada ni más divina que las otras, ella tiene la misma naturaleza y las mismas causas que las otras ... Los hombres le han atribuido una causa divina por*



*ignorancia y por el asombro que les inspira, pues no se parece a las otras enfermedades.”*, para posteriormente argumentar que el origen de la enfermedad estaba localizado en el cerebro<sup>[20-23]</sup>.

La Edad Media fue una época de oscurantismo, en la cual el desarrollo de las ciencias médicas fue mínimo, siempre influida por creencias religiosas y mágicas. El estudio de la epilepsia como enfermedad producida en el sistema nervioso, como postulara Hipócrates, fue abandonado y la ignorancia acerca de la enfermedad se mantuvo hasta el siglo XIX, momento en el que se acepta que la epilepsia es producida por una lesión orgánica del sistema nervioso. En 1860 fue fundado el “National Hospital of the Paralyzed and Epileptic” en Londres, donde John Hughlings Jackson realiza sus estudios de epilepsia, el cual en 1873, definió la epilepsia como “descargas ocasionales, súbitas, excesivas, rápidas y locales de la materia gris”<sup>[20-23]</sup>.

En el siglo XX se han realizado innumerables avances en cuanto al estudio, diagnóstico y manejo de los pacientes con epilepsia. Se considera actualmente no cómo una enfermedad, sino como un síndrome y a que su manejo no se debe limitar a evitar la aparición de crisis, sino a buscar la etiología de las crisis y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. En 1912 se introduce la primera sustancia química sintetizada para el manejo de la epilepsia, el fenobarbital. En 1929, el psiquiatra Hans Berger registró por primera vez las corrientes eléctricas del encéfalo descubriendo el electroencefalograma. En 1938 se descubre la fenitoína, fármaco que mostraba ser eficaz para crisis tanto parciales como generalizadas. En 1969 es introducida la tomografía axial computerizada (TC) por Godfrey Hounsfield, la cual es utilizada para evidenciar lesiones focales que puedan producir crisis epilépticas<sup>[20, 23, 24]</sup>.

### 3. ETIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS

---

Las epilepsias pueden ser originadas por múltiples causas, tanto genéticas como adquiridas<sup>[5]</sup> pero, a pesar de los avances, todavía en una gran parte de los

pacientes epilépticos estas etiologías no pueden ser demostradas con los métodos actuales de diagnóstico.

Globalmente, desde el punto de vista etiológico podemos clasificar las epilepsias en tres grandes grupos: sintomáticas, idiopáticas y criptogénicas.

## - EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS

Se denominan epilepsias sintomáticas a aquellas secundarias a alguna lesión cerebral subyacente, pudiendo presentarse en cualquier encefalopatía crónica, ya sea de origen prenatal, perinatal, postnatal o metabólica<sup>[5, 25]</sup>. Según diversas publicaciones, las epilepsias sintomáticas, suponen entre el 18,1 % y el 50% de todas las epilepsias en la edad pediátrica<sup>[5, 26-30]</sup>. Si bien, son muy numerosas las posibles causas de las epilepsias sintomáticas, existen una serie de etiologías que son más frecuentes que asocian epilepsia<sup>[25]</sup>.

Una etiología de interés como causa de epilepsia en la edad pediátrica son las encefalopatías perinatales, tanto la encefalopatía de la prematuridad como la encefalopatía hipóxico-isquémica. Ya que, a pesar de los avances en neonatología y a la mejora en la atención obstétrica, se ha conseguido un aumento de la supervivencia de los recién nacidos prematuros y de los recién nacidos con asfixia perinatal, pero con secuelas neurológicas importantes<sup>[31, 32]</sup>.

Los síndromes neurocutáneos son un grupo de trastornos congénitos que tienen en común la afectación de piel y SNC (pudiendo estar afectados otros sistemas del organismo)<sup>[33]</sup>. Dentro de ellos, destaca que aunque la neurofibromatosis tipo 1 es el síndrome neurocutáneo más frecuente, con una incidencia aproximada de 1/3.000 recién nacidos<sup>[33]</sup>, su prevalencia de epilepsia es muy baja, del 3-8%<sup>[34, 35]</sup>. Por el contrario, la esclerosis tuberosa, con una incidencia aproximada de 1/10.000 recién nacidos<sup>[33]</sup>, tiene una prevalencia de epilepsia del 78-95%<sup>[34, 36-40]</sup> y el síndrome de Sturge Weber, con una incidencia de 1/50.000 recién nacidos<sup>[41]</sup>, tiene una prevalencia de epilepsia del 80-93%<sup>[42-44]</sup>.

Los tumores del SNC constituyen la segunda causa de mortalidad en pediatría tras los accidentes, y las crisis convulsivas pueden ser frecuentemente la manifestación inicial (en el 20-50% de los casos) o presentarse secundariamente a su tratamiento quirúrgico<sup>[25, 45, 46]</sup>.

Dentro de las epilepsias sintomáticas en pediatría, merecen una especial atención las encefalopatías prenatales, por ser una de las etiologías de las epilepsias de inicio en la edad pediátrica más frecuentes (según algunos trabajos, el 29,8% de todas las epilepsias en la edad pediátrica<sup>[5]</sup>) y porque a menudo asocian otros déficits neurológicos además de las convulsiones. Éstas pueden ser debidas a problemas vasculares durante el embarazo, a infecciones congénitas, drogas o tóxicos o estar genéticamente determinadas<sup>[47]</sup>. Si bien, mediante las técnicas de neuroimagen se pueden detectar malformaciones cerebrales (como agenesia del cuerpo caloso, trastornos de la migración,...) que son dependientes del momento gestacional en que se producen y por lo tanto establece su origen prenatal, éstas no establecen su etiología, pueden deberse a algún problema disruptivo durante el embarazo o estar genéticamente determinados<sup>[1, 2, 5, 48]</sup>, y en muchas ocasiones no se llega a saber (encefalopatías prenatales sin etiología identificada).

### - EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS

Las epilepsias idiopáticas son aquellas epilepsias en las no existe ninguna lesión cerebral (estructural o metabólica) y no presentan otros signos o síntomas neurológicos. Son usualmente dependientes de la edad y se asumen que son de origen genético<sup>[4, 49]</sup>. En la mayoría de las ocasiones, no se llega a confirmar este origen genético, pero las características clínicas, electroencefalográficas y evolutivas permiten clasificarlas como idiopáticas. Muchas de estas epilepsias y sus alteraciones electroencefalográficas tienden a desaparecer con la edad, y es raro que persistan a partir de los 20 años<sup>[3, 50]</sup>.

Según las características clínicas y electroencefalográficas, las podemos dividir en generalizadas y parciales. Las epilepsias idiopáticas generalizadas, presentan su

máxima expresividad clínica en la edad escolar y adolescencia, representando el 20-30% del total de las epilepsias en la edad pediátrica<sup>[14, 29, 51]</sup>. Son diversos los síndromes incluidos en este grupo (epilepsia de ausencias, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis gran mal del despertar, otras epilepsias generalizadas idiopáticas...) y parecen tener unos criterios muy definidos, pero en ocasiones, en la práctica clínica resulta difícil de diferenciarles, ya que todos pueden manifestarse con crisis mioclónicas y/o ausencias y/o crisis tónico-clónicas generalizadas<sup>[3, 51]</sup>. Los síndromes epilépticos parciales, son aquellos en los que en general, los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral y suelen comenzar a una edad posterior a los 18-24 meses de edad<sup>[52, 53]</sup>. Entre éstos encontramos: epilepsia parcial benigna de la infancia, epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales, epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales,...

En los últimos años, se ha avanzado mucho y se ha podido identificar una serie de epilepsias con diferentes mutaciones en un solo gen (herencia monogénica)<sup>[3, 54-58]</sup>. Además, se ha visto que muchos de estos genes codifican proteínas de los canales iónicos en las membranas neuronales (canalopatías)<sup>[54, 59]</sup>. Así, entre las epilepsias idiopáticas en las que se ha identificado el gen responsable tenemos: epilepsia frontal nocturna autosómica dominante<sup>[60]</sup>, crisis familiares neonatales benignas<sup>[61]</sup>, epilepsia mioclónica juvenil<sup>[61]</sup>, epilepsia temporal familiar<sup>[62]</sup>, epilepsia generalizada con crisis febriles plus y el síndrome de Dravet<sup>[63, 64]</sup>.

## - EPILEPSIAS CRIPTOGÉNICAS

El término criptogénico, tal como es usado en la clasificación de 1989, resulta confuso y poco práctico, pues no se ajusta a su etimología y deja sin poder clasificar aquellas epilepsias no incluibles como idiopáticas ni presumiblemente sintomáticas. Con frecuencia se utiliza basándose en un desfavorable curso clínico, y no en datos de sospecha de daño cerebral<sup>[65]</sup>. Nosotros utilizamos la definición de epilepsia criptogénica aconsejada por la Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la ILAE de 1993, atendiendo a su significado etimológico: génesis críptica (origen oscuro)<sup>[66]</sup>. Así,

los síndromes epilépticos criptogénicos, son aquellos en los que se cree que la epilepsia es sintomática, pero cuya etiología no ha sido identificada (también se han denominado síndromes probablemente sintomáticos)<sup>[4]</sup>. Su diagnóstico entonces se considera de exclusión en epilepsias o síndromes epilépticos aparentemente sintomáticos y/o de evolución tórpida, con ausencia de hallazgos patológicos evidentes en los exámenes complementarios<sup>[67]</sup>. Por ello, dado que no están muy bien definidas las epilepsias criptogénicas, no hay muchos datos de su prevalencia o existen diferencias, pero se estima que pueden representar la tercera parte de todas las epilepsias<sup>[68]</sup>.

## 4. HISTORIA DE LA CLASIFICACIÓN DE LA EPILEPSIA

---

En cualquier aspecto de la medicina, la utilización de una clasificación es un primer paso imprescindible para el correcto conocimiento de las diversas entidades, para su diagnóstico exacto y, por supuesto, para establecer un tratamiento de precisión<sup>[11]</sup>. Además, el establecimiento de una clasificación de las enfermedades de uso universal es un paso esencial para promover el intercambio de ideas y el avance científico en cualquier campo de la medicina<sup>[69]</sup>.

La clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos conlleva implicaciones pronósticas, ya que permite presumir cursos evolutivos y eventuales respuestas terapéuticas<sup>[14]</sup>.

Desde hace 40 años, la Liga Internacional contra la Epilepsia (International League Against Epilepsy, ILAE) ha tratado de unificar el criterio de los neurólogos en torno a una única clasificación, con el objetivo de facilitar el proceso de acceder a un diagnóstico lo más exacto posible<sup>[70]</sup>. Esto nos ha permitido no sólo la utilización de un lenguaje universal que ha facilitado la comunicación entre los clínicos, sino también la posibilidad de realizar estudios de investigación clínica y básica en la epilepsia. La inclusión del concepto de síndromes epilépticos ha sido uno de los grandes aportes de la clasificación de tipo de epilepsia y síndromes epilépticos. Las clasificaciones son

dinámicas y flexibles y por lo que deben de ser revisadas periódicamente, basadas no solamente sobre informaciones nuevas, sino también sobre la resolución de los problemas que serán inevitablemente identificados con su uso<sup>[71]</sup>.

La primera clasificación de la ILAE en 1969 tuvo un enfoque básicamente clínico. En ella se establecía una dicotomía entre las epilepsias generalizadas y parciales<sup>[70]</sup>. En 1981, en Kioto, la ILAE introdujo la Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas (CICE), que se orientó hacia las crisis, definidas como crisis focales (parciales/locales) sin afectación de conciencia (simples) y con afectación de conciencia (complejas); crisis focales con generalización secundaria; y se incluyó una nueva categoría de crisis no clasificadas. Se basaba en la clínica/semiología de cada tipo de crisis relacionadas con las características electroencefalográficas y sustrato anatómico. Tenía varios inconvenientes: no considera la posibilidad de progresión de las crisis y existía confusión entre la clasificación de las crisis y los síndromes<sup>[11, 70, 72, 73]</sup>.

En Nueva Delhi, en 1989, se introdujo la Clasificación de Epilepsias y Síndromes Epilépticos. Esta clasificación se enfocó en los síndromes epilépticos e intentó clasificarlos por etiología. Se utilizaron los términos idiopático (origen genético), criptogénico (para aquellas que se presumían sintomáticas, pero de las que no se tenía seguridad sobre su origen) y sintomático (epilepsias secuelas y enfermedades neurológicas con epilepsia)<sup>[11, 70, 74]</sup>. Aunque era de incuestionable valor, tenía ciertas dificultades para su aplicación práctica, puesto que no contempla la etiología de algunos síndromes epilépticos y mezcla en los mismos grupos criterios etiológicos y de localización<sup>[5]</sup>.

Al igual que la clasificación de 1981, la de 1989, presentaba un formato muy rígido y tenían limitaciones para su aplicación por lo que en el año 2001, en Buenos Aires, la ILAE decidió formar un grupo de trabajo, la “Task Force on Classification and Terminology” que propuso un esquema diagnóstico para personas con crisis epilépticas dividido en 5 ejes (Eje 1: descripción de la sintomatología ictal; Eje 2: tipo de crisis epiléptica que presenta el paciente; Eje 3: diagnóstico sindrómico; Eje 4: etiología del proceso epiléptico; Eje 5: grado de incapacidad), integrando tanto la

clasificación de los síndromes, trastornos o enfermedades neurológicas que cursan con epilepsia, su etiología y su efecto sobre la calidad social<sup>[11, 70, 75]</sup>.

En el año 2010, la ILAE ha propuesto una nueva clasificación tanto de las crisis epilépticas como de las epilepsias pero con muchos detractores. Sólo se ha planteado una nueva actualización en terminología y conceptos. Propone prescindir de términos “idiopático”, “criptogénico” y “sintomático” y sugiere clasificar las epilepsias según la etiología en genéticas, metabólicas/estructurales y de causa desconocida. Sin embargo, la misma comisión incluye una tabla de síndromes electroclínicos que aparecen por orden de edad y que mezclan etiologías diferentes. Aconseja utilizar el término “constelaciones” para definir epilepsias con unas características determinadas como la esclerosis mesial temporal. Por otra parte, considera inadecuado el término “benigno”, pero sigue incluyendo dicho término en algunos síndromes. Desaconseja usar los términos “focal” y “generalizada”, pero nuevamente los acepta en el listado de síndromes epilépticos y además introduce un nuevo tipo de crisis, “espasmos epilépticos”<sup>[69, 70, 76, 77]</sup>.

Con ello, la clasificación de la epilepsia es un tema aún no resuelto, existiendo el riesgo que los profesionales mezclen las distintas clasificaciones lo que conllevaría una falta de entendimiento.

Una proporción variable de epilepsias de la infancia es mejor dejarlas sin clasificar, al menos en ausencia de seguimiento clínico, y, por lo tanto faltaría un grupo de no clasificables<sup>[3, 15, 78]</sup>.

(Ver Anexos. Anexos 1: Definiciones y conceptos básicos. Anexo 2: Clasificación de las crisis convulsivas. Anexo 3: Clasificación de los síndromes epilépticos de la ILAE de 1989. Anexo 4: Clasificación de los síndromes epilépticos de la ILAE de 2010. Anexo 5. Clasificación de las epilepsias sintomáticas por grupos etiológicos)

## 5. ASPECTOS GENERALES DE LA EPILEPSIA EN LA EDAD PEDIÁTRICA

---

Al analizar las características de la epilepsia en la edad pediátrica es necesario establecer un esquema cronológico, que nos permita examinar las manifestaciones clínicas e incluso electroencefalográficas en función de la edad del paciente. Existen un gran número de síndromes epilépticos edad-dependientes, esto es, la configuración de un fenotipo clínico y electroencefalográfico dentro de unos límites cronológicos, que se relacionan fisiopatológicamente con el grado de maduración cerebral. Esquemáticamente aceptamos cuatro etapas madurativas cerebrales postnatales: a) periodo neonatal; b) lactancia y primera infancia; c) segunda infancia; y d) adolescencia. Cada una de ellas tendrá una expresividad epiléptica predominante. Sin embargo, estas etapas madurativas no condicionan “per se” la aparición de un tipo de crisis determinado, simplemente facilitan su expresividad clínica cuando se asocian los diferentes factores implicados en su desarrollo. En consecuencia, es recomendable tener en cuenta, esquemáticamente, cuatro importantes parámetros al plantear el diagnóstico diferencial de una probable epilepsia en la edad infantil<sup>[11]</sup>:

- Posibles tipos de crisis en función de la etapa madurativa en la que se halle el niño así, por ejemplo en un recién nacido no sería permisible plantear la hipótesis de una epilepsia de ausencias, o ante un adolescente sería poco sostenible considerar el diagnóstico diferencial de un síndrome de West.
- Conocimiento de las características clínicas de los diferentes tipos de crisis. Así por ejemplo, ante la sospecha de unos espasmos infantiles hay que conocer si se hacen más evidentes en el periodo próximo al despertar.
- Interrelación de los dos parámetros anteriores para poder ubicar el cuadro clínico dentro de un síndrome específico, no sólo para hacer diagnósticos correctos, sino para obtener un mayor beneficio terapéutico. Por ejemplo en un lactante con crisis compatibles con espasmos infantiles se debe acelerar la realización de un EEG buscando una posible hipsarritmia, que de confirmarse exige no demorar el tratamiento.



- Búsqueda etiológica de cada caso, que puede tener una mayor especificidad en determinados síndromes, como por ejemplo, la búsqueda de marcadores clínicos y de neuroimagen de una posible esclerosis tuberosa en un niño con síndrome de West.

Abordar un caso clínico de probable epilepsia en la edad infantil teniendo en cuenta estos puntos tiene un importante beneficio, ya que evitaremos el abuso indiscriminado de exámenes complementarios muchas veces innecesario, que no favorecen al niño en primer lugar, pero, además, permite evitar el uso injustificado de unos recursos sanitarios limitados<sup>[11]</sup>.

## - EPILEPSIA EN EL PERIODO NEONATAL

Es el periodo que comprende las primeras cuatro semanas de vida extrauterina. La crisis que se presentan en este periodo no son específicas de ninguna enfermedad y pueden deberse a una única patología o a la combinación de varias<sup>[11, 79, 80]</sup>. En el recién nacido, las crisis suelen ser difíciles de identificar, siendo infrecuentes las crisis generalizadas y apareciendo manifestaciones poco habituales o crisis sutiles (movimientos oculares, linguales o alteraciones del comportamiento) y patrones poco organizados, debido a la inmadurez cerebral<sup>[11, 79]</sup>. En esta etapa tan precoz de la vida, se pueden presentar: 1) convulsiones neonatales ocasionales, debidas a una agresión puntual sobre el cerebro pero que pueden evolucionar a una epilepsia secundaria en etapas posteriores en algunos casos; y 2) epilepsias neonatales verdaderas, con una clínica definida y una etiología desconocida la mayor parte de las veces. Dentro de las epilepsias, encontramos síndromes benignos, con buena evolución, y síndromes graves, como el síndrome de Aicardi o el síndrome de Ohtahara, frecuentemente asociados a trastornos metabólicos y malformaciones cerebrales, con un pronóstico sombrío<sup>[11, 79, 81]</sup>.

## - EPILEPSIA EN EL PERIODO DE LACTANTE/PRIMERA INFANCIA

Es el periodo que comprende desde el final del periodo neonatal (cuatro primeras semanas de vida extrauterina) hasta los 3-4 años. En este periodo se desarrollan un elevado número de fenómenos madurativos, entre los que destacan la estratificación cortical, la organización corticosubcortical y la mielinización, tanto del sistema nervioso central como del periférico, además de diferentes procesos neurometabólicos que subyacen en el concepto de maduración psicomotriz, con cambios rápidos en periodos breves de tiempo. Estos cambios condicionan que el cerebro sea relativamente excitable y, en consecuencia, que la tasa de incidencia de epilepsia sea máxima durante este intervalo de edad<sup>[67, 82]</sup>. En esta etapa nos encontramos una gran variedad de posibilidades de expresividad clínica, aunque no por ello deja de tener una personalidad clínica definida. La manifestación epiléptica en esta etapa madurativa muestra una gran diversidad, desde crisis generalizadas a crisis focales, e incluso síndromes que combinan ambas posibilidades<sup>[82]</sup>.

Las crisis epilépticas observadas en el primer año de vida suelen ser difíciles de clasificar. Las crisis generalizadas tónico-clónicas son raras, y tienden más a ser puramente tónicas o clónicas. Las crisis parciales son mucho más comunes, pero su expresión es menos indicativa de descarga claramente focal que en niños más mayores. Además, resulta complicado muchas veces asegurar el nivel de conciencia y distinguir entre crisis parciales simples y parciales complejas. La etiología de las crisis infantiles precoces está dominada por la presencia de lesiones cerebrales. Muchas de las lesiones responsables de epilepsia infantil precoz tiene un origen prenatal<sup>[2]</sup>.

El diagnóstico de epilepsia en el primer año de vida conlleva la incertidumbre de qué repercusión puede ejercer la enfermedad en la integración escolar y social del niño, ya que, en general se trata de epilepsias secundarias a lesiones cerebrales y/o trastornos metabólicos con una elevada prevalencia de comorbilidad psiconeurológica<sup>[67, 83]</sup>.

En este periodo de lactante hallamos algunos síndromes epilépticos dependientes de la edad con especial significado, como el de West, el de Dravet e

incluso es posible el inicio de síndromes más característicos de otras etapas como el de Lennox-Gastaut<sup>[19, 67, 82]</sup>.

## - EPILEPSIA EN LA SEGUNDA INFANCIA

Es el periodo que comienza a los 3-4 años y que continúa hasta el inicio de la adolescencia. Está marcado por el predominio de epilepsias de origen criptogénico. En la mayoría de los casos son de causa genética, siendo menos frecuentes aquellas en las que existe una alteración estructural<sup>[19]</sup>. Suelen ser epilepsias benignas y la mayoría evolucionan de forma favorable<sup>[83]</sup>. En este periodo aparecen síndromes epilépticos definidos como la epilepsia de ausencias, epilepsia rolándica benigna. También parece que en este tramo de edad empiezan a definirse las epilepsias parciales<sup>[19]</sup>.

## - EPILEPSIA EN LA ADOLESCENCIA

La adolescencia es el periodo de la vida que comienza con la pubertad y termina cuando el crecimiento y la madurez física se completan. Esta época se caracteriza por un incremento en la frecuencia de las crisis relacionadas con la maduración cerebral: crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias y crisis focales simples y complejas. Se debe señalar que una importante proporción de las epilepsias comprendidas en el periodo del final de la infancia e inicio de la adolescencia tienden a desaparecer sin secuelas. La benignidad o curso favorable refleja la naturaleza no lesional de muchas de las epilepsias de esta edad, la mayoría determinadas por factores genéticos<sup>[19, 84]</sup>.

## 6. MANEJO Y EVALUACIÓN DE UN PACIENTE CON EPILEPSIA

---

Como en todos los campos de la medicina, el diagnóstico correcto de un paciente con epilepsia se basará en la realización de una adecuada historia clínica, enmarcada en una anamnesis detallada, una cuidadosa exploración física y unas pruebas complementarias. En el proceso de evaluación se trata de definir si el paciente tiene o no tiene crisis epilépticas, qué tipo de crisis presenta, el síndrome epiléptico y la etiología de la epilepsia<sup>[4, 11]</sup>.

Es un hecho inherente a la epilepsia infantil que la base de la orientación diagnóstica inicial, la historia clínica, adolece de la información proporcionada por el paciente, lo que impide conocer los componentes subjetivos de las crisis (aura, por ejemplo) o la situación real del estado de conciencia del niño durante las mismas. Los datos se obtienen a través de terceras personas, por lo que quedan supeditados a la subjetividad del informante y a la interpretación que éste haga de una manifestación clínica que le causa un elevado grado de ansiedad. Por ello, la manera de realizar la anamnesis es muy importante. Se debe de utilizar un lenguaje acorde al nivel cultural de los padres, usar preguntas claras sin dirigir, aportando varios términos que puedan ellos seleccionar como lo más aplicable a la descripción de las crisis de sus hijos<sup>[19, 82]</sup>.

La exploración suele realizarse con escasa colaboración del niño. Se deberá prestar gran atención a la valoración de los parámetros madurativos en relación con la edad cronológica<sup>[82]</sup>.

Las crisis epilépticas son el síntoma por el cual se manifiestan muchas enfermedades cerebrales o sistémicas por lo que deben investigarse en profundidad. Es preciso recordar que crisis epiléptica y epilepsia no son sinónimos. Además, no toda convulsión corresponde a una epilepsia ni todas las epilepsias presentan convulsiones<sup>[4]</sup>.

Ante la sospecha de una crisis epiléptica deben de seguirse unos pasos<sup>[4]</sup>:

- *El primer paso* en el diagnóstico de las crisis epilépticas o de los síndromes epilépticos, consiste en la caracterización clínica del problema, basada en los antecedentes de crisis proporcionados por un testigo fiable o por el propio paciente y en un examen físico y neurológico detallado. Así mismo, debe obtenerse información sobre la edad de inicio, fecha de la última crisis, frecuencia y número, factores precipitantes, antecedentes de riesgo, árbol genealógico y tratamientos, y debe caracterizarse clínicamente la crisis (con especial énfasis en la secuencia de manifestaciones clínicas), de forma que sea posibles clasificarla de forma preliminar.
- *El segundo paso* se apoya en identificar la localización y naturaleza de la causa mediante exámenes complementarios tales como el EEG, técnicas de neuroimagen, pruebas de laboratorio, genética,...
- *El tercer paso* es la aplicación definitiva de la Clasificación Internacional de Crisis (lo cual constituye el primer nivel) y la Clasificación de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos (segundo nivel).
- *El cuarto paso* es el establecimiento del protocolo de tratamiento, plan de seguimiento y del pronóstico. El objetivo es proporcionar al paciente la mejor calidad de vida posible.

## 7. ELECTROENCEFALOGRAMA EN LA EPILEPSIA

---

El electroencefalograma (EEG) es sin duda el examen complementario que más contribuye, de forma específica, a realizar un diagnóstico de epilepsia. En este sentido, en ocasiones se puede observar alteraciones en el trazado, que ponen en relación la presencia de la anomalía de aparición brusca, con determinados tipos de epilepsia. Los cambios en el EEG pueden aparecer espontáneamente, pero a veces únicamente son detectables tras la realización de ciertas maniobras de activación (fotoestimulación, hiperventilación, sueño o privación del sueño).

Las anomalías paroxísticas en el EEG, además pueden presentarse mientras el paciente tiene una crisis epiléptica, y entonces se denominan ictales, o bien entre las diferentes crisis, y entonces se llaman interictales. Pero resulta difícil la realización de un registro EEG durante una crisis epiléptica. Así, un EEG normal no descarta nunca la existencia de una epilepsia, mientras que la presencia de alteraciones epileptiformes sí que es muy sugestiva de que nos encontremos ante una epilepsia.

La principal utilidad clínica del EEG es su aportación al diagnóstico de los síndromes epilépticos, ya que nos va a permitir establecer, tanto el pronóstico como el tratamiento adecuado para cada paciente. Por ejemplo, es de todos conocida la correlación existente entre el patrón electroencefalográfico de una hipsarritmia y el síndrome de West, o los complejos de punta-onda-lenta con el síndrome de Lennox-Gastaut<sup>[11, 18, 85]</sup>.

El *EEG intercrítico* es la prueba más utilizada para confirmar el diagnóstico de epilepsia. Los cambios electroencefalográficos no específicos (ondas lentas difusas o focales) no son indicativas de epileptogenicidad en sí mismos. Por otro lado, un EEG con anormalidades epileptiformes (puntas, ondas agudas y brotes punta-onda) es altamente específico de epilepsia. Sin embargo, hasta un 5% de personas sin crisis epilépticas especialmente niños, pueden presentar dichas anomalías. La ausencia de anomalías epileptiformes no excluye el diagnóstico de epilepsia. De hecho, una de las limitaciones del EEG intercrítico es que hasta un 50% de los EEG en pacientes con epilepsia son normales. Para confirmar el diagnóstico es necesario con frecuencia hacer múltiples EEG o EEG prolongados. La frecuencia de las anomalías epileptiformes en un EEG no está necesariamente relacionada de manera directa con la gravedad de la epilepsia o con la frecuencia de las crisis, sino con el tipo de epilepsia y con la localización del área epileptógena. Por ejemplo, los niños con epilepsia rolándica benigna presentan en general pocas crisis, pero su EEG muestra muy frecuentes puntas, especialmente durante el sueño<sup>[85-87]</sup>.

El EEG no es de utilidad para monitorizar la respuesta a tratamiento ni la evolución de la enfermedad ya que no existe una correlación entre los cambios en la frecuencia de la actividad interictal y la aparición de crisis, posiblemente con la

excepción de algunas epilepsias generalizadas idiopáticas, como la epilepsia de ausencias y la epilepsia mioclónica juvenil<sup>[85]</sup>.

## 8. PRUEBAS DE IMAGEN EN LA EPILEPSIA

---

Las pruebas de neuroimagen, resonancia magnética (RM) y tomografía axial computarizada (TC) cerebrales son útiles para descartar malformaciones cerebrales y patología ocupante de espacio que pudiera ser susceptible de un tratamiento determinado. Sin embargo, la elección de la prueba (RM o TC) o su urgencia dependen del síndrome epiléptico, de la presencia de focalidad neurológica, del tipo de anomalía en el EEG, la edad del paciente y de consideraciones económicas o médico-legales. Por ejemplo, ante epilepsia ausencias con semiología y EEG típicos, no se precisa prueba de imagen<sup>[86]</sup>.

Es de gran importancia ser muy cuidadosos en la correlación de las imágenes halladas, con los hallazgos neurofisiológicos, puesto que no necesariamente todas las lesiones estructurales identificadas son epileptogénicas<sup>[88]</sup>.

La RM es la técnica de elección para el estudio neurorradiológico de los pacientes con epilepsia según las recomendaciones de la Sociedad Española de Neurología y la Comisión de Neuroimagen de la ILAE desde 1997<sup>[87, 89]</sup>. Siempre que sea posible, se debe realizar una RM cerebral a todos los pacientes con epilepsia, excepto a los pacientes que tienen un diagnóstico definido de epilepsia idiopática. La RM debe realizarse en las siguientes situaciones<sup>[86-89]</sup>:

- Pacientes con epilepsia de inicio focal a cualquier edad
- En pacientes con epilepsia aparentemente generalizada o no clasificada a cualquier edad
- Si en el examen neurológico se detecta déficit focal o neuropsicológico
- Si existe dificultad para controlar las crisis a pesar del tratamiento adecuado

- En los casos de pérdida del control de las crisis con tratamiento habitual, o de cambio en el patrón de las crisis, lo cual puede ser sugestivo de evolución de la lesión subyacente

## 9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS

---

Las epilepsias constituyen un conjunto de síndromes y enfermedades que tienen como manifestación clínica común las crisis epilépticas, episodios anormales de alteración de la función cerebral de origen cortical, que ocurren de modo espontáneo y repetido. En la mayoría de los pacientes las características de las crisis permiten realizar el diagnóstico con la única ayuda de la historia clínica. Sin embargo, la descripción de las crisis que le llega al médico no es siempre adecuada y suficiente, por lo que al ser imprescindible llegar a un diagnóstico de máxima certeza antes de instaurar un tratamiento prolongado y no exento de efectos secundarios, se hace necesario en muchos casos confirmar el diagnóstico mediante estudios complementarios<sup>[90]</sup>.

Las crisis epilépticas van a tener una semiología peculiar en relación con el área de la corteza cerebral que descarga de modo incontrolado. Los síntomas y signos pueden ser muy variados: sensoriales, sensitivos, motores, psíquicos o vegetativos, siendo posibles múltiples combinaciones entre ellos. Las crisis epilépticas a menudo resultan difíciles de distinguir de otros trastornos paroxísticos, pero es de máxima importancia realizar un correcto diagnóstico diferencial por las consecuencias que ello puede acarrear. En teoría se distinguirían por la presencia o ausencia de descargas epilépticas, sin embargo en la mayoría de los casos, estas descargas no se suelen registrar por ser muy raro que coincida la aparición de la crisis con el registro electroencefalográfico<sup>[19, 90, 91]</sup>.

Los trastornos paroxísticos (epilépticos y no epilépticos) suponen una elevada demanda asistencial en las consultas de neuropediatría, alrededor de 30%; de ellos, algo más del 25% son epilepsias. Su alta incidencia (el 10-25 % de todos los niños van a



tener al menos uno de ellos durante su infancia) le confiere una enorme importancia, ya que un error de interpretación puede causar un diagnóstico incorrecto y de ahí sus consecuencias<sup>[92, 93]</sup>.

Se denominan trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) a aquellos episodios de aparición brusca e inesperada entre periodos libres de síntomas, que no tienen su origen en una excesiva descarga neuronal. Su diagnóstico diferencial abarca prácticamente todas las ramas de la pediatría. Incluyen simples reacciones vagales, problemas que pueden precisar tratamiento quirúrgico como síndromes suboclusivos secundarios a malrotación intestinal o patologías con riesgo vital como los síncope cardiacos<sup>[4, 19, 93]</sup>.

En muchos casos se llega al diagnóstico de TPNE con una simple, pero minuciosa anamnesis, aunque en ocasiones hay que recurrir a realizar exámenes complementarios (analíticas, estudio cardiológico, EEG, técnicas de neuroimagen,...) para confirmar y descartar otras patologías. Por ello, se considera importante un adecuado conocimiento de estas alteraciones para ayudar a un correcto diagnóstico y tratamiento de los pacientes<sup>[4, 11, 19, 93-98]</sup>.

## 10. PRONÓSTICO DE LA EPILEPSIA EN PEDIATRÍA

---

El pronóstico de la epilepsia está determinado básicamente por su etiología y, en general, se asocia un peor pronóstico al comienzo precoz de la crisis. Sin embargo en los últimos años se ha evidenciado que existen epilepsias en lactantes de pronóstico favorable. Existen ciertos factores predictores, que son dependientes de la etiología, válidos para la recurrencia de las crisis a largo plazo y el desarrollo neurológico. Así, se asocian con un buen pronóstico la existencia de un normal desarrollo intelectual, la ausencia de signos neurológicos y de evidencia de daño cerebral, la ausencia de determinados tipos de crisis (tónicas, atónicas, espasmos), la presencia de un solo tipo de crisis, una baja frecuencia de crisis, control rápido de las crisis con el tratamiento, edad de aparición tardía (a partir de los 2-3 años), normalidad del EEG al inicio del

tratamiento o desaparición de las alteraciones con el tratamiento. Si están presentes todos estos factores generalmente se espera una remisión completa de las crisis epilépticas en la mayoría de los pacientes<sup>[1-3, 6, 19, 67, 94]</sup>.

Por el contrario, son factores de mal pronóstico la presencia de retraso mental/psicomotor, causa orgánica de la epilepsia, existencia de varios tipos de crisis, presencia de espasmos infantiles, historia de estatus epiléptico antes del diagnóstico de epilepsia, las convulsiones neonatales y la microcefalia, y además el riesgo de intratabilidad es mayor cuanto menor sea la edad de presentación de la epilepsia. La edad de inicio de las crisis es un factor que influye de manera importante en las secuelas cognitivas y conductuales<sup>[1-3, 6, 19, 67]</sup>.

A nivel clínico, si las crisis, especialmente las que están asociadas a epilepsias catastróficas, empiezan en las primeras etapas de la vida, es más probable que estén asociadas a deficiencias cognitivas y a la reducción del volumen del cerebro. Cuanto más temprana sea la edad a la que aparecen las crisis, mayor será la asociación a un funcionamiento intelectual inferior. La frecuencia y la gravedad de las crisis tiene un impacto negativo sobre el desenlace cognitivo. Es más probable que las crisis tónico-clónicas generalizadas y el estado epiléptico estén asociados a deterioros cognitivos que a crisis parciales<sup>[6, 19, 67, 99-101]</sup>.

Existen ciertos síndromes epilépticos con una incidencia de remisión cercana al 100%, que son las llamadas epilepsias benignas, no obstante, en este momento sólo podemos incluir en este grupo la epilepsia benigna con paroxismos centrotemporales. Sin embargo existen otras epilepsias refractarias, que habrá que reevaluar periódicamente por si existe un error diagnóstico, salvo que nos encontremos ante algún síndrome específico o lesión orgánica<sup>[19]</sup>.

Por el contrario, existen otras epilepsias resistentes al tratamiento que precisarán reevaluación periódica para descartar si son síndromes epilépticos verdaderamente refractarios o existe algún error en el diagnóstico o en el tratamiento. Así, como causas de epilepsias de aparente mal control nos podemos encontrar: error en el diagnóstico de epilepsia (con otros trastornos paroxísticos), error en el tipo de epilepsia, no detectar enfermedades del SNC (tumores, enfermedades degenerativas

progresivas, enfermedades metabólicas), existencia de factores precipitantes no detectados (deprivación de sueño, luz, mal estilo de vida...), fallos en el manejo (fármacos inadecuados, dosis insuficientes,...)<sup>[19, 94, 102-109]</sup>.

En relación al pronóstico de la epilepsia en la edad pediátrica, además del control de las crisis tenemos que tener en cuenta que pueden acompañarse de una comorbilidad psiconeurológica (déficit motor, trastornos perceptivo-sensoriales, retraso mental,...) condicionando que un alto porcentaje de estos pacientes requieran una educación especializada<sup>[67]</sup>.

La epilepsia tiene un amplio abanico de manifestaciones clínicas, a pesar de que la característica definitoria son las crisis epilépticas de presentación recurrente, pero debe tenerse presente que existen una serie de condiciones de orden neuropsicológico que acompañan a los síntomas generales de epilepsia y que no sólo son secundarias a la condición de enfermedad crónica, tratamiento prolongado o absentismo escolar por hospitalizaciones etc., sino que probablemente tengan un lugar explicable y atribuible a la propia fisiopatología y patogenia de la epilepsia como tal enfermedad neurológica<sup>[110, 111]</sup>.

La patogénesis de la epilepsia es todavía un misterio, sus causas son múltiples (factores genéticos, malformaciones congénitas, anomalías de la migración neuronal, trastornos metabólicos, tumores, infecciones, secuelas de lesiones perinatales, traumatismos,...). No se ha encontrado el mecanismo fisiopatológico común que explique que un grupo tan heterogéneo de factores se manifieste como epilepsia. El origen común de la epilepsia y las dificultades en el aprendizaje estaría en las alteraciones inducidas por la lesión original sobre la futura estructura y función de la neocorteza. El resultado, independiente de la causa, será el reflejo de la función anormal de la corteza transformada y se expresa en forma de crisis recurrentes y alteraciones de la actividad eléctrica cerebral, y como modificación de funciones complejas: el aprendizaje, la memoria, el lenguaje y la conducta. Así, en el abordaje del paciente epiléptico, no sólo debemos considerar en el diagnóstico y tratamiento las manifestaciones críticas o eléctricas, sino todo un conjunto de síntomas de orden neuropsicológico<sup>[110]</sup>.

Frecuentemente se debate sobre la inocuidad o nocividad de las crisis convulsivas durante los primeros años de vida. Numerosos estudios apuntan a que la repercusión cognitiva de las epilepsias es tanto mayor cuanto menor sea la edad de inicio de las crisis<sup>[1]</sup>.

Las dificultades cognitivas y comportamentales acompañan con frecuencia la vida del niño con epilepsia. Existen muchos factores que influyen en ello, pero resulta difícil desentrañar la aportación de cada uno de ellos al problema cognitivo, dado que inciden varios al mismo tiempo y de forma inseparable. Así, las epilepsias que tienen su comienzo en los primeros dos años de vida presenta un pronóstico cognitivo reservado (salvo en los casos de epilepsias idiopáticas reconocidas, cuya evolución es benigna en cuanto al control de las crisis y al pronóstico cognitivo). Esto implica que no se puede obviar el seguimiento del desarrollo cognitivo en los niños con epilepsia de inicio temprano, que los programas de estimulación no deben reservarse para el momento en el que ya se ha puesto de manifiesto la patología cognitiva<sup>[110-113]</sup>.

La toma de FAE a edad temprana es otro factor que no se debe ignorar. Diversos estudios muestran las interferencias de la toma de estos fármacos en los procesos de desarrollo y maduración cerebral. No obstante, no hay que evitarlos, ya que la presencia de crisis y las alteraciones electroencefalográficas son también deletéreas para el desarrollo, por lo que se recomienda evitar la politerapia y las dosis altas. Consecuentemente, la evolución normal de las funciones cognitivas suele relacionarse con el control precoz y completo de las crisis con fármacos que no tengan efectos adversos añadidos<sup>[111-116]</sup>.

El diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia requieren de la intervención de un equipo multidisciplinar que tiene como objetivo común mejorar la calidad de vida del paciente<sup>[113, 117]</sup>. Y no cabe duda de que la calidad de vida del paciente con epilepsia mejora en la medida en que se reducen sus crisis. Pero el abordaje clínico del paciente con epilepsia se vería limitado si sólo se atendiera a sus crisis y no al impacto que éstas pueden ocasionar sobre el funcionamiento cognitivo, emocional y el comportamiento del individuo<sup>[118]</sup>.



## 2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO



La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica. Diversos estudios han abordado el problema de la frecuencia de los diferentes tipos de las crisis epilépticas, pero en la edad pediátrica pocos aportan información detallada y además, existen grandes diferencias debido a razones metodológicas y a la complejidad que entraña un diagnóstico sindrómico en la infancia.

En España existen pocos trabajos con datos epidemiológicos sobre la epilepsia en la edad pediátrica: Durá-Trave et al. en Navarra<sup>[14]</sup>, Ochoa et al. en Valladolid<sup>[119]</sup>, Ramos et al. en Madrid<sup>[18]</sup>, Onsurbe et al. en Albacete<sup>[13]</sup>.

Dada la complejidad de los estudios epidemiológicos de las epilepsias, hemos realizado un trabajo de casuística, revisando la experiencia en epilepsia durante un periodo de 3 años en una Unidad de Neuropediatría de referencia regional, atendiendo a su incidencia y prevalencia, a la edad de presentación, a la etiología y sus clasificaciones, comparándolo además con los resultados de otros trabajos publicados. Asimismo, hemos analizado también datos evolutivos y pronósticos de los distintos tipos de epilepsias. Todo ello para intentar mejorar el manejo de los niños afectados de epilepsia durante su proceso, que puede durar muchos años, hasta la retirada del tratamiento y seguimiento posterior en los casos de las epilepsias de buen pronóstico, o toda la vida en muchas epilepsias.





## 3. OBJETIVOS



El objetivo general de este trabajo es describir y analizar las características de la epilepsia en la edad pediátrica en una Unidad de Neuropediatría de referencia regional durante un periodo de tres años.

Objetivos específicos:

- Calcular la incidencia y prevalencia de epilepsia en la Unidad de Neuropediatría
- Describir y analizar las características epidemiológicas y antecedentes de los pacientes incluidos en el estudio
- Describir y analizar las características clínicas de los distintos tipos de epilepsia
- Determinar la distribución relativa de los distintos tipos de epilepsia por grupos de edad de inicio, según etiología y de los síndromes epilépticos
- Analizar la utilidad de los exámenes complementarios en el estudio de la epilepsia
- Aplicar a nuestras epilepsias la clasificación de epilepsias y síndromes epilépticos de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup> y la propuesta de clasificación de la ILAE de 2010<sup>[77]</sup>
- Evaluar los factores pronósticos determinando la refractariedad al tratamiento y las repercusiones funcionales neurológicas
- Comparar nuestros datos con los de otras series publicadas<sup>[12, 13, 18, 26, 29, 120]</sup>



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 1. POBLACIÓN A ESTUDIO

---

Está formada por todos los niños mayores de 1 mes de vida, diagnosticados de epilepsia que han sido valorados (bien por primera vez o en revisiones sucesivas) en la Unidad de Neuropediatría del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante un periodo de tres años, del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010.

Hemos elegido este periodo a estudio, con límite en el año 2010, porque fue en este año cuando se elaboró la nueva propuesta de clasificación de la ILAE, y ser de tres años porque el número de pacientes incluidos en el estudio es comparable al de otros trabajos publicados de similares características metodológicas y porque si elegíamos un periodo más extenso podíamos encontrarnos con un muestra menos homogénea debido a los continuos cambios que se están produciendo en este tema.

El Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza es centro de referencia de Aragón, La Rioja y Soria. Las consultas externas de Neuropediatría funcionan desde mayo de 1990. Los niños acuden a la consulta procedentes de Atención Primaria y de los hospitales del área de influencia del Hospital Universitario Miguel Servet o procedentes del propio Hospital, ya sea de urgencias, de otras consultas externas o de hospitalización. La asistencia de estos niños se lleva a cabo por dos neuropediatras: J.L.P. desde mayo de 1990 y J.L.P.S desde diciembre de 2002.



## 2. MÉTODO

---

Se ha realizado un estudio descriptivo retrospectivo de los niños, mayores de 1 mes de edad, con diagnóstico de epilepsia, atendidos por la Unidad de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza durante 3 años: 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010.

La actividad asistencial desarrollada por esta Unidad, desde su puesta en funcionamiento en 1990, está recogida en una base de datos informatizada en Microsoft Access 2000, con todos los datos de interés conocidos de cada uno de los pacientes valorados<sup>[95, 96, 121-123]</sup>. Se trata de una base de datos en continua evolución, con introducción de nuevos exámenes complementarios, motivos de consulta o diagnósticos, adaptados a los avances y cambios científicos y del conocimiento; siendo necesario que al introducir alguna modificación en estos campos, siempre se realice una actualización de todos los registros incluidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro. Los datos correspondientes a pacientes ya conocidos son actualizados cada vez que existe alguna incidencia reseñable en cuanto a evolución clínica, resultado de exámenes complementarios o cambio de tratamiento.

Se ha realizado revisión de las historias clínicas hospitalarias de los pacientes incluidos en el estudio, recogiendo datos epidemiológicos, características clínicas de la epilepsia, exámenes complementarios, evolución, etc., introduciéndolos en la base de datos creada.

A aquellos pacientes en los que se ha visto que no siguen un control actual en la consulta de Neuropediatría (por haber sido dados de alta, pasar a control a consulta de Neurología de Adultos, ser controlados en otras consultas del hospital o en otros hospitales o que no han vuelto a revisión) y/o cuyos datos no se han actualizado durante el año 2011 se les ha localizado por teléfono, para actualizar sus datos clínicos y evolutivos, introduciéndolos en la base de datos.

A partir de la base de datos de Neuropediatría, se ha creado una nueva en Microsoft Access 2000, con la información registrada de los niños con diagnóstico de

epilepsia durante los 3 años a estudio. Para el posterior análisis de los datos de una forma confidencial, siendo exclusivamente conocidos y manejados por la investigadora principal, se ha aplicado un método de codificación como procedimiento de disociación de datos, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable<sup>[124]</sup>. Se ha usado como código un número, el orden de entrada del registro en la base de datos, siendo un campo autonumérico y no duplicado.

Se ha considerado epilepsia cuando se han dado al menos dos crisis epilépticas espontáneas. En el estudio excluimos las convulsiones neonatales sin posterior epilepsia, las crisis convulsivas afebriles aisladas, las convulsiones febriles, ni otras convulsiones provocadas o sintomáticas agudas. Aunque no hemos considerado las convulsiones neonatales ocasionales, ni las crisis febriles como diagnóstico en nuestro estudio, señalaremos los niños epilépticos que las hayan presentado.

Las epilepsias de nuestro estudio las hemos clasificado en tres grandes grupos etiológicos: idiopáticas, criptogénicas y sintomáticas.

Hemos considerado una epilepsia o un síndrome epiléptico “idiopático” cuando la epilepsia no sea debida a una lesión cerebral (estructural o metabólica), las convulsiones sean la manifestación predominante del síndrome (si no existieran las convulsiones no se hablaría de dicho síndrome epiléptico) y no existan otros signos o síntomas neurológicos asociados, presumiendo que son síndromes genéticos y dependientes de la edad. Así, los síndromes que hemos incluido como epilepsias idiopáticas son:

- Epilepsia mioclónica benigna del lactante
- Epilepsia parcial benigna de la infancia
- Epilepsia de ausencias
- Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales
- Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura
- Epilepsia refleja
- Epilepsia mioclónica juvenil

- Epilepsia con crisis gran mal del despertar
- Epilepsia generalizada con crisis febriles plus
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet)
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas

Hemos considerado una epilepsia o síndrome epiléptico “sintomático” cuando la epilepsia sea debida a una lesión cerebral (estructural o metabólica), y que además de las crisis convulsivas existan otras manifestaciones neurológicas (si no existieran las convulsiones seguiría existiendo ese síndrome, es decir, que dichos síndromes pueden no tener convulsiones). Dado que encontraremos en la muestra muchos pacientes con epilepsias sintomáticas y que estas pueden ser de muy diverso origen, hemos elaborado una clasificación propia con grupos etiológicos para facilitar su análisis (Anexo 5).

Se han considerado “criptogénicas” a aquellas epilepsias que no podemos clasificar como idiopáticas ni como sintomáticas, por no disponer de datos clínico-evolutivos suficientes. El término criptogénico lo utilizamos atendiendo a su significado etimológico: génesis críptica (origen oscuro)<sup>[66]</sup>. Dentro de ellas vamos a incluir:

- Síndrome de West criptogénico
- Síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico
- Síndrome con crisis mioclónicas-astáticas (Síndrome de Doose)
- Síndrome Ohtahara criptogénico
- Epilepsias focales criptogénicas
- Epilepsias generalizadas criptogénicas

Una vez identificado el tipo de epilepsia de los pacientes de nuestra muestra las vamos a intentar ubicar en la Clasificación de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup> y en la de 2010<sup>[77]</sup> (Anexo 3 y Anexo 4).

Para considerar una epilepsia refractaria hemos seguido las últimas definiciones de la ILAE de 2010<sup>[125-127]</sup>. Así, hemos considerado epilepsia refractaria cuando habiendo utilizado al menos dos anticonvulsivantes con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia no se haya alcanzado un estado libre de crisis (al menos

tres veces el periodo intercrisis promedio de dicho paciente y en caso que el intervalo máximo libre de crisis sea menor a cuatro meses, éste debe permanecer sin crisis durante doce meses para que lo consideremos que ha alcanzado un estado libre de crisis).

Hemos hablado de estatus epiléptico, cuando se trate de un estatus epiléptico establecido, es decir, cuando se presente una única crisis epiléptica de más de 30 minutos de duración o una serie de crisis epilépticas entre las cuales no se recupera el estado de conciencia, ya sea de tipo convulsivo o no convulsivo<sup>[4, 66, 128]</sup>.

En general, a todo niño epiléptico, a excepción de los afectos de epilepsia de ausencias, se le realiza neuroimagen: habitualmente TC en situación de urgencia, y si la evolución no es favorable una RM. En niños menores de 3 años se realiza un estudio bioquímico que incluye amonio, ácido láctico, ácido pirúvico y aminoácidos; en función de la evolución, en los casos sin etiología demostrada se amplía el estudio neurometabólico<sup>[3, 5]</sup>.

El termino encefalopatía se ha utilizado obedeciendo a su significado etimológico de padecimiento encefálico, independiente de su carácter difuso o localizado y de las repercusiones clínicas. Se han considerado encefalopatías postnatales a las secundarias a infecciones del sistema nervioso central, accidentes y accidentes cerebrovasculares postnatales. El diagnóstico de encefalopatía prenatal se ha establecido incluyendo criterios clínicos y/o de neuroimagen. Apoyan el origen prenatal de una encefalopatía datos como la existencia de polihidramnios, rasgos dismórficos faciales y malformaciones extraneurológicas asociadas, y a la ausencia de evidencia de noxa perinatal o postnatal. La identificación por neuroimagen de agenesia del cuerpo calloso, de trastornos de la migración neuronal o de otras anomalías malformativas es diagnóstico de encefalopatía prenatal.

Puede existir algún niño con epilepsia no incluido en el estudio, aunque pensamos que pocos casos. Bien porque no haya acudido a revisión durante el periodo a estudio o bien porque no se haya hecho ninguna modificación en la base de datos en estos 3 años (debido a que no haya habido ningún cambio reseñable ni en su evolución clínica ni en el tratamiento).

Hemos tenido más diagnósticos de epilepsias que niños, ya que un mismo niño puede tener más de un tipo de epilepsia a lo largo de su vida.

La edad de inicio de la epilepsia en ocasiones nos ha resultado difícil de precisar, porque a veces son crisis muy sutiles y hasta que no son muy recurrentes o muy prolongadas o presenta una crisis tónico-clónica generalizada no es identificada por la familia como crisis convulsiva. En los niños que han iniciado la epilepsia en el primer año de vida ha sido algo más sencillo y hemos podido precisar su edad en meses (poniéndolo en años decimales, es decir: 0,1 equivale a 1 mes, 0,25 equivale a 3 meses, 0,5 meses equivale a 6 meses, 0,75 equivale a 9 meses,...). Sin embargo, las demás edades las hemos apuntado por rangos de edad: 1-2 años, 2-3 años, 3-4 años,...y para el cálculo de las medias de edad y las medianas de edad hemos usado el término medio, es decir, en el rango de 1-2 años hemos usado 1,5 años, en el de 2-3 años hemos usado 2,5 años,...

Hemos revisado la eficacia al tratamiento administrado, valorando los pacientes con epilepsia refractaria y los pacientes libre de crisis, así como el tiempo que llevan los pacientes sin él, pero no hemos analizado el tipo de FAE usado (ni dosis ni número de fármacos) ni cuál es el antiepiléptico más adecuado para cada tipo de epilepsia.

Para evaluar el pronóstico de nuestros pacientes, además de tener en cuenta si la epilepsia es refractaria o no, hemos valorado la repercusión funcional y les hemos asignado un diagnóstico funcional neurológico pudiendo ser:

- Normalidad neurológica: si no hemos observado ninguna alteración además de la epilepsia
- Discapacidad intelectual (DI)/Retraso psicomotor global (RPMg): cuando existe retraso psicomotor global o, a partir de los 5 años, retraso mental
- Trastorno del espectro autista (TEA): si existen rasgos de trastorno de espectro autista
- Afectación motora SNC: si existe afectación de primera motoneurona

(Estas tres últimas posibilidades pueden presentarse aisladamente o conjuntamente con diversas posibilidades).

Hemos realizado el estudio de forma global de toda la muestra (todos los pacientes epilépticos atendidos en la unidad de Neuropediatría durante el periodo a estudio). Después, hemos diferenciado dos cohortes, una con los “casos nuevos” (pacientes que iniciaron su epilepsia durante el periodo a estudio) y otra con “casos antiguos” (pacientes que han sido controlados en la unidad durante el periodo a estudio, pero que iniciaron su epilepsia antes del 1 de enero de 2008), y hemos comparado los resultados de las variables epidemiológicas, clínicas y evolutivas.

### 3. ESTRUCTURA DE LA BASE DE DATOS

---

Las principales variables recogidas en la base de datos son las siguientes:

- **DATOS DE FILIACIÓN:** Apellidos y nombre, número de historia, sexo y fecha de nacimiento.
- **FECHA Y EDAD DE LA PRIMERA CONSULTA:** Se refiere a la primera vez que es valorado por nuestra Unidad (en consulta o durante su ingreso).
- **ANTECEDENTES FAMILIARES:** Antecedentes neurológicos o de otras enfermedades en la familia, abortos previos, consanguinidad.
- **PROCEDENCIA:** Se indica de donde o quién ha derivado al paciente a la consulta: Pediatra del Centro de Salud, ingreso hospitalario, servicio de neonatal, Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP), otras consultas del hospital, servicio de urgencias, otros hospitales de la región-zona (Aragón, Soria o La Rioja), otros.
- **VARIABLES DE ANTECEDENTES PRENATALES, PERINATALES Y POSTNATALES:** Embarazo gemelar, realización de amniocentesis, patología gestacional (diabetes gestacional, retraso de crecimiento intrauterino, polihidramnios, oligoamnios, riesgo de infección congénita), edad gestacional, existencia de riesgo de pérdida de bienestar fetal, test de Apgar (al minuto 1 y al minuto 5), peso al nacer y necesidad de ventilación mecánica en periodo neonatal.
- **DESARROLLO PSICOMOTOR:** Contemplamos las siguientes posibilidades: Normal, retraso global, retraso motor, cognitivo social, dudoso o no consta.

- **ESCOLARIDAD:** Contemplamos las siguientes posibilidades: No edad de estar escolarizado, normal para su edad, normal pero con mal rendimiento, integración o educación especial son las diferentes posibilidades que se recogen.
- **MOTIVOS DE CONSULTA:** Se indica el motivo por el cual han sido remitidos a la consulta de Neuropediatría.
- **EXAMEN FÍSICO.** Se contemplan 23 categorías. Las categorías diferentes a normal se señalan cuando han sido valoradas como no normales. 1) Normal, 2) Fenotipo (se incluyen rasgos externos como dismorfia facial, polidactilia, surco simiesco o mamilas separadas), 3) Microsomía (percentiles de peso y talla por debajo del P<sub>3</sub>), 4) Macrosomía (percentiles de peso y talla por encima del P<sub>97</sub>), 5) Perímetro cefálico mayor de +2DS, 6) Perímetro cefálico mayor de +3DS, 7) Perímetro cefálico menor de -2DS, 8) Manchas en piel, 9) Pies cavos, 10) Pies planos, 11) Escoliosis, 12) Inteligencia/contacto (en esta categoría se expresa la impresión clínica respecto al contacto social y a las funciones cognitivas del niño), 13) Comportamiento (se señala cuándo se considera el comportamiento anómalo), 14) Estrabismo, 15) Par craneal (cuando sea patológico otro par craneal, excluido los oculomotores; se incluye la hipovisión por afectación del nervio óptico y la hipoacusia por afectación del VIII par), 16) Piramidal difuso (cuando hay evidencia de afectación difusa piramidal), 17) Hemiparesia (hay exclusiva o predominante afectación hemicorporal), 18) Extrapiramidal, 19) Cerebelosa, 20) Periférica (signos clínicos de afectación de la unidad neuromuscular: combinación de debilidad, hipotonía, hiporreflexia y/o atrofia muscular; excluye alteraciones sensitivas), 21) Sensibilidad (cuando existe patología de la sensibilidad), 22) Hepatomegalia y/o esplenomegalia significativas, 23) Otros.
- **DETERMINACIONES BIOQUÍMICAS:** Se recogen 21 tipos de determinaciones bioquímicas: Ninguna analítica realizada, Hemograma, Bioquímica, Amonio, Láctico/Pirúvico, Aminoácidos, Ácidos Orgánicos, Ácidos grasos de cadena muy larga, Hormonas tiroideas, Lisosomal (Actividades enzimáticas lisosomales en leucocitos o fibroblastos de piel), Creatínfosfoquinasa (CPK), Líquido cefalorraquídeo (LCR), Mucopolisacáridos, Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada (Test CDT), Neurotransmisores LCR, Homocisteína, Cobre, Ceruloplasmina, Dry-spot de Acilcarnitinas, Creatinina en orina,

Sialotransferrinas. De cada analítica realizada se señala si el resultado es normal, alterado o dudoso.

- **NEUROIMAGEN:** Se indica si se ha realizado TC y/o RM y se señala si el resultado es normal o alterado.
- **ELECTROENCEFALOGRAMA:** Se recogen tres posibilidades en el resultado: 1) Todos los EEG son normales. 2) Alteraciones generalizadas. 3) Alteraciones focales. También se indica la edad (meses o años) del primer EEG alterado.
- **OTROS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS:** Se indica si se han realizado otras exámenes complementarios, el tipo de exámenes complementarios y si el resultado es normal, alterado o dudoso.
- **CLASIFICACIÓN DEL TIPO DE CRISIS EPILÉPTICA:** Los pacientes se clasificaron según las características clínicas del tipo predominante de crisis epiléptica. Se siguen los criterios de la ILAE de 2010, pero con alguna modificación debido a la dificultad para diferenciarlas en la práctica. Así, se recogen 9 categorías: 1) Crisis generalizada tónico-clónica (se incluyen las crisis tónico-clónicas, tónicas y clónicas generalizadas), 2) Crisis generalizada de ausencias, 3) Crisis generalizada mioclónica, 4) Crisis generalizada atónica, 5) Crisis parcial simple, 6) Crisis parcial compleja, 7) Crisis parcial con generalización, 8) Espasmos epilépticos, 9) Indeterminado (cuando no se tiene información del tipo de crisis o es inclasificable).

Además un mismo niño puede tener más de un tipo de crisis epiléptica.

- **CARACTERÍSTICAS DE LA EPILEPSIA:** Se recoge: la edad de primera crisis, número de crisis máximas que ha tenido y las que tiene en la actualidad, cuando ocurrió el último episodio y el tiempo que ha pasado sin nuevas crisis desde la retirada del tratamiento. Se indica además si ha presentado algún estatus epiléptico establecido, si ha tenido convulsiones neonatales, crisis febriles o si la epilepsia es refractaria.
- **DIAGNÓSTICOS:** Los niños se diagnostican de acuerdo con dos clasificaciones: Clasificación de la Epilepsia y Síndromes Epilépticos de la ILAE de 1989 y del 2010. Además un mismo niño puede presentar a lo largo de su vida más de un tipo de epilepsia y por tanto será diagnosticado de más de un tipo de epilepsia.



- **DIAGNÓSTICO FUNCIONAL.** Se recogen 4 posibilidades: 1) Normalidad, 2) Discapacidad intelectual (DI)/Retraso psicomotor global (RPMg) (cuando existe retraso psicomotor o retraso mental), 3) TEA (cuando existen trastornos del espectro autista), 4) Afectación de primera motoneurona.
- **TRATAMIENTO:** Se recogen: los tratamientos recibidos, los suprimidos, el tratamiento actual, se indica si ha necesitado más de 2 fármacos, se indican los fracasos en la retirada del tratamiento, y si se trata de una epilepsia refractaria.
- **NÚMERO DE CONSULTAS:** Número de veces que cada niño ha sido visto en la consulta de Neuropediatría. Los niños que sólo han sido valorados durante el ingreso hospitalario y no han precisado seguimiento posterior en consultas externas, figuran con 0 consultas.
- **NÚMERO DE INGRESOS:** Número de ingresos en el Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Se especifican aparte los ingresos que precisaron asistencia en UCIP, indicando la causa y si durante los mismos se necesitó ventilación mecánica.
- **CONTROL ACTUAL:** Referido al momento de introducir la última modificación en cada caso. Se contemplan las siguientes posibilidades: 1) Sigue control (acuden a revisiones periódicas en la consulta), 2) Alta (se dan de alta de la consulta por buena evolución), 3) Adultos (pasa a control a Neurología de adultos), 4) Otra especialidad (se controlan además en otra consulta de otra especialidad como neurocirugía, oncología,...), 5) Traslado (si ha pasado a control a otra ciudad), 6) No vuelve (no vuelve a revisión a la consulta), 7) Éxitus (si ha fallecido).
- **TIEMPO DE SEGUIMIENTO:** Desde la primera vez que el paciente ha sido valorado, hasta la introducción de la última modificación en cada caso.

## 4. ANÁLISIS DE DATOS

---

El análisis estadístico de los datos se ha realizado con el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) para Windows, versión 17.0.

En la estadística descriptiva univariada, las variables cualitativas se han presentado mediante la distribución de frecuencias o porcentajes de cada categoría, y para las variables cuantitativas se han dado indicadores de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o percentiles). Previamente al análisis, se ha comprobado la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

En la estadística analítica, para comprobar la asociación entre las diversas variables se han utilizado pruebas de contraste de hipótesis, con comparación de proporciones cuando ambas sean cualitativas (chi cuadrado, prueba exacta de Fisher); comparaciones de medias cuando una de ellas sea cuantitativa (t de Student, ANOVA, y si no siguen distribución normal el test de la U de Mann – Whitney o el de Kruskal – Wallis); y con pruebas de regresión lineal cuando la variable dependiente sea cuantitativa.

El límite mínimo de significación aceptado en todo cálculo estadístico ha sido del 95% ( $p < 0,05$ ).



## 5. ASPECTOS ÉTICOS



El estudio se ha llevado a cabo siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, Octubre 2008<sup>[129]</sup>), las Normas de Buena Práctica Clínica<sup>[130]</sup> y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos (Real Decreto 223/2004 sobre ensayos clínicos<sup>[131]</sup> y Ley 14/2007 de Investigación Biomédica<sup>[132]</sup>). Los datos han sido protegidos de usos no permitidos por personas ajenas a la investigación, considerando la información generada en este ensayo como estrictamente confidencial, permitiéndose, sin embargo, su inspección por las Autoridades Sanitarias. Así mismo cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón y el visto bueno de la Comisión de Investigación del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (Anexo7).



## 6. LIMITACIONES DEL ESTUDIO





Al tratarse de un estudio descriptivo retrospectivo, presenta las limitaciones inherentes a este tipo de estudios. La principal consiste en que no permiten establecer relaciones causales entre las variables. No obstante, posibilitan generar hipótesis como base para la realización de estudios experimentales. Son útiles para ponernos al día sobre los cambios producidos en el patrón de una enfermedad o fenómeno de salud ya conocido, e intentan servir para la base de elaboración de programas de salud.

Centrándonos en este estudio en particular, hay que destacar que se maneja una base de datos con una gran cantidad de variables y registros; lo que enriquece el estudio pero también aumenta las probabilidades de sesgo dada la dificultad de su manejo. En este sentido, cabe destacar que la base de datos se encuentra en continua evolución, adaptándose a los avances científicos, con introducción de nuevos exámenes complementarios, motivos de consulta o incluso diagnósticos. Y como consecuencia de esta evolución, siempre que se introduce alguna modificación en estos campos, se realiza una actualización de todos los registros introducidos hasta esa fecha, teniendo en cuenta ese nuevo parámetro.

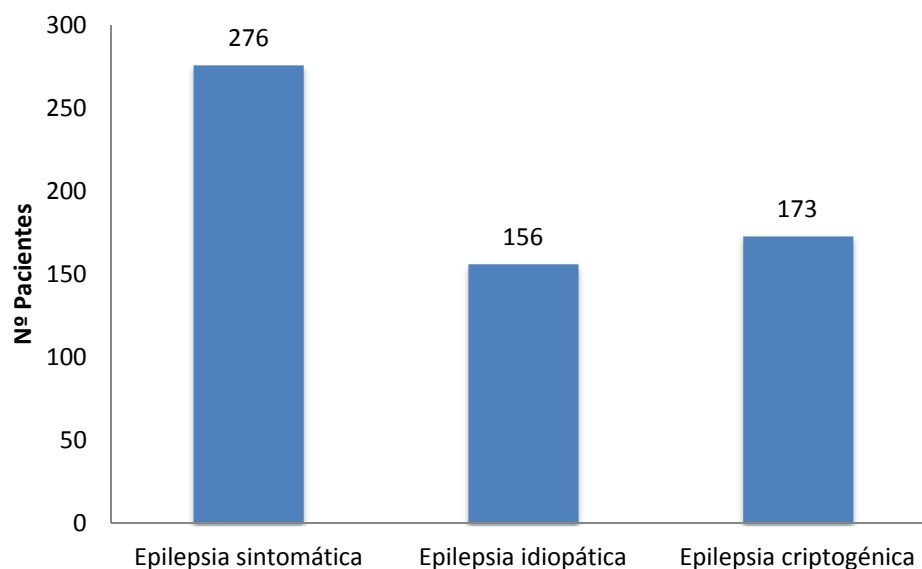


# 7. RESULTADOS



Durante el periodo a estudio, del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010, han sido atendidos en la consulta de Neuropediatría un total de 4595 pacientes. De ellos, en 1654 pacientes el motivo de consulta fue un trastorno paroxístico (35,99%) y 605 pacientes fueron diagnosticados de epilepsia (13,17% del total de pacientes y 36,58% de los trastornos paroxísticos), que son los incluidos en el estudio. La etiología de la epilepsia ha sido considerada como sintomática en 276 casos (45,62%) y no sintomática en 329 casos (54,38%), siendo idiopática en 156 casos (25,78%) y criptogénica en 173 (28,59%).

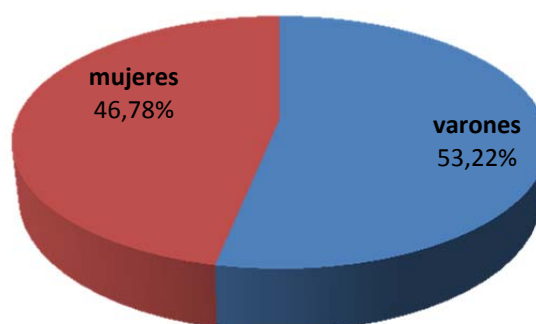
**Gráfico 1.** Etiología de las epilepsias incluidas en el estudio (n=605).



## 1. CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

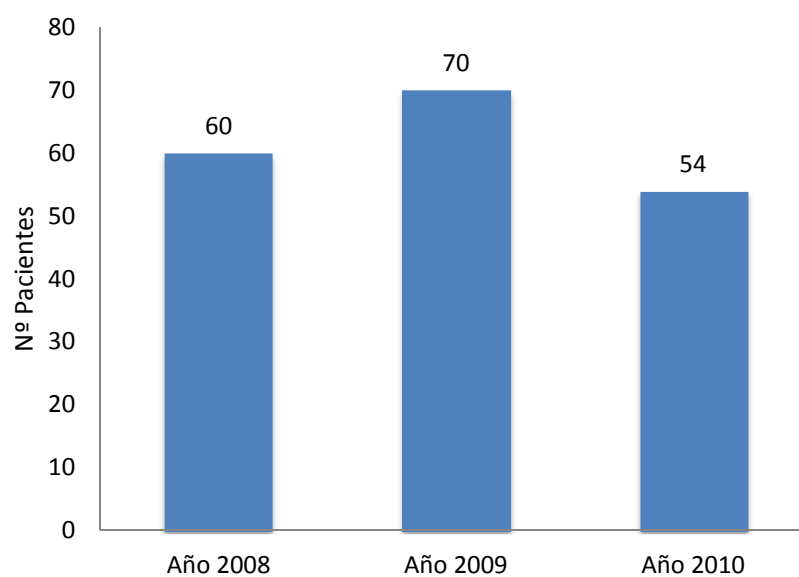
De los 605 pacientes epilépticos, 283 fueron mujeres (46,78%) y 322 fueron varones (53,22%).

**Gráfico 2.** Distribución de los casos de epilepsia por sexo (n=605).



Durante este periodo, se diagnosticaron 184 (30,41%) casos nuevos de epilepsia (en 2008 hubo 60 casos nuevos, en 2009, 70 casos nuevos y en 2010, 54 casos nuevos), y el resto, 421 (69,58%), fueron revisiones de pacientes epilépticos conocidos.

**Gráfico 3.** Pacientes nuevos con epilepsia durante los años 2008, 2009 y 2010 (n=605).



La edad media de la primera visita de toda la muestra fue de 4,86 años (DS 4,35 con un rango de edades que comprende desde recién nacido hasta 22,18 años), la de los pacientes nuevos del periodo, de 5,95 años (DS 4,37 con un rango de edades que comprende desde el recién nacido hasta 17,14 años) y la de la de los casos antiguos de 4,37 años (DS 4,25 con un rango de edades que comprende desde recién nacido hasta 22,18 años). En general, en la unidad no se suelen atender primeras visitas a niños mayores de 15 años pero, en ocasiones, son valorados al ser remitidos desde otras consultas del hospital, en las que han sido llevados desde la infancia y requieren una valoración antes de ser dados de alta o pasar a adultos, y también hay algún caso remitido desde servicios de adultos para nuestra valoración.

Como se observa en la Tabla I, en la muestra total destaca que el grupo más numeroso corresponde a pacientes menores de un año (27,27%), seguido del grupo de edad de 6-10 años (22,15%), el grupo de 1-3 años (18,18%), el grupo de 3-6 años (18,02%), el de 10-15 años (13,55%), y por último los pacientes mayores de 15 años (0,83%). En la cohorte de casos antiguos, también el grupo más numeroso corresponde al grupo de menores a 1 año (31,59%), seguido del grupo de 6-10 años (20,19%), el grupo de 1-3 años (19,71%), el grupo de 3-6 años (16,63%), luego el de 10-15 años (11,16%) y por último los mayores de 15 años (0,71%). Sin embargo, en la cohorte de pacientes nuevos, el grupo más numeroso es el de 6-10 años (26,63%), seguido del de 3-6 años (21,20%), el de 10-15 años (19,02%), el de menores de 1 año (17,39%), el grupo de 1-3 años (14,67%) y por último los mayores de 15 años (1,09%), existiendo diferencias estadísticamente significativas.

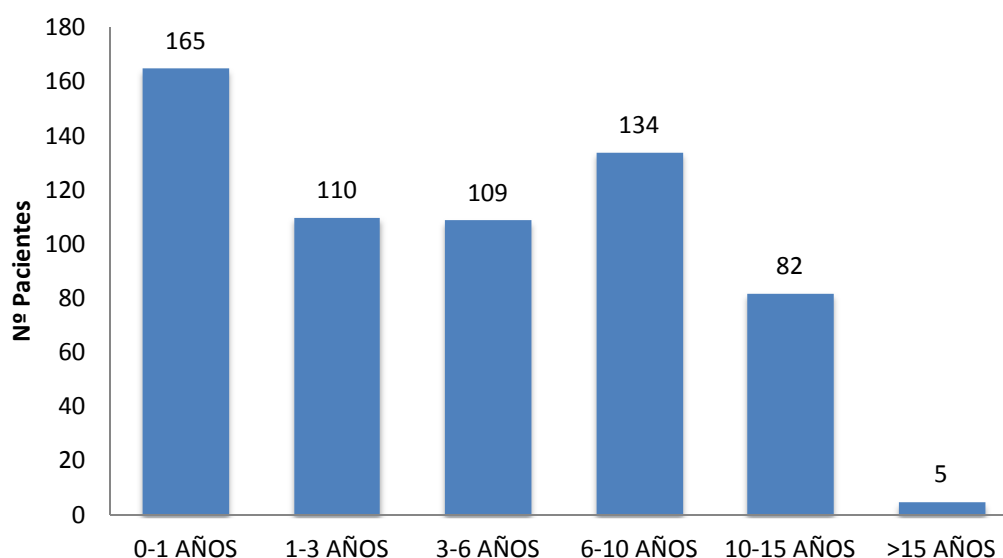


**Tabla I.** Frecuencia de la edad en la primera visita y comparativa entre los casos nuevos y los casos antiguos (Test  $\chi^2$ ).

GRUPOS DE EDAD	CASOS TOTALES (n=605)		CASOS NUEVOS (n=184)		CASOS ANTIGUOS (n=421)		p
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
0-1 AÑOS	165	27,27%	32	17,39%	133	31,59%	0,001*
1-3 AÑOS	110	18,18%	27	14,67%	83	19,71%	
3-6 AÑOS	109	18,02%	39	21,20%	70	16,63%	
6-10 AÑOS	134	22,15%	49	26,63%	85	20,19%	
10-15 AÑOS	82	13,55%	35	19,02%	47	11,16%	
>15 AÑOS	5	0,83%	2	1,09%	3	0,71%	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

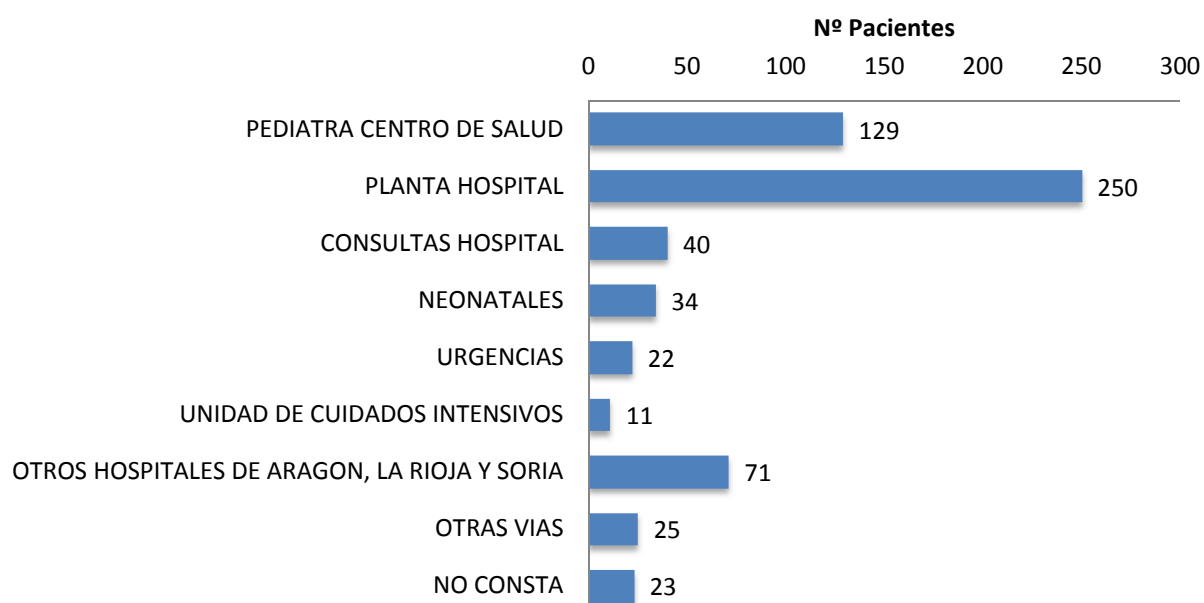
**Gráfico 4.** Edad en la primera visita en el total de la muestra (n=605).



La procedencia de los niños atendidos en la consulta de Neuropediatría se resume en la Tabla II. El grupo más numeroso corresponde a aquellos pacientes ingresados en planta de hospitalización a los que se ha solicitado interconsulta a Neuropediatría, 41,32 % y los remitidos por su pediatra de Atención Primaria, 21,32%. La actividad de la unidad de Neuropediatría generada en el hospital agrupando las de planta de hospitalización, urgencias, unidad de neonatología, servicio de Urgencias y otras consultas hospitalarias supone el 59,01%.

**Tabla II.** Procedencia de los niños atendidos en la consulta de Neuropediatría.

PROCEDENCIA	CASOS TOTALES (n=605)	
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
PEDIATRA CENTRO DE SALUD	129	21,32%
PLANTA HOSPITAL	250	41,32%
CONSULTAS HOSPITAL	40	6,61%
NEONATALES	34	5,62%
URGENCIAS	22	3,64%
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS	11	1,82%
OTROS HOSPITALES DE ARAGÓN, LA RIOJA Y SORIA	71	11,74%
OTRAS VIAS	25	4,13%
NO CONSTA	23	3,80%

**Gráfico 5.** Distribución de la procedencia de los niños atendidos (n=605).

El tiempo de seguimiento medio de todas las epilepsias fue de 6,21 años (DS 4,55 con un rango de tiempo comprendido entre 0 y 20,22 años). Según su etiología, la epilepsias idiopáticas tienen un tiempo medio de seguimiento de 4,66 años (DS 3,60 con límite entre 0 y 17,60 años), las epilepsias criptogénicas de 4,54 años (DS 3,12 años, con límites entre 0 y 15,53 años) y las epilepsias sintomáticas de 8,13 años (DS 5,03 y límites de 0 y 20,22 años), existiendo diferencias estadísticamente significativas.

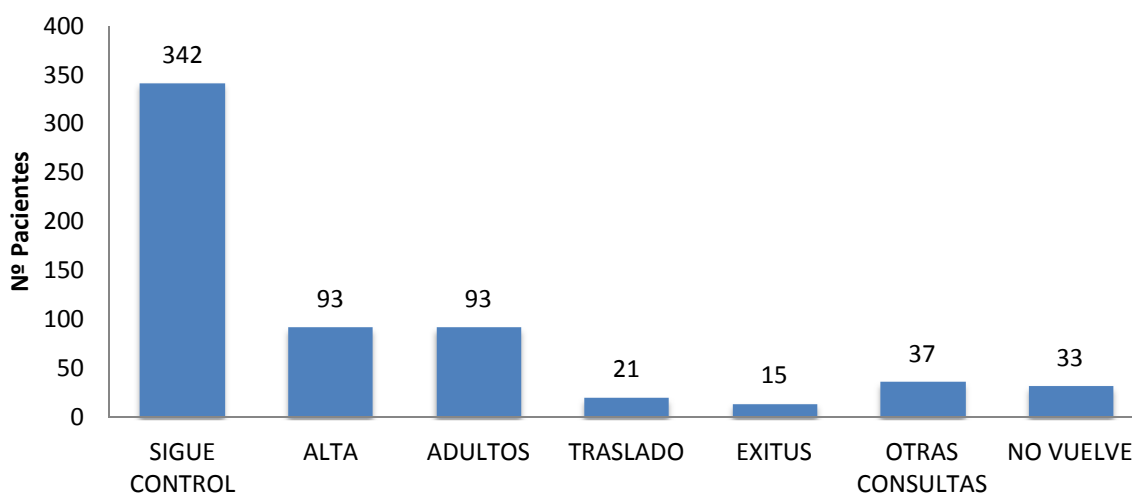
Del total de casos, hay 10 pacientes que sólo fueron valorados 1 vez en la consulta, algunos porque se trataba de una consulta de segunda opinión, controlándose en otros hospitales de referencia, o pacientes que no han vuelto a revisiones posteriores.

El estado actual de control en la consulta de Neuropediatría de los pacientes se resume en la Tabla III. Hay algunos pacientes que pueden tener 2 posibilidades, como aquellos que siguen controles en consulta de Neuropediatría y a la vez en otras consultas de Neurocirugía, Oncología, Traumatología, etc., por los problemas asociados.

**Tabla III.** Control actual en la consulta de Neuropediatría.

CONTROL EN CONSULTA	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
<b>SIGUE CONTROL</b>	342	53,94%
<b>ALTA</b>	93	14,67%
<b>ADULTOS</b>	93	14,67%
<b>TRASLADO</b>	21	3,31%
<b>EXITUS</b>	15	2,37%
<b>OTRAS CONSULTAS</b>	37	5,84%
<b>NO VUELVE</b>	33	5,21%

**Gráfico 6.** Distribución del control actual en la consulta de Neuropediatría (n=605).



A aquellos pacientes que no siguen control actual en la consulta de Neuropediatría, por haber sido dados de alta, por pasar a consulta de Neurología de

Adultos, ser controlados en otras consultas del hospital o en otros hospitales o que no han vuelto a revisión y cuyos datos no se han actualizado durante el año 2011, se les ha tratado de localizar por teléfono, para completar sus datos evolutivos. De ellos, 206 (34,05%), no se ha conseguido contactar a 44 pacientes (7,27%).

En la Tabla IV, se muestra la etiología de las epilepsias de los pacientes de la muestra que han sido *éxitus* durante el periodo. Las causas de sus fallecimientos han sido diversas, fundamentalmente por empeoramiento de su situación neurológica y complicaciones respiratorias e infecciosas.

**Tabla IV.** Etiología de la epilepsias de los pacientes que han resultado *éxitus* en el periodo a estudio (Total casos *éxitus* =15).

	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
<b>ENCEFALOPATÍA PRENATAL</b>	<b>8</b>	<b>53,33%</b>
<b>Sin etiología identificada</b>	<b>6</b>	<b>40,00%</b>
Sin lesiones	2	13,33%
Trastornos de la migración	1	6,67%
Otras lesiones del SNC	3	20,00%
<b>Genéticas</b>	<b>2</b>	<b>13,33%</b>
Síndrome de Patau	1	6,67%
Síndrome de Wolf-Hirschhorn	1	6,67%
<b>ENCEFALOPATÍA PERINATAL</b>	<b>3</b>	<b>20,00%</b>
<b>ENCEFALOPATÍA POSTNATAL</b>	<b>1</b>	<b>6,67%</b>
Meningitis meningocócica	1	6,67%
<b>TUMOR INTRACRANEAL</b>	<b>2</b>	<b>13,33%</b>
<b>ENCEFALOPATÍA METABÓLICA (Probable)</b>	<b>1</b>	<b>6,67%</b>

## 2. ANTECEDENTES Y EDAD DE INICIO DE LA EPILEPSIA

### 2.1 TOTAL DE LA MUESTRA DE EPILEPSIAS

En la Tabla V, se presentan los datos relativos a los antecedentes personales y familiares que hemos recogido. En el total de la muestra, encontramos que el 8,43% de los pacientes había tenido convulsiones en periodo neonatal, el 14,21% tenía antecedentes familiares de epilepsia, el 16,03% crisis febriles, el 5,79% ha presentado estatus convulsivo, el 2,98% tenía antecedentes de consanguinidad y el 5,95% había sido sometido a ventilación mecánica en el periodo neonatal. Comparando los datos epidemiológicos entre los casos nuevos y los casos antiguos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, salvo en la variable de ventilación mecánica en periodo neonatal, siendo más frecuente en los casos nuevos que en los antiguos ( $p=0,047$ ).

**Tabla V.** Datos de antecedentes personales y familiares y comparativa entre los casos nuevos y los casos antiguos (Test  $\chi^2$ ).

	CASOS TOTALES (n=605)	CASOS NUEVOS (n=184)	CASOS ANTIGUOS (n=421)	p
<b>Convulsiones en periodo neonatal</b>	51 (8,43%)	12 (6,52%)	39 (9,26%)	0,264
<b>Ventilación mecánica en periodo neonatal</b>	36 (5,95%)	14 (7,61%)	22 (5,23%)	0,047*
<b>Consanguinidad</b>	18 (2,98%)	9 (4,89%)	9 (2,14%)	0,144
<b>Estatus convulsivo</b>	35 (5,79%)	11 (5,98%)	24 (5,70%)	0,893
<b>Crisis febriles</b>	97 (16,03%)	28 (15,22%)	69 (16,39%)	0,547
<b>Antecedentes familiares de epilepsia</b>	86 (14,21%)	30 (16,30%)	56 (13,30%)	0,336

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

La Tabla VI, muestra los datos relativos a los antecedentes perinatales de los pacientes, edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación de Apgar al minuto 1 y al minuto 5, y no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los casos antiguos y los nuevos.

**Tabla VI.** Antecedentes perinatales y comparativa entre los casos nuevos y los casos antiguos (t-Student).

	CASOS TOTALES (n=605)	CASOS NUEVOS (n=184)	CASOS ANTIGUOS (n=421)	IC
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	38,41 (DS 2,50)	38,39 (DS 2,61)	38,43 (DS 2,47)	(-0,448 - 0,522)
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	3022 (DS 653)	3031 (DS 661)	3017 (DS 650)	(-132,8 - 105,4)
<b>Apgar minuto 1</b>	8,00 (DS 2,11)	8,06 (DS 2,10)	7,97 (DS 2,11)	(-0,556 - 0,374)
<b>Apgar minuto 5</b>	9,36 (DS 1,42)	9,34 (DS 1,64)	9,36 (DS 1,34)	(-0,318 - 0,369)

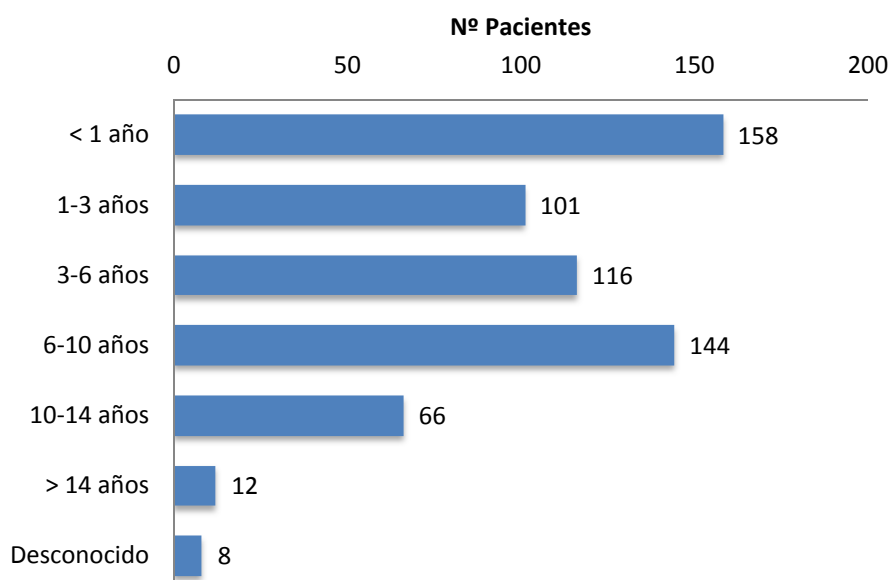
(IC: Intervalo de confianza del 95% para la diferencia de las medias)

En nuestra muestra total, la edad media de inicio de la epilepsia fue de 4,78 años (DS 4,13, con un límite de edades desde el primer mes de vida hasta los 18 años). Como se observa en la Tabla VII, por grupos de edad, más de la cuarta parte de los casos ha iniciado la epilepsia en el primer año de vida (26,12%), siendo más frecuente, dentro de este grupo, entre los 3-12 meses. Luego el grupo de 6-10 años (23,80%), el de 3-6 años (19,17%), el de 1-3 años (16,69%), el de 10-14 años (10,91%), el de mayores de 14 años (1,98%) y por último tenemos 8 pacientes en los que se desconoce con exactitud cuando iniciaron la epilepsia (algunos pacientes son extranjeros con dificultades con el idioma para explicar datos concretos de la enfermedad o pacientes con afectación neurológica importante en los que las crisis al inicio eran sutiles o difíciles de identificar como convulsiones). Comparando los datos de las cohortes de los casos nuevos y los casos antiguos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (si bien existen algunos grupos con *n* muy pequeño).

**Tabla VII.** Edad de la primera crisis convulsiva y comparativa entre los casos nuevos y los casos antiguos (Test  $\chi^2$ ).

GRUPOS DE EDAD	CASOS TOTAL (n=605)		CASOS NUEVOS (n=184)		CASOS ANTIGUOS (n=421)		p
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
< 1 mes	39	6,45%	11	5,98%	28	6,65%	0,850
1-3 meses	18	2,98%	3	1,63%	15	3,56%	
3-12 meses	101	16,69%	29	15,76%	72	17,10%	
1-3 años	101	16,69%	30	16,30%	71	16,86%	
3-6 años	116	19,17%	37	20,11%	79	18,76%	
6-10 años	144	23,80%	42	22,83%	102	24,23%	
10-14 años	66	10,91%	25	13,59%	41	9,74%	
> 14 años	12	1,98%	4	2,17%	8	1,90%	
Desconocido	8	1,32%	3	1,63%	5	1,19%	

**Gráfico 7.** Distribución de la edad de inicio de la epilepsia en la muestra total (n=605). (Para facilitar el manejo de los datos, hemos reagrupado los grupos de edad de inicio de la epilepsia de < 1 mes, 1-3 meses y de 3-12 meses en un único grupo de < 1 año)



## 2.2 SEGÚN ETIOLOGÍA DE LA EPILEPSIA

Viendo los datos de la Tabla VIII, en la que se exponen y comparan datos de antecedentes y edad de inicio de la epilepsia, encontramos que según la etiología de la epilepsia (idiopática, criptogénica o sintomática), existen diferencias estadísticamente significativas en variables como convulsiones en periodo neonatal (son más frecuentes en las epilepsias sintomáticas, 15,22%, que en las idiopáticas, 1,28% y que en las criptogénicas, 4,05%, con  $p=0,001$ ), antecedentes familiares de epilepsia (son más frecuentes en las epilepsias idiopáticas y criptogénicas, 24,36% y 23,70%, respectivamente, que en las sintomáticas, 2,54%, con  $p=0,001$ ), crisis febriles (son más frecuentes en las epilepsias criptogénicas e idiopáticas, 21,96% y 19,87%, respectivamente, que en las sintomáticas, 10,14%, con  $p=0,001$ ). Por sexo, en los varones son más frecuentes las epilepsias criptogénicas y las sintomáticas, mientras que en las mujeres son más frecuentes las epilepsias idiopáticas, pero no son estadísticamente significativas estas diferencias ( $p=0,234$ ). La presencia de estatus convulsivo es más frecuente en las epilepsias criptogénicas (7,51%), que en las idiopáticas (5,77%) y que en las sintomáticas (4,71%), pero sin existir diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,464$ ).

La edad media de inicio de las epilepsias idiopáticas fue de 6,31 años (DS 3,86), la de las criptogénicas de 5,43 años (DS 4,00) y la de las epilepsias sintomáticas de 3,53 años (DS 3,79), como se representa en el Gráfico 8. Además, en las epilepsias idiopáticas, el grupo más frecuente corresponde al de inicio entre los 6-10 años (40,38%), en las epilepsias criptogénicas, el grupo más frecuente es el de 3-6 años (28,90%) y en las epilepsias sintomáticas, el más frecuente es el de inicio antes del año de vida (38,40%), (como se puede observar también en la Tabla VIII y en el Gráfico 9), existiendo diferencias estadísticamente significativas, si bien, hay que puntualizar que puede tener poco significado porque el valor de  $n$  es muy pequeño en algunos grupos de edad.

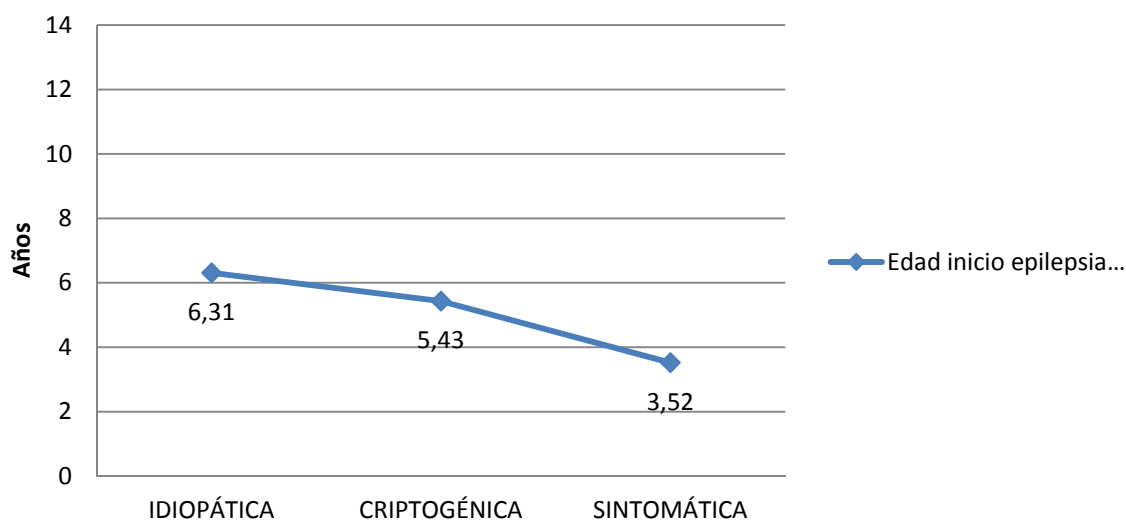


**Tabla VIII.** Datos epidemiológicos, antecedentes y edad de inicio de la epilepsia según los grupos etiológicos de epilepsia (Test  $\chi^2$ ).

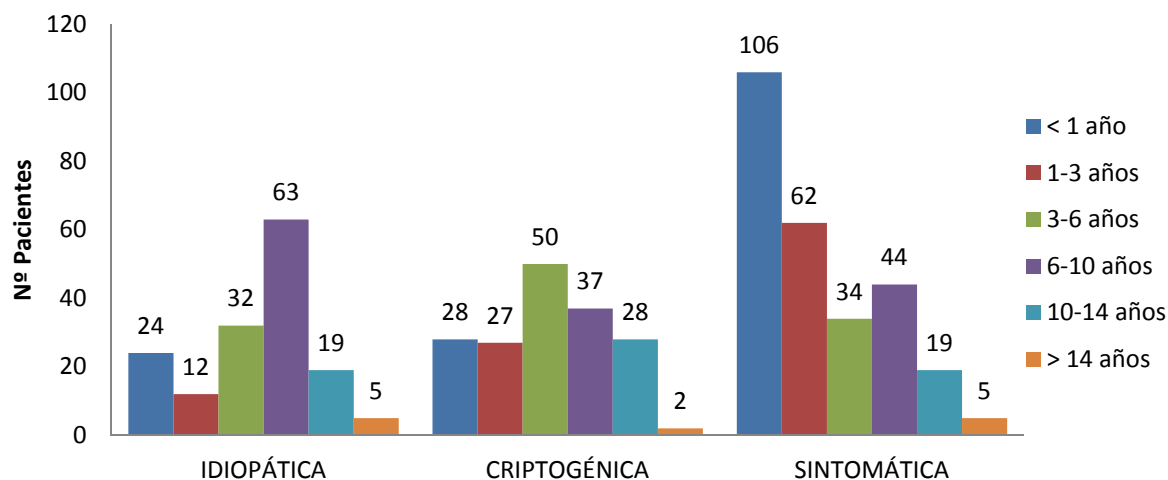
	IDIOPÁTICAS (n=156)	CRIPTOGÉNICAS (n=173)	SINTOMÁTICAS (n=276)	TOTAL	p
<b>Sexo</b>					
Hombre	74 (47,43%)	97 (56,07%)	151 (54,71%)	322	0,234
Mujer	82 (52,56%)	76 (43,93%)	125 (45,29%)	283	
<b>Convulsiones neonatales</b>	2 (1,28%)	7 (4,05%)	42 (15,22%)	51	0,001*
<b>Antecedentes familiares de epilepsia</b>	38 (24,36%)	41 (23,70%)	7 (2,54%)	86	0,001*
<b>Estatus convulsivo</b>	9 (5,77%)	13 (7,51%)	13 (4,71%)	35	0,464
<b>Crisis febriles</b>	31 (19,87%)	38 (21,96%)	28 (10,14%)	97	0,001*
<b>Grupos de edad de inicio de la epilepsia</b>					
< 1 mes	0 (0%)	4 (2,31%)	35 (12,68%)	39	0,001*
1-3 meses	2 (1,28%)	4 (2,31%)	12 (4,34%)	18	
3-12 meses	22 (14,10%)	20 (11,56%)	59 (21,37%)	101	
1-3 años	12 (7,69%)	27(15,61%)	62 (22,46%)	101	
3-6 años	32 (20,51%)	50 (28,90%)	34 (12,32%)	116	
6-10 años	63 (40,38%)	37 (21,39%)	44 (15,94%)	144	
10-14 años	19 (12,18%)	28 (16,18%)	19 (6,88%)	66	
>14 años	5 (3,20%)	2 (1,16%)	5 (1,81%)	12	
Desconocido	1 (0,64%)	1(0,58%)	6 (2,17%)	8	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 8.** Representación de la edad media de inicio de las epilepsias según su etiología.



**Gráfico 9.** Distribución de los grupos etiológicos de epilepsia según grupos de edad de inicio (n=605).



Desde otro punto de vista, como se puede ver en la Tabla IX y Gráfico 10, por grupos de edad, en los pacientes menores de 1 año, las epilepsias predominantes son las sintomáticas, el 67,09%, al igual que en las epilepsias de inicio entre 1-3 años, el 61,39%, mientras que en los pacientes de 3-6 años son más frecuentes las criptogénicas, el 43,10%, en los de 6-10 años son más frecuentes las idiopáticas, el 43,75%, en los de 10-14 años las criptogénicas, el 42,42% y en los mayores de 14 años hemos encontrado igual de frecuentes las idiopáticas que las sintomáticas (diferencias estadísticamente significativas,  $p=0,001$ ).

(Para facilitar el manejo de los datos, hemos reagrupado los grupos de edad de inicio de la epilepsia de < 1 mes, 1-3 meses y de 3-12 meses en un único grupo de < 1 año)

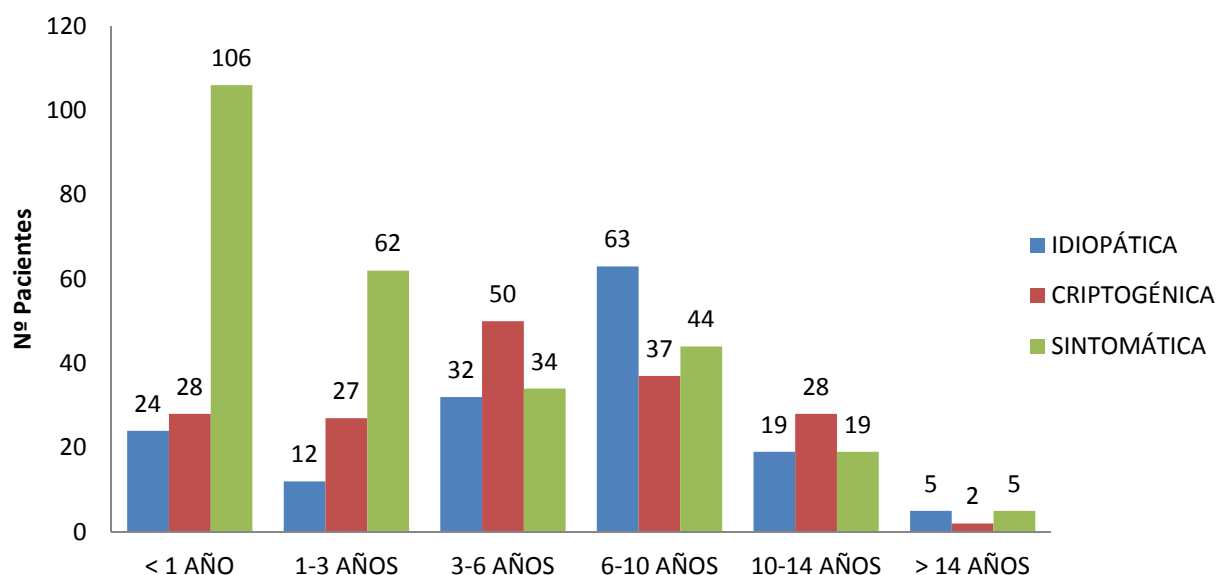
Además, si hacemos comparaciones de la etiología de la epilepsia entre los distintos grupos de edad de inicio de ésta, como se muestra en la Tabla X, vemos que existen diferencias estadísticamente significativas fundamentalmente entre los grupos de edad cuanto mayor diferencia de edad exista entre los grupos. Por ejemplo, al comparar la etiología de la epilepsia en los niños que la iniciaron antes del año de vida, existen diferencias estadísticamente significativas con los grupos de 3-6 años, 6-10 años, 10-14 años y > 14 años, pero no existen diferencias con el grupo de edad de inicio de 1-3 años.

**Tabla IX.** Grupos de edad de inicio de la epilepsia según etiología de la epilepsia (Test  $\chi^2$ ).

	< 1 año	1-3 años	3-6 años	6-10 años	10-14 años	>14 años	Desconocido	<i>p</i>
<b>IDIOPÁTICA</b>	24 (15,18%)	12 (11,88%)	32 (27,59%)	63 (43,75%)	19 (28,79%)	5 (41,67%)	1 (12,5%)	0,001*
<b>CRIPTOGENICA</b>	28 (17,72%)	27 (26,73%)	50 (43,10%)	37 (25,69%)	28 (42,42%)	2 (16,67%)	1 (12,5%)	
<b>SINTOMÁTICA</b>	106 (67,09%)	62 (61,39%)	34 (29,31%)	44 (30,55%)	19 (28,79%)	5 (41,67%)	6 (75%)	
<b>Total</b>	<b>158</b>	<b>101</b>	<b>116</b>	<b>144</b>	<b>66</b>	<b>12</b>	<b>8</b>	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 10.** Distribución de los tipos de epilepsia según grupos de edad (n=605).



**Tabla X.** Comparación intergrupos de los grupos de edad de inicio de la epilepsia según la etiología de la epilepsia (Test  $\chi^2$ ).

Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>
<b>&lt; 1 año</b>	1-3 años	0,207
	3-6 años	0,001*
	6-10 años	0,001*
	10-14 años	0,001*
	> 14 años	0,058
<b>1-3 años</b>	< 1 año	0,207
	3-6 años	0,001*
	6-10 años	0,001*
	10-14 años	0,001*
	> 14 años	0,024*
<b>3-6 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,001*
	6-10 años	0,006*
	10-14 años	0,988
	> 14 años	0,213
<b>6-10 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,001*
	3-6 años	0,006*
	10-14 años	0,037*
	> 14 años	0,627
<b>10-14 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,001*
	3-6 años	0,988
	6-10 años	0,037*
	> 14 años	0,255
<b>&gt; 14 años</b>	< 1 año	0,058
	1-3 años	0,024*
	3-6 años	0,213
	6-10 años	0,627
	10-14 años	0,255

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

Por otra parte, al comparar la etiología de epilepsias con la edad media de inicio de la epilepsia (Tabla XI), observamos que no existen diferencias significativas entre las epilepsias idiopáticas y las criptogénicas entre sí, pero sí encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre la idiopáticas/criptogénicas con las sintomáticas. Así, en las epilepsias sintomáticas, la edad media de inicio de la epilepsia es inferior (3,52 años) que en las epilepsias idiopáticas (6,31 años) y criptogénicas (5,43 años).

**Tabla XI.** Estudio comparativo de la edad media de inicio de la epilepsia según etiología de ésta (Test de Anova, resultado de las pruebas post-hoc).

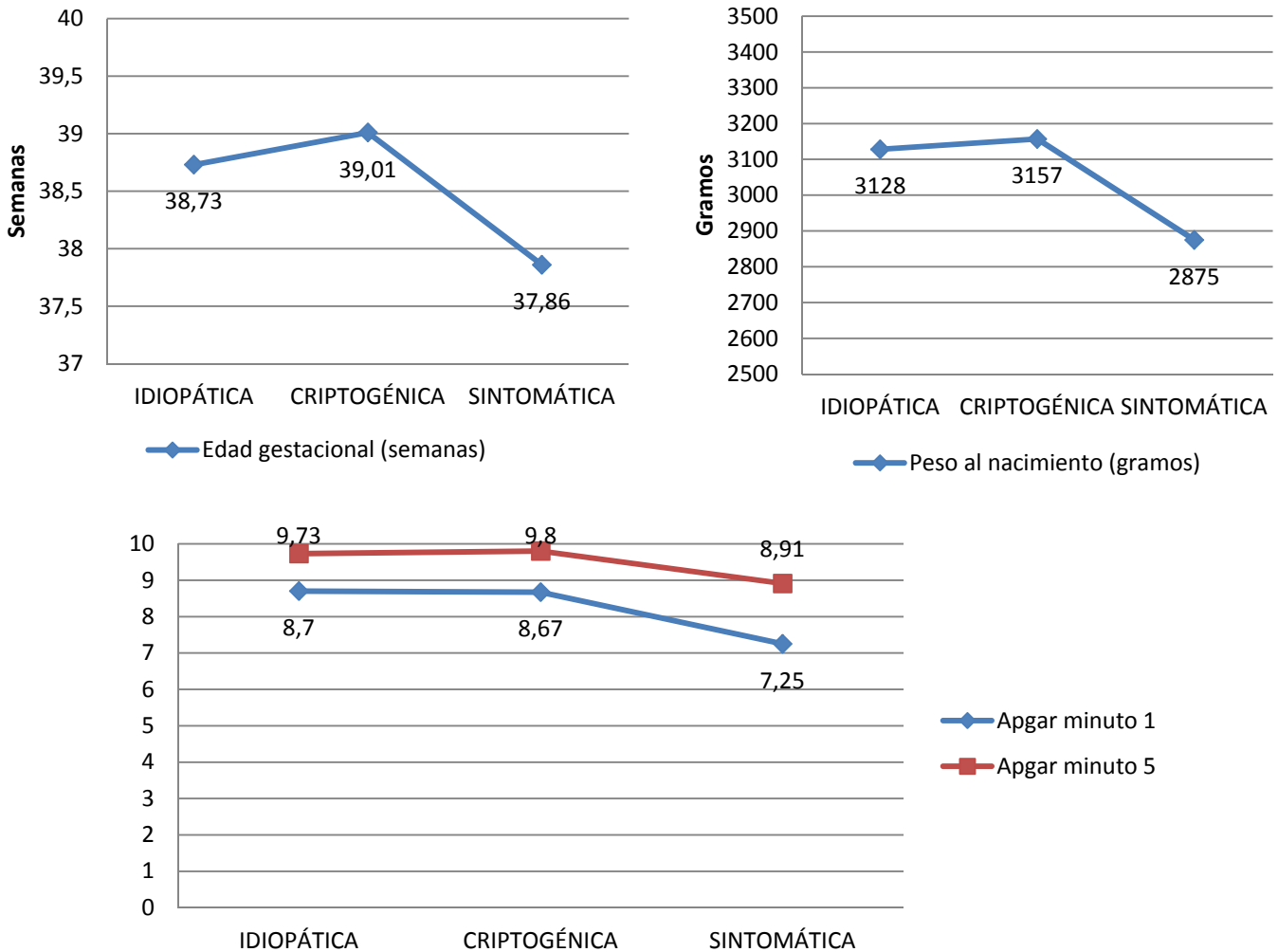
			Intervalo de confianza de la diferencia de medias al 95%	
			Límite inferior	Límite Superior
<b>Edad primera crisis</b>	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICAS	-0,1473	1,9127
		SINTOMÁTICAS	1,8453	3,721 *
	CRIPTOGÉNICAS	IDIOPÁTICAS	-1,9127	0,1473
		SINTOMÁTICAS	0,9925	2,8084 *
	SINTOMÁTICAS	IDIOPÁTICAS	-3,721	-1,8453 *
		CRIPTOGÉNICAS	-2,8084	-0,9925 *

En la Tabla XII y Gráfico 11, se muestran los datos relativos a los antecedentes perinatales en dependencia de la etiología de las epilepsias.

**Tabla XII.** Antecedentes perinatales según etiología de las epilepsias (media y desviación estándar).

	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICA	SINTOMÁTICA	CASOS TOTALES
<b>Edad gestacional (semanas)</b>	38,73 (DS 1,69)	39,01 (DS 1,63)	37,86 (DS 3,15)	38,41 (DS 2,51)
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	3128 (DS 498)	3157 (DS 540)	2875 (DS 759)	3022 (DS 653)
<b>Apgar minuto 1</b>	8,70 (DS 1,10)	8,67 (DS 0,91)	7,25 (DS 2,68)	8,00 (DS 2,11)
<b>Apgar minuto 5</b>	9,73 (DS 0,77)	9,80 (DS 0,50)	8,91 (DS 1,84)	9,36 (DS 1,42)

**Gráfico 11.** Representación de los antecedentes perinatales según etiología de las epilepsias (edad gestacional, peso al nacimiento, puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos y el peso al nacimiento).



Al comparar la etiología de epilepsias con los datos de los antecedentes perinatales (Tabla XIII), observamos que no existen diferencias significativas entre las epilepsias idiopáticas y las criptogénicas entre sí, pero sí encontramos que existen diferencias estadísticamente significativas entre la idiopáticas/criptogénicas con las sintomáticas.

**Tabla XIII.** Estudio comparativo de los antecedentes perinatales según etiología de las epilepsias (Test de Anova, resultado de las pruebas post-hoc).

			Intervalo de confianza de la diferencia de medias al 95%	
			Límite inferior	Límite Superior
<b>Edad Gestacional</b>	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICAS	-0,98	0,41
		SINTOMÁTICAS	0,23	1,49 *
	CRIPTOGÉNICAS	IDIOPÁTICAS	-0,41	0,98
		SINTOMÁTICAS	0,54	1,76 *
	SINTOMÁTICAS	IDIOPÁTICAS	-1,49	-0,23 *
		CRIPTOGÉNICAS	-1,76	-0,54 *
<b>Peso al nacimiento</b>	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICAS	-205,81	147,29
		SINTOMÁTICAS	90,81	412,76 *
	CRIPTOGÉNICAS	IDIOPÁTICAS	-147,29	205,81
		SINTOMÁTICAS	126,21	435,87 *
	SINTOMÁTICAS	IDIOPÁTICAS	-412,76	-90,81 *
		CRIPTOGÉNICAS	-435,87	-126,21 *
<b>Apgar minuto 1</b>	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICAS	-0,63	0,68
		SINTOMÁTICAS	0,87	2,03 *
	CRIPTOGÉNICAS	IDIOPÁTICAS	-0,68	0,63
		SINTOMÁTICAS	0,85	2,00 *
	SINTOMÁTICAS	IDIOPÁTICAS	-2,03	-0,87 *
		CRIPTOGÉNICAS	-2,00	-0,85 *
<b>Apgar minuto 5</b>	IDIOPÁTICAS	CRIPTOGÉNICAS	-0,51	0,38
		SINTOMÁTICAS	0,43	1,22 *
	CRIPTOGÉNICAS	IDIOPÁTICAS	-0,38	0,51
		SINTOMÁTICAS	0,50	1,28 *
	SINTOMÁTICAS	IDIOPÁTICAS	-1,22	-0,43 *
		CRIPTOGÉNICAS	-1,28	-0,50 *

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas)

### 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

---

A continuación se analizarán diversas características clínicas de los pacientes epilépticos incluidos en el estudio.

Para describir el tipo de crisis convulsiva se emplearon los datos de la historia clínica (anamnesis de los familiares/testigos, observaciones, vídeos...). Las crisis tónico-clónicas, tónicas y clónicas generalizadas las hemos clasificado en un mismo grupo (crisis tónico-clónicas), dada la dificultad para diferenciarlas en la práctica, en base a los datos de la historia clínica y porque su significado es a menudo equivalente en la edad pediátrica. Hemos querido hacer una nueva división de las epilepsias en epilepsias sintomáticas y epilepsias no sintomáticas (idiopáticas y criptogénicas) para valorar el estudio de algunas variables.

En cuanto al tipo de crisis convulsiva, como se ve en las Tablas XIV y XV, de las epilepsias no sintomáticas (329 casos), el 51,67% de los pacientes presentó crisis generalizadas (preferentemente tónico-clónicas, 39,21%), el 42,25 % presentó crisis focales (preferentemente simples, 19,76%), el 3,65% fueron indeterminadas y el 2,43% se presentaron como espasmos epilépticos. En los casos de epilepsia sintomática, la forma clínica de presentación más frecuente fue como crisis parciales (71,74%), luego en forma de crisis generalizada (13,41%), como síndrome de West (12,68%), como síndrome de Ohtahara (1,45%) y como síndrome de Lennox (0,72%).

En conjunto, en todos los casos de epilepsias, es más frecuente que la epilepsia se manifieste con crisis parciales, 337 casos (55,70%), que como crisis generalizadas, 207 casos (34,21%). Además, como se representa en el Gráfico 12, si tenemos un caso de epilepsia con crisis parciales, es más probable que se trate de una epilepsia sintomática (58,75%) y si nos encontramos con crisis generalizadas con una epilepsia no sintomática (82,13%). Luego, si la forma de presentación son espasmos infantiles-Síndrome de West, es más frecuente que sea debido a una epilepsia sintomática (81,40%), siendo datos estadísticamente significativos ( $p=0,001$ ).



En las epilepsias no sintomáticas, hemos recogido la distribución de la forma de presentación de la primera crisis convulsiva, si bien, existen muchos pacientes que han presentado distintos tipos de crisis convulsiva: dos tipos distintos: 83 casos (25,23%), tres tipos distintos: 8 casos (2,43%,).

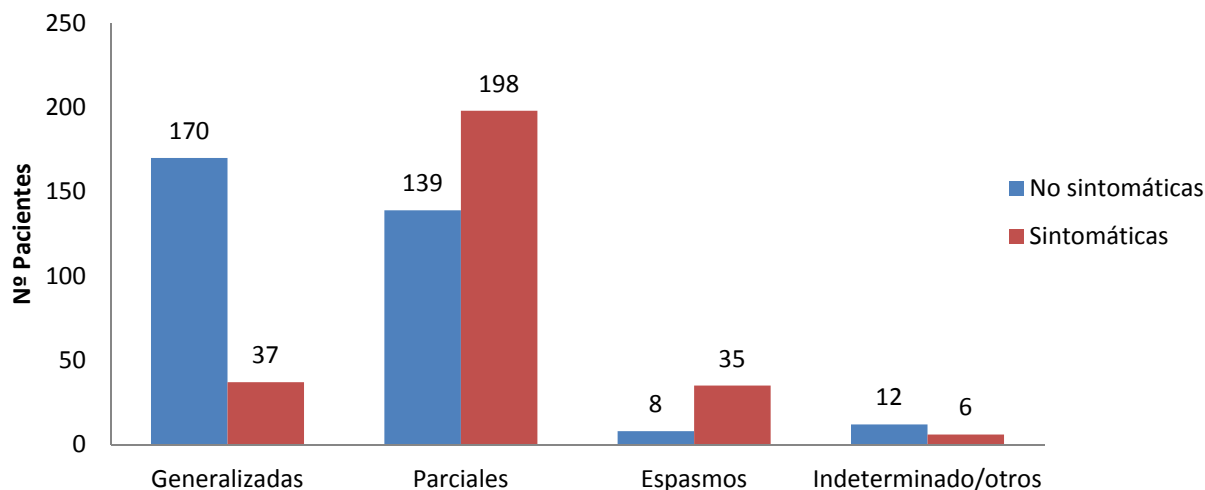
**Tabla XIV.** Distribución del tipo de crisis convulsivas de las epilepsias no sintomáticas.

EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=329)		
TIPO CRISIS CONVULSIVAS	n	%
<b>Crisis generalizadas</b>	<b>170</b>	<b>51,67%</b>
Tónico-clónicas	129	39,21%
Ausencias	31	9,42%
Mioclónicas	9	2,74%
Atónicas	1	0,30%
<b>Crisis Parciales</b>	<b>139</b>	<b>42,25%</b>
Simple	65	19,76%
Compleja	51	15,50%
Secundariamente generalizada	23	6,99%
<b>Espasmos epilépticos</b>	<b>8</b>	<b>2,43%</b>
<b>Indeterminadas</b>	<b>12</b>	<b>3,65%</b>

**Tabla XV.** Forma de presentación clínica de las epilepsias sintomáticas.

EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS (n= 276)		
TIPO CRISIS CONVULSIVAS	n	%
<b>Parciales</b>	<b>198</b>	<b>71,74%</b>
<b>Generalizadas</b>	<b>37</b>	<b>13,41%</b>
<b>Espasmos-Síndrome de West Sintomático</b>	<b>35</b>	<b>12,68%</b>
<b>Otros:</b>		
Síndrome de Lennox Sintomático	2	0,72%
Síndrome de Ohtahara Sintomático	4	1,45%

**Gráfico 12.** Distribución del tipo de crisis convulsivas según el tipo de epilepsias (sintomáticas y no sintomáticas, n=605).



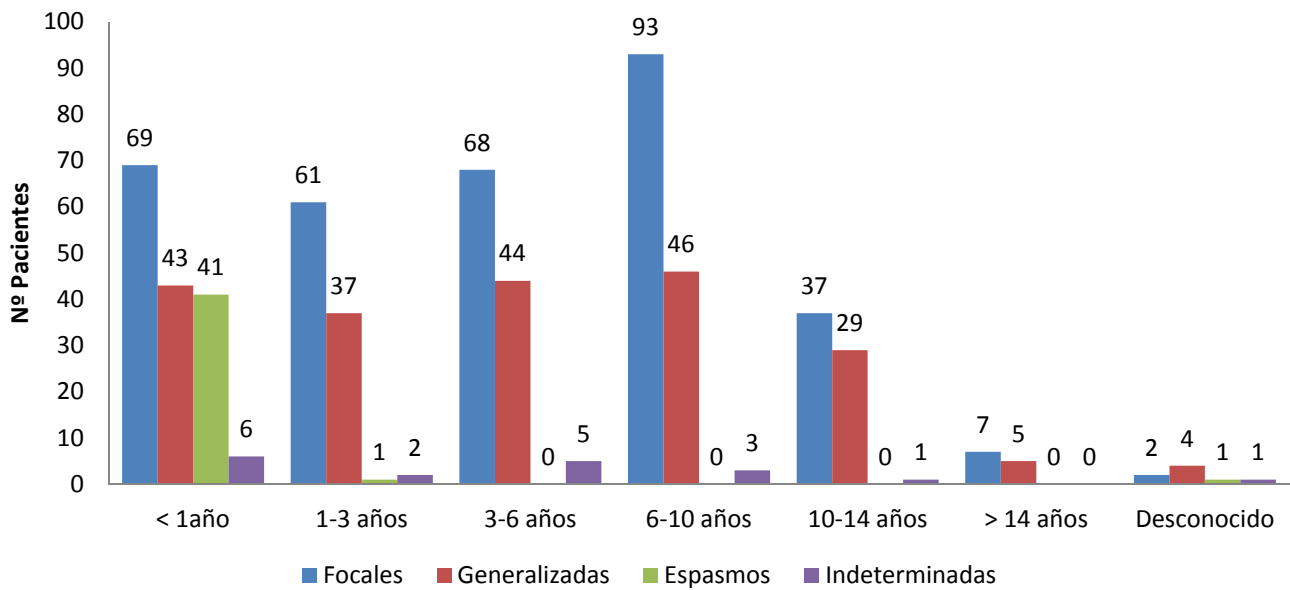
Por edad de inicio de la epilepsia, observamos en la Tabla XVI y el Gráfico 13, que en todos los grupos de edad es más frecuente que se presenten crisis focales que generalizadas, aunque es algo menos frecuente en el grupo de menores de 1 año, en detrimento de los espasmos epilépticos que en este grupo de edad representa el 25,95% de la forma de presentación clínica de las epilepsias. Además, apreciamos que los espasmos epilépticos son casi exclusivos del primer año de vida (el 95,35%).

**Tabla XVI.** Frecuencia del tipo de crisis convulsivas según grupo de edad de inicio de la epilepsia (Test  $\chi^2$ ).

	Focales	Generalizadas	Espasmos	Indeterminadas	TOTAL	p
< 1 año	69 (43,67%)	43 (27,22%)	41 (25,95%)	6 (3,80%)	158	0,001*
1-3 años	61 (60,39%)	37 (36,63%)	1 (0,99%)	2 (1,98%)	101	
3-6 años	68 (58,12%)	44 (37,61%)	0 (0%)	5 (4,27%)	117	
6-10 años	93 (65,49%)	46 (32,39%)	0 (0%)	3 (2,11%)	142	
10-14 años	37 (55,22%)	29 (43,28%)	0 (0%)	1 (1,49%)	67	
> 14 años	7 (58,33%)	5 (41,67%)	0 (0%)	0 (0%)	12	
Desconocido	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	8	
<b>Total</b>	<b>337 (55,70%)</b>	<b>207 (34,21%)</b>	<b>43 (7,11%)</b>	<b>18 (2,98%)</b>	<b>605</b>	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 13.** Tipo de crisis convulsivas según grupo de edad de inicio de la epilepsia(n=605).



Si hacemos comparaciones entre los distintos grupos de edad de inicio de la epilepsia según el tipo de crisis convulsivas (Tabla XVII), observamos que únicamente existen diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo de <1 año con el resto de grupos ( $p < 0,05$ , excepto con el grupo de > 14 años), probablemente debido a que el tipo de crisis espasmos se presenta casi exclusivamente en los que iniciaron la epilepsia antes del año de vida.

**Tabla XVII.** Comparación intergrupos de los grupos de edad de inicio de la epilepsia según tipo de crisis convulsivas (Test  $\chi^2$ ).

Grupo 1	Grupo 2	<i>p</i>
<b>&lt; 1 año</b>	1-3 años	0,001*
	3-6 años	0,001*
	6-10 años	0,001*
	10-14 años	0,001*
	> 14 años	0,170
<b>1-3 años</b>	< 1 año	0,001*
	3-6 años	0,550
	6-10 años	0,580
	10-14 años	0,716
	> 14 años	0,932
<b>3-6 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,550
	6-10 años	0,362
	10-14 años	0,492
	> 14 años	0,756
<b>6-10 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,580
	3-6 años	0,362
	10-14 años	0,306
	> 14 años	0,730
<b>10-14 años</b>	< 1 año	0,001*
	1-3 años	0,716
	3-6 años	0,492
	6-10 años	0,306
	> 14 años	0,904
<b>&gt; 14 años</b>	< 1 año	0,170
	1-3 años	0,932
	3-6 años	0,756
	6-10 años	0,730
	10-14 años	0,255

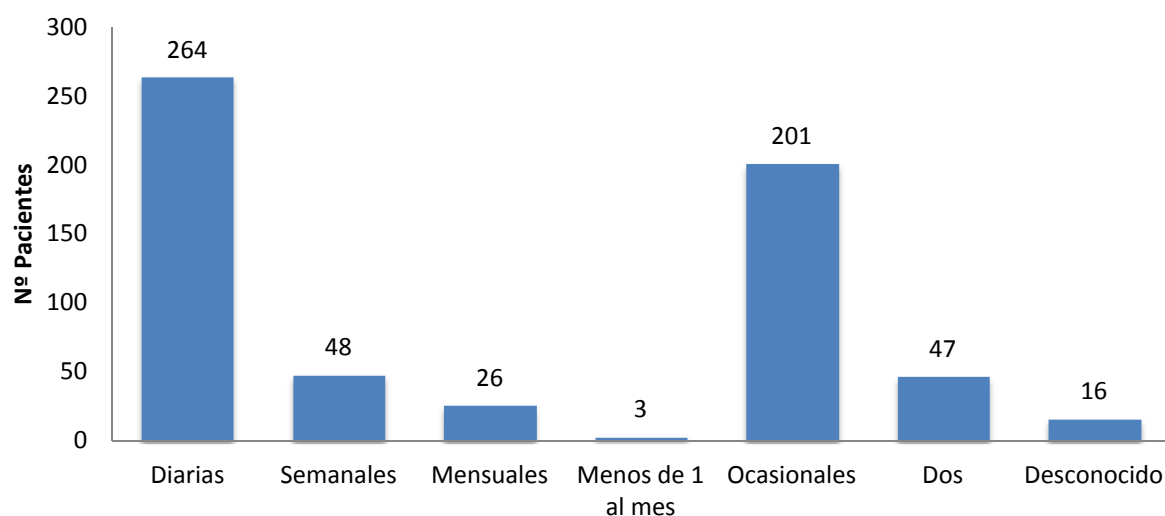
(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

En cuanto a la frecuencia de las crisis convulsivas (Tabla XVIII y Gráfico 14), tanto en la muestra total como en los casos nuevos y en los casos antiguos, destaca que lo más habitual ha sido que la frecuencia máxima de crisis sea diaria (43,64%, 41,30% y 44,66%, respectivamente), seguido de crisis ocasionales (33,22%, 36,92% y 31,59%).

**Tabla XVIII.** Frecuencia máxima de las crisis convulsivas y comparativa entre los casos nuevos y los casos antiguos (Test  $\chi^2$ ).

FRECUENCIA MÁXIMA DE CRISIS	CASOS TOTALES (n=605)		CASOS NUEVOS (n=184)		CASOS ANTIGUOS (n=421)		p
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
DIARIAS	264	43,64%	76	41,30%	188	44,66%	0,732
SEMANALES	48	7,93%	14	7,61%	34	8,07%	
MENSUALES	26	4,30%	5	2,72%	21	4,99%	
MENOS DE 1 AL MES	3	0,50%	1	0,54%	2	0,48%	
OCASIONALES	201	33,22%	68	36,96%	133	31,59%	
DOS CRISIS	47	7,77%	16	8,70%	31	7,36%	
DESCONOCIDO	16	2,64%	4	2,17%	12	2,85%	

**Gráfico 14.** Distribución de la frecuencia máxima de las crisis convulsivas en la muestra total (n=605).



## 4. SÍNDROMES EPILÉPTICOS

---

### 4.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En conjunto, en relación al total de pacientes atendidos en la unidad durante el periodo a estudio, todas las epilepsias de la muestra tienen una prevalencia global de 13,17% (605 epilepsias de 4595 pacientes atendidos) y una incidencia del 6,98% (184 epilepsias nuevas de 2637 pacientes nuevos). Las epilepsias sintomáticas tienen una prevalencia de 6,01%, las idiopáticas del 3,40% y las criptogénicas del 3,77%. Luego, la incidencia de las epilepsias sintomáticas es del 2,16%, la de las epilepsias idiopáticas es del 2,24% y la de las epilepsias criptogénicas del 2,58%.

En la Tabla XIX se muestran los datos de prevalencia e incidencia de los distintos tipos de epilepsias sobre los pacientes incluidos en el estudio.

Dentro de las epilepsias idiopáticas tienen una mayor prevalencia e incidencia las generalizadas que las focales, pero el síndrome epiléptico con mayor prevalencia en incidencia es la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales, seguido de la epilepsia de ausencias.

En el grupo de las epilepsias criptogénicas, tienen una mayor prevalencia las generalizadas, pero las focales tienen una mayor incidencia.

En las epilepsias sintomáticas, las de mayor prevalencia e incidencias son las encefalopatías prenatales, y dentro de ellas las de mayor incidencia y prevalencia son aquellas que no se ha encontrado su etiología y no presentan lesiones identificadas.

Observamos, que algunos síndromes tienen una mayor prevalencia entre los casos nuevos que en el conjunto total de las epilepsias. Así, en los casos nuevos, son más frecuentes las epilepsias criptogénicas (38,04%) frente a las sintomáticas (31,52%) e idiopáticas (30,98%), mientras que en el total de la muestra son más frecuentes las epilepsias sintomáticas (45,62%) que las otras etiologías. Este descenso de epilepsias sintomáticas es principalmente debido a menor porcentaje de casos de encefalopatías

prenatales (sobre todo las que no se ha identificado su etiología) y encefalopatías perinatales.

**Tabla XIX.** Datos de prevalencia de los distintos tipos de epilepsias sobre el total de casos de epilepsia del periodo (n=605) y de incidencia sobre el total de los casos nuevos del periodo (n=184).

	CASOS TOTALES (n=605)	Prevalencia	CASOS NUEVOS (n=184)	Incidencia
<b>SÍNDROMES IDIOPÁTICOS</b>	<b>156</b>	<b>25,78%</b>	<b>57</b>	<b>30,98%</b>
<b>Generalizados</b>	<b>98</b>	<b>16,20%</b>	<b>36</b>	<b>19,57%</b>
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13	2,15%	4	2,17%
Epilepsia de ausencias	28	4,63%	10	5,43%
Epilepsia refleja	2	0,33%	2	1,09%
Epilepsia mioclónica juvenil	8	1,32%	4	2,17%
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	2	0,33%	2	1,09%
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	7	1,16%	2	1,09%
Epilepsia mioclónica grave de la infancia (Síndrome de Dravet)	8	1,32%	3	1,63%
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	30	4,96%	9	4,89%
<b>Focales</b>	<b>58</b>	<b>9,59%</b>	<b>21</b>	<b>11,41%</b>
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales	45	7,44%	17	9,24%
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	5	0,83%	1	0,54%
Epilepsia parcial benigna de la lactancia	8	1,32%	3	1,63%
<b>SÍNDROMES CRIPTOGÉNICOS</b>	<b>173</b>	<b>28,60%</b>	<b>70</b>	<b>38,04%</b>
Síndrome de West criptogénico	5	0,83%	2	1,09%
Síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico	2	0,33%	1	0,54%
Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas (Síndrome de Doose)	1	0,17%	1	0,54%
Síndrome de Ohtahara criptogénico	4	0,66%	1	0,54%
Epilepsias focales criptogénicas	83	13,72%	32	17,39%
Epilepsias generalizadas criptogénicas	78	12,89%	33	17,93%
<b>EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS</b>	<b>276</b>	<b>45,62%</b>	<b>58</b>	<b>31,52%</b>
<b>Encefalopatías prenatales</b>	<b>147</b>	<b>24,30%</b>	<b>35</b>	<b>19,02%</b>
<b>Sin etiología identificada</b>	<b>115</b>	<b>19,01%</b>	<b>22</b>	<b>11,96%</b>
Trastornos de la migración	12	1,98%	2	1,09%
Accidente cerebrovascular/lesión focal	26	4,30%	4	2,17%
Agenesia del cuerpo calloso	2	0,33%	1	0,54%
Otras malformaciones	21	3,47%	1	0,54%
Sin lesiones asociadas	54	8,93%	14	7,61%

<b>Genéticas</b>	<b>20</b>	<b>3,31%</b>	<b>9</b>	<b>4,89%</b>
Síndrome de Down	3	0,50%	1	0,54%
Síndrome de Angelman	2	0,33%	2	1,09%
Lisencefalia genética	2	0,33%	1	0,54%
Otras cromosomopatías	13	2,15%	5	2,72%
<b>Disruptivas</b>	<b>13</b>	<b>2,15%</b>	<b>4</b>	<b>2,17%</b>
Infecciones congénitas	8	1,32%	2	1,09%
Citomegalovirus	6	0,99%	2	1,09%
Toxoplasmosis	2	0,33%	0	0,00%
Encefalopatía disruptiva gemelar	3	0,50%	1	0,54%
Síndrome alcohólico fetal	2	0,33%	1	0,54%
<b>Encefalopatías perinatales</b>	<b>56</b>	<b>9,26%</b>	<b>8</b>	<b>4,35%</b>
Prematuridad	17	2,81%	3	1,63%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	39	6,45%	5	2,72%
<b>Encefalopatía postnatales</b>	<b>19</b>	<b>3,14%</b>	<b>3</b>	<b>1,63%</b>
<b>Accidentes</b>	<b>6</b>	<b>0,99%</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
Traumatismos craneoencefálicos	2	0,33%	0	0,00%
Inhalación humo	1	0,17%	0	0,00%
Lactante zarandeado	2	0,33%	0	0,00%
Otros accidentes (ahorcamiento)	1	0,17%	1	0,54%
<b>Accidentes vasculares postnatales</b>	<b>4</b>	<b>0,66%</b>	<b>1</b>	<b>0,54%</b>
<b>Infecciones intracraneales</b>	<b>9</b>	<b>1,49%</b>	<b>1</b>	<b>0,54%</b>
Meningitis neonatal	4	0,66%	1	0,54%
Meningitis niño	2	0,33%	0	0,00%
Encefalitis herpética	2	0,33%	0	0,00%
Absceso cerebral	1	0,17%	0	0,00%
<b>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</b>	<b>12</b>	<b>1,98%</b>	<b>1</b>	<b>0,54%</b>
Síndrome de Rett	3	0,50%	0	0,00%
Enfermedades mitocondriales	1	0,17%	0	0,00%
Enfermedad lisosomial	2	0,33%	0	0,00%
Trastorno CDG	1	0,17%	0	0,00%
Trastorno del metabolismo intermediario	2	0,33%	0	0,00%
Otras enfermedades metabólicas	3	0,50%	1	0,54%
<b>Esclerosis mesial temporal</b>	<b>8</b>	<b>1,32%</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
<b>Síndromes neurocutáneos</b>	<b>16</b>	<b>2,64%</b>	<b>5</b>	<b>2,72%</b>
Esclerosis tuberosa	8	1,32%	3	1,63%
Neurofibromatosis	2	0,33%	0	0,00%
Sturge Weber	3	0,50%	2	1,09%
Otro síndrome neurocutáneo	3	0,50%	0	0,00%
<b>Malformaciones vasculares</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>	<b>2</b>	<b>0,54%</b>
<b>Cavernomas</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>	<b>1</b>	<b>0,54%</b>
<b>Tumores intracraneales</b>	<b>15</b>	<b>2,48%</b>	<b>4</b>	<b>2,17%</b>
Tumor Precirugía	9	1,49%	3	1,63%



Tumor Postcirugía	3	0,50%	0	0,00%
Tumor de bajo grado	2	0,33%	1	0,54%
Diseminación leptomeníngea	1	0,17%	0	0,00%
<b>Otros</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
Lupus eritematoso sistémico	1	0,17%	0	0,00%

## 4.2 EDAD DE INICIO

Seguidamente, Tablas XX y XXI, se muestran las edades de inicio de los distintos síndromes epilépticos de nuestra muestra.

**Tabla XX.** Edad de inicio de los síndromes epilépticos idiopáticos y criptogénicos.

	Nº CASOS	Mediana (años)	Mínimo-Máximo (años)
<b>SÍNDROMES IDIOPÁTICOS</b>			
<b>Generalizados</b>			
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13	1,5	0,5-3,5
Epilepsia de ausencias	28	6,5	3,5-12,5
Epilepsia refleja	2	7	5,5-8,5
Epilepsia mioclónica juvenil	8	13	9,5-17,5
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	2	11	9,5-12,5
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	7	3,5	0,4-6,5
Epilepsia mioclónica grave de la infancia (S. Dravet)	8	0,5	0,2-0,7
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	30	7,5	1-14,5
<b>Focales</b>			
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales	45	7,5	3,5-12,5
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	5	5,5	2,5-8,5
Epilepsia parcial benigna de la lactancia	8	0,55	0,2-1
<b>SÍNDROMES CRIPTOGÉNICOS</b>			
Síndrome de West criptogénico	5	0,7	0,5-0,9
Síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico	2	1,88	0,25-3,5
Síndrome con crisis mioclónicas-astáticas	1	3,5	3,5-3,5
Síndrome de Ohtahara criptogénico	4	0,2	0,1-0,2
Epilepsias focales criptogénicas	83	4,5	0,1-13,5
Epilepsias generalizadas criptogénicas	78	4,5	0,1-14,5

Tabla XXI. Edad de inicio de los síndromes epilépticos sintomáticos.

	Nº CASOS	Mediana (años)	Mínimo-Máximo (años)
<b>Encefalopatías prenatales</b>			
<b>Sin etiología identificada</b>			
Trastornos de la migración	12	1,5	0,1-11,5
Accidente cerebrovascular/lesión focal	26	2,5	0,1-10,5
Agenesia del cuerpo calloso	2	4,5	2,5-6,5
Otras malformaciones	21	1,5	0,2-14,5
Sin lesiones asociadas	54	1,5	0,1-11,5
<b>Genéticas</b>			
Síndrome de Down	3	0,75	0,4-0,8
Síndrome de Angelman	2	1,5	1,5-1,5
Lisencefalia genética	2	0,3	0,1-0,5
Otras cromosomopatías	13	1,5	0,1-11,5
<b>Disruptivas</b>			
Infecciones congénitas			
- Citomegalovirus	6	0,6	0,35-7,5
-Toxoplasmosis	2	4	1,5-6,5
Encefalopatía disruptiva gemelar	3	0,8	0,5-7,5
Síndrome alcohólico fetal	2	11,5	11,5-11,5
<b>Encefalopatías perinatales</b>			
Prematuridad	17	1,5	0,1-11,5
Encefalopatía hipóxico-isquémica	39	0,8	0,1-12,5
<b>Encefalopatía postnatales</b>			
<b>Accidentes</b>			
Traumatismos craneoencefálicos	2	7	4,5-9,5
Lactante zarandeado	2	1,4	0,3-2,5
Otros accidentes	1	2,5	2,5
<b>Accidentes vasculares postnatales</b>	4	4	0,2-12,5
<b>Infecciones intracraneales</b>			
Meningitis neonatal	4	3,5	0,1-6,5
Meningitis niño	2	0,32	0,25-0,4
Encefalitis herpética	2	0,15	0,1-0,2
Absceso cerebral	1	7,5	7,5
<b>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</b>			
Síndrome de Rett	3	0,2	0,15-4,5
Enfermedades mitocondriales	1	5,5	5,5
Enfermedad lisosomial	2	5	3-10,5
Trastorno CDG	1	0,1	0,1
Trastorno del metabolismo intermediario	1	0,2	0,2
Otras enfermedades metabólicas	3	9	4-13,5
<b>Esclerosis mesial temporal</b>	8	2,5	1-8,5

<b>Síndromes neurocutáneos</b>			
Esclerosis tuberosa	8	0,5	0,2-2
Neurofibromatosis	2	4	3,5-4,5
Sturge Weber	3	1,5	0,3-7,5
Otro síndrome neurocutáneo	3	1,5	0,5-4,5
<b>Malformaciones vasculares</b>			
<b>Cavernomas</b>	1	14,5	14,5
<b>Tumores intracraneales</b>	1	11,5	11,5
Tumor Precirugía	9	9,5	1,5-13,5
Tumor Postcirugía	3	14	12,5-18,5
Tumor de bajo grado	2	4	1,5-6,5
Diseminación leptomenígea	1	17,5	17,5
<b>Otros</b>			
Lupus eritematoso sistémico	1	11,5	11,5

Luego, hemos querido extendernos más con los pacientes que comenzaron la epilepsia en el periodo de edad de 1 a 3 meses, para valorar sus características clínicas y evolutivas. Como vemos en la Tabla XXII, de nuestros 18 casos de epilepsias de inicio entre el mes y los 3 meses de vida, observamos que únicamente 2 casos (11,11%) son epilepsias idiopáticas (1 caso de epilepsia parcial benigna del lactante y 1 caso de síndrome de Dravet) y 4 casos (22,22%) son criptogénicos (3 casos de síndrome de Ohtahara criptogénicos y 1 caso de epilepsia criptogénica parcial). El resto, el 66,67% (12 casos), son epilepsias sintomáticas. Existe un predominio de varones sobre las mujeres (61,11% sobre 38,89%). Predomina que las crisis se presentaran diariamente (77,78%). El 50% han sido consideradas refractarias y en el otro 50% se controlaron las crisis con la medicación. En el momento actual, 11 casos (61,11%) siguen con tratamiento, y en 8 casos (44,44%) persisten crisis. A todos los casos, salvo 1, se le realizaron técnicas de neuroimagen, TC y/o RM (el caso que no se realizó TC ni RM se trataba de una epilepsia parcial benigna de la lactancia que se controlaron bien las crisis desde el inicio y no tenía otros síntomas neurológicos asociados, y se realizó ecografía cerebral resultando normal). Los EEG resultaron normales siempre en 5 casos (27,78%), presentaban alteraciones predominantemente generalizadas en 8 casos (44,44%), alteraciones focales en 4 casos (22,22%) y 1 caso con alteraciones generalizadas y focales. En cuanto al diagnóstico funcional, sólo 3 casos (16,67%) no presentan otra alteración neurológica asociada (1 caso de epilepsia parcial

criptogénica, 1 caso de epilepsia parcial benigna de la lactancia y 1 caso de esclerosis tuberosa; el resto de casos presentan déficits intelectuales/RPMg, afectación motora y/o trastornos del espectro autista.

Tabla XXII. Características clínicas y evolutivas de los casos de epilepsia de inicio de 1- 3 meses de edad.

	Sexo	Etiología de la epilepsia/ Síndrome epiléptico	Crisis máximas	Epilepsia refractaria	Crisis actuales	Tratamiento actual	Neuroimagen	EEG intercrítico	Diagnóstico Funcional
<b>Caso 1</b>	M	S. Rett	Diarias	Si	Diarias	Si	TC y RM	Alt generalizadas y focales	DI/RPMg,Motor,TEA
<b>Caso 2</b>	V	Accidente vascular prenatal	Diarias	No	> 10 años sin crisis	No	TC y RM	Normales	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 3</b>	V	Accidente vascular postnatal	Ocasional	No	> 1 año sin crisis	Si	TC	Normales	Motor
<b>Caso 4</b>	V	Otras anomalías del SNC	Diarias	Si	Diarias	Si	TC y RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor,TEA
<b>Caso 5</b>	M	S. Rett	Semanales	Si	Ocasionales	Si	TC y RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor,TEA
<b>Caso 6</b>	V	Encefalopatía prenatal sin lesiones	Diarias	Si	Diarias	Si	RM	Alt focales	DI/RPMg,Motor,TEA
<b>Caso 7</b>	V	Encefalopatía prenatal sin lesiones	Diarias	Si	Desconocido	Desconocido	RM	Normales	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 8</b>	V	S. Ohtahara	Diarias	Si	Diarias	Si	RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 9</b>	M	S. Ohtahara	Diarias	Si	> 2 años sin crisis	Si	RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 10</b>	V	Otras anomalías del SNC	Diarias	Si	Semanales	Si	TC	Alt focales	DI/RPMg
<b>Caso 11</b>	M	Encefalitis herpética	Desconocido	No	Desconocido	Desconocido	TC y RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 12</b>	V	Encefalopatía prenatal sin lesiones	Ocasional	No	Ocasionales	Si	TC	Normales	DI/RPMg,TEA
<b>Caso 13</b>	V	S. Dravet	Diarias	Si	Ocasionales	Si	TC y RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 14</b>	M	S. Ohtahara	Diarias	No	> 4 años sin crisis	No	TC y RM	Alt generalizadas	DI/RPMg,Motor
<b>Caso 15</b>	V	Trastorno del metabolismo intermedio	Diarias	No	> 1 año sin crisis	No	RM	Alt generalizadas	DI/RPMg
<b>Caso 16</b>	M	Epilepsia criptogénica parcial	Diarias	No	> 3 años sin crisis	No	TC	Alt focales	Normal
<b>Caso 17</b>	V	Esclerosis tuberosa	Diarias	No	> 3 años sin crisis	Si	TC	Alt focales	Normal
<b>Caso 18</b>	M	Epilepsia parcial benigna del lactante	Diarias	No	> 1 año sin crisis	No	No	Normales	Normal

(Alt: Alteraciones, DI: Déficit intelectual, RPMg: Retraso psicomotor global, TEA: Trastorno del espectro autista)

## 5. APLICACIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE LA ILAE

En las Tablas XXIII y XXIV, se expone la distribución de nuestros casos de epilepsia según las clasificaciones de la ILAE, de 1989 y de 2010.

**Tabla XXIII.** Distribución de los casos de epilepsia según clasificación de la ILAE de 1989

CLASIFICACIÓN ILAE 1989	TOTAL CASOS (n=605)	
	N	%
<b>SÍNDROMES GENERALIZADOS</b>		
<b>Idiopáticos</b>		
Convulsiones neonatales familiares benignas*	(-)	(-)
Convulsiones neonatales benignas*	(-)	(-)
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13	2,15%
Epilepsia de ausencias infantil	28	4,63%
Epilepsia de ausencias juvenil <sup>(a)</sup>	0	0,00%
Epilepsia mioclónica juvenil	8	1,32%
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	2	0,33%
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	30	4,96%
Epilepsias con crisis provocadas por estímulos externos	2	0,33%
<b>Criptogénicos o sintomáticos</b>		
Síndrome de West	5	0,83%
Síndrome de Lennox-Gastaut	2	0,33%
Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas (Síndrome de Doose)	1	0,17%
Epilepsia con ausencias mioclónicas	0	0,00%
<b>Sintomáticos</b>		
<b>Etiología inespecífica</b>		
Encefalopatía mioclónica precoz	0	0,00%
Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón supresión (S. Ohtahara)	4	0,66%
<b>Etiología específica:</b>		
Numerosas causas metabólicas o degenerativas <sup>(d)</sup>	(-)	(-)
<b>SÍNDROMES FOCALES O RELACIONADOS CON UNA LOCALIZACIÓN</b>		
<b>Idiopáticos</b>		
Epilepsia benigna infantil con paroxismos centro-temporales	45	7,44%
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	5	0,83%
Epilepsia primaria de la lectura	0	0,00%
<b>Criptogénicos o sintomáticos</b>		
Epilepsia parcial continua (Síndrome de Kojewnikow)	0	0,00%
Epilepsia del lóbulo frontal, temporal, parietal u occipital	0	0,00%

<b>SÍNDROMES INDETERMINADOS (con crisis parciales y crisis generalizadas)</b>		
Crisis neonatales*	(-)	(-)
Epilepsia mioclónica severa	8	1,32%
Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño	0	0,00%
Epilepsia con afasia adquirida /síndrome de Landau-Kleffner	0	0,00%
<b>SÍNDROMES ESPECIALES</b>		
Convulsiones febriles*	(-)	(-)
Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico*	(-)	(-)
Crisis aisladas, estado de mal aislado*	(-)	(-)
<b>NO Clasificadas en la Clasificación de ILAE 1989</b>		
Epilepsia parcial benigna del lactante <sup>(b)</sup>	8	1,32%
Epilepsia generalizada criptogénica	78	12,89%
Epilepsia focal criptogénica	83	13,72%
Epilepsia generalizada con Crisis febriles Plus <sup>(c)</sup>	7	1,16%
Epilepsia sintomática <sup>(d)</sup>	276	45,62%

(\* ) No incluidas en el estudio

<sup>(a)</sup> Los casos de epilepsia de ausencias juvenil y los de epilepsia de ausencias infantil se han incluido en un mismo tipo de epilepsia de ausencias

<sup>(b)</sup> Añadida a la clasificación de la ILAE en revisión de 2006

<sup>(c)</sup> Añadida a la clasificación de la ILAE en revisión de 2001

<sup>(d)</sup> Incluidas en clasificación de epilepsias sintomáticas

Según la clasificación de la ILAE de 1989, en nuestro estudio tenemos numerosos casos (176, el 29,09%) que no es posible incluir en ningún tipo de epilepsia, y los hemos incorporado en un apartado “NO Clasificadas en la Clasificación de la ILAE 1989” como son: epilepsia parcial benigna del lactante (que se incluyó en la clasificación de la ILAE en 2006), la epilepsia generalizada con crisis febriles plus (ya incluida en la clasificación del 2001), la epilepsia generalizada criptogénica y la epilepsia focal criptogénica (sí que están incluidas otras generalizadas criptogénicas o sintomáticas como son el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut, el síndrome de Doose y la epilepsia de ausencias mioclónicas).

Luego, dentro de las epilepsias no sintomáticas, encontramos 180 pacientes con síndromes generalizados (29,75% de todas las epilepsias, y el 54,71% de las epilepsias no sintomáticas), 141 síndromes focales (23,31% de todas las epilepsias, y el 42,86% de las epilepsias no sintomáticas) y 8 síndromes indeterminados (1,32% de todas las epilepsias, y el 2,43% de las epilepsias no sintomáticas). El tipo de epilepsia más frecuente (exceptuando las epilepsias sintomáticas) son las epilepsias focales

criptogénicas (13,72%), seguido de la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales (7,44%). Luego, hay varios síndromes que no hemos hallado ningún caso en nuestra serie (epilepsia de ausencias juvenil, epilepsia de ausencias mioclónicas, encefalopatía mioclónica precoz, epilepsia primaria de la lectura, epilepsia parcial continua, epilepsia con punta-onda continua durante el sueño y el síndrome de Landau-Kleffner).

**Tabla XXIV.** Distribución de los casos de epilepsia según clasificación de la ILAE de 2010.

CLASIFICACIÓN ILAE 2010	TOTAL CASOS (n=605)	
	n	%
<b>SÍNDROMES ELECTROCLÍNICOS SEGÚN LA EDAD DE APARICIÓN</b>		
<b>Periodo neonatal</b>		
Epilepsia neonatal benigna familiar*	(-)	(-)
Encefalopatía mioclónica temprana	0	0,00%
Síndrome de Ohtahara	4	0,66%
<b>Lactante</b>		
Epilepsia con crisis parciales migratorias del lactante	0	0,00%
Síndrome de West	5	0,83%
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13	2,15%
Epilepsia benigna del lactante (no familiar)	8	1,32%
Epilepsia benigna del lactante familiar	0	0,00%
Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave)	8	1,32%
Estatus mioclónico en encefalopatías no progresivas	0	0,00%
<b>Infancia</b>		
Crisis febriles plus (FS+, puede comenzar en la infancia)	7	1,16%
Síndrome Panayiotopoulos (epilepsia benigna occipital temprana)	2	0,33%
Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas (antes astáticas)	1	0,17%
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales	45	7,44%
Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante	0	0,00%
Epilepsia benigna occipital tardía (tipo Gastaut)	3	0,50%
Epilepsia con ausencias mioclónicas	0	0,00%
Síndrome de Lennox-Gastaut	2	0,33%
Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño	0	0,00%
Síndrome de Landau-Kleffner	0	0,00%
Epilepsia de ausencias infantil	28	4,63%
<b>Adolescencia-adulto</b>		
Epilepsia de ausencias juvenil <sup>(a)</sup>	0	0,00%
Epilepsia mioclónica juvenil	8	1,32%



Epilepsia con sólo crisis tónico-clónicas generalizadas	10	1,65%
Epilepsia mioclónica progresiva	0	0,00%
Epilepsia autosómica dominante con características auditivas	0	0,00%
Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal	0	0,00%
<b>Menor relación con la edad</b>		
Epilepsia familiar focal con focos variables	0	0,00%
Epilepsias reflejas	2	0,33%
<b>CONSTELACIONES</b>		
Epilepsia temporomesial con esclerosis del hipocampo <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Síndrome de Ramussen	0	0,00%
Epilepsia gelástica con hamartoma hipotalámico	0	0,00%
Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejía	0	0,00%
Epilepsias que no cumplen criterios de las categorías precedentes	0	0,00%
<b>EPILEPSIAS DE CAUSA ORGÁNICA-METABÓLICA</b>		
Malformaciones del desarrollo cortical <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Síndromes neurocutáneos <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Tumor <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Infecciones <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Traumatismos <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Angiomas <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Daño Perinatal <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
Infartos <sup>(b)</sup>	(-)	(-)
<b>EPILEPSIAS DE CAUSA DESCONOCIDA</b>	161	26,61%
<b>CONDICIONES QUE CURSAN CON CRISIS EPILÉPTICAS PERO QUE NO CONLLEVAN UN DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA</b>		
Crisis neonatales benignas*	(-)	(-)
Crisis febriles*	(-)	(-)
<b>NO Clasificadas en la Clasificación de ILAE 2010</b>		
Epilepsia sintomática <sup>(b)</sup>	276	45,62%
Otra epilepsia generalizada idiopática	22	3,64%

(\*) No incluidas en el estudio

<sup>(a)</sup> Los casos de epilepsia de ausencias juvenil y los de epilepsia de ausencias infantil se han incluido en un mismo tipo de epilepsia de ausencias

<sup>(b)</sup> Incluidas en la clasificación de las epilepsias sintomáticas

Según la clasificación de la ILAE de 2010, en nuestro estudio tenemos varios casos (22, 3,64%) que no corresponden con ningún tipo de epilepsia, y los hemos incluido en un apartado "NO Clasificadas en la Clasificación de la ILAE 2010" como es: otra epilepsia generalizada idiopática. El tipo de epilepsias más frecuentes (exceptuando las epilepsias sintomáticas) son las epilepsias de causa desconocida (incluidas generalizadas y focales), 161 pacientes (26,61%), seguidas de la epilepsia

benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales (45 pacientes, 7,44%). Además, tanto en la clasificación de la ILAE de 1989 y en la nueva propuesta de 2010, tenemos diversos síndromes epilépticos en los que no hemos encontrado ningún caso en nuestra serie.

## 6. EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS

En la tabla XXV, se muestran la distribución de los pacientes con epilepsia sintomática, según grupos etiológicos.

**Tabla XXV.** Distribución de los casos de epilepsia sintomáticas por grupos etiológicos.

EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS	TOTAL CASOS (n=605)	
	n	%
<b>Encefalopatías prenatales</b>	<b>148</b>	<b>24,46%</b>
<b>Sin etiología identificada</b>	<b>115</b>	<b>19,01%</b>
Trastornos de la migración	12	1,98%
Accidente cerebrovascular/lesión focal	26	4,30%
Agnesia del cuerpo caloso	2	0,33%
Otras malformaciones	21	3,47%
Sin lesiones asociadas	54	8,93%
<b>Genéticas</b>	<b>20</b>	<b>3,31%</b>
Síndrome de Down	3	0,50%
Síndrome de Angelman	2	0,33%
Lisencefalia genética	2	0,33%
Otras cromosomopatías	13	2,15%
<b>Disruptivas</b>	<b>13</b>	<b>2,15%</b>
Infecciones congénitas	8	1,32%
- Citomegalovirus	6	0,99%
-Toxoplasmosis	2	0,33%
Encefalopatía disruptiva gemelar	3	0,50%
Síndrome alcohólico fetal	2	0,33%
<b>Encefalopatías perinatales</b>	<b>56</b>	<b>9,26%</b>
Prematuridad	17	2,81%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	39	6,45%
<b>Encefalopatía postnatales</b>	<b>19</b>	<b>3,14%</b>
<b>Accidentes</b>	<b>6</b>	<b>0,99%</b>
Traumatismos craneoencefálicos	2	0,33%

Inhalación humo	1	0,17%
Lactante zarandeado	2	0,33%
Otros accidentes (ahorcamiento)	1	0,17%
<b>Accidentes vasculares postnatales</b>	<b>4</b>	<b>0,66%</b>
<b>Infecciones intracraneales</b>	<b>9</b>	<b>1,49%</b>
Meningitis neonatal	4	0,66%
Meningitis niño	2	0,33%
Encefalitis herpética	2	0,33%
Absceso cerebral	1	0,17%
<b>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</b>	<b>12</b>	<b>1,98%</b>
Síndrome de Rett	3	0,50%
Enfermedad mitocondrial	1	0,17%
Enfermedad lisosomal	2	0,33%
Trastorno CDG	1	0,17%
Trastorno del metabolismo intermediario	2	0,33%
Otras	3	0,50%
<b>Esclerosis mesial temporal</b>	<b>7</b>	<b>1,16%</b>
<b>Síndromes neurocutáneos</b>	<b>16</b>	<b>2,64%</b>
Esclerosis tuberosa	8	1,32%
Neurofibromatosis	2	0,33%
Sturge Weber	3	0,50%
Otros síndromes neurocutáneos	3	0,50%
<b>Malformaciones vasculares</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>
<b>Cavernomas</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>
<b>Tumores intracraneales</b>	<b>15</b>	<b>2,48%</b>
Tumor precirugía	9	1,49%
Tumor postcirugía	3	0,50%
Tumor de bajo grado	2	0,33%
Diseminación leptomeníngea	1	0,17%
<b>Otros</b>	<b>1</b>	<b>0,17%</b>
Lupus eritematoso sistémico	1	0,17%

A continuación vamos a ampliar los resultados de la Tabla XXV de los distintos grupos etiológicos de las epilepsias sintomáticas (276 pacientes).

1. **Encefalopatías prenatales** (148 casos): son aquellas encefalopatías debidas a causas previas al nacimiento. Las hemos dividido en 3 grandes grupos según su etiología:
  - a. *Sin etiología identificada* (115 casos): son aquellos casos en los que no se ha averiguado la etiología causante de su encefalopatía prenatal. Hemos

encontrado 12 casos con trastornos de la migración/proliferación (sin otra alteración del SNC asociada), 26 casos en los que existía una lesión focal o ACV de origen prenatal (sin otra alteración del SNC asociada), 2 casos de agenesia total del cuerpo calloso (sin otra alteración del SNC asociada), 21 casos con otras malformaciones del SNC asociadas (entre ellas encontramos de manera aislada o con diversas asociaciones: 3 lesiones difusas, 3 disgenesias del cuerpo calloso, 2 faciotelencefalopatías, 2 displasias septo-ópticas, 3 complejos Dandy Walker, 3 agenesias parciales/totales de cuerpo calloso, 9 hidrocefalias, 4 lesiones focales, 3 poroencefalías, 1 lesión parasagital, 1 quiste aracnoideo, y 1 hemimegalencefalia ) y en 54 casos no hemos encontrado ninguna alteración estructural aparente.

- b. *Genéticas* (20 casos): son aquellos casos en los que hemos encontrado una alteración genética como etiología de su encefalopatía. Encontramos 3 casos con síndrome de Down, 2 casos con síndrome de Angelman, 2 casos con lisencefalia de origen genético (1 con alteración del gen LIS1 y otra con alteración en el gen EN2) y 13 casos por otras alteraciones cromosómicas (1 síndrome de Wolf-Hirschhorn; 1 síndrome de Patau; 1 síndrome de Crouzon; 1 síndrome de Aarskog; 1 síndrome Cornelia de Lange; 1 caso con delección en 7q, 1 caso con duplicidad 16p y delección 6p por traslocación; 1 caso con inversión[9][p11q12]; 1 caso con fórmula cromosómica 47XY mar, siendo el cromosoma extra un extramicro marcador; 1 caso con monosomía en 1p, 1 caso con trisomía segmentaria en 2q y monosomía segmentaria en 12q24.32; 1 caso con delección en 4p16.3 y 1 caso con monosomía segmentaria en 9p).
  - c. *Disruptivas*: aquellas encefalopatías prenatales causadas por algún evento o daño ocurrido durante el embarazo. Hemos identificado 8 casos por infecciones congénitas (6 casos por citomegalovirus congénito y 2 casos por toxoplasmosis congénita), 3 casos de encefalopatía disruptiva gemelar (debido a muertes intraútero de hermano en embarazo gemelar) y 2 casos de síndrome alcohólico fetal.
2. **Encefalopatías perinatales** (56 casos): aquellas encefalopatías debidas a un problema en el momento del parto. Entre ellas encontramos 17 casos de prematuridad (con una edad gestacional media de 29,5 semanas y un rango de 25

a 35; y un peso al nacimiento medio de 1270 gr con un rango de entre 630 y 2200 gr) y 39 casos de encefalopatía hipóxico-isquémica (independientemente de su edad gestacional y su peso).

3. **Encefalopatía postnatales** (19 casos): aquellas encefalopatías debidas a eventos ocurridos tras el nacimiento. Las hemos dividido en:

a. *Accidentes* (6 casos): 2 traumatismos craneoencefálicos, 2 casos de lactantes maltratados con síndrome del lactante zarandeado, 1 caso de inhalación de humo y 1 caso de ahorcamiento (en un lactante de 6 meses encontrado en la cuna atrapado en la cuna entre el colchón y una malla en parada cardiorrespiratoria)

b. *Accidentes vasculares postnatales* (4 casos): 2 casos en niños tras intervención para corrección de cardiopatías congénitas, 1 caso tras intervención de trasplante pulmonar en paciente afecto de fibrosis quística y 1 caso tras cuadro de deshidratación hipernatrémica grave con shock hipovolémico e insuficiencia renal.

c. *Infecciones intracraneales* (9 casos): 4 casos de meningitis en periodo neonatal (2 por estreptococo beta hemolítico, 1 por *Escherichia coli* y 1 caso sin llegar a saber la etiología), 2 casos de meningitis fuera del periodo neonatal (1 por Meningococo y otra por Neumococo), 2 casos de encefalitis herpética y 1 caso de absceso cerebral.

4. **Encefalopatías metabólicas y degenerativas** (12 casos): aquellas encefalopatías causadas por enfermedades metabólicas y degenerativas: 3 casos de enfermedad de Rett, 2 casos de enfermedades lisosomiales, 2 de enfermedades del metabolismo intermediario, 1 de enfermedad mitocondrial, 1 de enfermedad CDG y 3 casos debidos a otras enfermedades metabólicas (no catalogados etiológicamente dentro de ningún grupo de enfermedades metabólicas pero que por los hallazgos en los estudios sugiere una enfermedad metabólica).

5. **Esclerosis mesial temporal** (7 casos): 3 casos con esclerosis mesial temporal aislada, 2 casos asociados a displasia cortical y 2 casos asociados con quistes aracnoideos.

6. **Síndromes neurocutáneos** (16 casos): 8 casos de esclerosis tuberosa, 2 casos de neurofibromatosis tipo 1, 3 casos de síndrome de Sturge Weber y 3 casos con otro síndrome neurocutáneo (1 caso de Incontinencia Pigmenti, 1 caso de síndrome de Proteus y 1 caso no catalogado dentro de ningún síndrome todavía en una niña que ha ido apareciendo una mancha hipopigmentada en cara, ceja y pelo).
7. **Malformaciones vasculares** (1 casos): se trata de una malformación arteriovenosa detectada al realizar TC craneal cuando comenzó con crisis convulsivas a los 14 años
8. **Cavernomas:** (1 caso): cavernoma frontotemporal detectado al realizar TC craneal por presentar crisis convulsiva a la edad de 11 años.
9. **Tumores intracraneales** (15 casos): 9 casos (60%) iniciaron la epilepsia previos al tratamiento quirúrgico (8 casos de tumores hemisféricos y 1 caso de tumor en línea media), 3 casos (20%) iniciaron la epilepsia después del tratamiento quirúrgico (1 caso de tumor hemisférico, 1 caso de tumor en línea media y 1 caso de tumor en cerebelo), 2 casos (13,3%) de tumores de bajo grado (los dos casos se catalogaron previamente como esclerosis mesial temporal por los hallazgos de neuroimagen, pero posteriormente, 1 de ellos se catalogó como tumor de bajo grado por controles de neuroimagen y el otro tras recibir resultados de anatomía patológica al ser intervenido de su lesión de zona temporal) y 1 caso (6,67%) de diseminación leptomeníngea (recidiva meníngea en un caso de Leucemia linfoblástica aguda).
10. **Otros:** 1 caso con lupus eritematosos sistémico.

En la Tabla XXVI, se muestran los datos relativos de incidencia de epilepsia en cada una de las patologías señaladas en los casos de epilepsias sintomáticas del total de los 4595 pacientes valorados en la Unidad de Neuropediatría durante el periodo de estudio.

**Tabla XXVI.** Incidencia de epilepsia en cada una de las patologías señaladas en los casos de epilepsias sintomáticas del total de los 4595 pacientes valorados en la Unidad de Neuropediatría durante el periodo de estudio.

	Nº CASOS TOTALES	Nº CASOS CON EPILEPSIA	%
<b>Encefalopatías prenatales</b>	<b>852</b>	<b>148</b>	<b>17,37%</b>
<b>Sin etiología identificada</b>	<b>704</b>	<b>115</b>	<b>16,34%</b>
Trastornos de la migración	48	12	25,00%
Accidente cerebrovascular/lesión focal	74	26	35,14%
Agenesia del cuerpo calloso	15	2	13,33%
Otras malformaciones	*	*	*
Sin lesiones asociadas	*	*	*
<b>Genéticas</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
Síndrome de Down	11	3	27,27%
Síndrome de Angelman	2	2	100,00%
Lisencefalia genética	2	2	100,00%
Otras cromosomopatías	75	13	17,33%
<b>Disruptivas</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
Infecciones congénitas	21	8	38,09%
-Citomegalovirus	13	6	46,15%
-Toxoplasmosis	4	2	50,00%
Encefalopatía disruptiva gemelar	5	3	60,00%
Síndrome alcohólico fetal	29	2	6,90%
<b>Encefalopatías perinatales</b>	<b>196</b>	<b>56</b>	<b>28,57%</b>
Prematuridad	127	17	13,39%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	69	39	56,52%
<b>Encefalopatía postnatales</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
<b>Accidentes</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
Traumatismos craneoencefálicos	141	2	1,42%
Lactante zarandeado	9	2	22,22%
Otros accidentes	12	2	16,67%
<b>Accidentes vasculares postnatales</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>50,00%</b>
<b>Infecciones intracraneales</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
Meningitis neonatal	13	4	30,77%
Meningitis niño	37	2	5,41%
Encefalitis herpética	2	2	100,00%
Absceso cerebral	6	1	16,67%
<b>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</b>	<b>56</b>	<b>12</b>	<b>21,43%</b>
Síndrome de Rett	5	3	60,00%
Enfermedades mitocondriales	3	1	33,33%
Enfermedad lisosomial	6	2	33,33%

Trastorno CDG	1	1	100,00%
Trastorno del metabolismo intermediario	5	2	40,00%
Otras enfermedades metabólicas	36	3	8,33%
<b>Esclerosis mesial temporal</b>	<b>13</b>	<b>7</b>	<b>53,85%</b>
<b>Síndromes neurocutáneos</b>	<b>71</b>	<b>16</b>	<b>22,54%</b>
Esclerosis tuberosa	10	8	80,00%
Neurofibromatosis	50	2	4,00%
Sturge Weber	4	3	75,00%
Otro síndrome neurocutáneo	7	3	42,86%
<b>Malformaciones vasculares</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>16,67%</b>
<b>Cavernomas</b>	<b>7</b>	<b>1</b>	<b>14,28%</b>
<b>Tumores intracraneales</b>	<b>42</b>	<b>15</b>	<b>35,71%</b>
Tumor Precirugía	*	*	*
Tumor Postcirugía	*	*	*
Tumor de bajo grado	*	*	*
Diseminación leptomeníngea	4	1	25,00%
<b>Otros</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
Lupus eritematoso sistémico	*	*	*

(\*) Datos no valorados

Ampliación de los resultados de la Tabla XXVI. Como se he expuesto con anterioridad, del total de 4595 pacientes atendidos en la Unidad de Neuropediatría durante el periodo a estudio, 605 pacientes fueron diagnosticados de epilepsia (13,17%). Vamos a desglosar el porcentaje de epilepsia del total de pacientes atendidos en este periodo según la patología que presentaran:

1. **Encefalopatías prenatales:** hemos encontrado un total de 852 pacientes catalogados como encefalopatía prenatal, de los cuales 148 (17,37%) presentaban epilepsia.
  - a. Dentro de ellos tenemos, que de los 704 casos en los que no se ha identificado etiología, 115 (16,34%) padecen epilepsia, entre los niños con trastornos de la migración/proliferación encontramos 12 epilépticos de 48 casos (25%), en lesiones focales 26 epilépticos de 74 (35,14%), y en casos de agenesia total de cuerpo calloso encontramos 2 de 15 (13,33%).
  - b. En aquellas encefalopatías prenatales de origen genético, encontramos que en los casos de síndrome de Down se ha dado epilepsia en 3 de los



11 pacientes que se controlan (27,27%), en el síndrome de Angelman en los 2 casos que se controlan (100%), en las lisencefalias de origen genético también en los 2 casos que se controlan (100%) y en otras cromosomopatías en 13 de 75 casos (17,33%).

- c. En las de origen disruptivo tenemos que en las infecciones congénitas, en 8 de las 21 que se controlan han presentado epilepsia (38,09%), siendo que en las debidas a citomegalovirus padecen epilepsia 6 de 13 (46,15%) y en las debidas a toxoplasmosis en 2 de 4 (50%). En las encefalopatías disruptivas gemelares, encontramos 3 epilépticos de 5 (60%) y en los casos de sospecha de síndrome alcohólico fetal sólo encontramos 2 pacientes epilépticos de los 29 casos que se controlan.

**2. Encefalopatías perinatales:** se controlan un total de 196 casos, presentando epilepsia 56 (26,57%), en los casos de prematuridad tenemos 17 pacientes epilépticos de 127 (13,39%) y 39 casos de encefalopatía hipóxico-isquémica (56,52%).

**3. Encefalopatías postnatales:**

- a. En el grupo de los accidentes, sólo se ha dado epilepsia en 2 casos de los 141 (1,42%) pacientes valorados por traumatismo craneoencefálico (1 caso de un niño atropellado mientras iba en bicicleta y un lactante que sufrió una caída desde su cochecito, ambos sufriendo una grave encefalopatía postraumática), en 2 casos de los otros 12 accidentes diferentes a TCE (16,67%) y en 2 casos de los 9 pacientes (22,22%) que se controlan tras ser lactantes maltratados (“lactante zarandeado”).
- b. En los accidentes vasculares postnatales encontramos 4 casos de epilepsia de 8 (50%).
- c. Dentro del grupo de la infecciones intracraneales tenemos que de las 13 meningitis producidas en el periodo neonatal, 4 presentan epilepsia (30,77%), en las meningitis fuera del periodo neonatal sólo 2 epilépticos de 37 (5,41%), en las encefalitis herpéticas las 2 que se controlan (100%) y de los 6 casos de abscesos cerebrales se dio epilepsia en 1 caso (16,67%).

- 4. Encefalopatías metabólicas y degenerativas:** De los 56 casos controlados, 12 presentan epilepsia (21,43%). De ellos:
- En el síndrome de Rett, 3 pacientes presentaban epilepsia, de los 5 que se controlan (60%)
  - En las enfermedades mitocondriales, tenemos 1 caso de epilepsia de 3 (33,33%).
  - En las enfermedades lisosomiales 2 pacientes epilépticos de 6 (33,33%).
  - El único trastorno de la glicosilación de proteínas (CDG) que se controla presenta epilepsia (100%).
  - De los 5 pacientes con trastornos del metabolismo intermediario, 2 presentan epilepsia (40%)
  - Dentro del grupo de otras enfermedades metabólicas-degenerativas y probables enfermedades metabólicas encontramos sólo 3 casos de epilepsia entre los 36 casos valorados (8,33%)
- 5. Esclerosis mesial temporal:** de los 13 casos controlados por esclerosis mesial temporal, 7 presentan epilepsia (53,85%)
- 6. Síndromes neurocutáneos:** de los 71 casos afectados de síndromes neurocutáneos, 16 presentan epilepsia (22,54%). Según el tipo de síndrome, tenemos que en pacientes con esclerosis tuberosa hay 8 epilépticos de 10 casos (80%), en pacientes con neurofibromatosis tipo I sólo 2 casos epilépticos de los 50 que se controlan (4%), en aquellos con Sturge Weber 3 epilépticos de 4 (75%) y en los otros 7 síndromes neurocutáneos (2 pacientes con Incontinencia pigmenti, 1 con Ataxia telangiectasia, 1 caso de melanosis neurocutánea con diseminación leptomeníngea y 2 casos no catalogados) encontramos 3 epilépticos (42,86%)
- 7. Malformaciones vasculares:** encontramos 1 paciente con epilepsia de los 6 que se controlan (16,67%).
- 8. Cavernomas:** 1 caso de epilepsia de los 7 pacientes con cavernomas (14,28%)
- 9. Tumores intracraneales:** de los 42 pacientes diagnosticados de tumores intracraneales, 15 han presentado epilepsia (35,71%).

## 7. EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

A continuación, se detallan los distintos exámenes complementarios realizados a los pacientes epilépticos del estudio así como su resultado.

En cuanto a las técnicas de Neuroimagen, se destaca que no se realizaron a 23 pacientes (3,80%), 9 de ellos son claros casos de epilepsia de ausencias, 6 casos de cromosomopatías (2 síndromes de Down, 1 síndrome de Angelman, 1 síndrome de Patau, 1 síndrome de Cornelia de Lange y 1 caso de síndrome de Wolf-Hirschhorn), 2 casos de epilepsia mioclónica benigna del lactante, 2 casos de epilepsia generalizada con crisis febriles plus, 1 caso de otras epilepsias generalizadas idiopáticas, 1 caso de epilepsia parcial benigna del lactante (con ecografía cerebral normal), 1 caso de epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales y 1 caso epilepsia refleja. En el resto de casos, 582 (96,20%) sí que se han realizado técnicas de neuroimagen, en 444 (73,39%) se ha realizado RM cerebral, en 414 (68,43%) TC craneal o RM cerebral, y en 276 (45,62%) se han realizado las dos técnicas diagnósticas (Tabla XVII).

**Tabla XXVII.** Realización de pruebas de neuroimagen (TC y/o RM).

PRUEBA DE NEUROIMAGEN	CASOS TOTALES (n=605)	
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
<b>Sí Neuroimagen</b>	582	96,20%
<b>TC</b>	444	73,39%
<b>RM</b>	414	68,43%
<b>TC y RM</b>	276	45,62%
<b>No Neuroimagen</b>	23	3,80%

En la Tabla XXVIII, se resume el resultado de las técnicas de neuroimagen realizadas a los pacientes. Éstas resultaron normales en el total de la muestra (TC y/o RM) en el 59,11% y alteradas en el 37,11%. En aquellos casos de epilepsias sintomáticas fueron normales (TC y/o RM) en el 21,11% y alteradas en el 74,07%.

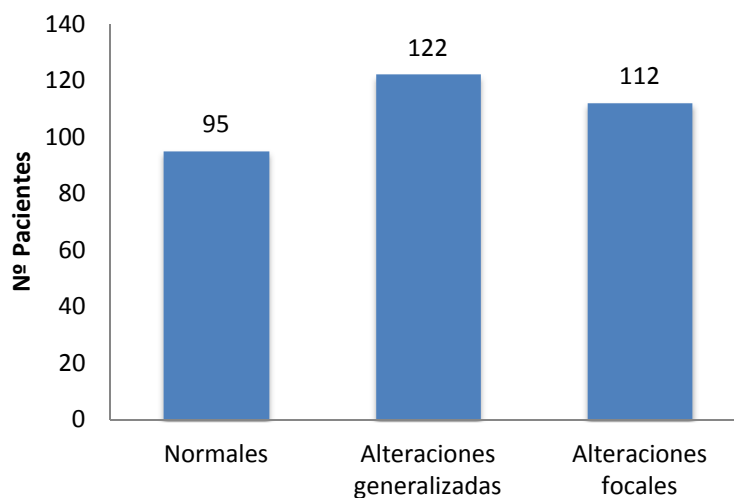
**Tabla XXVIII.** Resultado de las pruebas de Neuroimagen (TC y/o RM) realizadas, en la totalidad de la muestra, en las epilepsias sintomáticas y en las epilepsias no sintomáticas.

	CASOS TOTALES (n=582)	EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS (n= 270)	EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=312)
<b>TC y/o RM Normales</b>	344 (59,11%)	57 (21,11%)	287 (9,20%)
<b>TC y/o RM Alterados</b>	216 (37,11%)	200 (74,07%)	16 (5,13%)
<b>TC y RM Alterados</b>	106 (18,21%)	104 (38,51%)	2 (0,64%)
<b>Neuroimagen dudosa</b>	22 (3,78%)	13 (4,91%)	9 (2,88%)

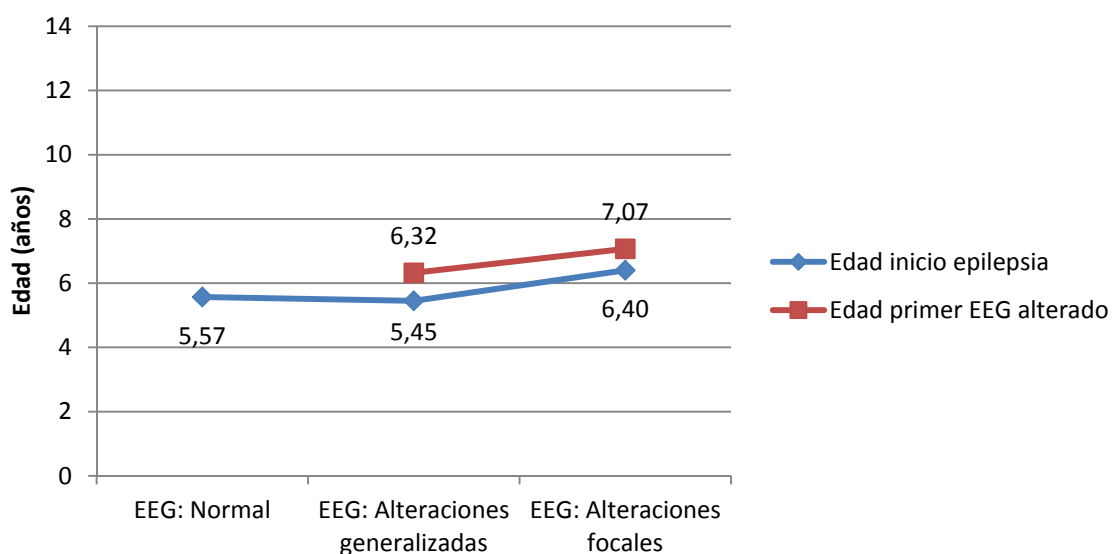
A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les han realizado EEG de manera periódica, según el tipo de epilepsia que presentaban. Mostramos únicamente los resultados de los EEG de las epilepsias no sintomáticas (idiopáticas y criptogénicas) porque son en estos casos de epilepsia, en los que el resultado nos puede orientar a incluirlos en un tipo concreto de epilepsia y ver la evolución de ésta (Tabla XXIX y Gráfico 15). Destacamos, que hay un considerable número de casos, 95 (28,88%), en los que todos los EEG han sido normales a lo largo de la evolución. Luego, alteraciones generalizadas en los EEG las hemos encontrado en 122 casos (37,08%) y alteraciones focales en 112 casos (34,04%).

**Tabla XXIX.** Resultado de los EEG realizados a los pacientes con epilepsias NO sintomáticas (idiopáticas y criptogénicas).

	TOTAL EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=329)	
RESULTADO EEG	n	%
<b>EEG: todos normales</b>	95	28,88%
<b>EEG: alteraciones generalizadas</b>	122	37,08%
<b>EEG: alteraciones focales</b>	112	34,04%

**Gráfico 15.** Resultados de los EEG de las epilepsias no sintomáticas (n=329).

La edad media de inicio de la epilepsia cuando fueron normales todos los EEG fue de 5,57 años (DS 4,48), cuando mostraban alteraciones generalizadas fue de 5,45 años (DS 4,16) y cuando el EEG mostraba alteraciones focalizadas fue de 6,40 años (DS 3,23), sin existir diferencias estadísticamente significativas. Luego observamos que la edad media del primer EEG alterado es algo superior a la de la edad de inicio de la epilepsia; si existían alteraciones generalizadas fue de 6,32 años (DS 4,16) y cuando mostraba alteraciones focalizadas fue de 7,07 años (DS 3,13), sin existir diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 16).

**Gráfico 16.** Representación de las medias de la edad de inicio de la epilepsia y edad del primer EEG alterado según resultado del EEG.

Seguidamente, en las Tablas XXX y XXXI se exponen los distintos exámenes complementarios, además de las técnicas de neuroimagen y el EEG, realizados a los pacientes incluidos en el estudio.

**Tabla XXX.** Estudios analíticos realizados a los pacientes epilépticos y su resultado.

ESTUDIOS ANALÍTICOS	NORMAL		ALTERADO		DUDOSO		TOTAL	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>NO ANALÍTICA</b>							103	17,02%
BIOQUIMICA	477	78,84%	14	2,31%	1	0,17%	492	81,32%
HEMOGRAMA	473	78,18%	5	0,83%	1	0,17%	479	79,17%
AMONIO	248	40,99%	5	0,83%	4	0,66%	257	42,48%
LÁCTICO/PIRÚVICO	226	37,36%	13	2,15%	11	1,82%	250	41,32%
AMINOACIDOS	213	35,21%	2	0,33%	1	0,17%	216	35,70%
CPK	196	32,40%	11	1,82%	9	1,49%	216	35,70%
FUNCIÓN TIROIDEA	153	25,29%	11	1,82%	7	1,16%	171	28,26%
AGCML	110	18,18%	1	0,17%	0	0,00%	111	18,35%
HOMOCISTEINA	97	16,03%	3	0,50%	2	0,33%	102	16,86%
CERULOPLASMINA	92	15,21%	5	0,83%	0	0,00%	97	16,03%
COBRE	90	14,88%	7	1,16%	0	0,00%	97	16,03%
MPS	86	14,21%	1	0,17%	0	0,00%	87	14,38%
LIQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	57	9,42%	16	2,64%	0	0,00%	73	12,07%
ACIDOS ORGÁNICOS	57	9,42%	4	0,66%	8	1,32%	69	11,40%
CUERPOS CETÓNICOS EN SANGRE	51	8,43%	5	0,83%	1	0,17%	57	9,42%
TEST CDT	50	8,26%	1	0,17%	0	0,00%	51	8,43%
NEUROTRANSMISORES EN LCR	13	2,15%	0	0,00%	0	0,00%	13	2,15%
ESTUDIO LISOSOMIAL	6	0,99%	1	0,17%	0	0,00%	7	1,16%
DRY SPOT ACILCARNITINAS	5	0,83%	1	0,17%	1	0,17%	7	1,16%
OLIGOSACÁRIDOS	3	0,50%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,50%
SIALOTRANSFERRINAS	2	0,33%	1	0,17%	0	0,00%	3	0,50%
CREATINA EN ORINA	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
GLUCOSAMINOGLICANOS EN ORINA	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
OTRAS ANALÍTICAS	2	0,33%	2	0,33%	0	0,00%	4	0,66%

(CK: Creatinkinasa; AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga, MPS: Mucopolisacáridos, LCR: líquido cefalorraquídeo, Test CDT: Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada)

Tabla XXXI. Otros exámenes complementarios realizados a los pacientes epilépticos y su resultado.

OTROS EXÁMENES COMPLEMENTARIOS	NORMAL		ALTERADO		DUDOSO		TOTAL	
	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)	(n)	(%)
<b>ESTUDIOS GENÉTICOS</b>			<b>42</b>	<b>6,94%</b>			<b>330</b>	
CARIOTIPO	88	14,55%	8	1,32%	0	0,00%	96	15,87%
X-FRAGIL	49	8,10%	0	0,00%	0	0,00%	49	8,10%
Genética DRAVET SCN1A	26	4,30%	8	1,32%	0	0,00%	34	5,62%
Genética RETT MECP2	18	2,98%	1	0,17%	0	0,00%	19	3,14%
Genética RETT CDKL5	12	1,98%	2	0,33%	0	0,00%	14	2,31%
Genética ANGELMAN	23	3,80%	2	0,33%	0	0,00%	25	4,13%
Genética STEINERT	4	0,66%	0	0,00%	0	0,00%	4	0,66%
Genética PRADER WILLI	4	0,66%	0	0,00%	0	0,00%	4	0,66%
Genética NF1	3	0,50%	1	0,17%	0	0,00%	4	0,66%
DNA mitocondrial	6	0,99%	0	0,00%	0	0,00%	6	0,99%
Genética Catch-DiGeorge-VCF	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
Genética SOTOS	2	0,33%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,33%
Genética LIS 1	0	0,00%	1	0,17%	0	0,00%	1	0,17%
Genética TSC1	0	0,00%	1	0,17%	0	0,00%	1	0,17%
Genética TSC2	1	0,17%	7	1,16%	0	0,00%	8	1,32%
Genética Paraparesia Espástica Familiar	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
Genética Miller-Diecker	3	0,50%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,50%
Estudio deleciones Subteloméricas	10	1,65%	1	0,17%	0	0,00%	11	1,82%
ArrayCGH	31	5,12%	5	0,83%	2	0,33%	38	6,28%
Otros estudios genéticos	4	0,66%	5	0,83%	0	0,00%	9	1,49%
<b>OTRAS TÉCNICAS DE NEUROIMAGEN</b>							<b>145</b>	
ECO transfontanelar	60	9,92%	45	7,44%	2	0,33%	107	17,69%
Arteriografía	2	0,33%	1	0,17%	0	0,00%	3	0,50%
Angio-RM	11	1,82%	1	0,17%	0	0,00%	12	1,98%
RM medular	1	0,17%	2	0,33%	0	0,00%	3	0,50%
RM lumbosacra	2	0,33%	0	0,00%	0	0,00%	2	0,33%
RM otras	0	0,00%	1	0,17%	0	0,00%	1	0,17%
TC medular	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
RM Espectroscopia	15	2,48%	1	0,17%	0	0,00%	16	2,64%
<b>OTROS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS</b>							<b>498</b>	
Fondo de ojo	212	35,04%	27	4,46%	5	0,83%	244	40,33%
EMG	16	2,64%	0	0,00%	1	0,17%	17	2,81%
ENG	22	3,64%	3	0,50%	2	0,33%	27	4,46%
EMG/ENG	3	0,50%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,50%
PEAT	28	4,63%	12	1,98%	2	0,33%	42	6,94%
PEV	11	1,82%	3	0,50%	1	0,17%	15	2,48%
Polisomnografía	12	1,98%	9	1,49%	0	0,00%	21	3,47%

## RESULTADOS

<b>Estudio cardiológico</b>	41	6,78%	8	1,32%	0	0,00%	49	8,10%
<b>Radiografía cráneo</b>	9	1,49%	6	0,99%	0	0,00%	15	2,48%
<b>Otras radiografías</b>	9	1,49%	3	0,50%	0	0,00%	12	1,98%
<b>Serie ósea radiológica</b>	6	0,99%	0	0,00%	0	0,00%	6	0,99%
<b>PCR DNA CMV en prueba de talón</b>	8	1,32%	3	0,50%	0	0,00%	11	1,82%
<b>Biopsia</b>	6	0,99%	7	1,16%	1	0,17%	14	2,31%
<b>Gammagrafía</b>	1	0,17%	1	0,17%	0	0,00%	2	0,33%
<b>Estudio Lipofuscinosis</b>	4	0,66%	1	0,17%	0	0,00%	5	0,83%
<b>Estudio cadena respiratoria en músculo</b>	3	0,50%	1	0,17%	1	0,17%	5	0,83%
<b>Dry Spot FABRY</b>	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%
<b>Estudio cadena respiratoria en piel</b>	3	0,50%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,50%
<b>Actividad Piruvato carboxilasa en piel</b>	3	0,50%	0	0,00%	0	0,00%	3	0,50%
<b>Actividad Piruvato deshidrogenasa en piel</b>	1	0,17%	0	0,00%	0	0,00%	1	0,17%

(EMG: electromiograma, ENG: electroneurograma, PEAT: potenciales evocados auditivos, PEV: potenciales evocados visuales, PCR: reacción en cadena de la polimerasa, CMV: citomegalovirus)



## 8. RESPUESTA AL TRATAMIENTO

En las siguientes tablas y gráficos se analizan los datos que hemos recogido respecto al control clínico de los pacientes en el momento del estudio, el tratamiento y la respuesta a éste (sin referirnos al tipo de antiepilépticos usados).

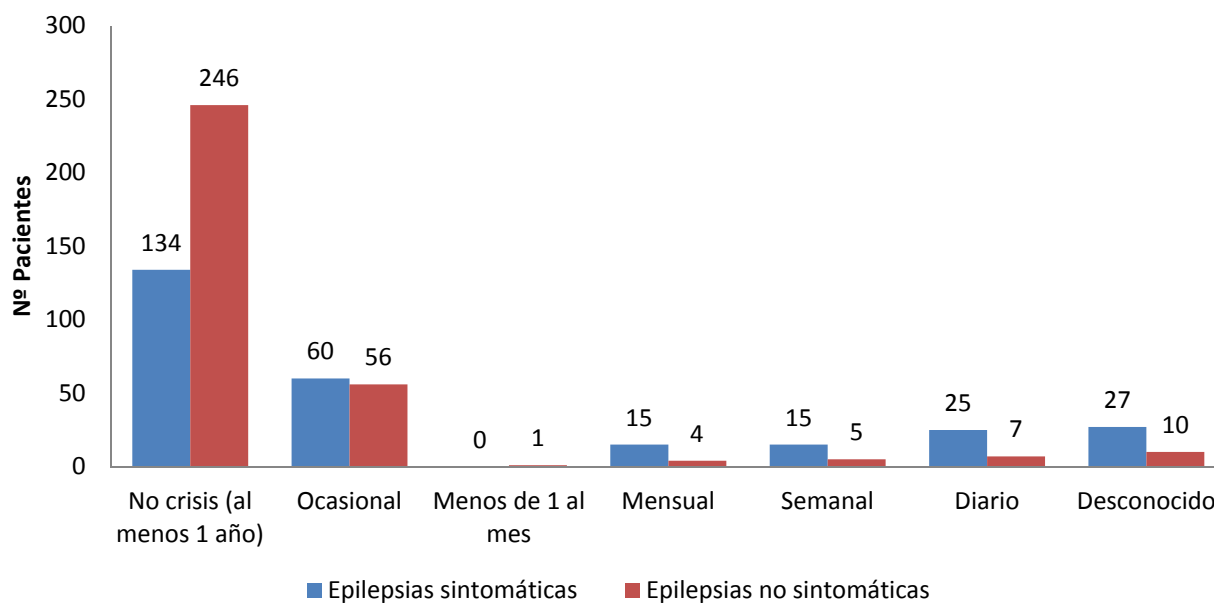
Con los resultados de la Tabla XXXIII y el Gráfico 17, vemos que en nuestra serie, en el momento del estudio, 380 pacientes (62,81%) estaban libres de crisis (al menos 1 año), mientras que persisten crisis en 188 pacientes (31,07%) con crisis ocasionales el 19,17%, con crisis diarias el 5,29%, con crisis semanales 3,31%, con crisis mensuales 3,14%, menos de una crisis al mes 0,17% y se desconoce la frecuencia actual de las crisis en 37 pacientes (6,12%). Comparando las epilepsias sintomáticas y las no sintomáticas, encontramos diferencias estadísticamente significativas; por ejemplo las epilepsias sintomáticas en el 9,06% persisten crisis diarias y están libres de crisis el 48,55% frente al 2,13% y el 74,78%, respectivamente, en las epilepsias no sintomáticas.

**Tabla XXXII.** Frecuencia actual de las crisis convulsivas y comparativa entre las epilepsias sintomáticas y las epilepsias no sintomáticas (Test  $\chi^2$ ).

	CASOS TOTALES (n=605)		EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS (n=276)		EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=329)		p
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
DIARIO	32	5,29%	25	9,06%	7	2,13%	0,001*
SEMANAL	20	3,31%	15	5,43%	5	1,52%	
MENSUAL	19	3,14%	15	5,43%	4	1,21%	
MENOS DE 1 AL MES	1	0,17%	0	0,00%	1	0,30%	
OCASIONAL	116	19,17%	66	21,74%	56	17,02%	
> 1 AÑO SIN CRISIS	76	12,56%	26	9,42%	50	15,20%	
>2 AÑOS SIN CRISIS	82	13,55%	27	9,78%	55	16,72%	
>3 AÑOS SIN CRISIS	67	11,07%	16	5,80%	51	15,50%	
>4 AÑOS SIN CRISIS	40	6,61%	15	5,43%	25	7,60%	
>5 AÑOS SIN CRISIS	91	15,04%	38	13,77%	53	16,11%	
>10 AÑOS SIN CRISIS	24	3,97%	12	4,35%	12	3,65%	
DESCONOCIDO	37	6,12%	27	9,78%	10	3,04%	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 17.** Distribución de la frecuencia actual de las crisis convulsivas de los pacientes comparando las epilepsias sintomáticas y las no sintomáticas (n=605).



En la Tabla XXXIII, se muestran los datos relativos a la edad de la última crisis convulsiva, habiendo observado igualmente diferencias estadísticamente significativas entre las epilepsias sintomáticas y las no sintomáticas. Así, persisten crisis en el 37,68% de epilepsias sintomáticas frente al 25,53% de las no sintomáticas. Luego, en las epilepsias no sintomáticas, el grupo de edad de la última crisis más frecuente fue el de 6-10 años (27,35%).

**Tabla XXXIII.** Edad de la última crisis convulsiva y comparativa entre las epilepsias sintomáticas y las epilepsias no sintomáticas (Test  $\chi^2$ ).

	CASOS TOTALES (n=605)		EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS (n=276)		EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=329)		p
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
< 1 mes	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0,034*
1-3 meses	4	0,66%	2	0,72%	2	0,61%	
3-12 meses	29	4,79%	11	3,98%	18	5,47%	
1-3 años	49	8,10%	27	9,78%	22	6,69%	
3-6 años	58	9,59%	18	6,52%	31	9,42%	
6-10 años	127	20,99%	40	14,49%	90	27,35%	
10-14 años	60	9,92%	23	8,33%	29	8,81%	
> 14 años	53	8,76%	21	7,61%	43	13,07%	
Desconocido	37	6,12%	30	10,87%	10	3,04%	
Persisten	188	31,07%	104	37,68%	84	25,53%	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

Por otro lado, del total de pacientes epilépticos, actualmente siguen con tratamiento antiepiléptico 335 pacientes (55,37%), persistiendo crisis convulsivas en 188 casos (31,07%) (Tabla XXXIV). Además, existen 43 niños en la muestra total (7,11%) en los que no se ha administrado tratamiento con fármacos antiepilépticos por la benignidad de la epilepsia y/o con poca frecuencia de crisis convulsivas, como es el caso de la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales (19 casos), epilepsias criptogénicas focales (6 casos), epilepsia criptogénica generalizada (5 casos), otras epilepsias generalizadas idiopáticas (4 casos), crisis febriles plus (3 casos), epilepsia mioclónica juvenil (1 caso), y 5 casos de epilepsias sintomáticas (1 caso de síndrome de Aarskog, 1 accidente cerebrovascular/lesión focal prenatal, 1 caso de trastorno del metabolismo intermediario, 1 caso de encefalopatía hipóxico-isquémica y 1 caso de una encefalopatía prenatal sin etiología identificada).

Siguiendo las últimas definiciones de la ILAE del 2010<sup>[125-127]</sup>, hemos considerado que presentan epilepsia refractaria o han presentado en algún momento de su evolución epilepsia refractaria actualmente controlada, un total de 153 pacientes (25,29%), y dentro de las epilepsias sintomáticas 104 (37,68%).

Tenemos también, que 14 casos han sido catalogados como candidatos a cirugía de la epilepsia por su refractariedad, y finalmente se han intervenido 5 pacientes (sin incluir los casos de tumores intracraneales malignos): 3 casos de displasias corticales frontales (2 casos no han vuelto a tener crisis convulsivas tras la intervención y 1 caso ha comenzado con crisis después de 2 años), 1 caso de esclerosis mesial temporal (sin crisis tras la intervención) 1 caso de tumor de bajo grado (que en un principio fue catalogado de esclerosis mesial temporal pero en la anatomía patológica se catalogó de tumor de bajo grado, no crisis tras la intervención) y 1 paciente con Sturge Weber está pendiente de intervenir próximamente.

**Tabla XXXIV.** Respuesta al tratamiento en el conjunto de pacientes.

	CASOS TOTALES (n=605)	
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
<b>No FAEs nunca</b>	<b>43</b>	<b>7,11%</b>
<b>Remisión de crisis convulsivas</b>	<b>380</b>	<b>62,81%</b>
Actualmente con tratamiento	147	24,30%
Actualmente sin tratamiento	233	38,51%
<b>Persistencia de crisis convulsivas</b>	<b>188</b>	<b>31,07%</b>
<b>Epilepsia refractaria</b>	<b>153</b>	<b>25,29%</b>
<b>Desconocido</b>	<b>37</b>	<b>6,12%</b>

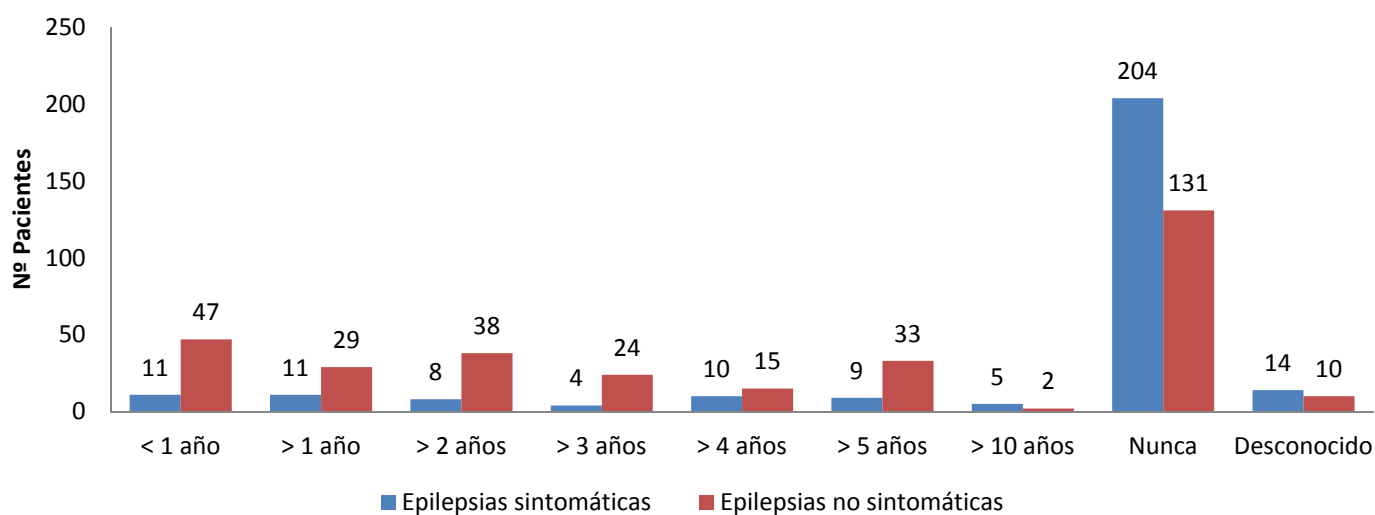
Valorando el tiempo que llevan los pacientes epilépticos sin tratamiento comparando las epilepsias sintomáticas y las no sintomáticas, encontramos diferencias estadísticamente significativas (Tabla XXXV y Gráfico 18). Así, el 73,91% de las epilepsias sintomáticas siguen con tratamiento antiepiléptico frente al 39,82% de las epilepsias no sintomáticas.

**Tabla XXXV.** Tiempo que los pacientes llevan sin tratamiento antiepiléptico y comparativa entre las epilepsias sintomáticas y las no sintomáticas (Test  $\chi^2$ ).

	CASOS TOTAL (n=605)		EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS (n=276)		EPILEPSIAS NO SINTOMÁTICAS (n=329)		P
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)	
< 1 año	58	9,59%	11	3,98%	47	14,28%	0,001*
> 1 año	40	6,61%	11	3,98%	29	8,81%	
> 2 años	46	7,60%	8	2,90%	38	11,55%	
> 3 años	28	4,63%	4	1,45%	24	7,29%	
> 4 años	25	4,13%	10	3,62%	15	4,56%	
> 5 años	42	6,94%	9	3,26%	33	10,03%	
> 10 años	7	1,16%	5	1,81%	2	0,61%	
Nunca	335	55,37%	204	73,91%	131	39,82%	
Desconocido	24	3,97%	14	5,07%	10	3,04%	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 18.** Distribución del tiempo que llevan los pacientes sin tratamiento antiepiléptico (n=605).



Los factores asociados a epilepsia refractaria que hemos estudiado se exponen en las Tablas XXXVI y XXXVII.

Encontramos en nuestra serie que el sexo no es un factor determinante para la refractariedad de la epilepsia ( $p=0,309$ ). Los antecedentes de presentar convulsiones en periodo neonatal y de estatus convulsivos sí parecen ser un factor determinante en nuestra muestra para la refractariedad, estando presente en el 15,03% y 9,15% de los casos de epilepsias refractarias, respectivamente, frente al 6,19% y 4,65% en los casos de epilepsia no refractarias, siendo estadísticamente significativo ( $p = 0,001$  y  $p = 0,039$ ). La presencia de convulsiones febriles, aunque son más frecuentes en las epilepsias refractarias que en las no refractarias, el 18,30% frente al 15,26%, no es un dato estadísticamente significativo ( $p = 0,376$ ). En cuanto a los antecedentes familiares de epilepsia en los casos de epilepsia refractaria sólo lo hallamos en el 11,11 %, frente al 15,26% en las epilepsias no refractarias.

En los datos de los antecedentes perinatales (edad gestacional, peso al nacimiento, Apgar al minuto 1 y Apgar al minuto 5) no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las epilepsias refractarias y las no refractarias.

La edad de inicio de la epilepsia parece ser también un factor muy relacionado con la refractariedad, así las epilepsias refractarias se inician a una edad más temprana (edad media de 2,83 años) que la epilepsias consideradas no refractarias (edad media de 5,47 años). Además, por grupos de edad, vemos que los pacientes que iniciaron su epilepsia antes del año de vida son más refractarios que los que la iniciaron a una edad superior, siendo que el 46,83% de los menores de una año se han considerado refractarios, frente al 31,68% de los de 1-3 años, el 15,38% de 3-6 años, el 14,79% de 6-10 años , el 11,94% de 10-14 años y el 0% en los mayores de 14 años, existiendo diferencias estadísticamente significativas (Gráfico 19).

En cuanto a la etiología de las epilepsias (Gráfico 20), también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ), siendo que las sintomáticas son más frecuentemente refractarias que las idiopáticas y que las criptogénicas (el 37,68% frente al 14,10% y el 15,60%, respectivamente). O, visto de otra forma, dentro de las epilepsias refractarias, el 67,97% son epilepsias sintomáticas.

Según el tipo de crisis convulsivas, encontramos que es más frecuente la epilepsia refractaria en casos con crisis focales, espasmos o crisis indeterminadas que en las crisis generalizadas, aunque no es estadísticamente significativo (Gráfico 21).

Fijándonos en la frecuencia máxima de crisis, también hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, siendo que es más frecuente que sea una epilepsia refractaria si ha tenido crisis diarias que si ha tenido crisis ocasionales. Así, el 40,91% de los pacientes con crisis diarias son epilepsias refractarias, el 45,83% si son crisis semanales, el 38,46% si son crisis mensuales y sólo el 5,47% si son crisis ocasionales (Gráfico 22).

El diagnóstico funcional neurológico de los pacientes sí que parece ser un factor determinante en la refractariedad de la epilepsia en nuestra muestra, siendo estadísticamente significativo ( $p= 0,001$ ). Aquellos con diagnóstico funcional normal, sólo presentaron refractariedad el 24,18% frente al 62,39% de las no refractarias; con déficit intelectual/RPMg, el 73,20% son refractarias frente al 32,08% que no lo son; con afectación motora el 44,44% frente al 20,58% y en aquellos con trastorno del espectro autista el 20,92% frente al 6,19% (Gráfico 23).

**Tabla XXXVI.** Factores asociados a refractariedad de la epilepsia en nuestros pacientes (Test  $\chi^2$ ).

	REFRACTARIA (n=153)	NO REFRACTARIA (n=452)	TOTAL (n=605)	P
<b>SEXO</b>				
Hombre	76 (49,67 %)	246 (54,42%)	322	0,309
Mujer	77 (50,33 %)	206 (45,57%)	283	
<b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>	17(11,11 %)	69 (15,26%)	86	0,203
<b>CONVULSIONES NEONATALES</b>	23 (15,03 %)	28 (6,19%)	51	0,001*
<b>CONVULSIONES FEBRILES</b>	28 (18,30 %)	69 (15,26%)	97	0,376
<b>STATUS CONVULSIVO</b>	14 (9,15 %)	21 (4,65%)	35	0,039*
<b>GRUPO EDAD INICIO CRISIS</b>				
< 1 año	74 (48,37%)	84 (18,58%)	158	0,001*
1-3 años	32 (20,92%)	69 (15,26%)	101	
3-6 años	18 (11,76%)	99 (21,90%)	117	
6-10 años	21 (13,72%)	121 (26,77%)	142	
10-14 años	8 (5,23%)	59 (13,05%)	67	
< 14 años	0 (0%)	12 (2,65%)	12	
Desconocido	0 (0%)	8 (1,77%)	8	
<b>ETIOLOGIA EPILEPSIA</b>				
Idiopática	22 (14,38%)	134 (29,65%)	156	0,001*
Criptogénica	27 (17,65%)	146 (32,30%)	173	
Sintomática	104 (67,97%)	172 (38,05%)	276	
<b>TIPOS DE CRISIS</b>				
Generalizadas	44 (28,76%)	163 (36,06%)	196	0,089
Focales	87 (56,86%)	250 (55,31%)	337	
Espasmos	17 (11,11%)	26 (5,75%)	43	
Indeterminadas	5 (3,27%)	13 (2,88%)	18	
<b>FRECUENCIA MÁXIMA DE CRISIS</b>				
Diarias	108 (70,59%)	156 (34,51%)	264	0,001*
Semanales	22 (14,38%)	26 (5,75%)	48	
Mensuales	10 (6,54%)	16 (3,54%)	26	
< 1 crisis/mes	0 (0%)	3 (0,66%)	3	
Ocasionales	11 (7,19%)	190 (42,06%)	201	
Dos crisis	0 (0%)	47 (10,40%)	47	
Desconocido	2 (1,31%)	14 (3,10%)	16	
<b>DIAGNÓSTICO FUNCIONAL</b>				
Normalidad	37 (24,18 %)	282 (62,39%)	319	0,001*
Trastorno cognitivo	112 (73,20 %)	145 (32,08%)	257	
Afectación motora	68 (44,44 %)	93 (20,58%)	161	
Trastorno espectro autista	32 (20,92 %)	28 (6,19%)	60	

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

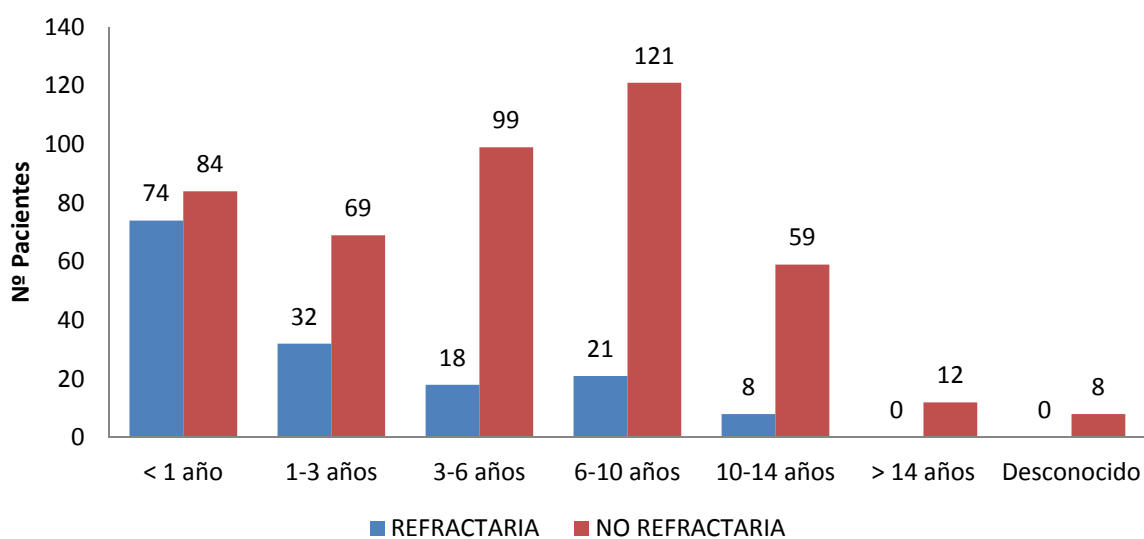


**Tabla XXXVII.** Variables cuantitativas (media y desviación estándar) asociadas a refractariedad de la epilepsia (t-Student).

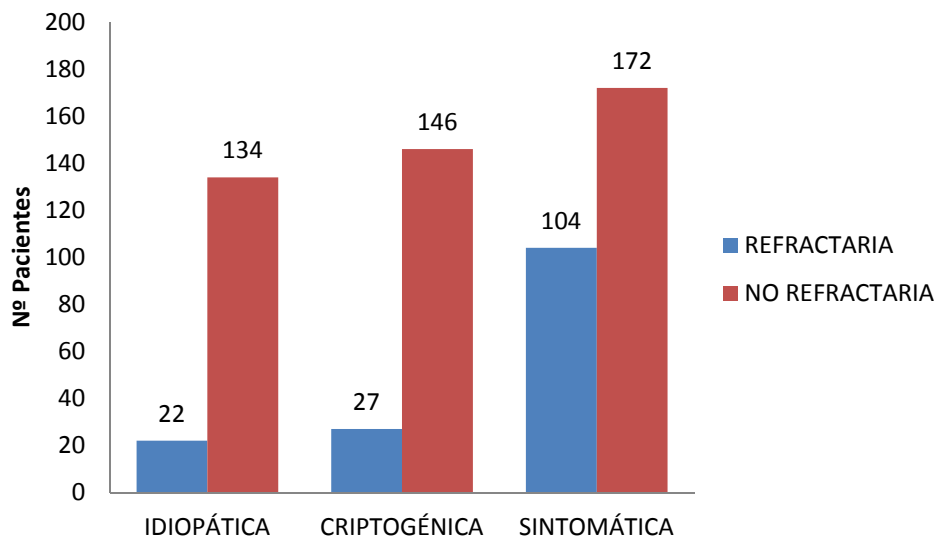
	REFRACTARIA (n=153)	NO REFRACTARIA (n=452)	MUESTRA TOTAL (n=605)	IC	
				Límite superior	Límite inferior
EDAD INICIO EPILEPSIA (años)	2,83 (DS 3,30)	5,47 (DS 4,06)	4,78 (DS 4,13)	1,99	3,29*
EDAD GESTACIONAL (semanas)	38,37 (DS 2,46)	38,43 (DS 2,52)	38,41 (DS 2,50)	-0,41	0,53
PESO AL NACIMIENTO (gramos)	2970 (DS 593)	3039 (DS 672)	3022 (DS 653)	-48,06	187,18
APGAR MINUTO 1	7,78 (DS 2,29)	8,09 (DS 2,03)	8,00 (DS 2,11)	-0,17	0,78
APGAR MINUTO 5	9,17 (DS 1,68)	9,44 (DS 1,29)	9,36 (DS 1,42)	-0,07	0,60

(\* Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ ; IC: Intervalo de confianza de las diferencias de las medias al 95%)

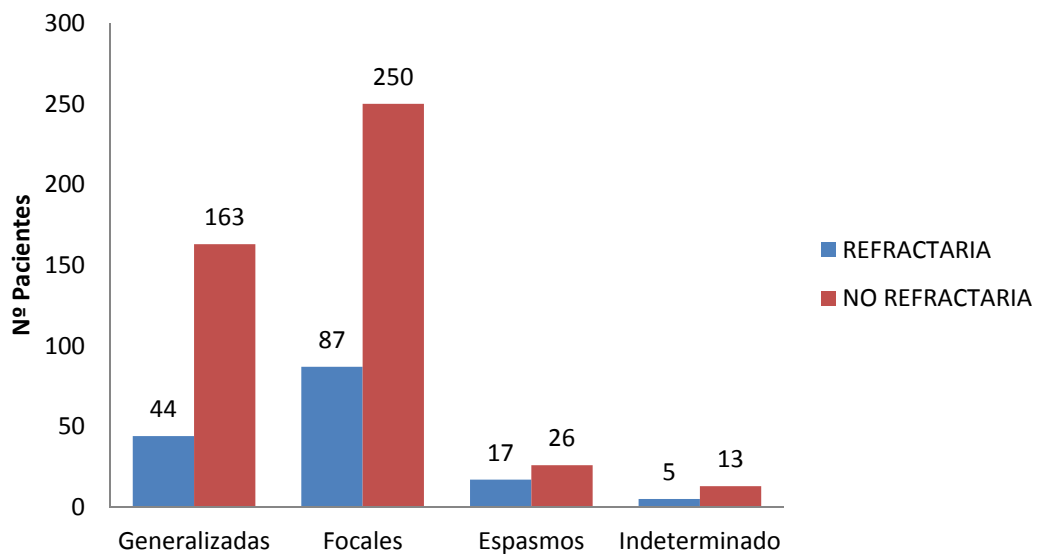
**Gráfico 19.** Refractariedad según grupos de edad de inicio de las crisis en el total de la muestra (n=605).



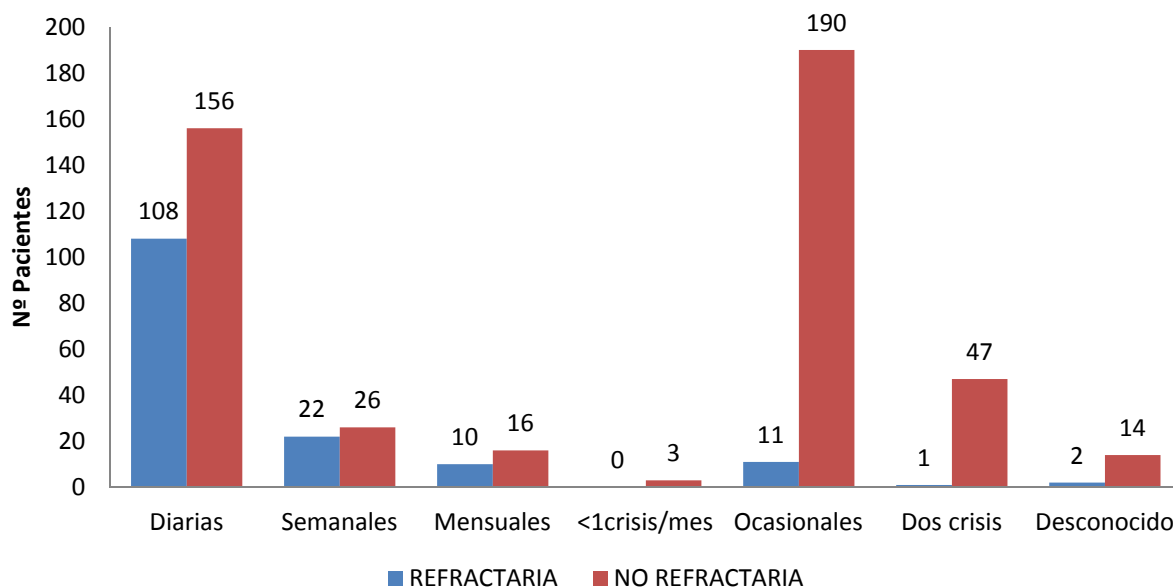
**Gráfico 20.** Refractariedad según etiología de la epilepsia en el total de la muestra (n=605).



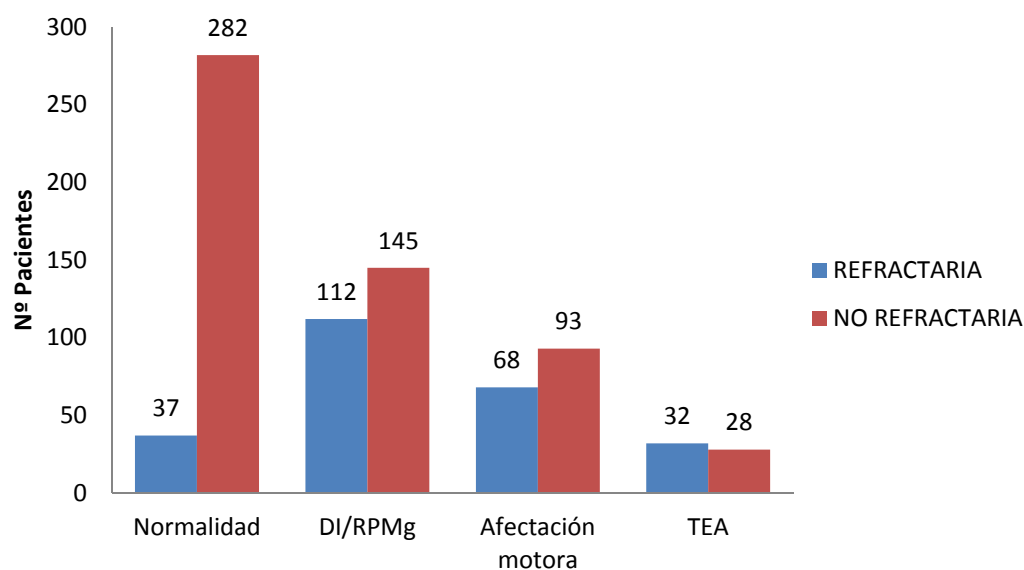
**Gráfico 21.** Refractariedad según tipo de crisis convulsivas en el total de la muestra (n=605).



**Gráfico 22.** Refractoriedad según frecuencia máxima de las crisis convulsivas (n=605).



**Gráfico 23.** Refractoriedad según diagnóstico funcional neurológico en el total de muestra (n=605).



Además, también hemos observado que existen diferencias en cuanto a la refractoriedad según el síndrome epiléptico. Como vemos en la siguiente tabla (Tabla XXXVIII), dentro de los síndromes idiopáticos (que el 14,10% son refractarios) los generalizados en nuestra muestra son más farmacorresistentes que los idiopáticos focales (19,39% frente al 5,17%) y, dentro de los generalizados, hay algunos síndromes

más refractarios que otros como son la epilepsia refleja (100%) y el síndrome de Dravet (87,50%). Del mismo modo ocurre en los síndromes criptogénicos (refractarios el 15,67%), en el síndrome de West criptogénico y el síndrome de Doose no tenemos ningún caso refractario, mientras que en el síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico son farmacorresistentes el 100%, en el síndrome de Ohtahara criptogénico el 75%, los síndromes focales criptogénicos el 15,66% y los generalizados criptogénicos el 11,54%.

**Tabla XXXVIII.** Casos refractarios y porcentaje de refractariedad de cada síndrome epiléptico idiopático y criptogénico de nuestra muestra.

	CASOS EPILÉPTICOS		CASOS REFRACTARIOS	
	n		n	%
<b>SÍNDROMES IDIOPÁTICOS</b>	<b>156</b>		<b>22</b>	<b>14,10%</b>
<b>Generalizados</b>	<b>98</b>		<b>19</b>	<b>19,39%</b>
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13		0	0,00%
Epilepsia de ausencias	28		4	14,29%
Epilepsia refleja	2		2	100,00%
Epilepsia mioclónica juvenil	8		0	0,00%
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	2		0	0,00%
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	7		0	0,00%
Epilepsia mioclónica grave de la infancia (S. Dravet)	8		7	87,50%
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	30		6	20,00%
<b>Focales</b>	<b>58</b>		<b>3</b>	<b>5,17%</b>
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales	45		1	2,22%
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	5		1	20,00%
Epilepsia parcial benigna de la lactancia	8		1	12,50%
<b>SÍNDROMES CRIPTOGÉNICOS</b>	<b>173</b>		<b>27</b>	<b>15,61%</b>
Síndrome de West criptogénico	5		0	0,00%
Síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico	2		2	100,00%
Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas (S. Doose)	1		0	0,00%
Síndrome de Ohtahara criptogénico	4		3	75,00%
Epilepsias focales criptogénicas	83		13	15,66%
Epilepsias generalizadas criptogénicas	78		9	11,54%

Igualmente observamos estas diferencias en los casos de epilepsias sintomáticas (Tabla XXXIX), que tienen una refractariedad en conjunto del 37,68%. Tenemos ciertos síndromes que tienen una farmacorresistencia muy elevada como son los trastornos de la migración, encefalopatías prenatales sin etiología ni lesiones identificadas, el síndrome alcohólico fetal, lactante zarandeado, meningitis, encefalitis herpética, enfermedad lisosomal y esclerosis tuberosas, y del 100% las lisencefalías genéticas, el síndrome de Rett y la enfermedad mitocondrial.

**Tabla XXXIX.** Casos refractarios y porcentaje de refractariedad de cada tipo de epilepsia sintomática de nuestra muestra.

	CASOS EPILÉPTICOS		CASOS REFRACTARIOS	
	n		n	%
<b>EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS</b>	<b>276</b>		<b>104</b>	<b>37,68%</b>
<b>Encefalopatías prenatales</b>	<b>147</b>		<b>59</b>	<b>40,14%</b>
<b>Sin etiología identificada</b>	<b>115</b>		<b>51</b>	<b>44,35%</b>
Trastornos de la migración	12		8	66,67%
Accidente cerebrovascular/lesión focal	26		6	23,08%
Agenesia del cuerpo calloso	2		0	0,00%
Otras malformaciones	21		9	42,86%
Sin lesiones asociadas	54		28	51,85%
<b>Genéticas</b>	<b>20</b>		<b>6</b>	<b>30,00%</b>
Síndrome de Down	3		0	0,00%
Síndrome de Angelman	2		0	0,00%
Lisencefalia genética	2		2	100,00%
Otras cromosomopatías	13		4	30,77%
<b>Disruptivas</b>	<b>13</b>		<b>2</b>	<b>15,38%</b>
Infecciones congénitas	8		0	0,00%
Citomegalovirus	6		0	0,00%
Toxoplasmosis	2		0	0,00%
Encefalopatía disruptiva gemelar	3		1	33,33%
Síndrome alcohólico fetal	2		1	50,00%
<b>Encefalopatías perinatales</b>	<b>56</b>		<b>20</b>	<b>35,71%</b>
Prematuridad	17		3	17,65%
Encefalopatía hipóxico-isquémica	39		17	43,59%
<b>Encefalopatía postnatales</b>	<b>19</b>		<b>5</b>	<b>26,32%</b>
<b>Accidentes</b>	<b>6</b>		<b>1</b>	<b>16,67%</b>
Traumatismos craneoencefálicos	2		0	0,00%
Inhalación humo	1		0	0,00%

Lactante zarandeado	2	1	50,00%
Otros accidentes	1	0	0,00%
<b>Accidentes vasculares postnatales</b>	<b>4</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
<b>Infecciones intracraneales</b>	<b>9</b>	<b>4</b>	<b>44,44%</b>
Meningitis neonatal	4	1	25,00%
Meningitis niño	2	2	100,00%
Encefalitis herpética	2	1	50,00%
Absceso cerebral	1	0	0,00%
<b>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</b>	<b>12</b>	<b>6</b>	<b>50,00%</b>
Síndrome de Rett	3	3	100,00%
Enfermedades mitocondriales	1	1	100,00%
Enfermedad lisosomial	2	1	50,00%
Trastorno CDG	1	0	0,00%
Trastorno del metabolismo intermediario	2	0	0,00%
Otras enfermedades metabólicas	3	1	33,33%
<b>Esclerosis mesial temporal</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>25,00%</b>
<b>Síndromes neurocutáneos</b>	<b>16</b>	<b>8</b>	<b>50,00%</b>
Esclerosis tuberosa	8	5	62,50%
Neurofibromatosis	2	0	0,00%
Sturge Weber	3	1	33,33%
Otro síndrome neurocutáneo	3	2	66,67%
<b>Malformaciones vasculares</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
<b>Cavernomas</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
<b>Tumores intracraneales</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>26,67%</b>
Tumor Precirugía	9	3	33,33%
Tumor Postcirugía	3	0	0,00%
Tumor de bajo grado	2	1	50,00%
Diseminación leptomeníngea	1	0	0,00%
<b>Otros</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0,00%</b>
Lupus eritematoso sistémico	1	0	0,00%

## 9. REPERCUSIÓN FUNCIONAL

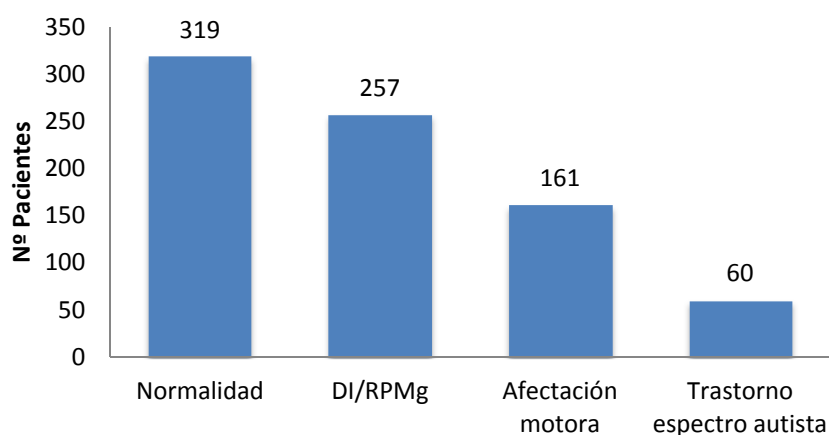
A continuación, se expone los datos relativos al diagnóstico funcional neurológico de los pacientes epilépticos.

Como vemos en la Tabla XL y Grafico 24, poco más de la mitad de los pacientes epilépticos, el 52,73%, presentan normalidad neurológica, el resto presenta alguna afectación neurológica además de su epilepsia: el 42,48% tienen déficit intelectual/retraso psicomotor global (DI/RPMg, en diversos grados), el 26,61% presentan afectación motora asociada (desde monoparesias hasta tetraparesias en diversos grados), y el 9,92% presenta algún tipo de trastorno del espectro autista (TEA). Estas alteraciones, en algunos casos se presentan aisladas y en otros con diversas asociaciones, así, encontramos 23 pacientes epilépticos (3,80%) presentan además de su epilepsia DI/RPMg junto con afectación motora y TEA.

**Tabla XL.** Diagnóstico funcional de los pacientes epilépticos.

	CASOS TOTAL (n=605)	
	ABSOLUTO (n)	RELATIVO (%)
<b>Normalidad</b>	319	52,73%
<b>DI/RPMg</b>	257	42,48%
<b>Afectación motora</b>	161	26,61%
<b>Trastorno espectro autista</b>	60	9,92%

**Gráfico 24.** Diagnóstico funcional de todos los pacientes epilépticos (n=605).



Según la etiología de la epilepsia (Tabla XLI y Gráfico 25), observamos que en los casos de epilepsias con normalidad neurológica, encontramos un mayor número de pacientes con epilepsias idiopáticas y criptogénicas (41,38% y 43,26%, respectivamente) que con sintomáticas (15,36%), y por el contrario, el trastorno cognitivo (DI/RPMg), la afectación motora y el trastorno espectro autista se dan predominantemente en casos con epilepsia sintomática (78,59%, 95,03% y 80%, respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,001$ ).

Así mismo (Gráfico 26), el 73,18% de las epilepsias sintomáticas presentan algún trastorno cognitivo, el 55,43% afectación motora y el 17,39% algún trastorno del espectro autista, mientras que sólo presentan normalidad neurológica el 17,75%. Frente a ello, en las epilepsias idiopáticas, el 86,3% de los pacientes no presentan otra alteración neurológica, el 14,1% tiene algún trastorno cognitivo, el 2,5% afectación motora y el 5,1% algún trastorno del espectro autista; y en la criptogénicas, el 79,77% presentan normalidad neurológica, el 19,07% algún trastorno cognitivo, el 2,31% afectación motora y el 4,05% algún trastorno del espectro autista.

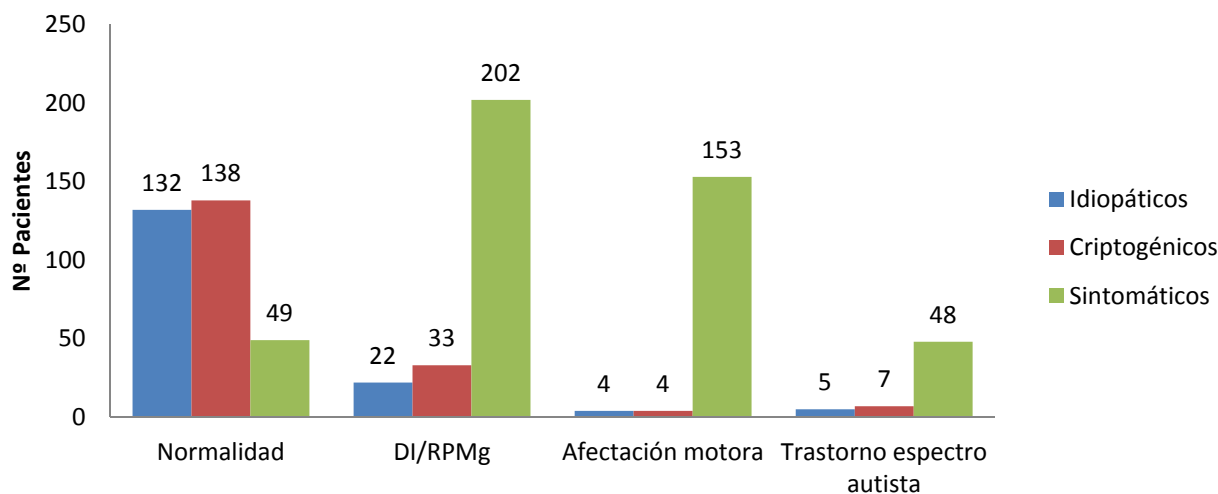
**Tabla XLI.** Diagnóstico funcional según etiología de epilepsia del total de pacientes (Test  $\chi^2$ ).

	IDIOPÁTICAS (n=156)	CRIPTOGÉNICAS (n=173)	SINTOMÁTICAS (n=276)	TOTAL	p
<b>Normalidad</b>	132 (41,38%)	138 (43,26%)	49 (15,36%)	319	0,001*
<b>DI/RPMg</b>	22 (8,56%)	33 (12,84%)	202 (78,59%)	257	
<b>Afectación motora</b>	4 (2,48%)	4 (2,48%)	153 (95,03%)	161	
<b>Trastorno espectro autista</b>	5 (8,33%)	7 (11,66%)	48 (80%)	60	

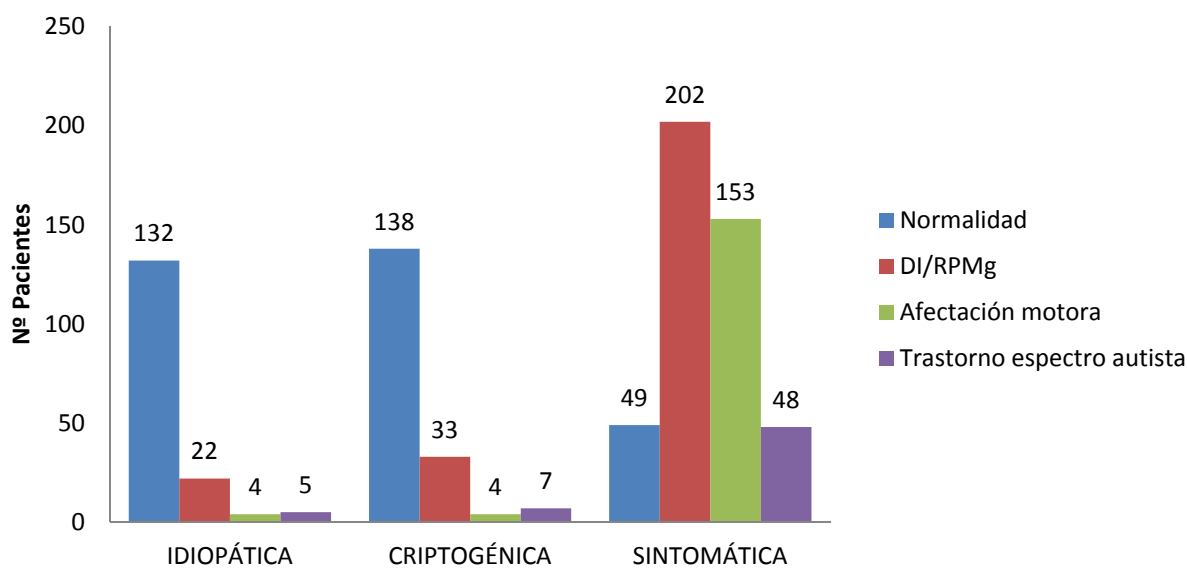
(\*Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )



**Gráfico 25.** Etiología de la epilepsia según diagnóstico funcional neurológico (n=605).



**Gráfico 26.** Diagnóstico funcional neurológico según etiología de la epilepsia (n=605).



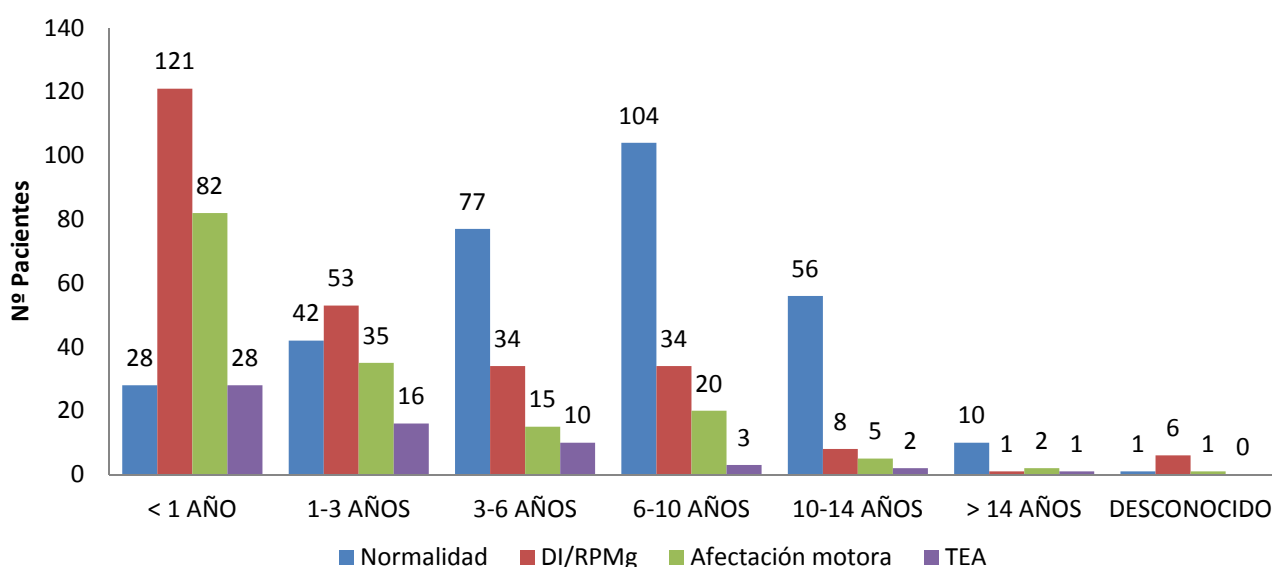
Fijándonos en la edad de inicio de la epilepsia (Tabla XLII y Gráfico 27), destaca que en los niños que iniciaron la epilepsia antes del año de vida, sólo el 17,72% presentan un diagnóstico funcional neurológico de normalidad, frente al 41,58% en los de 1-3 años, el 66,38% de 3-6 años, el 72,22% de 6-10 años, el 84,85% en niños de 10-14% y el 83,33% en mayores de 14 años. Igualmente, a menor edad de inicio mayor porcentaje de presentar DI/RPMg y/o afectación motora y/o TEA, habiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ).

**Tabla XLII.** Diagnóstico funcional según edad de inicio de la epilepsia del total de la muestra (Test  $\chi^2$ ).

	NORMALIDAD	DI/RPMg	MOTOR	TEA	TOTAL	p
< 1 AÑO	28 (17,72%)	121 (76,58%)	82 (51,90%)	28 (17,72%)	158	0,001*
1-3 AÑOS	42 (41,58%)	53 (52,48%)	35 (34,65%)	16 (15,84%)	101	
3-6 AÑOS	77 (66,38%)	34 (29,31%)	15 (12,93%)	10 (8,62%)	116	
6-10 AÑOS	104 (72,22%)	34 (23,61%)	20 (13,89%)	3 (2,08%)	144	
10-14 AÑOS	56 (84,85%)	8 (12,12%)	5 (7,58%)	2 (3,03%)	66	
> 14 AÑOS	10 (83,33%)	1 (8,33%)	2 (16,67%)	1 (8,33%)	12	
DESCONOCIDO	1 (12,50%)	6 (75,00%)	1 (12,50%)	0 (0,00%)	8	

(\*Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 27.** Diagnóstico funcional neurológico según edad de inicio de la epilepsia (n=605).



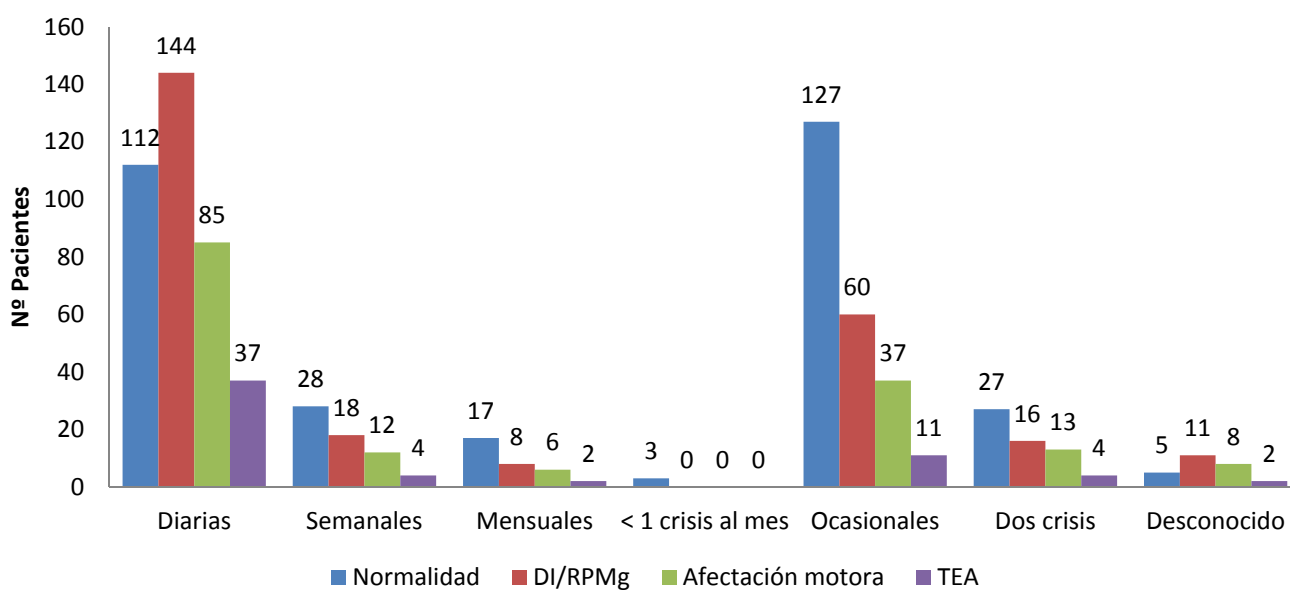
Observamos, que al comparar el diagnóstico funcional neurológico con la frecuencia máxima de las crisis convulsivas (Tabla XLIII y Gráfico 28), a mayor frecuencia de crisis, menos porcentaje de pacientes con diagnóstico neurológico normal y mayor porcentaje de DI/RPMg, afectación motora y TEA (existiendo diferencias estadísticamente significativas en las variables de normalidad neurológica, DI/RPMg y afectación motora, pero no en la variable de trastorno del espectro autista).

**Tabla XLIII.** Diagnóstico funcional neurológico según frecuencia máxima de las crisis del conjunto de la muestra (Test  $\chi^2$ ).

	NORMALIDAD	DI/RPMg	MOTOR	TEA	Total
<b>Diarias</b>	112 (42,42%)	144 (54,55%)	85 (32,20%)	37 (14,02%)	264
<b>Semanales</b>	28 (58,33%)	18 (37,50%)	12(25%)	4 (8,33%)	48
<b>Mensuales</b>	17 (65,38%)	8 (30,77%)	6 (23,07%)	2 (7,69%)	26
<b>&lt; 1 crisis al mes</b>	3 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3
<b>Ocasionales</b>	127 (63,18%)	60 (29,85%)	37 (18,41%)	11 (5,47%)	201
<b>Dos crisis</b>	27 (57,45%)	16 (34,04%)	13 (27,66%)	4 (8,51%)	47
<b>Desconocido</b>	5 (31,25%)	11 (68,75%)	8 (50%)	2 (12,50%)	16
<b>Total</b>	319	257	161	60	
<b>p</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,001*</b>	<b>0,131</b>	

(\*Existen diferencias estadísticamente significativas,  $p < 0,05$ )

**Gráfico 28.** Diagnóstico funcional neurológico según frecuencia máxima de las crisis (n=605).



Luego, de los 40 pacientes que presentaron síndrome de West, los 5 que fueron de etiología criptogénica no han vuelto a presentar otro tipo de epilepsia, pero de los 35 síndromes de West sintomáticos 10 casos (28,57%) han presentado otro tipo de epilepsia (1 caso que previamente había presentado un síndrome de Ohtahara sintomático, 1 caso de síndrome de Lennox-Gastaut sintomático, 1 caso de epilepsia generalizada sintomática y 7 casos de epilepsias parciales sintomáticas). Estos 10 casos siguen actualmente con tratamiento con FAE y sólo 3 de ellos están libres de crisis.

Por último, hemos encontrado 4 pacientes que han presentado 2 epilepsias distintas en el tiempo de evolución: 1 paciente que presentó primeramente epilepsia de ausencias a los 7 años que se controló y que luego a los 14 años empezó con epilepsia mioclónica juvenil; 2 pacientes que comenzaron con otra epilepsia generalizada idiopática (a los 5 y 9 años) y que posteriormente comenzaron con epilepsia mioclónica juvenil (a los 11 y 17 años); 1 paciente que presentó en periodo de lactante epilepsia mioclónica benigna del lactante y que a los 11 años comenzó con una epilepsia generalizada criptogénica.

## 10. COMPARATIVA CON ESTUDIOS PUBLICADOS

---

En la Tabla XLII, se exponen los datos de la frecuencia relativa de los síndromes epilépticos en la edad pediátrica (usando la clasificación de la ILAE de 1989), de distintos estudios epidemiológicos publicados de los últimos años, en comparación con nuestro estudio. Hemos observado porcentajes muy similares en los síndromes que están mejor definidos, como la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales, epilepsia de ausencias, epilepsia mioclónica juvenil o la epilepsia mioclónica severa. Sin embargo, en aquellos síndromes que pueden ser criptogénicos o sintomáticos encontramos diferencias.

**Tabla XLII.** Frecuencia relativa de los síndromes epilépticos (según Clasificación de la ILAE de 1989) de diversos estudios de epilepsia infantil en países desarrollados en los últimos años, en comparación con nuestro estudio (datos expresados en porcentajes).

	Ramos et al, 1996 <sup>[18]</sup> (n=155)	Onsurbe et al, 1999 <sup>[13]</sup> (n=136)	Berg et al, 1999 <sup>[29]</sup> (n=613)	Waler et al, 2000 <sup>[26]</sup> (n=198)	Oka et al, 2006 <sup>[120]</sup> (n=2220)	Durá-Travé et al, 2007 <sup>[12]</sup> (n=365)	ESTUDIO ACTUAL (n=605)
<b>CLASIFICACIÓN ILAE 1989</b>							
<b>SÍNDROMES GENERALIZADOS</b>	<b>15</b>	<b>47</b>	<b>29</b>	<b>36,9</b>	<b>22,3</b>	<b>43,6</b>	<b>29,8<sup>(a)</sup></b>
<b>Idiopáticos</b>	<b>11</b>	<b>27</b>	<b>20,6</b>	<b>12,1</b>	<b>7,9</b>	<b>24,7</b>	<b>13,7</b>
Epilepsia mioclónica benigna del lactante			0,2	0	0	0,8	2,2
Epilepsia de ausencias infantil	3,3	9	12,1	6,1	2,4	12,3	4,6 <sup>(b)</sup>
Epilepsia de ausencias juvenil	2		2,4	1	0,3	2,2	
Epilepsia mioclónica juvenil	2	2	2	5,1	0,05	0,8	1,3
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	0,7		0,3	0	0,74	0,5	0,3
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	2,6	16	3,1	0	4,5	6,8	4,9
Epilepsias con crisis provocadas por estímulos externos			0,5	0	0	1,1	4,9
<b>Criptogénicos o sintomáticos</b>	<b>2,6</b>	<b>20</b>	<b>7</b>	<b>13,1</b>	<b>11,4</b>	<b>12,6</b>	<b>1,3<sup>(c)</sup></b>
Síndrome de West	2	4	3,9	0,5	2,9	4,1	0,8
Síndrome de Lennox-Gastaut	0,7	1	0,7	4	0,3	0,5	0,3
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose)		7	1,6	1	0,05	6	0,2
Epilepsia con ausencias mioclónicas			0,3	0,5	0	1,9	0
<b>Sintomáticos</b>			<b>1,5</b>	<b>11,6</b>	<b>3</b>	<b>6,3</b>	<b>-</b>
<b>Etiología inespecífica</b>	<b>1,3</b>	<b>7</b>	<b>0,7</b>	<b>1,5</b>	<b>2,9</b>	<b>3,3</b>	<b>-</b>
Encefalopatía mioclónica precoz							
Síndrome de Ohtahara		1					0,6
<b>Etiología específica:</b>		<b>1</b>	<b>0,8</b>	<b>10,1</b>	<b>0,1</b>	<b>3</b>	<b>-</b>
Numerosas causas metabólicas o degenerativas							-
<b>SÍNDROMES FOCALES</b>	<b>42</b>	<b>48</b>	<b>58,6</b>	<b>53,5</b>	<b>76,7</b>	<b>52,9</b>	<b>23,3<sup>(d)</sup></b>
<b>Idiopáticos</b>	<b>15,23</b>	<b>29</b>	<b>10</b>	<b>16,7</b>	<b>4,3</b>	<b>20,5</b>	<b>8,2</b>
Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales	14		9,6	16,7	4,1	11,5	7,4
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	1,2		0,3	0	0,2	9	0,8
Epilepsia primaria de la lectura							0
<b>Criptogénicos o sintomáticos</b>	<b>27,2</b>	<b>19</b>	<b>47,8</b>	<b>36,8</b>	<b>72,4</b>	<b>32,4</b>	<b>0<sup>l)</sup></b>
Epilepsia parcial continua (Síndrome							0

de Kojewnikow)								
Epilepsia del lóbulo frontal, temporal, parietal u occipital								0
<b>SÍNDROMES INDETERMINADOS (con crisis parciales y crisis generalizadas)</b>	<b>17,2</b>	<b>3</b>	<b>12,4</b>	<b>9,6</b>	<b>1</b>	<b>3,5</b>		-
Crisis neonatales								-
Epilepsia mioclónica severa	1,3	1	0,2		0,4	1,4		1,32
Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño			0,2		0,3	0,3		0
Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)			0		0,1	0,5		0

- (a) Porcentaje referido a las epilepsias generalizadas no sintomáticas, incluidas aquellas epilepsias que no están incluidas en la clasificación de la ILAE de 1989 y que hemos añadido en la muestra: epilepsias criptogénicas generalizadas y epilepsia generalizada con crisis febriles plus
- (b) En nuestra muestra los casos de epilepsia de ausencias juvenil y los de epilepsia de ausencias infantil se han incluido en un mismo síndrome, epilepsia de ausencias
- (c) Incluidos únicamente los casos criptogénicos
- (d) Porcentaje referido a las epilepsias focales no sintomáticas, incluida también la epilepsia parcial benigna del lactante que no está en la clasificación de la ILAE de 1989 y las epilepsias focales criptogénicas.



## 8. DISCUSIÓN





La epilepsia y los trastornos paroxísticos constituyen uno de los temas más importantes de la Neuropediatría. No sólo en cuanto a la frecuencia de la demanda asistencial, como se refleja en nuestra casuística (los trastornos paroxísticos suponen 35,99%, y las epilepsias el 13,17% de los pacientes controlados en nuestra unidad en el periodo a estudio), sino también por la gran variedad de problemas que asocian y la transcendencia de muchos de ellos.

A pesar de los avances en epileptología, resulta difícil realizar estudios epidemiológicos debido a problemas metodológicos y a la falta de uniformidad de criterios porque las diversas clasificaciones de la ILAE tienen dificultades para su aplicación práctica. Existen grandes diferencias entre estadísticas que dependen de las regiones geográficas, los grupos de edad considerados, el método empleado y de la variable interpretación clínica y del EEG<sup>[3, 5, 15-18]</sup>.

Los criterios etiológicos y de localización pueden ser poco concluyentes o difíciles de establecer, por lo que la clasificación de las epilepsias puede ser arbitraria en algunos casos<sup>[3, 5, 65]</sup>.

Pese a la aplicación de los criterios de la ILAE, los datos epidemiológicos publicados en los últimos años, en relación con la epilepsia infantil, son muy discrepantes. Por ejemplo, en relación con la etiología, la proporción de epilepsias idiopáticas oscilaría entre un 25 y 42% de los casos, las criptogénicas entre un 16,8 y 51,7%, y por último, las sintomáticas entre un 18 y un 50%<sup>[3, 5, 14, 26-30]</sup>. Nosotros encontramos datos similares en nuestro estudio, el 25,78% de las epilepsias son idiopáticas, el 28,59% son criptogénicas y el 45,62% son sintomáticas. Insistimos, que los casos dudosos los hemos clasificado como criptogénicos. En relación con la

localización, según diversos autores, la proporción de epilepsias focales oscilaría entre un 48 y un 76,7% de los casos, las generalizadas entre un 12 y 49,5% y las de localización indeterminada, entre 1 y 26%<sup>[13, 14, 27-30, 120, 133, 134]</sup>; en nuestro estudio observamos cifras similares analizando las epilepsias no sintomáticas (329 pacientes), siendo síndromes generalizados el 54,71%, síndromes focales el 42,86% y síndromes indeterminados el 2,43%.

Comparando los datos de nuestro estudio con los de los otros estudios publicados (nacionales e internacionales)<sup>[12, 13, 18, 26, 29, 120]</sup>, vemos similitudes en las frecuencias de algunos síndromes epilépticos como son los síndromes generalizados idiopáticos y los síndromes focales idiopáticos (síndromes bien definidos). Luego, como hemos querido separar las epilepsias sintomáticas creando una nueva clasificación, y no los hemos incluido por tanto en dicha clasificación, vemos grandes diferencias en aquellos síndromes generalizados y parciales que pueden ser de origen criptogénico o de origen sintomático.

Estas diferencias de los datos epidemiológicos publicados sobre la epilepsia infantil advierten de la gran dificultad que entraña un diagnóstico sindrómico en la infancia, ya que la variabilidad clínica y electroencefalográfica que suelen presentar estos pacientes condicionan que, incluso entre observadores cualificados, resulte difícil establecer las características diferenciales de los distintos síndromes epilépticos, sobre todo al comienzo de la enfermedad<sup>[14, 135-137]</sup>. Por ello, sería recomendable que el diagnóstico definitivo y la clasificación sindrómica de los pacientes epilépticos en edad pediátrica se hiciera tras un razonable periodo de seguimiento después de valorar su evolución.

En nuestra serie, como en la mayoría de publicaciones, se aprecia un discreto predominio de varones (un 53,2 % de varones y un 46,8 % de mujeres)<sup>[12, 13, 18]</sup>.

La edad constituye un factor determinante en la distribución de las epilepsias según su etiología y además marca la manera de manifestarse, ya que los cambios estructurales y funcionales del SNC que se producen desde el nacimiento hasta la edad adulta, condicionan su expresividad<sup>[67, 138]</sup>. Así, al igual que en diversas publicaciones<sup>[67]</sup>, encontramos que en los niños menores de 3 años, predominan las

epilepsias sintomáticas (en menores de 1 año representan el 67,09% y en los de 1-3 años el 61,39%), mientras que en edades superiores predominan las epilepsias idiopáticas y criptogénicas sobre las sintomáticas. Además, hemos observado que ciertos síndromes son edad-dependientes, como se describe en numerosos trabajos<sup>[11, 14, 19, 67, 82, 84]</sup>. Por ejemplo, el síndrome de West se manifiesta predominantemente en menores de 1 año (95,3%), el síndrome de Dravet también de predominio de inicio en el primer año de vida (100%), la epilepsia de ausencias en edad preescolar/escolar (de los 3 a los 10 años, el 89,28%), las epilepsias focales idiopáticas como la epilepsia benigna con paroxismos centrotemporales en edad escolar (73,33% entre los 6-10 años), la epilepsia mioclónica juvenil en la preadolescencia/adolescencia (87,5% en mayores de 10 años).

La frecuencia de crisis febriles (CF) en la población general se estima entre el 2,3-6,7%<sup>[3, 50, 139]</sup>, y parece que el riesgo global de desarrollar epilepsia tras una CF es del 3% frente al de la población general que oscila alrededor al 1%<sup>[140]</sup>. Por otra parte, diversos estudios muestran que entre el 10-15% de los pacientes con epilepsia tienen historia previa de CF<sup>[141]</sup>, al igual que nosotros, que lo observamos en el 15,87% (en el grupo de epilepsias idiopáticas suponen el 19,9%, en las epilepsias criptogénicas el 22%, y en las epilepsias sintomáticas el 10,1%, habiendo diferencias estadísticamente significativas en estos grupos). Se ha visto también que las CF tiene un gran componente genético<sup>[141]</sup> y se conoce que estos factores genéticos pueden expresarse de manera distinta dentro de una misma familia, existiendo miembros con sólo crisis febriles, otros con formas diversas de epilepsias idiopáticas generalizadas o focales y otros con alteraciones electroencefalográficas sin expresión clínica<sup>[142, 143]</sup>. Así, nosotros observamos que de los 97 pacientes epilépticos con CF, el 30,9% (30 casos) tienen antecedentes familiares de epilepsia, frente al 11% de presencia de AF en epilépticos sin historia de CF (estadísticamente significativo,  $p=0,001$ ).

El 8,43% de nuestra muestra (51 pacientes) ha presentado convulsiones en periodo neonatal. La mayoría (42 casos, el 82,35%) se ha dado en pacientes con epilepsias sintomáticas, siendo la etiología más frecuente la encefalopatía hipóxico-isquémica (20 pacientes, el 39,22%). Otras etiologías han sido encefalopatías prenatales sin lesiones asociadas (8 casos, el 15,68%), encefalopatía por prematuridad

(4 casos, el 7,84%), ACV (4 casos, el 7,84%), meningitis bacterianas (2 casos, el 3,92%) encefalitis herpética (1 caso, 1,96%), trastorno de la migración (1 caso, el 1,96%), encefalopatía disruptiva gemelar (1 caso, el 1,96%) y trastorno CDG (1 caso, el 1,96%). Estos datos concuerdan con los de otras publicaciones<sup>[31, 144]</sup>. Las convulsiones neonatales pueden ser difíciles de diagnosticar por la pobre expresividad clínica debido a las características de los recién nacidos (la inmadurez cerebral,...), pero es muy importante hacerlo precozmente e instaurar tratamiento adecuado para su control para evitar los efectos negativos sobre el cerebro en desarrollo<sup>[31]</sup>.

## 1. EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS

---

A continuación se van exponer las características más destacables de cada tipo de epilepsia y síndrome epiléptico. Hemos querido usar una clasificación “etiológica” ya que el pronóstico de la epilepsia está determinado fundamentalmente por su etiología.

### 1.1 EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS

Las epilepsias sintomáticas o secundarias se pueden dar en cualquier encefalopatía crónica, ya sea prenatal, perinatal, postnatal o metabólica<sup>[5, 25]</sup>. En nuestro estudio encontramos que el 45,62% de los pacientes epilépticos se debe a una epilepsia sintomática, cifras similares a otras series comparables, en las que oscilan entre el 18,1% y el 50%<sup>[5, 26-30]</sup>. Sin embargo, de los casos nuevos, suponen sólo el 31,52%. De nuestros casos, el 71,1% se presentaron con crisis predominantemente focales, el 13,4% con crisis generalizadas y el 14,9% con crisis indeterminadas (espasmos epilépticos, y otras formas de presentación clínica mal definidas).

En nuestra unidad, en el periodo a estudio, tienen conjuntamente una prevalencia del 6,01% y una incidencia del 2,20%.

A continuación se van a desglosar los aspectos más significativos de cada tipo de epilepsia sintomática.

### 1.1.1 ENCEFALOPATÍAS PRENATALES

Se entiende por encefalopatía prenatal aquellas producidas antes del nacimiento del niño. Pueden ser disruptivas, producidas por problemas vasculares durante el embarazo, por drogas o tóxicos, por infecciones congénitas, o estar genéticamente determinadas<sup>[47]</sup>. Así, los hallazgos en neuroimagen de agenesia de cuerpo calloso, trastornos de la migración u otras malformaciones del SNC son identificativos de noxa prenatal aunque no se conozca el origen de esa lesión, al igual que si encontramos asociados a las alteraciones neurológicas otras malformaciones extraneurológicas y/o rasgos dismórficos<sup>[1, 2]</sup>.

En nuestra muestra, el 53,26 % de las epilepsias sintomáticas, correspondiente al 24,30% del total de las epilepsias, se debe a encefalopatías prenatales. Sin embargo, de los casos nuevos de epilepsia este porcentaje es menor, del 19,02%. Tienen una prevalencia global en nuestra unidad en el periodo a estudio del 3,20% y una incidencia del 1,33%.

Hemos dividido las encefalopatías prenatales según su etiología en: genéticas, disruptivas y sin etiología identificada.

#### - ENCEFALOPATÍAS PRENATALES DE CAUSA GENÉTICA

##### - SÍNDROME DE ANGELMAN

Es un síndrome caracterizado por un retraso mental severo, ausencia del lenguaje, ataxia, dismorfia craneofacial, alteraciones conductuales con episodios de risa inmotivada e hiperactividad<sup>[145]</sup>. Tiene una incidencia baja 1/10.000-40.000, pero la prevalencia de epilepsia es muy elevada<sup>[146]</sup>. En nuestra muestra sólo tenemos 2 casos (0,33% de todas las epilepsias, y los 2 casos iniciaron la epilepsia durante el periodo a estudio), siendo que son los únicos casos de síndrome de Angelman que se

controlan en la unidad en dicho periodo. En nuestra casuística suponen una incidencia del 0,07% y una prevalencia del 0,04%.

La epilepsia en estos pacientes suele iniciarse en etapas precoces y a veces precede al diagnóstico del síndrome<sup>[145]</sup>, como en nuestros 2 casos que la iniciaron a los 15 y 16 meses. Pueden darse crisis muy variadas (crisis de ausencias atípicas, espasmos infantiles, crisis mioclónicas, crisis parciales simples...) que suelen ser de difícil control, aunque suelen disminuir al comienzo de la pubertad<sup>[145, 147]</sup>. Uno de los casos se controlaron bien las crisis al poco de iniciar los FAE y en el otro persisten crisis (ocasionales), actualmente tiene 5 años.

Suelen presentar un EEG con patrones característicos tanto en pacientes con crisis convulsivas como en pacientes libres de crisis, y parece que existe relación con el genotipo que presente<sup>[148, 149]</sup>.

Su forma de herencia se explica por el *imprinting* genómico. En el 70% de los casos, se debe a una delección del cromosoma 15q11-13 materno, el 5% se producen como consecuencia de una disomía uniparental del cromosoma 15 paterno; el 3% se deben a mutaciones en las que afecta la metilación del centro del imprinting del cromosoma 15 materno, y el 20-25% restante se debe a mutaciones de *novo* en un único gen aún no identificado<sup>[150, 151]</sup>.

#### - SÍNDROME DE DOWN

El síndrome de Down es la cromosomopatía y la causa de retraso cognitivo más frecuente en el ser humano. La prevalencia de las complicaciones neurológicas de niños con S. Down, sin incluir el retraso cognitivo y la hipotonía puede llegar hasta el 40%<sup>[152, 153]</sup>. Así, se estima que asocia crisis epilépticas en el 5-11% de los casos y se justifica tanto por las anomalías estructurales del cerebro, como por factores médicos generales (cardiopatías, mayor tendencia a las infecciones,...)<sup>[154-156]</sup>. Hay dos picos de máxima incidencia, uno en el primer año de vida, habitualmente en forma de espasmos infantiles y en el cual juega un papel muy significativo la patología perinatal sobreañadida, y otra en la cuarta-quinta década de la vida<sup>[150, 155, 156]</sup>.

Hemos encontrado 3 casos de epilepsia con S. Down (0,5% de todas las epilepsias, y sólo un caso nuevo durante el periodo a estudio, con una incidencia del 0,04% y una prevalencia del 0,07% en nuestra unidad), suponiendo una prevalencia de epilepsia del 27,7% en los pacientes controlados por esta patología (probablemente haya casos con S. Down que no se controlen en nuestra unidad por no presentar complicaciones neurológicas importantes y por ello la tasa de prevalencia de epilepsia es más elevada a la estimada en diversos estudios). Los tres casos iniciaron la epilepsia antes del año de vida, en forma de síndrome de West y hubo un buen control de crisis con los FAE empleados.

#### - LISENCEFALIA GENÉTICA

Se trata de una malformación cerebral en la que existe ausencia (agiria o liesencefalia) o disminución (paquigiria) de las circunvoluciones cerebrales y se ha visto que puede tener un origen genético, habiéndose descubierto varias mutaciones, siendo una de las más frecuentes la que afecta al gen LIS-1. Se acepta la existencia de varios tipos y subtipos, según los genes afectados con clínica variable, siendo la epilepsia el signo clínico de debut en muchas ocasiones<sup>[150]</sup>.

En nuestra muestra, las 2 lisencefalías de origen genético que siguen control en la unidad presentan epilepsia, 1 es debida a mutación en el gen LIS-1 y la otra por mutación en el gen EN2. En la primera, la epilepsia se inició a los 7 meses y en la segunda ya desde el periodo neonatal, ambas refractarias al tratamiento médico y con trastorno cognitivo y déficit motor asociados.

#### - OTRAS CROMOSOMOPATÍAS

Hemos recogido otros síndromes genéticos y/o cromosomopatías como etiología de nuestras epilepsias, pero con tasas de incidencia menores, como son el síndrome de Patau, el síndrome de Cornelia de Lange, el síndrome de Wolf-Hirschhorn, el síndrome de Crouzon, el síndrome de Aarskog y otras mutaciones aún menos conocidas.



## - ENCEFALOPTÍAS PRENATALES DISRUPTIVAS

Son aquellas encefalopatías prenatales en las que se conoce la existencia de una noxa ocurrida durante la gestación capaz de producir alteraciones a nivel del SNC. Entre estas vamos a detallar aquellas en las que tenemos constancia/seguridad del daño como son las infecciones congénitas, las producidas por muerte de un gemelo intraútero y el síndrome alcohólico fetal (aunque pueden existir otros factores dañinos que no se hayan podido reconocer como causa de un daño cerebral de origen prenatal). En nuestra muestra representan el 2,15% de todas las epilepsias (13 casos), y el 2,17% de las epilepsias nuevas del periodo (4 casos).

## - INFECCIONES CONGÉNITAS

Son aquellas infecciones ocurridas durante la gestación. En nuestra muestra hemos encontrado 8 pacientes epilépticos de los 21 que se controlan por infecciones congénitas. En nuestra unidad tienen una prevalencia global del 0,17% y una incidencia del 0,08% en el periodo a estudio. Nos vamos a referir únicamente a los casos de infecciones por toxoplasmosis y citomegalovirus (CMV) congénitos.

La infección por CMV es la infección congénita más frecuente, con una prevalencia del 0,4-2,3% en los recién nacidos vivos<sup>[157]</sup>. La expresión de la enfermedad depende del momento del desarrollo fetal, del tiempo de viremia y de exposición de virus en útero y de las respuestas inmunes<sup>[158]</sup>. Como teratógeno afecta al cerebro en desarrollo y las alteraciones del SNC que nos podemos encontrar son disminución del volumen cerebral, calcificaciones intracraneales, dilatación de ventrículos, signos de encefalomalacia, trastornos de la migración y otros trastornos del desarrollo cortical<sup>[158, 159]</sup>. Suele manifestarse con microcefalia, retraso psicomotor, parálisis cerebral, epilepsia precoz, sordera y coriorretinitis. En aquellos niños que son asintomáticos al nacer es controvertida a la relación con el desarrollo posterior de retraso psicomotor o epilepsia en edades más tardías<sup>[158]</sup>. En nuestros 6 casos de CMV congénito con epilepsia (que suponen una prevalencia de epilepsia por CMV congénito del 46,15% en nuestra casuística), hemos hallado que 2 presentan trastornos de la

migración, 2 esclerosis mesial temporal, 1 encefalomalacia y en otro simplemente disminución el tamaño cerebral. Ninguno de los casos han sido epilepsias refractarias, pero todos presentan DI/RPMg y 5 casos además afectación motora.

En cuanto a la infección por toxoplasmosis congénita, el riesgo de infección fetal aumenta a medida que avanza la gestación, pero la gravedad de las secuelas es mayor cuanto más precozmente se produzca la infestación. Los hallazgos neurorradiológicos que nos podemos encontrar son calcificaciones, hidrocefalia, lesiones de la sustancia blanca periventricular y también se han descrito alteraciones del desarrollo cortical (aunque menos frecuentes que en la infección por CMV), con diversidad de manifestaciones neurológicas<sup>[160, 161]</sup>. En uno de los 2 casos de toxoplasmosis congénita hemos hallado hidrocefalia y en el otro una disgenesia de cuerpo caloso. Ambos presentan además de la epilepsia (que no han sido farmacorresistentes) DI/RPMg y afectación motora.

#### - MUERTE DE UN GEMELO INTRAÚTERO

La muerte fetal intraútero de uno de los fetos en una gestación múltiple es una complicación rara (incidencia estimada del 0,5-6,8% de las gestaciones gemelares)<sup>[162]</sup>, pero que puede causar efectos sobre el gemelo que sobrevive. Esto puede ser debido a paso de material trombótico al feto superviviente (desencadenando alteraciones de la coagulación y coagulación intravascular diseminada) o por desequilibrios hemodinámicos (por existir una rápida transfusión de la sangre de gemelo superviviente a la circulación del gemelo muerto por anastomosis placentarias). Estas alteraciones conllevarían hipoperfusión, hipotensión y anemia fetal aguda en el feto superviviente pudiendo ocasionar daño multiorgánico y en especial daño neurológico<sup>[163]</sup>. Una de las alteraciones que nos podemos encontrar es una encefalopatía multiquistica en la que por el daño se produce en reblandecimiento del tejido cerebral con reabsorción posterior de las áreas necróticas, pudiendo afectar a todo el parénquima cerebral. Clínicamente, en los primeros días de vida los síntomas pueden ser mínimos o presentar una grave disfunción neurológica. La evolución es hacia un retraso psicomotor con signos piramidales y con frecuencia convulsiones<sup>[164]</sup>. A esto hay que añadir, que muchos de estos fetos supervivientes nacen de manera

prematura con los problemas que ello puede ocasionar (como se comentará posteriormente)

En nuestra muestra, tenemos 3 pacientes epilépticos con esta patología, uno en los casos nuevos (con una prevalencia en nuestra casuística del 0,07% y una incidencia del 0,04%). Dos de ellos fueron gestaciones a término y el otro pretérmino (a las 27 semanas de edad gestacional). Los tres asocian DI/RPMg y dos de ellos además afectación motora.

#### - SÍNDROME ALCOHOLICO-FETAL

El síndrome alcohólico-fetal (SAF) es aquel debido a la exposición del feto al alcohol durante el embarazo. Se caracteriza por malformaciones faciales, retraso de crecimiento y alteraciones del neurodesarrollo, pero con expresividad muy variable<sup>[165]</sup>. No se conoce la incidencia del SAF porque no siempre se reconoce o no es conocida la ingesta de alcohol durante la gestación<sup>[166]</sup>. En cuanto a las malformaciones del SNC que se han descrito están defectos del tubo neural, trastornos de la migración, trastornos del desarrollo cortical, agenesia o hipoplasia del cuerpo calloso, alteraciones cerebelosas, etc. Éstas alteraciones cerebrales explican que la epilepsia sea más frecuente que en la población general<sup>[165, 167]</sup>. Esta patología la encontramos más frecuentemente en niños procedentes de países del este de Europa, a menudo adoptados, donde la prevalencia de desórdenes sociales es muy elevada, lo que conlleva la práctica de abusos de tóxicos, prostitución y abandono de los niños en orfanatos<sup>[168]</sup>. Nosotros hemos registrado únicamente 2 pacientes epilépticos por SAF (y un caso de inicio durante el periodo), de los 6 que se controlan por esta patología durante el periodo a estudio, todos son niños adoptados procedentes de países del este de Europa.

#### - ENCEFALOPATÍAS PRENATALES SIN ETIOLOGÍA IDENTIFICADA

Son aquellas encefalopatías prenatales en las que no se ha llegado a un diagnóstico etiológico preciso. Dentro de este grupo incluimos casos en los que hemos

encontrado malformaciones del SNC y casos en los que no hemos encontrado ninguna alteración en los estudios realizados, pero por los hallazgos clínicos sugieren un origen prenatal. En nuestra muestra representan el 19,01% de todas las epilepsias (115 pacientes), y el 78,23% de las consideradas encefalopatías prenatales. De los casos de inicio durante el periodo suponen el 11,96%. En la unidad, tienen una prevalencia del 2,50% y una incidencia del 0,83%.

La identificación por neuroimagen de las malformaciones cerebrales, que son dependientes del momento gestacional en que se producen, establece su origen prenatal, pero habitualmente no establece su diagnóstico etiológico puesto que son de causa inespecífica, por lo que pueden deberse a problemas disruptivos intraútero (infecciones, tóxicos,...) o estar genéticamente determinados<sup>[48, 169]</sup>.

Dentro de las malformaciones cerebrales, vamos a centrarnos únicamente en el grupo de los trastornos de la migración/proliferación y otros trastornos del desarrollo cortical, que están muy a menudo asociadas a crisis epilépticas y además frecuentemente refractarias al tratamiento médico<sup>[170]</sup>. Éstas, son entidades con gran variabilidad de presentación (según en la etapa de desarrollo cerebral que se produzcan y la propia etiología) lo que marcará su funcionalidad y el grado de epileptogenicidad<sup>[171]</sup>. Los trastornos de la migración se deben a una interferencia en la migración de los neuroblastos a la corteza cerebral, encontrándonos con heterotopias, paquigirias o liencefalías. Si las alteraciones en la formación de la corteza son por otros mecanismos o se dan posteriores a la migración, nos encontramos con otros trastornos del desarrollo cortical como son las polimicrogirias o las esquisencefalías<sup>[171-174]</sup>.

Nosotros hemos recogido 12 niños epilépticos con únicamente algún trastorno de la migración o displasia cortical (sin otras malformaciones cerebrales asociadas) y sin haber identificado etiología. La edad media de inicio de la epilepsia en este grupo fue de 2,9 años (con un rango de edades de entre el mes de vida y los 11 años), siendo el 66,67% refractarios a FAE. De ellos, además de la epilepsia, el 58,33% presentan algún trastorno cognitivo asociado y el 50% algún déficit motor (sólo el 25%, no tienen ninguna alteración neurológica funcional).

Tenemos varios casos más en los que hemos identificado la etiología asociada a esta malformación cerebral (de trastorno de la migración): 2 casos por infección congénita por CMV y 2 casos asociados a lisencefalias genéticas.

Además, estos trastornos de la migración, los hemos visto asociados a otras malformaciones cerebrales como son agenesias de cuerpo calloso, displasias septo-ópticas, faciotelencefalopatías, hemimegaliencefalia,...

Otras malformaciones cerebrales que hemos encontrado en nuestros pacientes con epilepsia por encefalopatía prenatal (sin identificar su etiología) han sido: 26 casos de accidentes vasculares/lesiones focales de origen prenatal, 2 agenesias completas de cuerpo calloso, y diversas asociaciones con hidrocefalias, poroencefalias, displasias septo-ópticas, complejos Dandy-Walker, faciotelencefalopatías,...

Por último, destacamos que hemos hallado un número importante de pacientes epilépticos (54 casos, el 8,93% de todos las epilepsias, y el 36,73% de las encefalopatías prenatales) en los que no hemos identificado ninguna malformación del SNC, ni alteración metabólica, ni genética, ni otra alteración como etiología para su patología, pero, como hemos explicado previamente, los hemos englobado dentro del grupo de encefalopatías prenatales. De ellos, la edad media de inicio fue de 3,06 años (rango entre el mes de vida y los 11 años), siendo refractarios el 51,85% de los casos. A parte de la epilepsia, el 96,30% presentan DI/RPMg asociado, el 46,30% algún déficit motor y el 31,48% algún trastorno del espectro autista.

### 1.1.2 ENCEFALOPATÍAS PERINATALES

En los últimos años, gracias a la mejora en la atención obstétrica y los avances en neonatología se ha conseguido que aumente la supervivencia de los prematuros y de los recién nacidos con asfixia perinatal, aunque persisten secuelas neurológicas importantes<sup>[31, 32, 83]</sup>.

Dentro de las encefalopatías perinatales hemos querido separar dos entidades: la encefalopatía por prematuridad y la encefalopatía hipóxico-isquémica.

Hemos recogido 56 pacientes epilépticos por encefalopatía perinatal, que suponen el 9,26% de todas las epilepsias y el 4,35% de nuestros casos nuevos. En el periodo a estudio en nuestra unidad tienen una prevalencia del 1,22% y una incidencia del 0,30%. De ellos, por encefalopatía de la prematuridad son 17 casos (el 2,81% de todas las epilepsias) y 39 son por encefalopatía hipóxico-isquémico (el 6,45% de todas las epilepsias).

Se llama encefalopatía de la prematuridad a aquella lesión cerebral característica en recién nacidos prematuros que consiste fundamentalmente en lesión de la sustancia blanca cerebral (leucomalacia periventricular) que suele acompañarse de daño neuronal y axonal. Esto se va a poder manifestar en un espectro amplio de déficits motores, cognitivos, trastornos comportamentales y epilepsia<sup>[175, 176]</sup>.

La edad media de inicio de la epilepsia en nuestros pacientes con encefalopatía de la prematuridad fue de 2,8 años (rango desde recién nacido hasta los 12 años), 4 casos (23,53%) tuvieron convulsiones en periodo neonatal. El 17,64% han sido epilepsias refractarias y todos los casos han presentado alguna otra alteración neurológica (de diversa gravedad), el 94,11% (16 casos) presentan algún déficit motor, el 82,35% (14 casos) presenta DI/RPMg y el 17,65% trastorno del espectro autista.

La encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es debida a la asfixia perinatal. Tras el episodio de asfixia, algunos neonatos sobreviven y se recuperan de forma completa, pero otros pueden desarrollar déficits neurológicos. Estas secuelas pueden ser difíciles de establecer durante el período neonatal, si bien la mayoría de los niños comienza a desarrollar síntomas durante el primer año de vida, de ahí la importancia del seguimiento evolutivo de estos pacientes que permita destacar lo más precozmente posible anomalías de maduración psicomotriz e iniciar el tratamiento y orientación oportunos y las secuelas<sup>[177, 178]</sup>.

La edad media de inicio de la epilepsia en nuestros pacientes con EHI fue de 3,06 años (rango desde recién nacido hasta los 12 años), habiendo presentado ya convulsiones en el periodo neonatal el 51,28% (20 casos). El 43,59% (17 casos) han sido epilepsias refractarias y sólo 1 caso (2,56%) no ha presentado otras secuelas

neurológicas. El 84,61% (33 casos) han presentado déficits motores y el 74,36% (29 casos) trastorno cognitivo.

Comparando la prevalencia de epilepsia de este grupo (patología perinatal) en nuestra casuística, observamos que es más elevado en la EHI (56,52%) que en aquellos casos de prematuridad (13,39%), probablemente debido a que en los casos de EHI ya existe una lesión (encefalopatía) implícita en su diagnóstico, y en los casos de prematuridad debido a la mejora de los cuidados neonatales han disminuido considerablemente la aparición de lesiones cerebrales como la leucomalacia periventricular.

### 1.1.3 ENCEFALOPATÍAS POSTNATALES

Son aquellas lesiones cerebrales debidas a agresiones producidas tras el nacimiento y que pueden ser de diverso origen. Suponen el 3,14% de nuestras epilepsias (19 casos). En el periodo a estudio en la unidad suponen globalmente una prevalencia del 0,41% y una incidencia del 0,11%.

Las hemos agrupado en: accidentes, infecciones del SNC y accidentes cerebrales vasculares.

#### - TRAUMATISMOS CRANEALES Y OTROS ACCIDENTES

Los traumatismos craneoencefálicos (TCE) suelen considerarse una causa frecuente de crisis convulsivas. El riesgo de desarrollar epilepsia está relacionado directamente con la severidad de las lesiones, siendo más frecuentes si son TCE abiertos, con esquirlas intracraneales, existen hematomas intracraneales o laceraciones de la duramadre<sup>[179, 180]</sup>. Así, se estima una incidencia de epilepsia postraumática tardía en TCE graves que oscila entre el 1-57%<sup>[181]</sup>. Además, si ha presentado convulsiones tempranas (en la primera semana), se estima que sólo el 20% no presentarán epilepsia posterior. Las crisis suelen ser focales (o secundariamente generalizadas)<sup>[182]</sup>.

Sin embargo, hemos encontrado únicamente 2 pacientes epilépticos postraumáticos (el 1,42% de los casos de TCE que se han controlado en la unidad en el periodo a estudio, con una prevalencia del 0,04%, y ningún caso nuevo durante nuestro periodo de estudio), presentando ambos crisis parciales que se controlaron con FAE, pero con grandes déficits neurológicos.

Hemos encontrado que otros tipos de accidentes, que han ocasionado una encefalopatía postnatal, han presentado mayor incidencia de epilepsia, como son los casos de ahogamientos e inhalación de humo (el 16,67%) o los lactantes zarandeados (“síndrome del lactante zarandeado”, SLZ, con un 22,22%). Este último, el SLZ, es una forma de maltrato físico que incluye la presencia de traumatismo intracraneal (hematoma subdural o subaracnoideo, o edema cerebral difuso), hemorragias retinianas y, en general, la ausencia de otros signos físicos de traumatismos en el niño<sup>[183]</sup>, aunque no siempre se realiza con intención de dañar, ya que puede facilitarse por las características de algunos lactantes, con frente amplia y aumento de los espacios pericerebrales. Se ha descrito incluso como consecuencia de maniobras de reanimación<sup>[184]</sup>.

#### - ACCIDENTES CEREBRALES VASCULARES

Los accidentes cerebrales vasculares (ACV) en la edad pediátrica son patologías menos frecuentes que en adultos (se estima una incidencia en niños de 2,5-4,5/100.000 al año)<sup>[185-187]</sup>, pero su etiología es más variada, incluyendo cardiopatías congénitas o adquiridas, alteraciones hematológicas, estados de hipercoagulabilidad, infecciones bacterianas y virales, traumatismos, deshidrataciones (que conduce a la trombosis de senos venosos), trastornos metabólicos, disección y displasia fibromuscular, etc<sup>[185, 187]</sup>. Existen dos tipos: isquémicos y hemorrágicos. Clínicamente pueden ser más complicados de identificar que en los adultos porque suelen ser de presentación más insidiosa (hemiplejias, afasias, convulsiones, cefalea, alteración de conciencia) y a veces se confunden con otras patologías, siendo el síntoma de la cefalea aguda es más característico de los hemorrágicos<sup>[186-188]</sup>. Para su diagnóstico es



esencial las técnicas de neuroimagen (TC y/o RM) y a menudo dejan importantes secuelas neurológicas<sup>[187]</sup>.

En nuestra serie, de los 4 casos de epilepsia por ACV (que durante el periodo a estudio en nuestra unidad suponen una prevalencia del 0,09%, habiendo diagnosticado únicamente 1 caso nuevo, representando una incidencia del 0,04%), 2 se han dado en cardiopatías congénitas complejas, 1 tras complicación postoperatoria en un trasplante de pulmón y la otra en un caso de deshidratación severa. En todos ellos, las crisis se han controlado con FAEs y tres casos además de haber presentado epilepsia, manifestaron importantes DI/RPMg y/o déficits motores.

#### - INFECCIONES INTRACRANEALES

Los procesos infecciosos del SNC son una causa frecuente también de crisis convulsivas. Están incluidas tanto las encefalitis como las meningitis (agudas y crónicas)<sup>[180]</sup>. De estos procesos, las encefalitis virales (en especial la producida por el virus herpes simple) son las entidades más frecuentemente asociadas a epilepsia<sup>[189]</sup>.

En nuestra serie de epilepsias, las infecciones del SNC representan el 1,42% del total de las epilepsias (9 casos, con una prevalencia en nuestra unidad en el periodo del 0,20% y una incidencia del 0,04%, 1 único caso nuevo), siendo 6 meningitis bacterianas (4 durante el periodo neonatal), 2 encefalitis herpéticas (una de presentación en periodo neonatal) y 1 caso por absceso cerebral. Tanto en las encefalitis como en las meningitis, el riesgo de desarrollar epilepsia está relacionado directamente con la presencia de crisis tempranas (aquellas crisis que se presentan en los primeros días del proceso infeccioso). Así, en las encefalitis virales con crisis tempranas, el riesgo de desarrollar epilepsia es del 22%, en las meningitis bacterianas con crisis tempranas el 13% mientras que si no han presentado crisis tempranas, el riesgo estimado es del 2,4%. Este riesgo está además relacionado con el desarrollo del síndrome de esclerosis mesial temporal (EMT)<sup>[190]</sup>.

El absceso cerebral es una colección de pus localizado en el parénquima cerebral. Es una patología grave en la que el pronóstico depende de un diagnóstico y

tratamiento precoz. Las secuelas clásicas incluyen epilepsia, déficit intelectual y déficit neurológico. Aproximadamente, 50% de los pacientes desarrolla epilepsia durante o después del evento inicial. Los factores de riesgo asociados a esta condición incluyen absceso temporal o frontal y/o convulsiones durante el cuadro clínico. La aparición de nuevas crisis convulsivas se concentra en los primeros 2 a 4 años desde el diagnóstico<sup>[191, 192]</sup>.

Únicamente hemos encontrado 1 caso de absceso cerebral como causa de epilepsia (0,17%), de los 6 casos que siguen revisiones en nuestra unidad en el periodo.

### 1.1.4 ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS Y DEGENERATIVAS

#### - ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO

Los errores congénitos del metabolismo (ECM) suponen una causa poco frecuente de epilepsia (en nuestra serie suponen el 1,49% de las epilepsias, 9 casos), ya que se trata de trastornos con una baja incidencia (1:5000 recién nacidos vivos). En nuestra unidad durante el periodo a estudio, globalmente poseen una prevalencia del 0,20% y una incidencia del 0,04%. Su importancia radica en que en el 40-60% de los ECM pueden presentar a lo largo de su evolución crisis convulsivas aisladas o una epilepsia. En los últimos años, gracias a los avances científicos se diagnostican y se tratan más precozmente, lo que ha aumentado su supervivencia y la posibilidad de presentar trastornos neurológicos. Se conocen unos 450 ECM, manifestándose fundamentalmente en edad pediátrica (el 25% en el periodo neonatal y el 90% antes del final de la pubertad)<sup>[193, 194]</sup>. Tenemos 2 casos de enfermedades lisosomiales, 2 casos de trastornos del metabolismo intermediario, 1 caso de enfermedad mitocondrial, 1 trastorno CDG (trastorno congénito de la glicosilación de proteínas) y 3 casos de enfermedades metabólicas (probablemente) no clasificadas. En algunos casos de ECM, el control de la epilepsia se realiza con FAE habituales, pero especialmente en lactantes, sobretodo antes de los 4 meses de edad, algunos ECM pueden presentar crisis, que pueden tener tratamiento específico (vitaminas, dieta cetógena) junto a ausencia de respuesta a los FAEs, lo que hace necesaria una orientación diagnóstica-

terapéutica que permita su tratamiento e identificación precoz que pueda evitar el deterioro neurológico. En este grupo de edad, ante crisis refractarias a FAEs, tras la recogida de sangre y orina para determinación de ácidos orgánicos, aminoácidos, creatina, test de sulfito oxidasa y actividad de biotinidasa (sangre empapada en papel de filtro) debe administrarse el coctel vitamínico con piridoxina y/o piridoxal fosfato, ácido folínico, biotina y tiamina<sup>[195, 196]</sup>.

#### - SÍNDROME DE RETT

El síndrome de Rett es la causa más frecuente de retraso mental profundo en mujeres, pero con una baja incidencia (1:12.000-15.000 niñas). Clínicamente se caracteriza por una regresión psicomotora rápida (que comienza entre los 6-18 meses de edad), conducta autista, movimientos estereotipados y marcha atáxica. Se ha descrito que hasta en la mitad de los casos pueden presentar epilepsia asociada<sup>[197]</sup>. En el periodo a estudio, tenemos 5 casos con síndrome de Rett, de los cuales, 3 han presentado epilepsia (60%), todos refractaria. El gen causante del síndrome de Rett, MECP2, se descubrió en 1999<sup>[198]</sup>, pero posteriormente se han descrito mutaciones en otro gen, el CDKL5, que se manifiesta como un síndrome de Rett atípico con inicio de la epilepsia en etapas muy precoces<sup>[199, 200]</sup>. De nuestros 3 casos que asocian epilepsia, 1 es debido a mutación en el gen MECP2 (inició la epilepsia a los 4 años) y los otros 2, debidos a mutación en el gen CDKL5 (iniciaron la epilepsia antes de los 3 meses de vida).

### 1.1.5 ESCLEROSIS MESIAL TEMPORAL

La esclerosis mesial temporal (EMT) fue descrita por primera vez en 1825 por Bouchet y Cazauvieihl, tras encontrar en una serie de necropsias un aumento de la consistencia del hipocampo de personas que habían padecido epilepsias<sup>[201]</sup>. En 1880, Sommer, estudió la histología de la EMT, identificando una pérdida selectiva de neuronas en ciertas áreas del hipocampo (región CA1, CA4 y CA3) en un proporción de pacientes epilépticos. Pero fue Bratz en 1899, quien aportó una descripción detallada

que ha sido de gran importancia en la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad<sup>[202, 203]</sup>. La patogenia de la EMT no está clara todavía, pero lo que sí se tiene claro es que tras una agresión cerebral en etapas tempranas del desarrollo provoca una pérdida neuronal y posterior esclerosis<sup>[202, 204, 205]</sup>. Se han descrito diversos posibles factores desencadenantes de esta respuesta, como traumatismos craneales, infartos perinatales o infecciones del sistema nervioso central<sup>[202, 204-206]</sup>. Hemos recogido 7 casos de EMT (el 1,16% de todas las epilepsias) en los que no hemos identificado etiología de esta lesión. Luego, tenemos otros 2 pacientes con EMT debido a infección congénita por CMV (están incluidos en el grupo etiológico de las infecciones congénitas).

Las convulsiones febriles también se han descrito como posible causa; sin embargo, estudios clínicos de seguimiento y retrospectivos sugieren que éstas no son directamente responsables de la EMT<sup>[205, 207]</sup>. Parece además que la existencia de una predisposición genética puede favorecer probablemente la aparición de este síndrome<sup>[202, 203, 208]</sup>. En nuestros casos solo observamos antecedentes de convulsiones febriles en 2 de los 7 casos (28,57%) y de antecedentes familiares de epilepsia en 1 caso (14,29%).

En algunas ocasiones la EMT puede estar asociada con lesiones estructurales adicionales, como las displasias corticales, denominándose entonces patología dual, o con quistes aracnoideos<sup>[202, 205, 209-211]</sup>. Nosotros hemos hallado 2 pacientes con patología dual y 2 pacientes con quistes aracnoideos.

Por último aclarar, que hubo dos casos que los clasificamos inicialmente de EMT, pero que tras intervención quirúrgica por refractariedad de la epilepsia, en el estudio anatómo-patológico, se diagnosticaron finalmente de tumores de bajo grado.

### 1.1.6 SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS

Los síndromes neurocutáneos, también denominados facomatosis, es un grupo variado de trastornos congénitos en los que están afectadas estructuras derivadas del neuroectodermo. Se conocen más de 30 síndromes neurocutáneos, con diversidad

clínica y pronóstica, pero que tienen en común la afectación de la piel y SNC, pudiendo estar afectados también otros sistemas del organismo y nervios periféricos<sup>[33]</sup>.

Durante el periodo a estudio, se han controlado en la consulta 71 pacientes con síndromes neurocutáneos, de los cuales 16 (22,53%), han presentado epilepsia. Si bien, alguno de los síndromes tiene mayor prevalencia de epilepsia que otros. En conjunto suponen el 2,64% nuestras epilepsias habiendo encontrado 5 casos nuevos en el periodo a estudio (2,72% de los casos nuevos).

Vamos a comentar los rasgos característicos y diferenciales de cada tipo de síndrome neurocutáneo.

#### - NEUROFIBROMATOSIS

Se pueden distinguir dos formas, la neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y la neurofibromatosis tipo 2 (NF2), que son debidas a mutaciones en genes distintos de cromosomas distintos, y con sintomatología también diferenciada<sup>[33]</sup>.

Nos vamos a centrar únicamente en la NF1 que tiene una incidencia mayor y la sintomatología se inicia desde los primeros años de vida.

La NF1 es uno de los síndromes neurocutáneos más frecuentes, como podemos ver en nuestra casuística, que supone el 70,42% de todos ellos. Tiene una incidencia aproximada de 1/3.000 recién nacidos<sup>[33]</sup>. Sin embargo, se estima que la prevalencia de epilepsia es menor a la de los otros síndromes neurocutáneos, considerada entre el 3% y el 8%<sup>[34, 35]</sup>, como observamos también nosotros, que sólo 2 de los 50 pacientes afectos de NF1 (el 4%) presentan epilepsia (la iniciaron a los 3 y 4 años). En nuestra unidad en el periodo a estudio, la epilepsia por NF, tiene una prevalencia del 0,04%, no teniendo ninguno en los nuevos casos.

El diagnóstico se establece por los criterios clínicos de la National Institute of Health Consensus Development Conference de 1988<sup>[212]</sup> o por la identificación de la mutación. Es causada por mutaciones en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2 (que codifica un péptido denominado neurofibromina), y se han descrito muchas. Actualmente se encuentran alteraciones en el gen hasta en el 95% de los

casos y no parece existir una clara correlación entre genotipo y fenotipo clínico<sup>[213, 214]</sup>. De nuestros dos casos de NF1 con epilepsia, en uno sí se identificó mutación en el gen NF1, pero en el otro caso no.

#### - ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (ET) tiene una incidencia de 1/10.000 recién nacidos vivos<sup>[33]</sup>, y se estima que tiene una prevalencia de epilepsia de entre el 78-95% de los casos, iniciándola fundamentalmente en los primeros años de vida (el 70% presenta la primera crisis en los primeros 12 meses de vida y el 85% en los 2 primeros años de vida) y frecuentemente en forma de síndrome de West<sup>[34, 36-40]</sup>, como en nuestra serie que se da en el 80% de los casos (en 8 de 10 casos), con una edad media de inicio de 9 meses (rango entre los 2 meses y los 2,5 años), aunque sólo en el 37,50% (3 pacientes) se presentó como síndrome de West (el resto, el 62,50%, en forma de crisis focales), siendo refractarias en el 62,50% de nuestros casos (5 pacientes).

En la ET se han identificados dos genes responsables: TSC-1, localizado en el cromosoma 9q34<sup>[215]</sup> y TSC-2, en el 16p13.3<sup>[216]</sup>. Parece que los casos por mutación del gen TSC-2 presentan manifestaciones clínicas más importantes, especialmente asociando el inicio más precoz de crisis epilépticas<sup>[33]</sup>, como vemos en nuestra experiencia. En nuestros casos, 7 son debidos a mutación en el gen TSC-2, e iniciaron la epilepsia antes del año de vida (3 se expresaron en forma de síndrome de West), y el único caso por mutación en el gen TSC-1 inició la epilepsia a los 2 años.

Además de la epilepsia, el 40% presenta retardo mental, que puede llegar a ser profundo, éstos suelen presentar mayor número de tuberosidades<sup>[217]</sup>. Parece que hay una asociación entre epilepsia y retardo mental. Los principales factores de riesgo para el desarrollo de retardo mental son: inicio de la epilepsia antes del año de vida, presentación como espasmos infantiles y mal control de las crisis<sup>[217, 218]</sup>. También suelen presentar trastornos del espectro autista (TEA), trastornos de déficit de atención/hiperactividad y problemas de sueño<sup>[217, 219]</sup>. Algunos autores han relacionado en TEA con la presencia de tuberosidades en lóbulos temporales y el desarrollo de epilepsia por debajo de los 3 años y espasmos infantiles<sup>[39]</sup>. De nuestros

8 casos con epilepsia por ET, sólo en 1 no hemos observado otros síntomas neurológico; en el 87,5% (7 pacientes) encontramos algún trastorno cognitivo, el 50% (4 pacientes) asocian TEA y 1 caso asocia afectación motora.

#### - SÍNDROME DE STURGE WEBER

El síndrome de Sturge Weber (SSW), denominado también angiomatosis encefalotrigeminal, es una enfermedad congénita que aparece de manera esporádica. Tiene una incidencia estimada de 1/50.000 recién nacidos vivos, afectando por igual a ambos sexos<sup>[41]</sup>. En su forma completa consiste en la asociación de anomalías cerebrales (angioma leptomeníngeo o pial), cutáneas (angioma facial) y oculares (angioma coroideo). Así, clínicamente se manifiesta con una mancha color vino en la cara, epilepsia, retraso mental, déficits motores y glaucoma. Nos podemos encontrar también con formas incompletas con diversidad de estas manifestaciones<sup>[42]</sup>.

Las crisis epilépticas se presentan en el 80% de los pacientes con SSW con afectación unilateral, siendo de hasta el 93% si hay afectación de ambos hemisferios. Éstas, pueden presentarse a cualquier edad pero son más frecuentes que se inicien en el primer año de vida (sólo el 7% de los pacientes inician la epilepsia por encima de los 5 años) Además generalmente las crisis suelen ser de difícil control<sup>[42-44]</sup>.

Tenemos registrados 4 pacientes con SSW, y 3 de ellos presentan epilepsia (75%), que la comenzaron a los 3 meses, 14 meses y 7 años. Así, en nuestra unidad en el periodo a estudio tienen una prevalencia del 0,07% y una incidencia del 0,04% (2 casos nuevos). Actualmente todos siguen con FAE y no presentan crisis (pero hubo uno caso que fue refractario durante mucho tiempo, llegando a plantearse tratamiento quirúrgico pero que finalmente se consiguió la remisión de las crisis).

#### - OTROS SÍNDROMES NEURO CUTÁNEOS

Tenemos recogido un paciente epiléptico con Incontinencia pigmenti (IP). Este síndrome presenta síntomas fundamentalmente dermatológicos pero son los neurológicos los que marcan el pronóstico. La mitad de los afectados por IP presentan

alteraciones en el SNC con retraso psicomotor, déficits motores, ataxia cerebelosa, y el 12% epilepsia. Además, en la tercera parte de los pacientes aparecen signos oculares muy frecuentes<sup>[33]</sup>. El paciente epiléptico con IP inició la epilepsia antes del año de vida y es de difícil control con FAE, presenta además DI/RPMg, afectación motora y afectación ocular.

El síndrome de Proteus es una entidad poco frecuente, caracterizada por crecimiento progresivo y desproporcionado de diferentes tejidos asociado a múltiples anomalías. Estas incluyen malformaciones vasculares, distintos tipos de nevos, lipomas, con expresión clínica muy variable, siendo muy característico el crecimiento de miembros y dedos. El pronóstico lo marcarán fundamentalmente las manifestaciones neurológicas<sup>[220]</sup>. El único caso afecto de este síndrome presenta hipertrofia de extremidades inferiores, hemimegalocéfalo, y otras malformaciones. Inició la epilepsia a los 22 meses y no se ha conseguido un control completo de las crisis con FAE (se planteó tratamiento quirúrgico pero la familia lo rechazó).

Tenemos recogido un caso de epilepsia (de inicio a los 4 años y actualmente controlada con FAE) en un paciente con una mancha grande hipopigmentada en frente que asocia además DI/RPMg y trastorno del espectro autista, que no hemos ajustado a ningún síndrome neurocutáneo descrito.

### 1.1.7 MALFORMACIONES VASCULARES

Dentro de las malformaciones vasculares, las malformaciones arteriovenosas (MAV) son las más frecuentes, con una prevalencia de epilepsia de hasta el 25% de los casos, pudiendo asociar otros déficits neurológicos, cefalea o signos de insuficiencia cardíaca en los niños<sup>[180, 221]</sup>. La sintomatología y el tipo de convulsiones dependerán de su localización y de su tamaño. Así, parece que son más epileptógenas a mayor tamaño y las de localización frontal (hasta el 75% de los casos)<sup>[222]</sup>, pero son más frecuentes las de localización temporal<sup>[180]</sup>, como ocurre en nuestro único caso de epilepsia por MAV en la serie (detectada al realizar TC cuando comenzó con crisis convulsivas a los 14 años y que supone una prevalencia de epilepsia del 16,67% de los casos de MAV que se han controlado en la unidad en el periodo).



### 1.1.8 CAVERNOMAS

Los cavernomas son hamartomas vasculares compuestos por espacios vasculares sinusoidales, que constituyen el 10% de las malformaciones vasculares congénitas. No se sabe la frecuencia real de ellos ya que en muchas ocasiones son asintomáticos y se diagnostican por un hallazgo casual<sup>[223, 224]</sup>. La forma de presentación clínica suele ser como crisis convulsivas, déficits focales o signos de hipertensión intracraneal por hemorragia (aunque el riesgo de sangrado es algo inferior al de otras malformaciones vasculares)<sup>[223]</sup>. Suelen ser de origen congénito, pero también existen casos *de novo*, en relación con irradiación craneal, cirugía, factores hormonales, infecciones,...<sup>[223, 225-227]</sup> Hemos registrado un caso de epilepsia por un cavernoma frontotemporal que se diagnosticó a los 11 años, al realizar neuroimagen por presentar crisis hemicorporales, interviniéndose quirúrgicamente (actualmente está sin crisis aunque se mantiene tratamiento con FAE). Además, tenemos otro caso de cavernoma como hallazgo casual en un paciente epiléptico con esclerosis mesial temporal por CMV (incluido en el grupo etiológico de las infecciones congénitas) y otro caso de un cavernoma que se detectó en un paciente con un tumor cerebral tras tratamiento quirúrgico, quimioterapia y radioterapia local (incluido en el grupo etiológico de los tumores intracraneales).

### 1.1.9 TUMORES INTRACRANEALES

Los tumores del SNC constituyen la segunda causa de mortalidad en edad pediátrica, después de los accidentes<sup>[45]</sup>. Las crisis convulsivas pueden ser a menudo el primer síntoma de un tumor cerebral (20-50%), aunque suelen presentar otros síntomas neurológicos asociados (déficit neurológicos, cefalea,...)<sup>[46, 228]</sup>. Su incidencia estimada como causa de epilepsia en edades pediátricas es de 0,2-6%<sup>[228, 229]</sup>. En nuestra serie los tumores representan el 2,48% de las epilepsias (15 casos), y hemos encontrado que tienen una incidencia de epilepsia del 38,10% (de los pacientes controlados en la unidad durante el periodo a estudio por tumores cerebrales). La prevalencia de epilepsia por tumores en nuestra casuística es del 0,33% y la incidencia

del 0,15% (4 casos nuevos en el periodo). El pronóstico de la epilepsia en los casos de tumores dependerá del tipo de tumor y del tratamiento<sup>[180]</sup>. De los 15 pacientes con tumores cerebrales, en 6 casos las convulsiones fueron el síntoma de presentación del tumor (40%), 3 casos tuvieron convulsiones previas al tratamiento quirúrgico, 3 casos iniciaron la epilepsia tras intervención terapéutica, 2 casos fueron de tumores de bajo grado (tras extirpación de lesiones en lóbulo temporal pensando que se trataban de EMT) y 1 caso de diseminación leptomeníngea de una leucemia. Sólo 3 pacientes han tenido epilepsia refractaria.

### 1.1.10 OTROS

#### - LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

El lupus eritematoso sistémico (LES) es un proceso inflamatorio que puede afectar al SNC y sus manifestaciones neurológicas incluyen la presencia de crisis epilépticas en hasta el 14-17%, siendo frecuentes las crisis focales con o sin generalización. Parecen ser debidas a microinfartos corticales por vasculitis primaria del SNC<sup>[180, 230]</sup>. Las convulsiones y otras manifestaciones de enfermedad del SNC se asocian generalmente con períodos de actividad grave de la enfermedad, y las convulsiones se consideran una urgencia que exige una evaluación precoz y un rápido tratamiento<sup>[231]</sup>. En la muestra hemos encontrado un único caso de epilepsia en un paciente con LES, iniciando la epilepsia a los 14 años, consiguiendo buen control con FAE.

## 1.2 EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS

El término de epilepsia idiopática (EI) se reserva para aquellos casos de epilepsia en los que existe una relación con la edad de aparición (sobre todo en la edad infantil y juvenil), incidencia elevada de factores genéticos y una evolución/pronóstico predominantemente benigno. Suelen ser epilepsias autolimitadas, y ello independientemente de su tratamiento e incluso en ausencia de éste<sup>[53]</sup>. En estos

síndromes no hay lesiones estructurales en el cerebro ni anomalías neurológicas<sup>[52, 232]</sup>.

A pesar de que existen numerosos estudios que han confirmado la existencia de los factores genéticos en la aparición de la EI, éstos parecen ser complejos y probablemente involucran un *locus* con expresividad variable o varios *loci* con expresión fenotípica similar. Además, los factores ambientales representan una influencia variable<sup>[232]</sup>. Es frecuente la presencia de antecedentes familiares de epilepsia benigna<sup>[52]</sup>.

De acuerdo con el tipo de convulsiones, las EI se pueden dividir en epilepsias idiopáticas generalizadas (EIG) y epilepsias idiopáticas parciales (EIP).

### 1.2.1 EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS

Las EIG presentan su máxima expresividad clínica en la edad escolar y la adolescencia. Representan el 20-30% del total de las epilepsias en la edad pediátrica<sup>[14, 29, 51]</sup> aunque en nuestra serie suponen sólo el 16,20% del total de epilepsias (con una prevalencia del 2,13% y una incidencia del 1,37% en nuestra unidad durante el periodo a estudio). Esto probablemente sea debido a que por las características clínicas, si no estaban muy bien definidas, hemos incluido diversos casos de epilepsias generalizadas en el grupo de epilepsias criptogénicas.

Las EIG clínicamente cursan con crisis generalizadas de ausencias y/o crisis mioclónicas y/o crisis tónico-clónicas generalizadas, con normalidad neurológica<sup>[51, 233]</sup>. El EEG intercrítico presenta una actividad de base normal, pudiendo aparecer descargas generalizadas y también focales, mientras que en las crisis, afectan desde el inicio a los dos hemisferios cerebrales y los patrones críticos EEG son desde el comienzo bilaterales. Los paroxismos están constituidos por puntas, punta-onda, polipuntas y polipunta-onda, o una mezcla de ellas, a una frecuencia de 3 Hz o superior<sup>[51, 233]</sup>. Suelen responder bien a la medicación y habitualmente presentan una buena evolución.

Aunque se han descrito diversos síndromes dentro de las EIG y parecen tener unos criterios muy definidos (edad de inicio, tipo de crisis predominante,...), en la práctica clínica resulta difícil diferenciarles en muchas ocasiones, ya que todos pueden manifestarse con crisis mioclónicas y/o ausencias y/o crisis tónico-clónicas generalizadas<sup>[3, 51]</sup>.

#### - EPILEPSIA MIOCLÓNICA BENIGNA DEL LACTANTE

Es una epilepsia que comienza entre los 4 meses y los 3 años de edad, en niños previamente sanos, representando entre el 0,5% y el 3% de las epilepsias que comienzan en este periodo<sup>[11, 14, 49, 234]</sup>. Se manifiesta con mioclonías generalizadas, breves, de intensidad variable, afectando principalmente a la parte superior del cuerpo. No suelen asociar otros tipos de crisis, a veces crisis febriles simples. Pueden ocurrir en cualquier momento del día; no están favorecidas por el despertar, pero pueden aumentar en la transición vigilia-sueño<sup>[11, 49, 234, 235]</sup>.

Hemos identificado 13 pacientes con epilepsia mioclónica benigna del lactante en nuestra muestra (que representa el 2,15% de todos los pacientes y el 5,02% de los menores de 3 años, algo superior a lo descrito). La media de edad de inicio fue de 23 meses (mínimo 6 meses y máximo 3 años), 6 varones y 7 mujeres. En 3 casos (23%) han presentado crisis febriles y 5 casos (38,46%) antecedentes familiares de epilepsia.

Hasta el 25% de los casos pueden presentar mioclonías reflejas (desencadenadas por estímulos táctiles, sonoros o luminosos), algunas de las cuales son formas reflejas puras, sin crisis espontáneas, denominándose entonces epilepsia mioclónica benigna refleja del lactante<sup>[233, 234]</sup>.

Tienen en general un pronóstico bueno, controlando las crisis con FAE, con un desarrollo neurológico normal en el 60-80% de los casos, pero el resto pueden presentar un retraso psicomotor y/o trastornos de conducta y del aprendizaje<sup>[11, 49, 234, 236]</sup>. Y algunos pacientes pueden presentar crisis generalizadas tónico-clónicas generalizadas en la infancia tardía o adolescencia. Por ello, quizás el término “benigno”

no es muy apropiado en este síndrome; incluso la ILAE planteó retirarlo, pero en la clasificación de 2010 mantiene esta denominación de “benigna”<sup>[234-237]</sup>.

En nuestros casos, en 3 pacientes (23%) no se ha conseguido el control completo de las crisis, persistiendo crisis ocasionales actualmente a pesar de los FAE (pero no las hemos considerado refractarias por la baja frecuencia de las crisis que presentan) , como describen otros autores<sup>[238]</sup>. También el 23% de nuestros casos (3 pacientes) han presentado retraso psicomotor y/o problemas de aprendizaje (sin coincidir con aquellos niños en los que no se ha conseguido el control total de las crisis).

#### - EPILEPSIA DE AUSENCIAS

Las ausencias son episodios paroxísticos de detención de la actividad motora, con mirada fija inexpresiva, a veces con desviación de los globos oculares hacia arriba, acompañándose o no de automatismos en las manos o de chupeteos, durante 10-15 segundos, durante los que hay desconexión de la conciencia, reanudándose inmediatamente después la actividad anterior. No presentan estado postcrítico. Las ausencias se confunden con ensimismamientos o con despistes, pero la frecuencia elevada de los episodios, hasta 100 o más al día si no reciben tratamiento, sugiere el cuadro. Tiene un trazado en el EEG patognomónico con grupos generalizados de punta-onda a 3 ciclos/segundos que comienzan y terminan bruscamente, coincidiendo con la ausencia clínica y que se desencadenan por la hiperventilación<sup>[11, 239]</sup>.

En nuestra serie representan el 4,63% del total de las epilepsias (28 pacientes), siendo un poco inferior a los datos de las diversas publicaciones que sitúan su incidencia entre el 5% y el 14,5% de las epilepsias en pediatría<sup>[13, 18, 26, 29]</sup>. En nuestra casuística durante el periodo a estudio suponen una prevalencia del 0,61% y una incidencia del 0,40% (10 casos nuevos).

Se diferencian 2 tipos de epilepsia de ausencias: epilepsia de ausencias infantil (EAI) y la epilepsia de ausencias juvenil (EAJ). La delimitación de ambos síndromes es complicada, está basada en un criterio de edad arbitrario y se discute si son síndromes

distintos o dos extremos de un mismo espectro<sup>[240-243]</sup>. Así la EAI se iniciaría entre los 3 y los 13 años (más frecuente a los 6-7 años)<sup>[51, 243]</sup> y la EAJ entre los 7 y los 17 años (con un pico a los 10-12 años)<sup>[11, 243, 244]</sup>. Aproximadamente el 20% de las ausencias comienzan a partir de los 10 años<sup>[245]</sup>. Las crisis de ausencias suelen ser similares en ambas, pero son algo más cortas y menos frecuentes en la EAJ. Un gran número de pacientes con EAI, hasta el 40%, puede presentar crisis generalizadas tónico-clónicas, que pueden coincidir en el tiempo o presentarse hasta varios años después de las ausencias, siendo más frecuente que ocurra cuando se ha iniciado la EA a partir de los 8 años<sup>[51, 246]</sup>. En los casos de EAJ, estas crisis generalizadas tónico-clónicas pueden presentarse hasta en el 80% de los pacientes y también son frecuentes crisis mioclónicas (del 15 al 25% de los casos)<sup>[244]</sup>. Por ello, quizás esté infradiagnosticada la EAJ o sea difícil de diagnosticar con seguridad, por la elevada frecuencia de crisis generalizadas tónico-clónicas y mioclónicas, pasando en muchas ocasiones desapercibidas las ausencias.

La media de edad de inicio de nuestros pacientes con epilepsia de ausencias fue de 6 años (mínimo 3 años y máximo 12 años). Sólo 3 pacientes (10,7%) la iniciaron por encima de los 10 años. En 4 casos se observaron crisis tónico-clónicas generalizadas, coincidiendo o no durante el periodo de las ausencias (en pacientes que iniciaron las crisis a los, 4 años, 5, 7 y 11). Así, hemos agrupado todos los casos de epilepsia de ausencias en 1 sólo tipo, ya que no nos quedaba muy claro por las características semiológicas y evolutivas si incluirlas en EAI o EAJ.

Predomina en el sexo femenino, igual que en nuestros casos (71,43 % de mujeres frente al 28,57%)<sup>[51, 246, 247]</sup>, aunque en la EAJ no hay diferencias por sexo<sup>[243]</sup> (nuestros 3 pacientes que iniciaron epilepsia de ausencias por encima de los 10 años son mujeres). En diversas publicaciones encuentran antecedentes de crisis febriles hasta en el 24% de los casos (superior a la de la población general, estimada entre el 2,3% y el 6,1%)<sup>[51, 241]</sup> y de historia familiar de epilepsia entre el 15 y 44%<sup>[51, 243]</sup>, siendo menos frecuente en EAJ, en el 11% de casos<sup>[243]</sup>. Nosotros hemos encontrado que el 17,86% (5 pacientes) tenían antecedentes familiares de epilepsia y sólo el 7,14% (2 casos) habían tenido crisis febriles.

Si se trata de crisis de ausencias típicas, con EEG típico, no siempre es necesario la realización de técnicas de neuroimagen<sup>[86, 246]</sup>. En caso de realizarse, la TC y/o la RM resultarían normales<sup>[243, 246]</sup>. Así, en 8 de nuestros pacientes con epilepsia de ausencias (28,6%) no se ha realizado, y en todos los que se ha realizado han sido normales.

En general, suelen tener buen pronóstico, son una forma benigna de epilepsia, con tendencia a la remisión, sobre todo si el comienzo de las crisis es entre los 4-9 años y las ausencias son el único tipo de crisis que presenta<sup>[51, 246]</sup>. Así, se estima que entre el 80% y el 95% de los pacientes con EAI presenta una buena respuesta a la medicación, y el 70-80% en casos de EAJ<sup>[244-246]</sup>. Sin embargo, las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden presentarse a los 5 años y hasta 20 o 30 años después, siendo la causa más frecuente de persistencia de la enfermedad y requieren la continuación del tratamiento más allá de la adolescencia, a veces toda la vida<sup>[244, 246]</sup>. También se ha observado que estos pacientes pueden tener problemas sociales y de rendimiento académico, sobre todo si persisten las crisis de ausencia, provocando en ocasiones alteraciones emocionales y psíquicas<sup>[51, 243, 246, 248]</sup>.

Como todas las EIG, las epilepsias de ausencias presentan exploración y desarrollo neurológico normal<sup>[246]</sup>. En nuestra serie, todos salvo 1 (el 96,4 %), han conseguido remisión de las crisis (se trata de una niña que comenzó con crisis de ausencias a los 3 años y se controlaron de manera intermitente las crisis con FAE, y actualmente tiene 7 años y presenta de manera ocasional crisis de ausencias manteniendo los FAE, sin presentar otras alteraciones neurológicas); no llevan actualmente FAE 20 pacientes (71,43%) y siguen con tratamiento con FAE 8 (28,57%). Todos los pacientes controlados, excepto 1, tienen exploración y desarrollo normal (se trata de un niño con retraso mental moderado criptogénico que presentó crisis de ausencias típicas electroclínicas a los 7 años, que remitieron al iniciar el tratamiento con FAE, actualmente sin él).

De los pacientes con ausencias que hemos controlado, 1 caso, que inició las crisis de ausencias a los 7 años y que se controló con medicación, a la edad de 14 años comenzó de nuevo con crisis compatibles con epilepsia mioclónica juvenil a los 14 años (pendiente de ver evolución).

Además de la EAI y la EAJ, se han descrito otros síndromes de epilepsia de ausencias, que conviene diferenciar porque tienen peor pronóstico, al tener un elevado grado de refractariedad<sup>[11, 246]</sup>. Así tenemos, epilepsia de ausencias mioclónicas, epilepsia con mioclonias palpebrales y ausencias y epilepsia de ausencias con mioclonias periorales. La única que está incluida en la clasificación de la ILAE de 2010 (no en la de 1989) es la epilepsia de ausencias mioclónicas<sup>[77]</sup>. Nosotros no hemos observado ningún caso en nuestra serie.

### - EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome que, aunque puede parecer fácil de diagnosticar, suele pasar bastante tiempo desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico<sup>[249]</sup>. Se trata de una de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática generalizada. Su prevalencia parece haber aumentado en las últimas décadas, representando el 2-11% de todas las epilepsias según diversas publicaciones<sup>[18, 26, 29, 250]</sup>. Su edad de comienzo oscila entre los 8 y los 26 años (con un pico a los 15 años) con predominio en mujeres<sup>[250, 251]</sup>.

En nuestra serie representan el 1,3% de todos los casos de epilepsia (8 pacientes), algo inferior a lo descrito, probablemente debido a que nuestra población estudiada es hasta los 15 años (excepto algún caso que se controlara por otro motivo previamente) y el rango de edad de presentación es un poco superior, predominando también en mujeres (62,5% mujeres frente a 37,5% en varones). La edad media de inicio fue de 12 años y medio (mínimo 9 y máximo 16 años). En la casuística de nuestra unidad durante el periodo a estudio tiene una prevalencia del 0,17% y una incidencia del 0,09% (4 pacientes nuevos, el 2,17% de ellos).

La manifestación clínica típica son las sacudidas mioclónicas al despertar (por la mañana o tras una siesta), afectando fundamentalmente a los miembros superiores, que hace que el paciente suelte los objetos. También pueden afectar a miembros inferiores, provocando entonces la caída, o presentarse de forma generalizada, pero no suelen afectar al nivel de conciencia<sup>[243, 244, 252]</sup>. Se han descrito factores



precipitantes de las crisis, siendo los más importantes la privación de sueño, la fatiga, el estrés, el periodo menstrual y la ingesta de alcohol<sup>[244, 251, 253]</sup>. El 80% puede asociar crisis generalizadas tónico-clónicas (sobre todo tras presentar salvos de crisis mioclónicas) y el 30% también ausencias típicas<sup>[243, 244, 251, 252]</sup>.

El hallazgo típico en el EEG son las descargas generalizadas, bilaterales y sincrónicas de polipunta-onda a una frecuencia de 4-6 Hz<sup>[244]</sup>.

Con todo ello, en ocasiones es un síndrome infradiagnosticado o se confunde con otro tipo de epilepsia, o se tarda en diagnosticar. Los pacientes puede que no hayan dado importancia a las sacudidas (las mioclonias), no las reconocen como crisis, sino que lo atribuyen a nerviosismo o falta de sueño, acudiendo sólo tras presentar crisis generalizadas tónico-clónicas y sólo si se hace un buen interrogatorio (si el médico piensa en esta entidad) sobre la presencia de mioclonias, se puede llegar al diagnóstico de certeza. En otras ocasiones, las mioclonias pueden afectar a una única extremidad y pensar que se trata de una epilepsia parcial. Dado que pueden presentar crisis tónico-clónicas generalizadas y ausencias, también puede confundirse con otro tipo de epilepsia generalizada idiopática<sup>[243, 249]</sup>.

Suele controlarse bien con FAE habituales en el 80-90% de los pacientes<sup>[249, 251, 253]</sup>, aunque puede haber recaída en el 75-100% de los casos que precisa el mantenimiento de los FAE durante muchos años, a veces de por vida<sup>[243, 249, 250, 252]</sup>. En nuestros pacientes, 4 casos (50%) ya no tienen crisis y en 1 caso se han podido retirar los FAE y en los otros 4 casos (50%), persisten crisis pero de manera ocasional y todos han presentado exploración y desarrollo neurológico normal.

#### - EPILEPSIA CON CRISIS GRAN MAL DEL DESPERTAR

Muchos pacientes con epilepsia presentan crisis generalizadas tónico-clónicas casi exclusivamente. Una parte de estos casos probablemente corresponda a síndromes parciales con crisis secundariamente generalizadas, en la que la generalización ocurre tan rápida que la crisis se presenta sin aura y aparenta ser generalizada desde el inicio. Sin embargo, en la adolescencia, la mayoría de los casos

con crisis tónico-clónicas generalizadas (llamada *gran mal*) se debe a una epilepsia generalizada idiopática. Estas crisis pueden presentarse según el ritmo circadiano, teniendo así epilepsia con crisis de gran mal del despertar (la más frecuente), epilepsia con crisis gran mal durante el sueño y epilepsia con crisis gran mal al azar (sin distribución circadiana)<sup>[244]</sup>.

La epilepsia con crisis tónico-clónicas del despertar tiene su comienzo habitual en la adolescencia, aunque puede oscilar entre los 6 y los 35 años, y es de predominio en varones<sup>[254]</sup>. La manifestación típica son las crisis tónico-clónicas generalizadas que acontecen a los pocos minutos del despertar (ya sea el sueño nocturno o diurno), o bien en periodo de relajación vespertina. Puede asociar ausencias o crisis mioclónicas. El hallazgo electroencefalográfico característico son las descargas generalizadas punta-onda<sup>[254]</sup>.

En nuestro estudio ha resultado poco frecuente, 2 pacientes (0,33% de todas las epilepsias), probablemente debido al límite de edad, y a que diversos casos los hemos incluido en el grupo de otras epilepsias generalizadas idiopáticas, por no estar muy claramente diferenciados estos dos síndromes. Ambos casos son varones, iniciando las crisis a los 9 y 12 años, con buen control de las mismas y sin otras alteraciones neurológicas asociadas.

## - OTRAS EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS

Es un tipo de epilepsia que puede estar mal definido o mal interpretado (según lo estrictos que se apliquen los criterios) y que ha suscitado que haya grandes diferencias en cuanto a datos epidemiológicos como podemos observar en diferentes estudios, observando incidencias desde el 2,6% al 16%<sup>[13, 14, 18, 26, 29, 120]</sup>. En nuestra muestra representan el 4,96%. Para incluir un paciente dentro de este tipo de epilepsia, se requiere que presente crisis clínicamente generalizadas y complejos generalizados, simétricos y sincronos en el EEG<sup>[255, 256]</sup>.

Hemos incluido en este grupo de epilepsias a 30 pacientes (4,96% del total de la muestra), que suponen una prevalencia en la casuística de la unidad en el periodo a

estudio del 0,65% y una incidencia del 0,34% (9 casos nuevos). Tienen una edad media de inicio de 7,6 años y claro predominio de mujeres (66,67% frente a 33,33%). Tres pacientes (10%) han presentado además crisis febriles y el 33,33% (10 casos) tienen antecedentes familiares de epilepsia. En todos los casos salvo uno, se realizó neuroimagen (RM y/o TC) resultando siempre normales. Dos casos no han llevado nunca tratamiento con FAE por la baja frecuencia de las crisis; por el contrario 6 casos (20%) han sido considerados refractarios. El 86,67% de los casos han presentado una exploración y desarrollo neurológico normales (sólo 4 pacientes han presentado DI/RPMg leve).

El resto de casos de epilepsias con crisis generalizadas (supuestamente generalizadas), con EEG normales o con alteraciones generalizadas o alteraciones focales que no estaban bien definidas, hemos preferido incluirlas en el grupo de epilepsias criptogénicas.

#### - EPILEPSIAS REFLEJAS

Las epilepsias reflejas se definen como aquellas en las que todas las crisis se desencadenan por un factor precipitante, quedando excluidos los síndromes en los que aparecen crisis espontáneas además de las crisis reflejas<sup>[74]</sup>. Este factor precipitante, es un estímulo externo de múltiple y variado origen (estímulos luminosos, sonoros, lectura,...)<sup>[257, 258]</sup>.

En la mayoría de los casos de crisis reflejas es posible identificar una zona determinada de la corteza cerebral funcionalmente anómala en la que el umbral de la excitabilidad está descendido. En la mayoría de los casos son de etiología genética (idiopáticas), pero también hay casos sintomáticos debidos a una lesión estructural focal identificable (trastornos del desarrollo cortical, tumores, esclerosis mesial temporal,...)<sup>[258]</sup>.

Por lo general se manifiestan con mioclonias y a veces crisis de ausencias, crisis generalizadas tónico-clónicas o focales motoras (según el estímulo y el área

hiperexcitable)<sup>[11, 258]</sup>. El EEG basal es normal y si se aplica el estímulo desencadenante se observan paroxismos generalizados punta-polipunta onda<sup>[11, 243]</sup>.

Dentro de las epilepsias reflejas, la más frecuente es la inducida por estímulos visuales<sup>[233]</sup>. Sin embargo hay que distinguir entre los términos de epilepsia con fotosensibilidad, en la que los pacientes tienen crisis espontáneas y crisis desencadenadas por algunos estímulos visuales (y hay actividad fotoparoxística en el EEG) y la epilepsia fotosensible pura en la que sólo hay crisis con unos estímulos visuales<sup>[233, 243]</sup>.

Nosotros hemos encontrado 2 casos de epilepsias reflejas (fotosensible pura) en nuestra serie (0,33% de todas las epilepsias). Un paciente la inició a los 4 años y tenía el antecedente de que su padre también la tenía y el otro paciente la inició a los 8 años. Se han reducido mucho las crisis con los FAE administrados, pero sin llegar a desaparecer.

#### - **EPILEPSIA GENERALIZADA CON CRISIS FEBRILES PLUS**

Es conocido, que las convulsiones febriles (CF) es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la edad pediátrica, siendo las crisis convulsivas más frecuentes<sup>[259]</sup>. Como ya hemos comentado, las CF tienen una incidencia en la población general del 2,3-6,7%<sup>[3, 50, 139, 260]</sup> y se estima que el riesgo global de desarrollar epilepsia tras una CF pasa del 1% de la población general al 3% en casos con CF<sup>[140]</sup>.

En 1997, se describieron en familias, combinaciones de convulsiones febriles y afebriles con rasgos de epilepsia generalizada y patrón sugerente de herencia autosómico dominante, denominándose epilepsia generalizada con crisis febriles plus (EGCF+)<sup>[261]</sup>, pero luego se ha visto que en realidad es un espectro clínico amplio que incluye crisis febriles, EIG con o sin historia de CF, epilepsia generalizada criptogénica, o el síndrome de Dravet clásico y sus formas incompletas. Este espectro (y fundamentalmente el síndrome de Dravet) ha sido relacionado más frecuentemente con mutaciones en el gen SCN1A (que produce disfunción de los canales del sodio)<sup>[63,</sup>

<sup>260, 262]</sup>. Otras mutaciones que se han descrito han sido en los genes SCN1B, GABRD y GABRG2<sup>[64]</sup>. Sin embargo, no se sabe con exactitud qué otros factores (factores ambientales, otros genes,...) influyen para que en una misma familia existan miembros con fenotipos epilépticos “benignos” o asintomáticos (la mayoría) y otros (menos frecuentes) se presenten con el fenotipo más grave, el del síndrome de Dravet<sup>[263]</sup>.

Así, inicialmente se definió la EGCF+ como aquellos pacientes (niños) que presentaban convulsiones febriles por encima de los 6 años de edad y se asocian crisis afebriles tónico-clónicas generalizadas, ausencias, crisis mioclónicas, crisis atónicas o crisis parciales<sup>[261]</sup>.

En nuestra muestra tenemos 7 pacientes catalogados de EGCF+, representando el 1,16% de todas las epilepsias, siendo la edad media de inicio de la epilepsia de 3,9 años (rango de inicio desde los 6 meses hasta los 6,5 años), con un claro predominio de varones (el 71,43% frente al 28,57%). Encontramos antecedentes familiares de epilepsia en el 71,43% (5 casos de los 7). Sólo 1 paciente presentó estatus convulsivo. En los 5 casos en los que se realizó neuroimagen resultó normal. Los EEG intercricales han sido normales siempre en 5 casos y presentaban alteraciones generalizadas 2 pacientes. No hemos encontrado mutaciones genéticas en los casos estudiados (en 5 pacientes). En cuanto al desarrollo neurológico, 4 pacientes (57,14%) fue normal, y 3 pacientes presentan algún trastorno cognitivo.

#### - **EPILEPSIA MIOCLÓNICA GRAVE DE LA INFANCIA (SÍNDROME DE DRAVET)**

Como hemos dicho, el síndrome de Dravet se encuentra en el extremo más grave del espectro de EGCF+, y fue descrito en 1978<sup>[234]</sup>. En la clasificación de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup>, está incluida en el grupo de “Epilepsias Indeterminadas” por presentar manifestaciones clínicas y electroencefalográficas focales y generalizadas. Representa entre el 6-8% de las epilepsias por debajo de los 3 años<sup>[264]</sup>.

Suele empezar a manifestarse en los primeros meses de vida con una convulsión febril, o afebril (generalizada o parcial) con gran recurrencia y con

tendencia a presentar estatus (desencadenados por infecciones o fiebre fundamentalmente) y mala respuesta a los FAE. Luego comienzan crisis mioclónicas frecuentes y también pueden observarse ausencias atípicas. Junto a las crisis se va ir viendo un retraso psicomotor, retraso del lenguaje y falta de coordinación<sup>[234, 260, 264]</sup>.

Nosotros tenemos 8 casos con síndrome de Dravet, con mutación patogénica en el gen SCN1A, que representan el 1,32% de todas las epilepsias y el 5,06 % de las epilepsias de inicio en el primer año de vida. El estudio del gen SCN1A se ha realizado a 34 pacientes (durante el periodo), siendo normal en los 26 restantes. La edad media de inicio de las crisis fue de 5,5 meses (rango de los 2 meses a los 8 meses), siendo todos varones. Sólo en 1 caso (12,5%) hemos hallado antecedentes familiares de epilepsia. 5 pacientes (62,5%) han presentado estatus convulsivo establecido. Se realizó neuroimagen en todos resultando normales. Los EEG intercríticos fueron siempre normales en la mitad y presentaban alteraciones generalizadas la otra mitad de los casos. En todos los casos hemos descubierto mutaciones en el gen SCN1A. A parte de las crisis todos los pacientes presentaban DI/RPMg y además 3 casos asociaban trastornos del espectro autista.

Comparando los datos de nuestros pacientes con síndrome de Dravet (con mutación identificada) con los de EGCF+, observamos la gran diferencia que hay en la edad media de inicio y destaca que hemos encontrado más antecedentes familiares de epilepsia en la EGCF+ que en los de síndrome de Dravet.

### 1.2.2 EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS PARCIALES

Las epilepsias idiopáticas parciales (EIP) son aquellas en las que, en general, los primeros cambios clínicos y electroencefalográficos indican la activación inicial de un sistema de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral<sup>[52]</sup>.

Las EIP se suele manifestar en niños con maduración normal (aunque pueden presentarse asociadas en niños con déficits intelectuales o motores, pero no dependientes), siendo la edad de comienzo posterior a los 18-24 meses de edad<sup>[52, 53]</sup>.

Pueden existir antecedentes familiares de epilepsia, y la tendencia en su evolución es la curación en la adolescencia<sup>[53]</sup>.

La frecuencia de las crisis es variable, habitualmente baja, pero se pueden repetir varias veces al día. Suelen ser crisis breves, sin un prolongado déficit postictal. El EEG intercrítico muestra una actividad de base normal, y durante las crisis hay descargas epilépticas focales y, a veces, oleadas de descargas de punta-onda generalizadas (que pueden activarse mediante la hiperventilación y la estimulación luminosa intermitente sin manifestación clínica). Estos paroxismos frecuentemente aumentan durante el sueño<sup>[52, 53, 74]</sup>.

Dada la baja recurrencia de las crisis y la benignidad de estos síndromes, se considera prudente esperar a conocer la frecuencia de crisis en su evolución antes de decidir un tratamiento con FAE a largo plazo, sobre todo cuando existe la posibilidad de un agravamiento iatrogénico por los FAE<sup>[53, 265]</sup>.

A continuación se van a comentar los aspectos más importantes de los principales tipos de EIP que recogen las clasificaciones de la ILAE, aunque se han descrito otras EIP bien definidas (EIP con paroxismos en la región frontal, en la temporal asociada a semiología afectiva y en la parietal a potenciales evocados somatosensoriales gigantes)<sup>[53]</sup>. Nosotros hemos encontrado 58 pacientes (9,59% de la muestra total) con EIP, que en la casuística de nuestra unidad en el periodo a estudio, supone una prevalencia del 1,26% y una incidencia del 0,80%.

#### - **EPILEPSIA BENIGNA DE LA INFANCIA CON PAROXISMOS CENTRO-TEMPORALES (EPILEPSIA ROLÁNDICA)**

Se considera el síndrome epiléptico parcial idiopático más frecuente en la edad pediátrica, y según diversas series representa el 5-23% de las epilepsias de esta edad<sup>[11, 14, 26, 29, 52, 266-268]</sup>, como hemos observado nosotros, que representa el 7,44% de todas la epilepsias (45 casos), y el 9,24% de los pacientes epilépticos nuevos del periodo (17 casos).

La ILAE en 1989 definió este síndrome como un síndrome de crisis parciales, simples, motoras, con localización hemifacial, que con frecuencia se asocia a síntomas somatosensoriales y tiende a desarrollar crisis tónico-clónicas generalizadas<sup>[74]</sup>.

Las manifestaciones clínicas se inician entre los 3 y 13 años de edad, y predomina en el sexo masculino, siendo frecuente la presencia de antecedentes personales de crisis febriles y de antecedentes familiares de epilepsia<sup>[52, 269, 270]</sup>. La media de edad de inicio en nuestra muestra fue de 7 años (mínimo 3 años y máximo 12 años), con discreto predominio de varones (55,56% varones frente a 44,44% mujeres). Sólo 5 casos tienen antecedentes de crisis febriles (11,11%) y 6 casos antecedentes familiares de epilepsia (13,33%).

Las crisis suelen manifestarse durante el sueño, iniciándose de tipo parcial (predominantemente tónico-clónicas en una hemifacies acompañada de hipersalivación y ruidos guturales con imposibilidad de emisión de palabras) tendiendo a evolucionar a crisis tónico-clónicas generalizadas. Suelen ser breves (de varios segundos a escasos minutos) y con poca frecuencia<sup>[11, 52, 53, 74, 266]</sup>.

El EEG intercrítico típico es la presencia de descargas punta-onda de gran amplitud u ondas puntiagudas que aparecen rítmicamente en zona central o temporal media sobre una actividad de base normal, activándose sobre todo durante los periodos de sueño<sup>[11, 52, 270]</sup>.

Algunos autores sugieren que en esta entidad no sería necesario realizar técnicas de neuroimagen, pero convendría realizarlos sobre todo si presentan características clínicas atípicas que podrían indicar la existencia de lesiones subyacentes<sup>[52, 271]</sup>. Nosotros hemos realizado neuroimagen a todos los casos salvo a 1 paciente que presentó 2 únicas crisis típicas del cuadro con EEG compatible sin volver a repetir ni presentar otras incidencias.

Según algunos estudios, se describe que hasta en el 50% de los casos presentan características clínicas atípicas y en el 30% características electroencefalográficas atípicas<sup>[272]</sup>. Nosotros, estos casos atípicos, ante la duda o falta de datos clínicos-



evolutivos, hemos preferido incluirlos en el grupo de epilepsias parciales criptogénicas.

Generalmente, los niños tienen un desarrollo neurológico normal, pero en ocasiones se han descrito disfunciones del lenguaje, alteraciones de la motilidad precisa y de las capacidades visuomotoras, déficit de atención, dificultades de aprendizaje (transitorias), generalmente relacionadas con la actividad paroxística del EEG más que con la frecuencia de las crisis<sup>[52, 266, 273-275]</sup>. El pronóstico es excelente, y las crisis suelen desaparecer durante la adolescencia (al igual que las alteraciones del EEG), con o sin tratamiento, por lo que no siempre sería necesario iniciar tratamiento con FAE<sup>[11, 52, 53, 269, 276]</sup>.

El 42,22 % de nuestros pacientes con epilepsia rolándica no han llevado nunca tratamiento con FAE. Todos presentan buen control de las crisis (con o sin tratamiento) excepto 1 caso (que en el momento del estudio tenía 11 años) en el que de momento, persisten crisis frecuentes (mensuales) a pesar del tratamiento. Todos ellos han tenido un desarrollo neurológico normal y exploración neurológica normal, salvo 3 casos (6,6%, 1 caso de afectación motora por una paraparesia espástica familiar, 1 caso de afectación motora tras sufrir un traumatismo craneoencefálico grave al año de edad y 1 caso de retardo mental leve con mal rendimiento escolar).

#### - EPILEPSIA BENIGNA INFANTIL CON PAROXISMOS OCCIPITALES

Es la segunda en frecuencia de las EIP (20%), y se estima una incidencia global del 2-3% de todas las epilepsias de inicio en la edad pediátrica<sup>[11]</sup>. La clasificación de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup> incluye un sólo tipo de esta epilepsia, pero se han descrito dos tipos, que sí se han diferenciado en la última clasificación de la ILAE de 2010<sup>[77]</sup>. Uno de inicio precoz, que describió Panayiotopoulos en 1989<sup>[277]</sup> y otra de inicio tardío descrita por Gastaut en 1982<sup>[278]</sup>.

Ambas cursan con una clínica que muestra manifestaciones visuales, crisis versivas asociadas, manifestaciones autonómicas y vómitos (pueden evolucionar a crisis parciales complejas o crisis tónico-clónicas generalizadas) y el EEG evidencia

anomalías paroxísticas occipitales del tipo de puntas o punta-onda (que desaparecen al abrir los ojos y se evidencian al cerrarlos) con actividad de base normal<sup>[11, 52, 266]</sup>.

- EPILEPSIA DE LA INFANCIA CON PAROXISMOS OCCIPITALES DE COMIENZO PRECOZ (TIPO PANAYIOTOPOULUS)

Las manifestaciones comienzan entre los 3 y 5 años, sin diferencias entre sexos y no suele haber antecedentes familiares de epilepsia. Las crisis frecuentemente se manifiestan por la noche, durante el sueño. Son poco frecuentes (a menudo únicas) y su duración es variable (desde minutos a horas)<sup>[11, 52, 266]</sup>. El desarrollo neurológico es normal y el pronóstico global es excelente, remitiendo la crisis en 1-2 años del inicio de la epilepsia (antes de los 12 años) no siendo necesario iniciar tratamiento en todos los casos<sup>[11, 52, 266]</sup>. Algunos autores han descrito una evolución más benigna que el tipo de epilepsia descrito por Gastaut<sup>[279]</sup>.

Hemos catalogado dentro de este síndrome a 2 pacientes de la muestra (0,33% del total de epilepsias), los dos varones. El primero inició las crisis a los 2 años, tenía antecedentes de crisis febriles y de antecedentes familiares de epilepsia; presentó crisis ocasionales desapareciendo a los 5 años; presenta leve retardo mental. El segundo comenzó con las crisis a los 5 años, sin antecedentes de crisis febriles ni familiares con epilepsia; también con crisis ocasionales desapareciendo a los 10 años. Ambos presentaron estatus convulsivos y recibieron tratamiento con FAE.

- EPILEPSIA DE LA INFANCIA CON PAROXISMOS OCCIPITALES DE COMIENZO TARDÍO (TIPO GASTAUT)

La edad media de comienzo es hacia los 7-8 años (15 meses a 17 años), sin predominio de sexo. Pueden existir antecedentes familiares de epilepsia y de migraña. Las crisis se manifiestan de día, son bastante frecuentes (a veces diarias) y suelen ser de corta duración (3-4 minutos). Es característico que las crisis se inicien con alucinaciones visuales y presenten al terminar cefalea postcrítica, lo que hace que se deba hacer el diagnóstico diferencial con diversas formas de migraña, como la migraña basilar y la migraña con aura, con las que se puede confundir<sup>[11, 52, 53, 266]</sup>. El pronóstico

es buen en general, los niños presentan un desarrollo psicomotor normal aunque algunos pueden presentar algunas anomalías neurológicas<sup>[52]</sup>.

En nuestra muestra encontramos 3 casos (0,5% e todas nuestras epilepsias), 2 mujeres y 1 hombre. Iniciaron la epilepsia entre los 5 y los 9 años. Sólo 1 de ellos presentaba antecedentes familiares de epilepsia. En 2 casos se controlaron bien las crisis con FAE habitual, y en 1 caso se consideró refractaria, presentando crisis diarias y necesitando diversos FAE hasta el control. Ninguno presentó estatus convulsivo ni alteraciones en el desarrollo psicomotor ni en la exploración neurológica.

#### - EPILEPSIA PARCIAL BENIGNA DE LA INFANCIA

Es un síndrome no incluido en la clasificación de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup>, pero que se incluyó a partir de 2006, y dentro de la clasificación de la ILAE de 2010 se ha separado en 2 categorías, denominándose Epilepsia benigna del lactante familiar y Epilepsia benigna del lactante (no familiar)<sup>[77]</sup>.

En 1992 se empezaron a describir casos de este tipo de epilepsia con historia familiar<sup>[280]</sup> y posteriormente, en 1993, se describieron casos con características similares en pacientes sin historia familiar<sup>[281]</sup>. Los casos familiares tienen una transmisión autosómica dominante (un gen localizado en el cromosoma 19)<sup>[282]</sup> y los casos esporádicos debidos a una mutación de *novo*, pero ambas formas cursan con las mismas características clínicas y evolutivas<sup>[11, 52, 266, 283]</sup>.

El cuadro se inicia en el primer año o segundo de vida (3-20 meses) en forma de brotes de crisis (1-10 crisis/día) durante 2-3 días (en algunos se observan crisis aisladas en los días previos). Las crisis son parciales complejas de duración breve (2-3 minutos), con versión oculocefálica hacia un lado, con hipertonía, cianosis y sacudidas de los miembros. En algunos casos puede haber generalización secundaria con crisis tónico-clónicas. Entre las crisis el niño está normal y presenta una exploración neurológica y desarrollo psicomotor normales<sup>[52, 266, 284]</sup>.

El EEG intercrítico es normal y durante las crisis se observan descargas focales y ritmos reclutantes en áreas centrales u occipitales<sup>[11, 266]</sup>. Los estudios de laboratorio y de neuroimagen son normales, aunque deben realizarse para descartar las etiologías metabólicas y lesionales<sup>[266]</sup>.

El pronóstico es excelente y los episodios ceden de manera espontánea sin que se describa la aparición de epilepsia posterior, en contra de la idea generalizada de que la epilepsia parcial de inicio en el primer años de vida presenta mal pronóstico<sup>[266, 283]</sup>.

Hemos encontrado 8 pacientes en nuestra muestra (1,3% de todas las epilepsias). Tienen una prevalencia en nuestra unidad, del 0,17% y la incidencia del 0,11% (3 pacientes nuevos, el 1,63% de los casos nuevos del periodo). La edad media de inicio fue de 6 meses (mínimo 2 meses y máximo 12 meses). 1 de ellos con historia familiar de epilepsia y 2 con antecedentes de crisis febriles. En todos ellos se realizaron estudios de neuroimagen (resultando normales). Todos salvo 1 caso han presentado un desarrollo neurológico normal.

#### - EPILEPSIA PRIMARIA DE LA LECTURA

Se trata en realidad de una epilepsia refleja. Es un síndrome poco frecuente que comienza en la adolescencia o adulto joven con un fuerte componente genético. Las crisis se inician durante la lectura, crisis motoras o sensitivomotoras orofaciales y se pueden generalizar si persiste la lectura. El EEG intercrítico es normal. El pronóstico es bueno, respondiendo bien al tratamiento<sup>[52, 53]</sup>. No hemos encontrado ningún paciente en nuestra serie catalogado como este tipo de epilepsia, probablemente debido a que se suele presentar a edades un poco mayores que la cohorte estudiada.

### 1.3 EPILEPSIAS CRIPTOGÉNICAS

Las epilepsias criptogénicas se consideran un diagnóstico de exclusión en epilepsias o síndromes epilépticos aparentemente sintomáticos y/o evolución tórpida, con ausencia de hallazgos patológicos evidentes en los exámenes complementarios<sup>[67]</sup>.

Así, dado que no están muy bien definidas, parecen existir diferencias en cuanto a su prevalencia, aunque se estima que pueden representar alrededor de la tercera parte de todas las epilepsias<sup>[68]</sup> como hemos observado en nuestra experiencia, suponiendo el 28,59% de toda la muestra (173 casos), y el 38,04% (70 casos) de las epilepsias nuevas del periodo. En nuestra casuística de la unidad durante el periodo a estudio tienen una prevalencia global del 3,77% y una incidencia del 2,65%.

Encontramos que existe un discreto predominio de varones (56,07%). La edad media de inicio de las crisis es de 5,43 años (rango que va desde el mes de vida hasta los 14 años), que es algo inferior a la de las epilepsias idiopáticas pero superior a la de las sintomáticas), siendo el grupo de edad más frecuente de inicio entre los 3-6 años. Presentaron crisis ya en periodo de recién nacido el 4,05% (muy inferior que en las sintomáticas y superior que en las idiopáticas); en el 23,73% hemos encontrado antecedentes familiares de epilepsia y el 21,96% han presentado crisis febriles (datos similares a los de las idiopáticas y muy superiores a las sintomáticas), y el 7,51% han tenido estatus convulsivo (discretamente superior que en los otros tipos de epilepsias).

En cuanto a la forma de manifestarse predominantemente, tenemos que el 51,14% fueron generalizadas, el 37,57% como crisis focales, el 4 % como espasmos epilépticos y 6,9% como crisis indeterminadas/mal definidas. En cuanto a los resultados del EEG, tenemos que en el 35,84 % no se detectó actividad epileptógena (en diversos casos existía enlentecimiento), en el 26,01% se encontraron alteraciones generalizadas, y en el 37,57% elemento focales.

En todos los casos se realizaron técnicas de neuroimagen (TC y/o RM) además de otros diversos estudios, descartando cualquier etiología de su epilepsia.

Hay 11 pacientes (6,36%) que nunca han recibido FAE por la baja frecuencia de sus crisis; en contra tenemos que el 15,61% han sido refractarias al tratamiento administrado.

En cuanto al pronóstico funcional neurológico, hemos observado que el 79,78% no han presentado ningún problema en el desarrollo ni a nivel motor, el 19,08% presentaban DI/RPMg, el 2,31% algún déficit motor y el 4,04% algún trastorno del espectro autista.

A continuación vamos a desglosar las características de algunos síndromes que pueden ser de origen criptogénico, aunque también se hayan descrito origen sintomático o idiopático.

#### - SÍNDROME DE WEST

El síndrome de West (SW) es un síndrome epiléptico generalizado caracterizado por la triada clásica de espasmos infantiles, deterioro psicomotor y actividad hipsarrítmica en el EEG<sup>[49, 285]</sup>. Se estima una incidencia de entre 1/2.000 y 1/4.000 y es considerada una de las epilepsias más frecuentes en el primer año de vida (excluyendo las crisis febriles y las neonatales). Así, se suele iniciar en los primeros meses de vida (3-7 meses) y tiene un ligero predominio en varones (1,5/1)<sup>[49, 286-288]</sup>.

El SW puede ser debido a diversas etiologías, habiéndose considerado formas criptogénicas o sintomáticas, pero también existen formas idiopáticas<sup>[49]</sup>. En los últimos años, debido al avance en las técnicas de neuroimagen (especialmente la RM), de los estudios metabólicos y de los genéticos, han disminuido los casos de SW criptogénicos a favor de los de etiología sintomática<sup>[289, 290]</sup>. Al igual que en todas las epilepsias en general, el pronóstico dependerá fundamentalmente de la etiología del SW, tanto la respuesta al tratamiento como el desarrollo neurológico<sup>[49, 285]</sup>.

El SW sintomático, supone el 60-90% de todos los casos de SW y se presume de peor pronóstico que los considerados criptogénicos e idiopáticos. Entre las etiologías del SW sintomático se han descrito diversas causas prenatales, perinatales y postnatales. El SW idiopático (no se ha identificado etiología y no parece que exista

nada oculto por no haber signos de encefalopatía) se estima que suponen el 5-10 % de los casos de SW, en los que no existe un deterioro neurológico o si lo hay es leve. En el SW criptogénico, no se identifica ninguna lesión ni etiología, pero se presupone que hay algo no identificado, y en general tiene un pronóstico sombrío<sup>[49, 288, 290]</sup>.

En nuestra muestra tenemos 40 casos de SW (que representarían el 6,61% de todas nuestras epilepsias y el 25,32% de las epilepsias de inicio antes del año de vida), siendo 35 sintomáticos (87,50%) y 5 criptogénicos (12,50%). La edad media de inicio de los espasmos fue de 6,02 meses (desde los 2 meses hasta los 14 meses). 20 casos fueron mujeres y 20 varones. Dentro de los casos sintomáticos encontramos las siguientes etiologías: prenatales (8 de origen genético, encontrando 3 síndromes de Down, 1 síndrome de Patau, 1 síndrome de Wolf-Hirschhorn, 1 monosomía del cromosoma 9, 1 caso de delección de 1q/duplicidad 6p, y una lisencefalia genética; 1 de origen infeccioso por citomegalovirus congénito; 1 caso disruptivo gemelar; 1 por lesión prenatal focal y 4 casos sin hallazgos significativos); perinatal (8 casos de encefalopatía hipóxico-isquémica y 5 casos de prematuridad); postnatales (2 casos de meningitis); 3 casos de esclerosis tuberosa, 1 caso en síndrome de Rett y 1 caso por tumor cerebral.

En 16 casos (el 40%, siendo ninguno de etiología criptogénica) observamos mala respuesta terapéutica. Los 5 SW criptogénicos no han vuelto a presentar otro tipo de epilepsia, pero de los 35 SW sintomáticos 10 casos (28,57%) han desarrollado otro tipo de epilepsia (1 caso que previamente había presentado un síndrome de Ohtahara sintomático, 1 caso de síndrome de Lennox-Gastaut sintomático, 1 caso de epilepsia generalizada sintomática y 7 casos de epilepsias parciales sintomáticas). Estos 10 casos siguen actualmente con tratamiento con FAE y sólo 3 de ellos están libres de crisis. En nuestros 5 casos de SW criptogénicos, 2 tienen desarrollo neurológico normal, 3 presentan DI/RPMg y 1 trastorno del espectro autista. En los SW sintomáticos únicamente 2 tienen desarrollo neurológico normal, siendo que 32 casos (91,43% de los SW sintomáticos) tienen algún trastorno cognitivo, 24 (68,57% de los SW sintomáticos) algún déficit motor y 5 (14,29% de los SW sintomáticos) algún trastorno del espectro autista. Además, hemos tenido 4 *éxitus* (S. Patau, S. Wolf-Hirschhorn, el tumor cerebral y una encefalopatía prenatal sin lesiones).

## - SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es uno de los síndromes más graves de la infancia, aunque poco frecuente, suponiendo alrededor del 2% de las epilepsias en la edad pediátrica<sup>[49, 291, 292]</sup>. Se caracteriza por presentar diversos tipos de crisis de difícil control (crisis tónicas, atónicas, ausencias atípicas,...), tener un EEG típico (en vigilia actividad difusa punta-onda difusa lenta a 2,5 Hz y durante el sueño brotes de ritmos rápidos a 10 Hz) junto con afectación cognitiva y conductual. Se han descrito casos de etiología criptogénica (20-30%), de etiología sintomática (60-70%)<sup>[291]</sup> e incluso casos idiopáticos (5%)<sup>[293]</sup>. Suele iniciarse a la edad de 1-7 años<sup>[291]</sup> (los criptogénicos algo más tardíos)<sup>[294]</sup>.

Los SLG sintomáticos suelen tener peor pronóstico que los criptogénicos y pueden ser debidos a diversas etiologías (malformaciones cerebrales, cromosomopatías, problemas perinatales, infecciones del SNC, tumores...)<sup>[291, 295]</sup>.

En nuestra serie, hemos encontrado 4 casos con SLG (0,66% del total de las epilepsias), siendo 2 de origen criptogénico y 2 de origen sintomático (1 por encefalopatía perinatal y el otro por encefalopatía prenatal sin lesiones identificadas que había presentado previamente un SW sintomático). Los de origen criptogénico lo iniciaron a los 3 y 4 años, mientras que los sintomáticos a los 15 y 16 meses. En todos los casos hubo problemas en el control de las crisis y tuvieron DI/RPMg. Uno de los casos (el debido a encefalopatía prenatal sin etiología identificada) fue *éxitus*.

## - SÍNDROME CON CRISIS MIOCLÓNICAS-ASTÁTICAS (SÍNDROME DE DOOSE)

Representa el 1-2% de las epilepsias de menores de 9 años<sup>[296]</sup>. En la clasificación de la ILAE de 1989<sup>[74]</sup> este síndrome está incluido en las epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas, pero en la clasificación de la ILAE de 2001<sup>[75]</sup> se incluye en el grupo de epilepsias generalizadas idiopáticas, por la predisposición genética y la relación con otros síndromes epilépticos que presentan mioclonias<sup>[297]</sup>.



Suele comenzar entre los 18 meses y los 5 años, presentándose con diversos tipos de crisis generalizadas, fundamentalmente mioclónicas y atónicas, pero también tónico-clónicas. Es frecuente (36-95%) que presenten estatus no convulsivos (con mioclonias muy sutiles). Se ha observado que entre el 11-28% pueden presentar crisis febriles y que el 15-30% de los pacientes tiene antecedentes familiares de convulsiones febriles o epilepsia. Se ha visto que tiene un curso y evolución variables, así se estima que el control completo de las crisis se obtiene en el 50% de los pacientes, mientras que el resto cursa con retraso psicomotor y crisis farmacorresistentes<sup>[234, 296-298]</sup>.

Debemos diferenciar esta epilepsia con crisis mioclónico-atónicas de la epilepsia parcial benigna atípica, de la epilepsia mioclónica severa (síndrome de Dravet), y básicamente del síndrome de Lennox-Gastaut.

Hemos recogido únicamente 1 caso de síndrome de Dooose, que comenzó a los 3 años. Inicialmente costó el control de las crisis, pero posteriormente no ha habido ningún problema y en el momento actual (que tiene 7 años) presenta desarrollo y exploración neurológica normal y no lleva tratamiento con FAE. No se constataron crisis febriles, ni estatus convulsivos ni tenía antecedentes familiares de epilepsia.

## - SÍNDROME DE OHTAHARA

El síndrome de Ohtahara o encefalopatía epiléptica infantil temprana (con brote supresión) fue descrito por primera vez en 1976. Está caracterizado por inicio de crisis (tónicas generalizadas o parciales) muy tempranas (en los dos o tres primeros meses de vida), y que en el EEG presenta un patrón de brote-supresión constante, tanto en vigilia como en sueño. Es un síndrome muy poco frecuente, cuya etiología es variada<sup>[299]</sup>. Pueden darse casos de síndrome de Ohtahara sintomáticos (en enfermedades metabólicas, síndrome de Aicardi, poroencefalias,...) y menos frecuentes casos criptogénicos<sup>[300-302]</sup>. En nuestra serie hemos encontrado 4 casos de síndrome de Ohtahara criptogénicos y 4 de etiología sintomática (un caso por encefalopatía perinatal, un caso con trastorno de la migración, un caso de un trastorno

del metabolismo intermediario y otro caso no definido). Todos comenzaron con las crisis antes de los 3 meses de edad.

Los pacientes con síndrome de Ohtahara pueden evolucionar a un SW entre los 3-6 meses de edad y éstos hacia un SLG durante la infancia<sup>[299]</sup>. Nosotros sólo hemos observado que haya evolucionado a SW en un caso. Su pronóstico es malo, con resistencia a los tratamientos y con retraso neurológico importante además de tener una alta mortalidad en los primeros años de vida<sup>[300, 301]</sup>. En nuestra experiencia, todos los casos tienen grave afectación neurológica, y han sido más resistentes al tratamiento los considerados criptogénicos que los sintomáticos.

## - EPILEPSIAS FOCALES CRIPTOGÉNICAS

Constituyen un grupo muy heterogéneo de epilepsias por la variedad de manifestaciones que pueden presentar. Se sospecharán cuando existan crisis electroclínicas diferentes a las de la epilepsias idiopáticas parciales, con lentitud generalizada o elementos epileptógenos focales en el EEG y /o retraso mental u otra alteración neurológica. Será un diagnóstico de exclusión, siendo obligado el descartar su etiología sintomática, sobre todo teniendo que realizar estudios de neuroimagen. Dentro de las epilepsias focales criptogénicas las más frecuentes son la del lóbulo frontal y las del lóbulo temporal<sup>[239]</sup>.

Nosotros hemos catalogado como epilepsias focales criptogénicas a 83 pacientes, que suponen el 13,72% de la serie (siendo 32 pacientes de nuevo diagnóstico, el 17,39% de los casos nuevos). La prevalencia en la casuística de la unidad es del 1,81% y la incidencia del 1,21%. La edad media de inicio de la epilepsia fue de 5,96 años, con muy discreto predominio de varones (53,01% frente a 46,99%). Tenían antecedente de crisis febriles el 14,46% y de familiares con epilepsia el 18,07%. 7 pacientes (8,43%) tuvieron estatus convulsivo. En cuanto a la frecuencia de las crisis, el 43,37% fueron ocasionales, pero el 34,94% llegaron a ser diarias. El EEG intercrítico fue normal siempre en el 21,69%, presentando alteraciones focales el 73,50%. A todos se les realizó técnicas de neuroimagen (a 33 se realizó RM y TC, a 24 sólo TC y a 26 sólo

RM), entre otros exámenes. Hubo 6 pacientes que no recibieron tratamiento con FAE por la baja frecuencia de las crisis y por el contrario el 15,67% se consideraron refractarias (inferior al porcentaje de toda la muestra). Sólo 6 casos (el 7,23%) presentan algún trastorno cognitivo asociado, y 1 caso (el 1,20%) un trastorno del espectro autista, no mostrando el resto ninguna otra alteración neurológica.

#### - **EPILEPSIAS GENERALIZADAS CRIPTOGÉNICAS**

Es un grupo de epilepsias que se diagnostican por exclusión, al no cumplir las características clínicas y/o electroencefalográficas de ningún otro tipo de epilepsia idiopática generalizada y no encontrar o demostrar ninguna causa para ello. Por ello no tienen una definición o criterios específicos.

En nuestra experiencia han supuesto el 12,89% de todas las epilepsias (78 casos) y el 17,93% de los pacientes epilépticos nuevos (33 casos). En la casuística de la unidad durante el periodo a estudio tienen una prevalencia del 1,70% y una incidencia del 1,25%. La edad media de inicio de las crisis fue de 5,5 años (rango desde el primer mes de vida hasta mayor de 14 años), con predominio de varones (el 60,26% frente al 39,74%). Tienen antecedentes de CF el 33,33% y de antecedentes familiares de epilepsia el 28,91%. Las crisis convulsivas han sido predominantemente generalizadas (el 75,64%) pero también han presentado crisis focales el 15,38% (algunas con generalización posterior) y otras han sido crisis no bien definidas. Los EEG intercríticos han resultado normales en el 56,41%, mostraban alteraciones generalizadas el 37,18% y se observaba actividad epileptiforme focal sólo en el 6,41%. En todos los casos se han realizado técnicas de neuroimagen (RM y/o TC), resultando normales en todos y otros diversos exámenes complementarios. En cuanto a la respuesta al tratamiento con FAE, han sido refractarios sólo 9 casos (11,54%, inferior al de los casos de epilepsias focales criptogénicas y al de todas las epilepsias idiopáticas) y 5 pacientes (6,41%) no han llevado nunca tratamiento por la baja frecuencia de las crisis. En cuanto al pronóstico, hemos visto que el 73,08% tienen un desarrollo neurológico normal, mientras que el 24,36% presentan DI/RPMg, el 6,4% déficit motor y sólo el 1% algún trastorno del espectro autista.

## 2. SÍNDROMES EPILÉPTICOS SEGÚN EDAD DE INICIO

---

Los síndromes epilépticos son edad-dependientes, cuyas características clínicas y electroencefalográficas dependen del grado de maduración cerebral<sup>[11, 14, 19]</sup>, como hemos visto en nuestro estudio. Así, en cada edad es más frecuente una etiología que otra y unos tipos de epilepsias que otros.

En las edades más precoces, en menores del año de vida, hemos observado que predominan las epilepsias sintomáticas (el 67,09%), al igual que el grupo de 1-3 años (61,39%). De ese modo, un lactante que inicia la epilepsia en el primer mes de vida tiene muchas posibilidades de que se trate de una epilepsia sintomática, en nuestro caso el 89,74%. En nuestra experiencia, en este periodo de edad las etiologías de las epilepsias son fundamentalmente por encefalopatías perinatales (43,59%) y encefalopatías prenatales (38,46%). En los lactantes de 1 a 3 meses, también es más probable que sea de etiología sintomática, el 66,67% en nuestro estudio, siendo lo más frecuente encefalopatías prenatales (33,33%). En el grupo de 3 a 12 meses, igualmente las epilepsias sintomáticas son las más frecuentes, el 58,42% según nuestros datos (de diversas etiologías), pero se empiezan a ver síndromes criptogénicos e idiopáticos, siendo los típicos (y casi exclusivos) de este grupo etario, la epilepsia mioclónica benigna del lactante, la epilepsia parcial benigna de la lactancia, el síndrome de Dravet y el síndrome de West (tanto los casos criptogénicos como los de etiología sintomática).

Además, existen ciertas etiologías, que fundamentalmente inician sus manifestaciones epileptógenas por debajo del año de vida, como son el síndrome de Down, la lisencefalia genética, el citomegalovirus, la encefalopatía hipóxico-isquémica, las encefalopatías metabólicas o la esclerosis tuberosa.

Los pacientes que inician su epilepsia entre el año y los 3 años, también tienen más posibilidades de que sean de etiología sintomática, según nuestros datos el 61,39% (tanto encefalopatías prenatales, como perinatales, como casos de EMT), siendo que son menos probables las criptogénicas (el 27,73%, fundamentalmente

generalizadas) y las idiopáticas (el 11,88%, fundamentalmente síndromes generalizados como la epilepsia mioclónica benigna del lactante).

En el grupo de edad de los 3 a los 6 años, las epilepsias que encontramos con más frecuencia son las criptogénicas (el 43,10%, según nuestros datos, y sobre todo focales), seguido de sintomáticas (el 29,31%, de diversa etiología) y por último los síndromes idiopáticos (el 27,59%). En este grupo, los síndromes idiopáticos que vemos en mayor número son las epilepsias de ausencias y la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales.

Las epilepsias de los niños que la inician entre los 6 y los 10 años son preferentemente idiopáticas, representando en nuestra muestra el 43,75%, siendo los síndromes más frecuentes la epilepsia de ausencias y la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales. Además, dentro de este grupo, hemos observado, que el pico de edad de presentación de las epilepsias de ausencias es entre los 7 y 8 años y el de la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales es entre 9 y 10 años. Luego se encontrarían las de etiología sintomática, el 29,86% y por último las criptogénicas, el 25,69% (siendo más frecuentes los síndromes focales criptogénicos).

En los casos de edad de inicio entre los 10 y los 14 años, las más frecuentes que hemos encontrado son las epilepsias criptogénicas, el 42,42% (igual las focales que las generalizadas). Dentro de los síndromes idiopáticos (que tienen una frecuencia en este grupo etario igual a los de etiología sintomática, el 28,79%) encontramos casos de epilepsia de ausencias, epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales, epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias idiopáticas generalizadas.

En los de inicio de la epilepsia por encima de los 14 años, hemos encontrado que son igual de frecuentes las idiopáticas (en forma de epilepsia mioclónica juvenil y otras epilepsias idiopáticas generalizadas) que las sintomáticas.

### 3. APLICACIÓN DE LAS CLASIFICACIONES DE LA ILAE

---

En nuestro estudio hemos observado que existe dificultad para llevar a la práctica clínica el uso de las clasificaciones de la ILAE, tanto la de 1989 como la de 2010.

Existen síndromes bien definidos como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut o la epilepsia de ausencias, y no suele haber discrepancia de resultados entre los distintos estudios. Pero luego, algunos síndromes no están muy bien definidos, y según criterios del observador se pueden incluir en el grupo de dentro de algún síndrome definido (por similitudes) o en el grupo de epilepsias criptogénicas, bien focales o generalizadas.

Hemos comprobado que algunos de estos síndromes poco definidos se van perfilando a lo largo de un tiempo de seguimiento, por ello es mejor quizás, dejarlos inicialmente (o a veces siempre) en un grupo de “inclasificables” y posteriormente dar su diagnóstico definitivo, por las implicaciones pronósticas.

En la clasificación de 1989, se intentaron clasificar los síndromes según la etiología, pero se mezclan criterios etiológicos y de localización y no contempla la etiología de algunos síndromes (como la epilepsia mioclónica severa que se incluye en el grupo de síndromes de localización indeterminada, pero no se sugiere su etiología)<sup>[5, 18]</sup>. Nosotros, al usar la clasificación de la ILAE de 1989, hemos tenido un gran número de pacientes (el 29,09%) que no “encajaban” en ningún síndrome clasificado, como son la epilepsia parcial benigna del lactante que se incluyó a partir de la clasificación de 2006, la epilepsia generalizada con crisis febriles plus incluida a partir de la clasificación de 2001, epilepsias focales criptogénicas y epilepsias generalizadas criptogénicas.

La nueva clasificación de la ILAE de 2010 no acepta la subdivisión de epilepsias generalizadas y epilepsias focales, aunque se insiste en mantener la división entre crisis epilépticas de uno y otro tipo y, simultáneamente, suprime los conceptos de

epilepsias idiopáticas, sintomáticas y presumiblemente sintomáticas. Así, esta nueva propuesta de clasificación incluye síndromes electroclínicos (que los distribuye según la edad de inicio de la epilepsia), constelaciones distintivas (que los define como síndromes caracterizados clínicamente por asociarse con lesiones específicas, como por ejemplo la epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo), epilepsias de causa estructural/metabólica y un grupo de epilepsias de causa desconocida (que la Comisión en la actualidad considera que englobaría la tercera parte de todas las epilepsias)<sup>[68, 77]</sup>.

Nosotros, usando esta clasificación de 2010, también hemos tenido dificultades, lo primero con los nuevos conceptos que se están usando y por dejar de estar diferenciados los síndromes epilépticos por etiología y según la localización. Sin embargo, aunque está siendo muy criticada, hemos tenido menos pacientes que no “encajaron”, el 3,63%, que son aquellos casos de otras epilepsias generalizadas idiopáticas. Esto ha sido debido a la introducción, en esta propuesta de clasificación, del grupo de epilepsias de causa desconocida, que en nuestra muestra supone el 28,60%.

Puede haber un peligro si se empieza a usar esta nueva clasificación y se intenta adaptarla a las anteriores, mezclando conceptos y creando mayor confusión, objetivo contrario al que se debe intentar al proponer una clasificación<sup>[68, 76]</sup>.

Así se duda de su aceptación por la comunidad epileptógena internacional, considerando muchos autores que se trata de un documento teórico y no un instrumento de trabajo para el ejercicio clínico diario<sup>[68, 303, 304]</sup>.

Panayiotopoulos, defiende la nueva propuesta como un trabajo lamentable, interpretando que los nuevos términos empleados no son mejores que los antiguos, sin apreciar, por otra parte, la incorporación de los nuevos avances de la epileptología, y considerando, en conclusión, que se ha ofrecido una nueva terminología en lugar de proponer una nueva clasificación<sup>[305, 306]</sup>.

Ante estas críticas, Berg, expuso que el trabajo no es un producto terminado, aunque insistió en la importancia de abandonar las estructuras de la clasificación de 1989 que se han estado empleando hasta ahora y sustituirla por este nuevo enfoque multidimensional<sup>[307-309]</sup>.

Todas estas controversias, da pie a que se utilice una u otra clasificación según la opinión de los distintos grupos de trabajo, lo que generaría la imposibilidad de realizar una adecuada comparación entre casuísticas, se haga un mal empleo y se realicen mezclas conceptuales<sup>[68]</sup>.

## 4. EPILEPSIA Y GENÉTICA

---

En los últimos años se ha llevado a cabo un cambio espectacular en la investigación y conocimiento de las bases genéticas en neurología. Así, las técnicas de estudio genético-molecular, se han ido introduciendo paulatinamente en nuestra práctica habitual, y constituyen actualmente una herramienta diagnóstica incuestionable e imprescindible para muchas patologías neurológicas<sup>[55]</sup>. El campo de la epileptología no ha permanecido ajeno a estos avances de la genética molecular, ayudándonos a comprender mejor los factores que influyen en su aparición. Hoy en día se conocen cerca de 20 genes relacionados con epilepsias monogénicas<sup>[55-58]</sup>.

Las mutaciones genéticas pueden provocar alteraciones a muy diferentes niveles dentro del proceso de excitabilidad neuronal, desde anomalías en la función de los canales iónicos a deficiencias en la producción y metabolización de neurotransmisores. En otras ocasiones, las consecuencias genéticas son más difusas, como lesiones de la estructura neuronal o de la conexión sináptica, e incluso disturbios del metabolismo celular con la consiguiente degeneración de dicha neurona. Todo ello trae como consecuencia la aparición de las diferentes manifestaciones clínicas de la epilepsia, con las características específicas de cada caso, que configuran un fenotipo característico<sup>[150, 151, 310]</sup>.



El reto actual de la neurobiología es encontrar los mecanismos íntimos que relacionan cada genotipo con un fenotipo exacto, pues se sabe que una misma expresividad clínica puede obedecer a diferentes genotipos y un mismo genotipo puede traducir manifestaciones no coincidentes<sup>[150, 311]</sup>. El fenotipo no depende sólo del tipo de mutación, sino de cómo se regula la expresión de ese gen mutado, y de la forma en que se modifica su alteración por el resto del ambiente genético<sup>[311]</sup>. Por esta razón, por el momento, la aplicación clínica generalizada de estos hallazgos todavía parece lejana. No obstante, para algunos procesos concretos, la contribución de la genética ya es relevante. Así, para *SCNA1*, un gen que codifica un canal de Na dependiente de voltaje y que está relacionado con fenotipos clínicos diversos, la principal rentabilidad de su estudio radicaría en la contribución al diagnóstico temprano del síndrome de Dravet, antes de que estén presentes las manifestaciones clínicas y bioeléctricas más sugestivas<sup>[260]</sup>. Se ha señalado que aproximadamente el 73-92% de los casos se deben a mutaciones, y el 8-27% a deleciones<sup>[55]</sup>. Una identificación positiva contribuiría, en primer lugar, a un enfoque terapéutico más apropiado, incluyendo la utilización de valproato en monoterapia o asociado a topiramato como tratamiento de primera línea, y asumiendo que fármacos como lamotrigina, carbamacepina y fenitoína se han asociado a reacciones adversas<sup>[260]</sup>. Otra ventaja adicional de la identificación temprana sería la evitación de múltiples exploraciones complementarias que, sin duda, se pondrían en marcha ante un cuadro de mala evolución terapéutica asociado a alteración en el desarrollo psicomotor y ataxia. Por último, permitiría una información apropiada para el pronóstico y consejo genético. De nuevo, al igual que en otros procesos, la identificación de alteraciones en *SCN1A* aporta respuestas, al tiempo que genera muchas incógnitas. Existen familias con mutaciones demostradas en *SCN1A* que el fenotipo incluye casos de Dravet y familiares asintomáticos, lo que sugiere la participación de otros genes responsables o genes modificadores de la expresión de *SCN1A*<sup>[55, 312]</sup>.

Para la mayoría de los trastornos habituales, con bases genéticas complejas, como las convulsiones febriles, las epilepsias generalizadas idiopáticas y la epilepsia del lóbulo temporal, se esperan importantes progresos en los próximos años que permitan una mejor caracterización genética, pudiendo alcanzar diagnósticos más precisos y

pronósticos más exactos<sup>[55, 150]</sup>. Además, se espera un avance en las implicaciones farmacogenéticas, para obtener fármacos más idóneos, pues se podrá actuar sobre la anomalía exacta originada<sup>[55, 150, 151, 310, 313]</sup>.

También se abre la puerta al consejo genético y al diagnóstico prenatal, de especial interés en algunos procesos de pronóstico invariablemente negativos como las epilepsias mioclónicas progresivas. Pero, en otras muchas epilepsias con pronósticos diferentes, habrá que reconsiderar la conveniencia de realizar diagnósticos prenatales y analizar cómo dar la información a la familia<sup>[150, 310]</sup>.

## 5. PRONÓSTICO DE LAS EPILEPSIAS

---

### 5.1 REFRACTARIEDAD

A pesar de los avances en epileptología en los últimos años y del desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos (FAE), existe un alto número de casos de epilepsia refractaria o farmacorresistente. Se estima que este porcentaje es de alrededor del 30% de los pacientes epilépticos<sup>[83, 103, 113]</sup>. Así, en general, cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, independiente del tipo de crisis, la posibilidad de estar libre de convulsiones durante el primer año es alrededor del 60-70%. En el caso de no obtener un control total de la enfermedad la adición de un nuevo medicamento aumenta una probabilidad del 10% más de alcanzar un estado libre de crisis. Si a pesar de esto el paciente persiste con crisis epilépticas el porcentaje de mejoría que adiciona el uso de un tercer anticonvulsivante no va más allá del 5%<sup>[127, 314]</sup>.

Según diversos trabajos publicados, en pediatría, se estima una incidencia de epilepsia farmacorresistente que oscila entre el 6-24%<sup>[315-320]</sup>. Estas diferencias se explican debido a que durante tiempo no había una definición unánime de los criterios de refractariedad o farmacorresistencia de la epilepsia, por lo que no era posible comparar todos los estudios existentes.

Por ello, en 2010, la ILAE propuso una nueva definición. Se considerará epilepsia refractaria cuando habiendo utilizado al menos dos anticonvulsivantes con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia no se haya alcanzado un estado libre de crisis (al menos tres veces el periodo intercrisis promedio de dicho paciente); en caso de ser el intervalo máximo libre de crisis menor a cuatro meses, éste debe permanecer sin crisis durante doce meses para poder considerarse que ha alcanzado un estado libre de crisis<sup>[125-127]</sup>.

Siguiendo esta nueva definición en nuestro estudio encontramos 153 casos de epilepsia refractaria en algún momento durante el tiempo de seguimiento (25,29%), cifras similares a los estudios publicados. Sin embargo, aunque parecen que están muy bien especificados los criterios, no nos ha resultado fácil aplicarlos en la práctica.

Esta nueva definición de la ILAE tiene criterios muy amplios lo que implica una mayor incidencia de epilepsia refractaria que otras definiciones con criterios más estrictos. Quizás la definición más amplia puede ser más adecuada para la selección de pacientes para evaluaciones exhaustivas y las definiciones con criterios más restrictivos, más apropiadas para consideraciones terapéuticas<sup>[315]</sup>.

Creemos que con la aplicación de estos nuevos criterios se van a “escapar” pocos pacientes con epilepsia refractaria, siendo muy importante su identificación para canalizarles de manera precoz a terapias diferentes a la farmacológica (dieta cetógena, estimulación vagal, estimulación cerebral profunda y especialmente cirugía de la epilepsia), lo que permitirá mejorar la calidad de vida y disminuir la morbimortalidad, así como en impacto económico y social que conlleva esta entidad<sup>[321-324]</sup>.

### 5.1.1 FACTORES RELACIONADOS CON LA REFRACTARIEDAD

Numerosos estudios han demostrado que existen diversos factores que favorecen la refractariedad de la epilepsia. Así, un elemento indiscutiblemente vinculado con la deficiente respuesta a los FAE es la etiología sintomática y criptogénica<sup>[102, 314, 319, 324, 325]</sup>. Además, existen ciertos síndromes, denominados

“catastróficos”, que son más frecuentes a ello, como son las epilepsias neonatales (excepto las benignas, familiares o no), la epilepsia mioclónica grave (síndrome de Dravet), el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut,...<sup>[102, 326]</sup>. Aunque la existencia de una lesión estructural es un factor de gran importancia, hay algunas lesiones del SNC más propensas a tener una epilepsia refractaria como son las displasias corticales, la esclerosis mesial temporal, ciertos síndromes neurocutáneos, la facomatosis o ciertos tumores benignos intraaxiales<sup>[102, 314, 325, 327]</sup>.

En nuestra serie, las epilepsias sintomáticas presentan mayor farmacorresistencia que las criptogénicas y las idiopáticas (el 37,68% frente al 15,61% y al 14,10%, respectivamente). Dentro de nuestras epilepsias sintomáticas, tenemos que en efecto hay algunas etiologías con mayor refractariedad que otras, como son los casos síndrome de Rett (los 3 casos son refractarios, 100%), las lisencefalias genéticas (los 2 casos son refractarios, 100%), los de trastornos de la migración (8 de los 12 casos son refractarios, 66,67%), los de esclerosis tuberosa (5 de los 8 casos son refractarios, 62,50%). Por el contrario, existen otras etiologías en las que no hemos encontrado casos refractarios, como son las infecciones congénitas (ninguno de los 8 casos, ni por CMV ni por toxoplasmosis son refractarias), síndrome de Down (ninguno de los 3 casos) o el síndrome de Angelman (ninguno de los 2 casos) entre otros; y sólo el 28,57% de los casos de esclerosis mesial temporal han sido refractarios (en 2 de los 7 casos).

Dentro de los síndromes idiopáticos, nosotros hemos observado que son más refractarios los síndromes generalizados que los focales (el 19,39% frente al 5,17%) y hemos registrado síndromes con una tasa muy elevada de farmacorresistencia (la epilepsia refleja y el síndrome de Dravet) mientras que tenemos otros casos sin refractariedad (epilepsia mioclónica benigna del lactante, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia con crisis gran mal del despertar y la EGCF+). Así, según diversas publicaciones, en las EIG de comienzo en la infancia se consigue un control de las crisis en más del 90% (mejor para la epilepsia mioclónica benigna de la infancia que en la epilepsia de ausencias) y las de inicio en la adolescencia entre el 85-90%<sup>[253, 328, 329]</sup>.

En nuestra muestra, observamos que las epilepsias idiopáticas (generalizadas y focales) tienen una tasa de refractariedad global de 14,10%, pero separando por grupos de edad, observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ), siendo que a menor edad mayor tasa de refractariedad. Así, aquellas que se iniciaron antes del año de edad es del 37,5% (9 de 24), en el grupo de 1-3 años del 25% (3 de 12), las de 3-6 años del 12,5% (4 de 32), de 6-10 años del 9,5%, y las de inicio por encima de los 10 años no fueron ninguna refractarias.

El comienzo precoz de la epilepsia (en los primeros 2-3 años de edad), una frecuencia inicial de crisis elevada, asociación de diversos tipos de crisis o antecedentes de status epiléptico conllevan también mayor riesgo de escaso control de la epilepsia<sup>[102, 319, 326, 330]</sup>. Nosotros hemos encontrado que la edad media de inicio es muy inferior en las epilepsias refractarias que en las no refractarias (2,83 frente a 5,47 años). Además, observamos que en las epilepsias iniciadas antes del año de vida, el 46,83% se consideraron refractarias (en el grupo de inicio de 1-3 meses fue el 50%), frente al 31,68% en las de inicio entre 1-3 años, el 15,38% entre 3-6 años, el 14,79% de 6-10 años, el 11,94% de 10-14 años y el 0% en los mayores de 14 años (existiendo diferencias estadísticamente significativas,  $p = 0,001$ ). Igualmente, según la frecuencia máxima de la crisis, también hemos encontrado que es más frecuente que sean refractarias las que presentaron crisis diarias (40,91%), semanales (45,83%) o mensuales (38,46%) que las que tuvieron únicamente crisis ocasionales (5,47 %).

Aunque se describe que las crisis focales son más farmacorresistentes que las crisis clínicamente generalizadas<sup>[324]</sup>, nosotros no los hemos observado, al igual que tampoco hemos encontrado que el antecedente de familiares con epilepsia se asocie a mayor refractariedad como presentan algunos estudios<sup>[102, 324]</sup>.

El desarrollo psicomotor anormal también es un factor muy significativo con clara asociación con el desarrollo de epilepsia refractaria<sup>[113, 324, 331, 332]</sup>. En nuestro estudio, encontramos que sólo el 11,60% de los pacientes con desarrollo neurológico normal se consideraron refractarios frente al 42,23% de los que tenían afectación motora, el 43,58% con retraso cognitivo y el 53,33% de los catalogados como trastorno del espectro autista.

### 5.1.2 ESTUDIO DE LAS EPILEPSIAS REFRACTARIAS

La evaluación de un paciente con epilepsia refractaria debe ser muy cuidadosa, porque puede obedecer a distintas causas. Puede tratarse realmente de una epilepsia refractaria, o puede deberse a:

- 1) Errores en el diagnóstico: es decir, que no se trate de crisis epilépticas sino de otros trastornos paroxísticos no epilépticos orgánicos o psicógenos (pseudocrisis). Según diversos trabajos, las pseudocrisis se han observado en el 10-30% de éstos pacientes, pero, además el 20% de los pacientes con pseudocrisis puede tener crisis epilépticas<sup>[19, 94, 102-106]</sup>.
- 2) Errores en el tipo de crisis o en la clasificación sindrómica: podemos en ocasiones confundir el tipo de crisis epilépticas (ya que en la mayoría de las ocasiones no presenciamos esas crisis y nos las describen los testigos o el propio paciente), siendo frecuente confundidas las crisis parciales complejas con las crisis de ausencias, la epilepsia mioclónica juvenil con crisis parciales,...Ello conlleva el uso de FAE no tan adecuados que pueden empeorar los cuadros clínicos<sup>[94, 102, 106]</sup>.
- 3) Factores desencadenantes: existen diversos factores como la ingesta de alcohol, privación de sueño, estimulación luminosa, etc., pueden inducir la aparición de crisis<sup>[94, 102]</sup>.
- 4) Errores terapéuticos: puede ser debido a elegir FAE no adecuados, como la carbamacepina que puede empeorar las ausencias típicas y atípicas, las crisis mioclónicas y las atónicas o la lamotrigina que produce empeoramiento en muchos casos de síndrome de Dravet<sup>[94, 102]</sup>. También puede ser que no se usen las dosis correctas de los FAE, que no se mantengan el tiempo adecuado, que la combinación de FAE no sea correcta (la asociación debe de ser sinérgica y que carezcan de interacciones que impidan su efecto o provoquen efectos secundarios)<sup>[94, 102, 107, 108]</sup>.
- 5) Reacciones paradójicas: puede ocurrir que se produzca empeoramiento de las crisis al usar FAE que son habitualmente efectivos en el tipo de epilepsia/crisis,

como la carbamacepina en casos de epilepsia parcial sintomática y en casos de epilepsia rolándica benigna<sup>[94, 109]</sup>.

- 6) Mal cumplimiento terapéutico del paciente: es decir, que el paciente no tome de manera correcta los FAE pautados. Esto puede ser por: mala interpretación de la pauta dada al paciente por el neurólogo, olvidos involuntarios, dejar de tomar la medicación por efectos secundarios, rechazo de la enfermedad,...<sup>[102]</sup>.

Además, en algunas encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, que pueden tener diversos tipos de crisis, es difícil saber si el empeoramiento de las crisis son debidas a la evolución natural de la enfermedad o a efectos adversos de los FAE, que normalmente se suelen usar en politerapia<sup>[94, 109]</sup>.

Con todo ello, lo primero que se debe realizar para el estudio de un paciente con epilepsia refractaria es una historia clínica detallada para confirmar que sea una epilepsia refractaria y que no existan “errores diagnósticos”. Se evaluarán los posibles factores asociados a refractariedad, revisar todos los FAE que haya tomado previamente (dosis, combinaciones de FAE, duración del tratamiento, cumplimiento por parte del paciente, efectos secundarios,...).

Si existen dudas en el diagnóstico de epilepsia, del tipo de crisis convulsivas, del síndrome epiléptico o si para investigar si existe algún otro problema asociado, realizaremos otras pruebas complementarias.

Nosotros, a todo niño con epilepsia refractaria, desde hace 1 año, se le repite una prueba de imagen, siendo siempre RM cerebral en un periodo no mayor de dos años tras la primera RM cerebral, además de reevaluación periódica de los distintos factores comentados.

Una prueba muy importante es la monitorización vídeo-EEG prolongada, que registra de manera simultánea la actividad electroencefalográfica y la imagen por video del paciente. Nos va a ayudar a poder hacer el diagnóstico diferencial de las pseudocrisis y otros trastornos no epilépticos con las crisis epilépticas<sup>[103, 105, 333, 334]</sup>.

También nos permitirá caracterizar y clasificar el tipo o los tipos de crisis, se puede

valorar la actividad intercrítica durante periodos prolongados, y la distribución y localización de las descargas<sup>[117, 334-337]</sup>.

Otras pruebas a realizar serían técnicas de neuroimagen funcionales (tomografía por emisión de positrones), espectroscopia por resonancia magnética, que son muy útiles en los casos de epilepsias focales refractarias en su evaluación prequirúrgica en los pacientes candidatos a resección<sup>[338, 339]</sup>.

### 5.1.3 OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LAS EPILEPSIAS REFRACTARIAS

Como ya se ha comentado previamente, lo primero que se debe valorar, es si el tratamiento que ha llevado el paciente es el adecuado para su tipo de epilepsia.

Es útil la monitorización de los niveles séricos de los FAE, pero no es posible para todos los FAE y en ocasiones no está establecido el margen terapéutico. Nos ayudará para identificar fallos en el cumplimiento terapéutico, para determinar el máximo de dosis, para reajustar dosis en caso de aparición de efectos secundarios y sobre todo es necesario en pacientes con enfermedad hepática o renal o con una elevada tasa de metabolización<sup>[102, 340, 341]</sup>.

Si los FAE (monoterapia y/o politerapia) no consiguen controlar las crisis, se pueden disponer otras opciones terapéuticas: dieta cetógena, estimulación vagal, estimulación cerebral profunda, otros fármacos, y sobre todo la cirugía de la epilepsia<sup>[83, 94]</sup>.

El papel de cirugía en la epilepsia refractaria es actualmente indiscutible, pero la experiencia en niños es escasa, comparada con la de adultos. Existen unos criterios para la selección de los pacientes candidatos: epilepsia refractaria que interfiere con la calidad de vida o el desarrollo psicomotor, zona epileptógena focalizada y bajo riesgo de déficit neurológico postoperatorio. Así, se debería de considerar esta opción terapéutica a cualquier edad, incluso en lactantes, cuando presentan grave epilepsia refractaria parcial, porque puede ser curativa hasta en el 70% de los casos, lo que, junto a las consecuencias negativas de la epilepsia sobre el neurodesarrollo plantea el



tratamiento quirúrgico precoz<sup>[113, 117, 342-344]</sup>. En nuestro estudio, 14 casos han sido catalogados como candidatos a cirugía de la epilepsia por su refractariedad, y finalmente se han intervenido 5 pacientes (sin contar los 13 casos de tumores intracraneales malignos y las malformaciones cerebrales): 3 casos de displasias corticales frontales (2 casos no han vuelto a tener crisis convulsivas tras la intervención y 1 caso ha vuelto a comenzar con crisis después de 2 años), 1 caso de esclerosis mesial temporal (sin crisis tras la intervención) 1 caso de tumor de bajo grado (que en un principio fue catalogado de esclerosis mesial temporal pero en la anatomía patológica se catalogó de tumor de bajo grado, no crisis tras la intervención) y 1 paciente con Sturge Weber está pendiente de intervenir próximamente.

La estimulación cerebral profunda (con dianas talámicas y extratalámicas) es otra alternativa de tratamiento de las epilepsias refractarias, con resultados esperanzadores<sup>[321, 322, 345, 346]</sup>.

## 5.2 REPERCUSIÓN FUNCIONAL DE LA EPILEPSIA

En el pronóstico de la epilepsia, además de la persistencia o no de las crisis epilépticas, no debemos olvidar la repercusión cognitiva y conductual. Los problemas cognitivos y conductuales están presentes en la mayoría de los niños, adolescentes u adultos con epilepsias crónicas. Sin embargo, no todos los individuos con epilepsia tienen problemas cognitivos y conductuales asociados, de manera que se están haciendo grandes esfuerzos para identificar las variables que diferencian a las personas que presentan problemas cognitivos y conductuales de las que no los tienen<sup>[6]</sup>.

El pronóstico de la epilepsia está determinado fundamentalmente por su etiología y se han descrito diversos factores (que son dependientes de la etiología) que son predictores tanto de la recurrencia de las crisis como del desarrollo neurológico<sup>[1-3, 6, 67, 78, 94, 138, 347]</sup>.

Así, numerosas publicaciones destacan que la repercusión cognitiva de las epilepsias es tanto mayor, cuanto menor sea la edad de los niños que las presentan<sup>[1, 114, 348-350]</sup>. Nosotros hemos observado, que sólo el 17,72% de los pacientes

epilépticos que iniciaron la epilepsia antes del año de vida tuvieron normalidad neurológica, siendo que el 76,58% presentaron trastorno cognitivo, el 51,90% alguna afectación motora y el 17,72% trastornos de espectro autista. Esto es debido a que las epilepsias que se inician en el primer año de vida suelen ser de etiología sintomática, fundamentalmente por una lesión cerebral de diverso origen (genético, infeccioso, metabólico, problemas perinatales...)<sup>[2, 67]</sup>. En nuestro estudio, el 67,09% de los casos de epilepsias de inicio en el primer año de vida fueron epilepsias sintomáticas. Por ello, además de las convulsiones suelen asociar otros trastornos neurológicos como déficits motores, trastornos cognitivos, problemas de aprendizaje, etc., que conlleva una atención multidisciplinar, precisando apoyo psicopedagógico y educación especial en buena parte de los casos<sup>[49, 67, 110, 114, 286]</sup>. Sin embargo, se ha visto que existen algunas epilepsias que se inician a esta edad con un pronóstico favorable.

En nuestra experiencia, en el grupo de edad de inicio 1-3 meses (18 casos, que supone casi el 3% de todas las epilepsias de la muestra) el 66,67% tienen una etiología sintomática. El 50% son refractarias al tratamiento y el 83,33% presentan otra alteración neurológica como trastorno cognitivo y/o afectación motora y/o trastorno del espectro autista. En este grupo de edad de inicio tan precoz, son muy amplias las posibilidades etiológicas por lo que se debe tener una estrategia diagnóstico-terapéutica para intentar llegar precozmente al diagnóstico y evitar incertidumbres y además identificar los posibles casos tratables, como algunos ECM. Así, los futuros avances en genética, sobre todo en los paneles genéticos de encefalopatías epilépticas precoces, serán muy beneficiosos para intentar tener un diagnóstico precoz y así evitar numerosos exámenes complementarios y optimizar el tratamiento.

Igualmente, la frecuencia elevada de crisis también influye de manera negativa sobre el cerebro en desarrollo de los niños epilépticos<sup>[2]</sup>. Nosotros hemos encontrado que aquellos pacientes que han presentado crisis diarias, sólo el 42,42% no tienen otra alteración neurológica, el 54,55% tienen algún trastorno cognitivo, el 32,20% algún déficit motor y el 14,02% algún trastorno del espectro autista; en contraposición, aquellos que tuvieron únicamente crisis ocasionales, el 63,18% tuvieron normalidad neurológica, el 29,85% algún trastorno cognitivo, el 18,41% algún déficit motor y el 5,47% algún trastorno del espectro autista.

En el estado actual de conocimientos, es de una enorme responsabilidad la identificación y tratamiento precoz de las epilepsias refractarias que puedan tener indicación de tratamiento quirúrgico, especialmente en niños, dado que el tratamiento puede ser curativo y evitar las repercusiones funcionales neurológicas. Por ello, son necesarias Unidades de Epilepsia formadas por un equipo multidisciplinar de expertos en epilepsias en niños<sup>[117, 351]</sup>.





## 9. CONCLUSIONES



1. La incidencia de epilepsia en la unidad durante el periodo de estudio de 3 años es de 6,98%, 31% sintomáticas, 32% idiopáticas y 37% criptogénicas.
2. La prevalencia de epilepsia de los niños controlados en el periodo de estudio es de 13,67%, 46% sintomáticas, 26% idiopáticas y 28% criptogénicas. El control de los niños con epilepsia es prolongado (media de 6 años), mayor en las epilepsias sintomáticas (media de 8 años).
3. Las etiologías más frecuentes son: encefalopatías prenatales (24%), epilepsias idiopáticas generalizadas (16%, siendo la más frecuente la epilepsia de ausencias), epilepsias idiopáticas focales (10%, siendo la más frecuente la epilepsia rolándica benigna de la infancia) y encefalopatías perinatales (9%).
4. No se ha establecido un diagnóstico etiológico en el 47%: 28% epilepsias criptogénicas y 19% encefalopatías prenatales sin etiología identificada.
5. Las epilepsias sintomáticas se presentan a edades más precoces (edad media de inicio de 3,5 años) que las idiopáticas (6,3 años) y las criptogénicas (5,4 años). Cuando se inicia la epilepsia antes de los 3 años de vida, son sintomáticas más del 60%.
6. Las pruebas más utilizadas en el estudio de las epilepsias son la neuroimagen y el EEG. Resultaron alteradas TC y/o RM en el 37% del total de epilepsias y en el 74% de las epilepsias sintomáticas. Aunque el EEG es una herramienta fundamental destaca que en el 29% de las epilepsias no sintomáticas, han sido normales todos los EEG realizados.
7. La epilepsia es una enfermedad sin marcador biológico, cuyo diagnóstico es clínico-evolutivo. La genética está constituyéndose como parte de la investigación etiológica. En nuestra muestra hemos encontrado 8 casos de síndrome de Dravet con mutación del gen SCN1A (de 34 realizados) y 2 casos de encefalopatía epiléptica precoz con mutación del gen CDKL5 (de 14 realizados).
8. El tema de la clasificación de las epilepsias está sin resolver, como queda ampliamente discutido en la literatura y reflejado en nuestro trabajo.



9. Los factores pronósticos más importantes en nuestro estudio, en concordancia con la literatura, son la etiología y la edad de inicio de la epilepsia.
- Son refractarias el 37% de las epilepsias sintomáticas, el 14% de las idiopáticas y el 15% de las criptogénicas.
  - Presentan discapacidad intelectual el 73% de las epilepsias sintomáticas, el 55% afectación motora del SNC y el 17% trastorno del espectro autista; no muestra repercusión funcional neurológica el 17% de las sintomáticas, el 86% de las idiopáticas y el 79% de las criptogénicas.
  - La refractariedad se da en el 47% de los pacientes que iniciaron su epilepsia antes del año de vida, en el 32% de los de inicio entre 1 y 3 años, y en el 14% por encima de los 3 años.
  - La normalidad funcional neurológica se da en el 18% de las epilepsias de inicio antes del año de edad, el 42% de 1 a 3 años, el 66% de 3 a 6 años, el 72% de 6 a 10 años y el 84% en mayores de 10 años.





# 10. ANEXOS



## ANEXO 1

## DEFINICIONES Y CONCEPTOS BÁSICOS

- **CRISIS EPILÉPTICA:** Es la manifestación clínica de una descarga brusca y desordenada de una población de neuronas<sup>[352]</sup>. Podemos tener crisis epilépticas convulsivas y no convulsivas. Además, las crisis epilépticas se dividen en crisis parciales y crisis generalizadas. Las crisis parciales son aquellas que se originan en un lugar concreto del cerebro y, por lo tanto, tienen un foco, que puede ser temporal, frontal, occipital o parietal. Estas crisis, a su vez, pueden ser simples (sin alteración de conciencia) o complejas (con alteración de conciencia)<sup>[11, 19, 87]</sup>.
- **EPILEPSIA:** La OMS definió la epilepsia como una enfermedad crónica producida por diferentes etiologías, y que se caracteriza por la presencia de ataques recidivantes, es decir que puede manifestarse a través de crisis epilépticas, asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas<sup>[11, 87]</sup>. En 2005, la ILAE<sup>[352]</sup> definió “epilepsia” cuando se presenten al menos dos crisis epilépticas no provocadas separadas 24 horas. Sin embargo, la tendencia actual, como está proponiendo recientemente la ILAE, es que la definición de epilepsia sea también cuando se presente una única crisis epiléptica y tener un alto riesgo de recurrencia<sup>[353]</sup>.
- **SÍNDROME EPILÉPTICO:** Entidad caracterizada por la presencia de uno o varios tipos de crisis epilépticas asociadas a un patrón electroencefalográfico, clínico y evolutivo, que pueden responder a distintas etiologías. La gravedad, características evolutivas y respuesta terapéutica dependerán de la etiología asociada<sup>[4, 49, 77, 87]</sup>.
- **ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA:** Se denomina así a un grupo de síndromes epilépticos, que aparecen en niños normales hasta el comienzo de las crisis, en los que su trastorno bioeléctrico cerebral, por su naturaleza o intensidad, condiciona una repercusión negativa sobre las funciones cognitivas de manera

evolutiva. Englobaría a pacientes con síndrome de West y epilepsia mioclónica grave de la infancia o síndrome de Dravet<sup>[49, 67, 354]</sup>.

- **SÍNDROME EPILÉPTICO IDIOPÁTICO:** Se trata de un síndrome en el cual la epilepsia no presenta una lesión cerebral subyacente (estructural o metabólica) u otros signos o síntomas neurológicos. Se asume que estos síndromes son genéticos y usualmente dependientes de la edad<sup>[4, 49]</sup>.
- **SÍNDROME EPILÉPTICO SINTOMÁTICO:** Es un síndrome en el cual las crisis epilépticas son el resultado de una o más lesiones estructurales identificables en el cerebro<sup>[4]</sup>.
- **SÍNDROME EPILÉPTICO CRIPTOGÉNICO:** Síndrome en el que se cree que la epilepsia es sintomática, pero cuya etiología no ha sido identificada (también denominado síndrome probablemente sintomático)<sup>[4]</sup>. El diagnóstico de las crisis criptogénicas es un diagnóstico de exclusión en epilepsias o síndromes epilépticos aparentemente sintomáticos y/o de evolución tórpida, con ausencia de hallazgos patológicos evidentes en los exámenes complementarios<sup>[67]</sup>.
- **SÍNDROME EPILÉPTICO BENIGNO:** Es un síndrome caracterizado por crisis epilépticas que se tratan fácilmente o que no requieren tratamiento, y que remiten sin secuelas<sup>[4]</sup>.
- **SÍNDROME EPILÉPTICO REFLEJO:** Son síndromes en los cuales las crisis epilépticas son precipitadas por un estímulo sensorial. Las crisis reflejas que se presentan en los síndromes epilépticos asociados a crisis epilépticas espontáneas se clasifican dentro el apartado de crisis. Las crisis epilépticas aisladas pueden presentarse en situaciones que no necesariamente implican el diagnóstico de epilepsia. No son crisis reflejas las crisis precipitadas por circunstancias especiales tanto como la fiebre o la abstinencia alcohólica<sup>[4]</sup>.
- **CRISIS SINTOMÁTICA AGUDA:** aquella que ocurre en relación temporal íntima con un trastorno sistémico agudo, metabólico o tóxico, o con una afección aguda del sistema nervioso central (traumatismo craneoencefálico, accidente

cerebrovascular agudo o infecciones del sistema nervioso central). Incluye las convulsiones febriles<sup>[18]</sup>.

- **ESTATUS EPILÉPTICO:** La Comisión de Epidemiología y Pronóstico de la ILAE lo definió como aquella crisis epiléptica única de duración superior a 30 minutos, o como una serie de crisis epilépticas entre las cuales no se recupera el estado de conciencia. Los estatus epilépticos pueden ser de tipo convulsivo (tónico-clónico) y no convulsivo (de ausencias, parcial, complejo,...)<sup>[4, 66]</sup>. Sin embargo, en los últimos años se ha propuesto una nueva definición más aceptada según su duración, de cara a implicaciones pronósticas y terapéuticas<sup>[128]</sup>:
  - o Estatus epiléptico inicial: cuando la crisis se prolonga durante más de 5 minutos o se producen crisis intermitentes durante más de 15 minutos sin recuperación de conciencia entre ellas.
  - o Estatus epiléptico establecido: cuando la crisis dura más de 30 minutos o se producen crisis intermitentes durante más de 30 minutos sin recuperación del nivel de conciencia entre ellas.
  - o Estatus epiléptico refractario: es aquel que se prolonga más de 60 minutos o no cede con dos o tres tipos de medicamentos distintos de primera y segunda línea.
- **EPILEPSIA REFRACTARIA:** Se considera refractario a terapia médica aquel paciente epiléptico que haya utilizado al menos dos anticonvulsivantes con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia sin alcanzar un estado libre de crisis. Para ello, deben haberse utilizado medicamentos con indicación demostrada para el tipo de epilepsia tratada a dosis terapéuticas. El estado libre de crisis es el periodo de tiempo máximo que alcanza un paciente sin presentar episodios convulsivos una vez iniciado el tratamiento<sup>[125-127]</sup>.



**ANEXO 2****CLASIFICACION DE LAS CRISIS CONVULSIVAS ( En ILAE 2010 <sup>[77]</sup>)**

1. Convulsiones generalizadas
  - a. Tónico-clónicas
  - b. Ausencias
    - i. Típicas
    - ii. Atípicas
    - iii. Ausencias con características especiales:
      - Ausencias mioclónicas
      - Mioclonias palpebrales
  - c. Mioclónicas
    - i. Mioclónicas
    - ii. Mioclónicas atónicas
    - iii. Mioclónicas tónicas
  - d. Clónicas
  - e. Tónicas
  - f. Atónicas
2. Convulsiones focales
3. Desconocidas
  - a. Espasmos epilépticos

## ANEXO 3

CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS. ILAE 1989<sup>[74]</sup>**1. Síndromes generalizados:**

- a. Idiopáticos
  - i. Convulsiones neonatales familiares benignas
  - ii. Convulsiones neonatales benignas
  - iii. Epilepsia mioclónica benigna del lactante
  - iv. Epilepsia de ausencias infantil
  - v. Epilepsia de ausencias juvenil
  - vi. Epilepsia mioclónica juvenil
  - vii. Epilepsia con crisis gran mal del despertar
  - viii. Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
  - ix. Epilepsias con crisis provocadas por estímulos externos
- b. Criptogénicos o sintomáticos
  - i. Síndrome de West
  - ii. Síndrome de Lennox-Gastaut
  - iii. Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose)
  - iv. Epilepsia con ausencias mioclónicas
- c. Sintomáticos
  - i. Etiología inespecífica
    - 1. Encefalopatía mioclónica precoz
    - 2. Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón supresión (síndrome de Ohtahara)
  - ii. Etiología específica:
    - 1. Numerosas causas metabólicas o degenerativas pueden incluirse en este apartado (epilepsia mioclónica progresiva)

**2. Síndromes focales o relacionados con una localización**

- a. Idiopáticos.
  - i. Epilepsia benigna infantil con paroxismos centrotemporales
  - ii. Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales
  - iii. Epilepsia primaria de la lectura
- b. Criptogénicos o sintomáticos:
  - i. Epilepsia parcial continua (Síndrome de Kojewnikow)

ii. Epilepsia del lóbulo frontal, temporal, parietal u occipital

**3. Síndromes indeterminados (con crisis parciales y crisis generalizadas)**

- a. Crisis neonatales
- b. Epilepsia mioclónica severa
- c. Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño
- d. Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)

**4. Síndromes especiales**

- a. Convulsiones febriles
- b. Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico
- c. Crisis aisladas, estado de mal aislado

## ANEXO 4

**CLASIFICACIÓN DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS. NUEVA PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE LA ILAE DEL 2010<sup>[77]</sup>.**

- 1. Síndromes electroclínicos (según la edad de comienzo)**
  - a. Periodo neonatal**
    - i. Epilepsia neonatal benigna familiar
    - ii. Encefalopatía mioclónica temprana
    - iii. Síndrome de Ohtahara
  - b. Lactante**
    - i. Epilepsia con crisis parciales migratorias del lactante
    - ii. Síndrome de West
    - iii. Epilepsia mioclónica benigna del lactante
    - iv. Epilepsia benigna del lactante (no familiar)
    - v. Epilepsia benigna del lactante familiar
    - vi. Síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave)
    - vii. Encefalopatía mioclónica de las encefalopatías progresivas
  - c. Infancia**
    - i. Crisis febriles plus (FS+, puede comenzar en la infancia)
    - ii. Síndrome Panayiotopoulos (epilepsia benigna occipital temprana)
    - iii. Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas (antes astáticas)
    - iv. Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales
    - v. Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante
    - vi. Epilepsia benigna occipital tardía (tipo Gastaut)
    - vii. Epilepsia con ausencias mioclónicas
    - viii. Síndrome de Lennox-Gastaut
    - ix. Encefalopatía epiléptica con punta-onda continua durante el sueño
    - x. Síndrome de Landau-Kleffner
    - xi. Epilepsia de ausencias infantil
  - d. Adolescencia-adulto**
    - i. Epilepsia de ausencias juvenil
    - ii. Epilepsia mioclónica juvenil
    - iii. Epilepsia con solo crisis tónico-clónicas generalizadas
    - iv. Epilepsia mioclónica progresiva

- v. Epilepsia autosómica dominante con características auditivas
- vi. Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal
- e. Con menor relación específica con la edad:
  - i. Epilepsia familiar focal con focos variables
  - ii. Epilepsias reflejas

**2. Constelaciones distintivas**

- a. Epilepsia temporomesial con esclerosis del hipocampo
- b. Síndrome de Ramussen
- c. Epilepsia gelástica con hamartoma hipotalámico
- d. Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejía
- e. Epilepsias que no cumplen criterios de las categorías precedentes

**3. Epilepsias de causa orgánica-metabólica**

- a. Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalocencefalías, heterotopías,...)
- b. Síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa, Sturge-Weber,...)
- c. Tumor
- d. Infecciones
- e. Traumatismos
- f. Angiomas
- g. Infarto cerebral
- h. Daño perinatal
- i. Otras

**4. Epilepsias de causa desconocida**

**5. Condiciones que cursan con crisis epilépticas pero que no conllevan un diagnóstico de epilepsia**

- a. Crisis neonatales benignas
- b. Crisis febriles

## ANEXO 5

### CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS POR GRUPOS ETIOLÓGICOS

(Elaborada en nuestra Unidad de Neuropediatría)

#### 1. Encefalopatías prenatales

- a. Sin etiología identificada
  - i. Trastornos de la migración/proliferación
  - ii. Accidente cerebrovascular/Lesión focal
  - iii. Agenesia del cuerpo calloso
  - iv. Otras malformaciones cerebrales
  - v. Sin lesiones asociadas
- b. Genéticas
  - i. Síndrome de Down
  - ii. Síndrome de Angelman
  - iii. Síndrome X-frágil
  - iv. Otras cromosomopatías
  - v. Lisencefalia genética
  - vi. Otras
- c. Disruptivas
  - i. Infecciones congénitas
    - 1. Citomegalovirus
    - 2. Toxoplasmosis
    - 3. Otras
  - ii. Encefalopatía disruptiva gemelar
  - iii. Síndrome alcohólico fetal
  - iv. Otras

#### 2. Encefalopatías perinatales

- a. Prematuridad
- b. Encefalopatía hipóxico-isquémica
- c. Accidente cerebrovascular perinatal
- d. Otras

#### 3. Encefalopatías postnatales

- a. Accidentes

- i. Traumatismos craneoencefálicos
    - ii. Inhalación de humo
    - iii. Lactante zarandeado
    - iv. Otros accidentes
  - b. Accidentes vasculares postnatales
  - c. Infecciones intracraneales
    - i. Meningitis neonatal
    - ii. Meningitis niño
    - iii. Encefalitis herpética
    - iv. Otras encefalitis
    - v. Absceso cerebral
- 4. Encefalopatías metabólicas y degenerativas**
  - a. Síndrome de Rett
  - b. Enfermedad mitocondrial
  - c. Enfermedad lisosomal
  - d. Enfermedad peroxisomal
  - e. Trastorno CDG
  - f. Trastorno del metabolismo intermediario
  - g. Otras enfermedades metabólico-degenerativas
- 5. Esclerosis mesial temporal**
- 6. Síndromes neurocutáneos**
  - a. Esclerosis tuberosa
  - b. Neurofibromatosis
  - c. Enfermedad de Sturge Weber
  - d. Otro síndrome neurocutáneo
- 7. Malformaciones vasculares**
- 8. Cavernomas**
- 9. Tumores intracraneales**
  - a. Tumor precirugía
  - b. Tumor postcirugía
  - c. Tumor de bajo grado
  - d. Diseminación leptomenígea
- 10. Otras:**
  - a. Enfermedades sistémicas con afectación del SNC: Lupus eritematoso sistémico

## ANEXO 6

## ABREVIATURAS USADAS

ACV	Accidente cerebrovascular
AGCML	Ácidos grasos de cadena muy larga
CDG	Trastorno congénito de la glicosilación de proteínas
CF	Crisis febriles
CICE	Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas
CPK	Creatinquinasa
CMV	Citomegalovirus
DI	Discapacidad intelectual
DS	Desviación estandar
EAI	Epilepsia de ausencias infantil
EAJ	Epilepsia de ausencias juvenil
ECM	Errores congénitos del metabolismo
EEG	Electroencefalograma
EGCF+	Epilepsia generalizada con crisis febriles plus
EHI	Encefalopatía hipoxico-isquémica
EI	Epilepsia idiopática
EIG	Epilepsia idiopática generalizada
EIP	Epilepsia idiopática parcial
EMG	Electromiograma
EMJ	Epilepsia mioclónica juvenil
EMT	Esclerosis mesial temporal
ENG	Electroneurograma
ET	Esclerosis tuberosa
FAE	Fármacos antiepilépticos
IC	Intervalo de confianza
ILAE	International League Against Epilepsy
IP	Incontinencia pigmenti
LCR	Líquido cefalorraquídeo
LES	Lupus eritematoso sistémico
MAV	Malformaciones arteriovenosas
MCP	Mucopolisacáridos
NF	Neurofibromatosis
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
NF2	Neurofibromatosis tipo 2
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEAT	Potenciales evocados auditivos
PEV	Potenciales evocados visuales
RM	Resonancia magnética
RPMg	Retraso psicomotor global
SAF	Síndrome alcohólico-fetal
SLG	Síndrome de Lennox-Gastaut



SLZ	Síndrome del lactante zarandeado
SNC	Sistema nervioso central
SSW	Síndrome de Sturge Weber
SW	Síndrome de West
TC	Tomografía computerizada
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TEA	Trastorno del espectro autista
Test CDT	Porcentaje de transferrina deficientemente carboxilada
TPNE	Trastorno paroxístico no epiléptico
UCIP	Unidad de cuidados intensivos pediátricos

**CEIC Aragón (CEICA)**

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 11 de enero de 2012, acta nº 01/2012 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

**Título:** Epilepsia en la sección de neuropediatría en un hospital de referencia regional. Periodo 2008-2010.

**Versión protocolo:** Diciembre 2011

**Investigador:** Laura Ochoa Gómez

**1º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**2º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 11 de enero de 2012

Fdo:



Dña. María González Hinjos  
 Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

**COMPOSICIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE ARAGÓN**

Dra. María González Hinjos, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón,

**CERTIFICA**

1º En la reunión celebrada el día 11 de enero de 2012, correspondiente al Acta nº 01/2012, se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente -Real Decreto 223/2004 y Decreto 26/2003 del Gobierno de Aragón, modificado por el Decreto 292/2005- para que la decisión del citado CEIC sea válida.

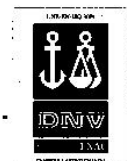
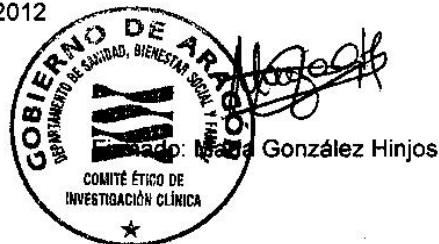
3º El CEIC de Aragón, tanto en su composición, como en sus PNT, cumple con las normas de BPC.

4º La composición del CEIC de Aragón en la citada fecha, era la siguiente:

- **Presidente:** Cesar Loris Pablo; Médico. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- **Vicepresidente:** Carlos Aibar Remón; Médico. Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Profesional Sanitario experto en epidemiología clínica.
- **Secretaria:** María González Hinjos; Farmacéutica.
- Pilar Comet Cortés; Enfermera. Unidad Mixta de Investigación. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Marina Heredia Ríos; Representante de las Organizaciones de Consumidores y Usuarios.
- Gabriel Hernández Delgado; Médico. Servicio de Radiología. Hospital Universitario Miguel Servet. Representante de Comisión de Investigación.
- Angela Idoipe Tomás; Farmacéutica. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet. Farmacéutica de Hospital.
- María Jesús Lallana Álvarez. Farmacéutica de Atención Primaria de Zaragoza Sector III.
- Jesús Magdalena Belío; Médico. Centro de Salud de Azuara. Médico con labor asistencial y representante del Comité de Ética Asistencial del Área de Atención Primaria II y V.
- Mariano Mateo Arizabalaga; Médico. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.
- Elisa Moreu Carbonell; Jurista. Profesora de la Facultad de Derecho, Universidad de Zaragoza.
- Javier Perfecto Ejarque; Médico. Centro de Salud Arrabal. Médico con labor asistencial.
- Alexandra Prados Torres; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Representante de Comisión de Investigación.
- José Puzo Foncillas; Médico. Servicio de Bioquímica. Hospital General San Jorge. Representante de Comisión de Investigación.
- Mónica Torrijos Tejada; Médico. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor,

Zaragoza, a 11 de enero de 2012



# 11. BIBLIOGRAFÍA



1. Perez Delgado R, Lafuente hidalgo M, López-Pison J, Sebastián Torres B, Torres Claveras S, García Jiménez MC, et al. Epilepsia de inicio entre el mes y los tres meses de vida: nuestra experiencia de 11 años. *Neurología* 2010; 25(2): 90-95.
2. Perez Delgado R, Galve Pradel Z, López-Pisón J, Soria Marzo A, García Oguiza A, Peña Segura JL. Epilepsia de inicio entre los 3 y 12 meses de edad. Nuestra experiencia de 10 años. *Rev Neurol* 2008; 47(11): 561-565.
3. López-Pisón, J, Arana-Navarro T, Abenia-Usón P, Galván-Manso M, Muñoz-Albillos MS, Peña-Segura JL. Casuística de epilepsias idiopáticas y criptogénicas en una unidad de neuropediatría de referencia regional. *Rev Neurol* 2000; 31(08): 733-738.
4. Tulio Medina M, Durón R. Definiciones. Conceptos básicos. Epidemiología. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 1-8.
5. Lopez Pisón J, Arana T, Abenia P, Ferraz S, Muñoz Albillos M, Rebage Moisés V. Casuística de epilepsia sintomática en una unidad de Neuropediatría de referencia regional. *Rev Neurol* 2001; 32(2): 118-122.
6. Tuchman RF, Moshé SL, Rapin I. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol* 2005; 40(Supl 1): S3-S10.
7. Hauser WH, Rich SS, Lee J, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-434.
8. Shinnar S, Berg AT. Does antiepileptic drug therapy prevent the development of chronic epilepsy). *Epilepsia* 1996; 37: 701-708.
9. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial of the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-483.
10. Musicco M, Behi E, Solari A, Viani F, for the First Seizure Trial Group (FIR.S.T Group). Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. *Neurology* 1997; 49: 991-998.
11. Casas Fernández C. Aspectos esenciales de la epilepsia infantil. Síndromes epilépticos desarrollados en la infancia. En: Rufo Campos M. Principios Básicos en epilepsia. Madrid: Ergon; 2006. p. 17-41.
12. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *An Pediatr(Barc)* 2007; 67(1): 37-43.
13. Onsurbe I, Hernández M, Aparicio JM, Carrascosa C. Incidencia de las epilepsias y síndrome epilépticos en la infancia en la provincia de Albacete. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 154-158.
14. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Estudio descriptivo de la epilepsia infantil. *Rev Neurol* 2007; 44(12): 720-724.
15. Oka E, Ishida S, Ohtsuda Y, Ohtahara S. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndrome (ILAE 1989). *Epilepsia* 1995; 36: 658-661.
16. Nieto Barrera M. Neuroepidemiología de las epilepsias. *An Esp Pediatr* 1988; 29(supl 3): 59-63.
17. Mulas F, García-Tena J. Epidemiología y clasificación de las epilepsias. *Rev Neurol* 1994; 22: 131-139.

18. Ramos Lizama J, Carrasco Marina JI, Vázquez López M, Calvo Bonachera MD, Cassinello García E. Epidemiología de la epilepsia en edad pediátrica: tipos de crisis epilépticas y síndromes epilépticos. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 256-260.
19. Arzimanoglou A , Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in children*. 3<sup>rd</sup> Ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
20. Medina-Malo C. Historia de las epilepsias. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p.37-48.
21. Ocusé A. Bosquejo histórico de la epilepsia. En: *Tratado práctico de epilepsia infantil*. Barcelona, España: Jims; 1973.
22. Lain Entralgo P. *Historia Universal de la Medicina*. Barcelona, España: Salvat; 1974.
23. Fandiño J. Historia de la epilepsia. *Rev Colombiana Neurolog* 2000; 2: 87-91.
24. O'Donohoe NV. *Epilepsies of childhood*. Postgraduate Pediatric Series; 1979.
25. Armstrong DD and Mizrahi E, Pathology basis of symptomatic epilepsies in Childhood. *J Child Neurol*, 1998. 13: p. 361-371.
26. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvill H, Mykletun A. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in Western Norway. *Epilepsia* 2000; 41: 802-810.
27. Sillanpää M, Jalava M, Shinnar S. Epilepsy syndromes in patients with childhood-onset seizures in Finland. *Ped Neurol* 1999; 21: 533-537.
28. Shinnar S, O'Dell C, Berg AT. Distribution of epilepsy syndromes in a cohort of children prospectively monitored from the time of their first unprovoked seizures. *Epilepsia* 1999; 40: 1378-1383.
29. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999; 40: 445-452.
30. Kwong KL, Chak WK, Wong SN, So KT. Epidemiology of childhood epilepsy in a cohort of 309 Chinese children. *Pediatr Neurol* 2001; 2001: 276-282.
31. Alcover-Bloch E, Campistol J. Convulsiones neonatales, experiencia en la unidad. *Rev Neurol* 2004; 38: 808-812.
32. Campistol J. Avances en neurología neonatal. *Rev Neurol* 2000; 31: 601-604.
33. Rufo-Campos M, Rufo-Muñoz M. Trastornos neurocutáneos. *Pediatr Integral* 2003; VII(8): 603-613.
34. Kotagal P, Rothner D. Epilepsy in the setting of neurocutaneous syndromes. *Epilepsia* 1993; 34(Suppl 3): S71-78.
35. Madalena C, Pereira SA, Rosário C, Santos M, Barbot. Neurofibromatosis tipo 1: experiencia en un hospital de Oporto, Portugal. Aspectos clínicos. *Rev Neurol* 2001; 33: 794-795.
36. Webb DW, Fryer AE, Osborne JP. Morbidity associated with tuberous sclerosis: a population study. *Dev Med Child Neurol* 1996; 38: 146-155.
37. Józwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, Bielicka-Cymerman J. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients. *J Child Neurol* 2000; 15: 652-659.
38. Schwartz RA, Fernández G, Kotulska K, Jozwiak S. Tuberous sclerosis complex: advances in diagnosis, genetics, and management. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(2): 189-202.

39. Cross J. Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management. . *Epilepsia* 2005; 46(suppl 10): 17-23.
40. Roach ES, Gómez MR, Northrup H. Tuberous sclerosis complex consensus conference: revised clinical diagnostic criteria. *J Child Neurol* 1998; 13: 624-628.
41. Thomas-Sohl KA, Vaslow DF, Maria BL. Sturge-Weber syndrome: a review. *Pediatr Neurol* 2004; 30(5): 303-310.
42. Fernández Concepción O, Gómez García A, Sardiñaz Hernández N. Síndrome de Sturge Weber. Revisión. *Rev Cubana Pediatr* 1999.; 71(39): 153-159.
43. Sujanski E, Conradi S. Sturge-Weber syndrome: age of onset of seizures and glaucoma and the prognosis for affected children. *J Child Neurol* 1995; 10: 49-58.
44. Stokes AC, Hernández-Cossio O, Hernández-Fustes OJ, Munhoz RP, Francisco AN. Síndrome de Sturge-Weber. Diagnóstico diferencial de la neurocisticercosis. *Rev Neurol* 2000; 30(1): 41-44.
45. Heron M, Sutton PD, XU J, Ventura SJ, Strobino DM, Guyer B. Annual summary of vital statics: 2007. *Pediatrics* 2010; 125: 4-15.
46. Blanco-Lago R, Málaga-Diáquez I, Pardo-Vega R, Escribano-García C, Bernardo-Fernández B, Fernández-Castro A. Incidencia y características de tumores del sistema nervioso central en la población pediátrica asturiana. Nuevos datos sobre una incidencia en aumento. *Rev Neurol* 2012; 54(9): 530-536.
47. López Pisón J, García Jiménez MC, Lafuente Hidalgo M, Pérez Delgado R, Monge Galindo L, Cabrerizo de Diago R, et al. Prenatal encephalopathies of unknown origin. Our 19-years experience. To what extent must genetic and biochemical studies be carried out? *Neurología* 2011; 26(8): 481-487.
48. Volpe JJ. Brain development normal and abnormal. *J Perinat* 1991; 19(Suppl 1): 29-34.
49. Ruggieri VL. Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana. *Rev Neurol* 2004; 39(3): 251-262.
50. Anderson VE, Hauser WA. Genetics. En: Laidlaw J, Richens A, Chadwick D eds. *A textbook of epilepsy*. 4<sup>th</sup> ed. Edinburg: Churchill Livingstone; 1993. p. 47-75.
51. Nieto-Barrera M. Síndromes epilépticos generalizados idiopáticos del niño. *Rev Neurol* 2001; 32(07): 650-659.
52. Pozo-Alonso AJ, Pozo-Lauzán D, Pozo-Alonso D. Síndromes epilépticos parciales idiopáticos. *Rev Neurol* 2001; 33(11): 1064-1070.
53. Campos-Castelló J, Prats-Viñas JM, García-Ribes A. Epilepsias idiopáticas: aspectos terapéuticos. *Rev Neurol* 2004; 38(02): 180-184.
54. Gil-Nagel Rein A, García Morales I. Etiopatogenia y fisiología de la epilepsia. *Medicine* 2007; 9 (75): 4806-4813.
55. Eirís-Puñal J, Gómez-Lado C, Castro-Gago M. ¿Hasta dónde con los estudios genéticos en neurología pediátrica? *Rev Neurol* 2008; 47(Suppl 1): S65-S73.
56. Lowenstein D, Messing R. Epilepsy genetics: yet more exciting news. *Ann Neurol* 2007; 62: 549-551.
57. Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies. *Lancet Neurol* 2008; 7: 231-245.



58. Grill MF, Losey TE, Ng YT. The Hitchhiker's guide to child neurologists genetic evaluation of epilepsy. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 32-40.
59. Herranz JL. Canalopatías: un nuevo concepto en la etiología de las epilepsias. *Bol Pediatr* 2002; 42: 20-30.
60. Phillips HA, Scheffer IE, Berkovic SF, Hollway GE, Sutherland GR, Mulley JC. Localization of a gene for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy to chromosome 20q13.2. *Nat Genet* 1995; 10: 117-118.
61. Delgado-Escueta AV, Serratosa JM. Mapping epilepsy genes: impact on classification and genetic counseling. *Rev Neurol* 1994; 22: 92-105.
62. Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. *Nat Genet* 1995; 10: 56-60.
63. Lossing CA. Catalog of SCN1A variants. *Brain Dev* 2009; 31: 114-130.
64. Cantarín-Extremera V, García-Peñas JJ, Gutiérrez-Solana LG, García-Fernández M, Ruiz-Falcó ML, Duat-Rodríguez A, López-Marín L. Características clínicas, electroencefalográficas y genómicas de los pacientes con epilepsia con crisis febriles plus. *Rev Neurol* 2011; 52(7): 404-411.
65. Aicardi J. Disease of the nervous system in childhood. Oxford: Mackeith Press; 1998.
66. Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-596.
67. Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Hualde Olascoaga J, Etayo Etayo V. Epilepsias y síndromes epilépticos durante el primer año de vida. *Rev Neurol* 2009; 48(6): 281-284.
68. Casas Fernández C. Análisis clínico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol* 2012; 54(Supl3): S7-S18.
69. Gómez-Alonso J, Bellas-Lamas P. Nueva clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE): ¿Un paso en dirección contraria? *Rev Neurol* 2011; 52: 541-547.
70. Medina Malo C. Epilepsia: clasificación para un enfoque diagnóstico según etiología y complejidades. *Rev Neurol* 2010; 50(Supl 3): S25-S30.
71. Caraballo RH, Cersósimo R. Clasificación de las epilepsias. En: Campos MG, Kanner AM. Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 69-77.
72. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
73. Salas-Puig J, Gil-Nagel A. Clasificación de las crisis epilépticas, epilepsias y síndromes epilépticos. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 47-54.
74. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
75. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42: 796-803.

76. Salas-Puig, J. Nueva propuesta de la clasificación de las crisis epilépticas y de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) [editorial]. *Rev Neurol* 2011; 52: 513-514.
77. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51(4): 676-685.
78. Farrel K. Classifying epileptic syndromes: problems and a neurobiological solution. *Neurology* 1993; 43(suppl 5): S8-11.
79. Campistol J. Síndromes epilépticos idiopáticos del recién nacido. *Rev Neurol* 2001; 32(5): 444-448.
80. Volpe JJ. *Neurology of newborn*. 3ed. Philadelphia: WB Saunders; 1995.
81. Campistol J. Convulsiones y síndromes epilépticos del recién nacido. Formas de presentación, protocolo de diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 2000; 31: 624-631.
82. Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Orientación diagnóstica de las crisis del lactante. En: *Guía Oficial Para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*; 2008. [consultado el 20 de junio de 2013]. Disponible en: [http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia\\_SEN\\_completa25nov2008.pdf](http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia_SEN_completa25nov2008.pdf).
83. Sanmartí FX and Málaga I. *Atlas de epilepsia en la edad pediátrica*. Madrid: Springer Healthcare; 2011.
84. Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Orientación diagnóstica de las crisis de aparición en la adolescencia. En: *Guía Oficial Para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*; 2008. [consultado el 20 de junio de 2013]. Disponible en: [http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia\\_SEN\\_completa25nov2008.pdf](http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia_SEN_completa25nov2008.pdf).
85. Godoy J, Marinis A. Electroencefalografía en las epilepsias. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterraneo; 2004. p. 327-338.
86. Arroyo A, Evaluación del paciente con epilepsia. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 207-216.
87. Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Orientación diagnóstica de las crisis de aparición en la infancia. En: *Guía Oficial Para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*; 2008. [consultado el 20 de junio de 2013]. Disponible en: [http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia\\_SEN\\_completa25nov2008.pdf](http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia_SEN_completa25nov2008.pdf).
88. Burneo J, Kuzniecky R. Neuroimágenes estructurales y funcionales. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: McGraw-Hill; 2004. p. 369-386.
89. ILAE Neuroimaging Commission. ILAE Neuroimaging Commission Recommendations for Neuroimaging of patients with Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(S10): 1-2.
90. Viteri C, Urrestarazu E, Iriarte J. Diagnóstico diferencial de las crisis epilépticas. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 314-326.
91. Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología. Diagnóstico diferencial de la epilepsia en el niño y en el adulto. En: *Guía Oficial Para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia*; 2008. [consultado el 20 de junio de 2013]. Disponible en: [http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia\\_SEN\\_completa25nov2008.pdf](http://www.epilepsiasen.net/system/files/Guia_SEN_completa25nov2008.pdf).

92. Ruiz-Falcó Rojas ML. Trastornos paroxísticos no epilépticos. *Pediatr Integral* 2003; VII(9): 663-670.
93. López Pisón J, Arana Navarro T, Fernández-Álvarez E. Trastornos del movimiento no epilépticos en la infancia. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2009; 11(Supl 17): S371-S375.
94. Lopez Pisón J, García Oguiza, Saenz de Cáceres A, Eiras J, Vertol V, Peña-Segura JL. Epilepsias refractarias en pediatría. Diagnóstico y tratamiento. *Acta Pediatr Esp* 2007; 65: 157-164.
95. López Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. III. Diagnósticos. *Rev Neurol* 1997; 25: 1896-1905.
96. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. *Rev Neurol* 1997; 25: 1685-1688.
97. López Pisón J, Pérez-Delgado, García Oguiza A, Lafuente-Hidalgo M, Sebastián-Torres B, Cabrerizo de Diago R, et al. Neuropediatría y Atención Primaria. Nuestra experiencia en el siglo XXI. *Rev Neurol* 2008; 47(Supl 1): S45-53.
98. Fejerman N, Medina C. Convulsiones en la infancia. 2ª ed. Buenos Aires: El Ateneo; 1990.
99. Dodrill CB. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 399-407.
100. Tromp SC, Weber JW, Aldenkamp AP. Relative influence of epileptic seizures and epilepsy syndrome on cognitive function. *J Child Neurol* 2003; 18: 407-412.
101. Hermann B, Seidenberg M, Bell B. The neurodevelopmental impact of childhood-onset temporal lobe epilepsy on brain structure and function. *Epilepsia* 2002; 43: 1062-1071.
102. Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 35(10): 931-953.
103. Arroyo S. Evaluación de la epilepsia farmacorresistente. *Rev Neurol* 2000; 30(9): 881-886.
104. Lancman M, Lambrakis C, Steinhardt M, Myers. Pseudocrisis epilépticas: crisis no epilépticas psicógenas. En: Campos MG, Kanner AM. Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 795-814.
105. Krumholz A. Nonepileptic seizures: diagnosis and management. *Neurology* 1999; 53(Suppl 2): S76-S83.
106. Devinski O. Patients with refractory seizures. *N England J Med* 1999; 344: 1565-1570.
107. Armijo JA, Cuadrado A. Bases farmacodinámicas para la asociación de antieplépticos. *Rev Neurol* 1997; 25(Suppl 4): S363-373.
108. Genton P, McMenamin MJ. Aggravation of seizures by antiepileptic drugs: what to do in clinical practice. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S26-S29.
109. Guerrini R, Belmonte A, and Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl 3): S2-10.
110. Mulas F, Hernández S, Mattos L, Abad-Mas L, Etchepareborda MC. Dificultades del aprendizaje en los niños epilépticos. *Rev Neurol* 2006; 42(Supl 2): S157-S162.

111. Campos-Castelló J, Campos-Soler S. Neuropsicología y epilepsia. *Rev Neurol* 2004; 39 (2): 166-177.
112. Sánchez-Carpintero R. Variabilidad de la evolución cognitiva en los distintos tipos de epilepsia del niño. *Rev Neurol* 2010; 50(Supl 3): S31-S36.
113. López-Sala JL, Palacio-Navarro A, Donaire A, Gracia G, Colome R, Boix C, et al. Variables predictoras de retraso mental en una unidad de monitorización videoelectroencefalográfica pediátrica. *Evaluación neuropsicológica. Rev Neurol* 2010; 50(Supl): S59-S67.
114. Herranz JL. Repercusión cognitiva de la epilepsias precoces. *Rev Neurol* 2007; 44(Supl 3): S43-S45.
115. Lopes AFD, Simoes MMR, Robalo CN, Fineza I, Gonçalves OB. Evaluación neuropsicológica en niños con epilepsia: atención y funciones ejecutivas en epilepsia del lóbulo temporal. *Rev Neurol* 2010; 5: 265-272.
116. Dunn D, Kronenberger W. Childhood epilepsy, attention problems, and ADHD: review and practical considerations. *Pediatr Neurol* 2006; 12: 222-228.
117. Turón-Viñas E, López-Sala A, Palacio-Navarro A, Donaire A, García-Fructuoso G, Rumiá J, et al. Experiencia de cinco años en una unidad de epilepsia pediátrica. *Rev Neurol* 2010; 51(8): 451-460
118. Arnedo M, Espinosa M, Ruiz R, Sánchez-Álvarez JC. Intervención neuropsicológica en la clínica de la epilepsia. *Rev Neurol* 2006; 43(Supl 1): S83-S88.
119. Ochoa C, Palencia R. Study of the prevalence of epilepsy among schoolchildren in Valladolid. *Epilepsia* 1991; 32: 791-797.
120. Oka E, Ohtsudka Y, Yoshinaga H, Murakami N, Kobayashi K, Ogino T. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006; 47: 626-630.
121. López Pisón J, Baldellou A, Rebage V, Arana T, Lobera MP, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. IV. Desarrollo psicomotor y examen físico. *Rev Neurol* 1997; 25: 1905-1907.
122. López-Pisón J, Arana T, Rebage V, Baldellou A, Alija M, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un hospital de referencia regional. V. Exámenes complementarios. *Rev Neurol* 1998; 26: 208-214.
123. Bernard LM. *Current Management in Child Neurology*. 2nd ed. London: BC Decker Inc; 2002.
124. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298, de 14-12-1999, pp. 43088-43099.
125. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, 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.
126. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol* 2010; 9(1): 27-29.
127. Reyes Botero G, Santiago Uribe C. Epilepsia refractaria. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26: 34-46.

128. Wasterlain CG, Chen JW. Definition and classification of status epilepticus. En: Wasterlain CG and TReiman DM eds. Status epilepticus. Mechanism and management. Massachusetts: Mit Press; 2006. p. 11-17.
129. World Medical Association Declaration of Helsinki, Ethical Principles for Medical Research involving human subjects. In: World Medical Association. [consultado el 10 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/index.html>.
130. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Guideline for Good Clinical Practice. In: ICH. [consultado el 10 de enero de 2013]. Disponible en: <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>.
131. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, d.-.-. BOE núm. 33, Editor. p. 5429-5443.
132. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, BOE, Editor. p. 28826-28848.
133. Serdaroglu A, Ozkan S, Aydin K, Gucuyener K, Tezcan S, Aycan S. Prevalence of epilepsy in Turkish children between the ages of 0 and 16 years. J Clin Neurol 2004; 19: 271-275.
134. Ramos Lizana J, Belmonte Martin MJ, Cassinello García E. Empleo de la Clasificación Internacional de las Epilepsias y síndromes Epilépticos en los estudios epidemiológicos. An Pediatr(Barc) 2000; 52: 296-297.
135. Nordli DR. Diagnostic difficulty in infants and children. J Child Neurol 2002; 17(Suppl 1): S28-S34.
136. Arts WF, Geerts A, Broer O, Peters A, Stronk H, Van Donselaar C. Classification schemes in childhood epilepsy: reliability and causes of discrepancy. Epilepsia 1997; 38(Suppl 3):S120.
137. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. Epilepsia 1999; 40: 439-444.
138. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Epilepsy: overview and definitions. In Aicardi J, ed. Aicardi's epilepsy in children. 3 ed. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 1-6.
139. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME. Seguimiento a largo plazo de 234 niños con convulsiones febriles. Rev Neurol 2004; 39(12): 1104-1108.
140. Martínez A. Epidemiología y genética de las convulsiones febriles. En: Roig-Quilis M, ed. Origen y consecuencias de las convulsiones febriles. Barcelona: Viguera; 2008. p. 21-49.
141. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa JM, Leguern E, et al. Fever, genes and epilepsy. Lancet Neurol 2004; 3: 421-430.
142. Hauser WA, Annegers JF, Anderson VE, Kurland LT. The risk of seizures among relatives of children with febrile convulsions. Neurology 1984; 35: 1268-1273.
143. Buchhalter JR. Inherited epilepsies of childhood. J Child Neurol 1994; 9: 12-19.
144. Jensen FE. Neonatal seizures: an update on mechanism and management. Clin Perinatol 2009; 36: 881-900.

145. Muñoz-Cabello B, Rufo-Campos M, Madruga-Garrido M, Blanco-Martínez B, Ruiz-Del Portal L, Candau Fernández-Mensaqué R. Crisis epilépticas en el síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2008; 47(3): 113-118.
146. Clayton-Smith J, Laan LA. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
147. Valente KD, Koiffmann CP, Fridmann CP, Varella M, Kof F, Andrade JQ, et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of the chromosome 15q11-13. *Arch Neurol* 2006; 63: 122-128.
148. Matsumoto A, Kumagai T, Miura K, Miyazaki S, Hayakawa C, Yamanaka T. Epilepsy in Angelman syndrome associated with chromosome 15q deletion. *Epilepsia* 1992; 33: 1083-1090.
149. Laan LA, Vein AA. Angelman syndrome: is there a characteristic EEG?. *Brain Dev* 2005; 27: 80-87.
150. Casas-Fernández C. Aspectos más recientes de la genética de las epilepsias. *Rev Neurol* 2000; 30(Supl 1): S46-S59.
151. Prasad AN, Prasad C, Stafstrom CE. Recent advances in the genetics of epilepsy: insights from human and animal studies. *Epilepsia* 1999; 40: 1329-1352.
152. Gaete B, Mellado C, Hernández M. Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down. *Rev Med Chil* 2012; 140(2): 214-218.
153. Davidson MA. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55(5): 1099-1111.
154. Romano C, Tine A, Fazio G, Rizzo R, Colognola RM, Sorge G, et al. Seizures in patients with trisomy 21. *Am J Med Genet* 1990; 7: 298-300.
155. Stafstrom CE, Kindol RJ. Infantile spasm in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1994; 36: 576-585.
156. Stafstrom CE, Patxot OF, Gilmore. Seizures in children with Down syndrome: etiology, characteristics and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 191-200.
157. Zucca C, Blinda S, Borgatti R, Triulzi F, Radice L, Butté C, et al. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection and cortical maldevelopment. *Neurology* 2003; 61: 245-256.
158. Pérez-Jiménez A, Colamaria V, Franco A, Grimau-Merino R, Darra F, Fontana E, et al. Epilepsia y alteraciones del desarrollo cortical en niños con infección congénita por citomegalovirus. *Rev Neurol* 1998; 26(149): 42-49.
159. Barkovitch AJ, Kuzniecky RI, Jackson GD, Guerrini R, Dobyns WB. Classification system for malformations of cortical development: update 2001. *Neurology* 2001; 57: 2168-2178.
160. Blanco-Lago R, García-Peñas JJ, Conejo-Moreno D, Cantarín-Extremera V, Leon M, Duat-Rodríguez A. Toxoplasmosis congénita y malformación del desarrollo cerebral: una asociación inusual. *Rev Neurol* 2010; 50(4): 253-254.
161. Gire C, Nicaise C, Minodier P, Palix C, Boubli L, Garnier JM. Congenital toxoplasmosis and cerebral involvement in spite of prenatal treatment. *Presse Med* 1999; 28: 686-688.
162. Enborn JA. Twin pregnancy with intrauterine death of one twin. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 424-429.

163. Cruceyra M, De la Calle M, Rodriguez R, Magdaleno Dans F, González A. Pronóstico materno y perinatal en la gestación con muerte de un gemelo intraútero: estudio restrospectivo. *Toko-Gin Pract* 2011; 70(2): 58-62.
164. Hernando Mayor JC, Álvarez Berciao F, Suarez Menéndez E, Haro Monteros N, Dominguez González J. Encefalomalacia mutiquística en gestación gemelar. *Bol Pediatr* 1991; 32: 59-62.
165. Martin Fernández-Mayoralas D, Fernández-Jaen A. Fetopatía alcohólica: puesta al día. *Rev neurol* 2011; 52(Supl 1): S53-S57.
166. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E. Evolución temporal y por comunidades autónomas del consumo de diferentes cantidades de alcohol durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 535-541.
167. Bell SH, Stade B, Reynolds JN, Rasmussen C, Andrew G, Hwang PA, et al. The remarkably high prevalence of epilepsy and seizure history in fetal alcohol spectrum disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2010; 34: 1084-1089.
168. Hernández-Muela S, Mulas F, Téllez de Meneses M, Roselló B. Niños adoptados: factores de riesgo y problemática neuropsicológica. *Rev Neurol* 2003 36(Supl 1): S108-S117.
169. Threvathan E, Chavez GF, Sever LE. Epidemiology of congenital malformations of the central nervous system. In Anderson DW, ed. *Neuroepidemiology: a tribute to Bruce Schoenberg*. CRC Press; 1991. p. 217-237.
170. Semah F, Picot MC, Adam MD. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256-1262.
171. Palmi A. Epilepsia y malformaciones del desarrollo cortical. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 115-125.
172. Palmi A. Disorders of cortical development. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 183-192.
173. Barkovitch AJ, Kjos BO. Gray matter heterotopias: MR characteristics and correlation with developmental and neurologic manifestations. *Radiology* 1992; 182: 493-499.
174. Barkovitch AJ, Kuzniecky R, Dobyns W, Jackson G, Becker L, Evrad P. A classification scheme for malformations of cortical development. *Neuropediatrics* 1996; 27: 59-63.
175. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol* 2009; 8: 110-24.
176. Pierson CR, Folkerth RD, Billirads SS, Trachtenberg FL, Drinkwater ME, Volpe JJ, et al. Gray matter injury associated with periventricular leukomalacia in the premature infant. *Acta Neuropathol* 2007; 114: 619-631.
177. López-Gómez L, Castro P, Bernardo AB, Megías A, Blanco D. Evaluación precoz en la hipoxia perinatal. Marcadores pronósticos. *Rev Neurol* 2000; 31(12): 1142-1146.
178. Penela-Vélez de Guevara MT, Gil-López SB, Martín-Puerto MJ, Romero-Escós MD, Herrera-Martín M, Urbón-Artero A. Estudio descriptivo de la asfixia perinatal y sus secuelas. *Rev Neurol* 2006; 43: 3-6.
179. Weiss GH. Predicting posttraumatic epilepsy in penetrating head injury. *Arch Neurol* 1986; 443: 771-773.
180. Soto A, Faoro A. Lesiones y epilepsias. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 141-151.



181. Annegers JF, Coan SP. The risk of epilepsy after traumatic brain injury. *Seizure* 2000; 9(7): 453-457.
182. Posner E. Epilepsy posttraumatic. *Med J* 2002; 3(3): 1-10.
183. Blumenthal I. Shaken baby syndrome. *Postgrad Med J* 2002; 78: 732-735.
184. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Ruza-Tarrio F, Viaño J, Gracia-Segura JM. Síndrome del niño zarandeado. Presentación de un caso con graves secuelas. *Rev Neurol* 2001; 32: 532-535.
185. Bell M, Buchhalter J. Influenza A- Associated Stroke in a 4-year-old male. *Pediatr Neurol* 2004; 31(1): 56-58.
186. Ranzan J, Rotta NT. Accidente vascular cerebral isquémico en la infancia y adolescencia: estudio de 16 casos en el sur del Brasil. *Rev Neurol* 2005; 12: 744-748.
187. Arroyo HA, Tammer I. Enfermedad cerebrovascular en la infancia y la adolescencia: accidente isquémico cerebral. *Rev Neurol* 2002; 34(2): 133-144.
188. Carvalho K, Garg B. Arterial strokes in children. *Neurol Clin North Am* 2002; 20: 1079-1100.
189. Dam AM, Fuglsan-Frederiksen A, Svarre-Olsen U, Dam M. Late-onset epilepsy: etiologies, types of seizures and value of clinical investigation, EEG and computerized tomography scan. *Epilepsia* 1985; 28: 227-231.
190. Annegers JF. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38(9): 407-410.
191. Chun CH, Johnson JD, Hofstetter M, Raff MJ. Brain abscess. A study of 45 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1986; 65: 415-431.
192. Nielsen H, Harmsen A, Gyldensted C. Cerebral abscess. A long-term follow-up. *Acta Neurol Scand* 1983; 67: 330-337.
193. Campistol J. Síndromes epilépticos del periodo neonatal y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol* 2000; 30(suppl 1): S60-S74.
194. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo con crisis epilépticas en los primeros años de vida. *Rev Neurol* 2002; 35 (suppl 1): S3-S20.
195. Lyon G, Evard PH. *Neuropediatría*. Barcelona: Mason; 1990.
196. Fernández J, Saudubray JM, Van der Berghe G. *Clinical approach to the inherited metabolic diseases*. Berlin: Springer Verlag; 1995.
197. Tejada MI. Síndrome de Rett: actualización diagnóstica, clínica y molecular. *Rev Neurol* 2006; 42(Supl 1): S55-S59.
198. Amir RE, Van der Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat Genet* 1999; 23: 185-188.
199. Evans JC, Archer HL, Colley JP, Ravn K, Nielsen JB, Kerr A, et al. Early onset seizures and Rett-like features associated with mutations in CDKL5. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 1113-1120.
200. Weaving LS, Christodoulou J, Williamson SL, Friend KL, McKenzie OLD, Archer H, et al. Mutations of CDKL5 cause a severe neurodevelopmental disorder with infantile spasm and mental retardation. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 1079-1093.
201. Mogan RE. Mesial temporal sclerosis. *Arch Neurol* 2001; 58: 1484-1486.



202. Gil-Nagel A. Esclerosis temporal mesial y otras epilepsias del lóbulo temporal. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 139-152.
203. Gil-Nagel A. El síndrome de esclerosis temporal mesial. *Rev Neurol* 2000; 31(8): 739-741.
204. Volcy-Gómez M. Epilepsia del lóbulo temporal mesial: fisiopatología, características clínicas, tratamiento y pronóstico. *Rev Neurol* 2004; 38: 663-667.
205. Monge-Galindo L, Pérez-Delgado R, López-Pisón J, Lafuente Hidalgo M, Ruiz del Olmo-luzquiza I, Peña-Segura JL. Esclerosis mesial temporal en pediatría: espectro clínico. Nuestra experiencia de 19 años. *Rev Neurol* 2010; 50: 341-348.
206. Sánchez Álvarez JC, Pastor Pons E, Gracia Gómez T, Escamilla F, Galdón A, Busquier H, et al. El diagnóstico de la esclerosis temporal mesial mediante imagen de resonancia magnética. *Rev Neurol* 2000; 31(8): 701-711.
207. Tarkka R, Pääkkö E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* 2003; 60: 215-218.
208. Andermann E. Multifactorial inheritance of generalized and focal epilepsy. En: Anderson VE, Hauser WA, Penry JK, Sing CF. Genetic basis of the epilepsies. New York: Raven Press, 1982: 365-374.
209. Kobayashi E, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Temporal lobe hypogenesis associated with arachnoid cyst in patients with epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61: 327-329.
210. Sztriha L, Gururaj A. Hippocampal dysgenesis associated with temporal lobe hipoplasia and arachnoid cys of the middle cranial fossa. *J Child Neurol* 2005; 20: 926-930.
211. Prayson RA, Spreafico R, Vinters HV. Pathologic characteristics of the cortical dysplasias. *Neurosurg Clin N Am* 2002; 37: 17-25.
212. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-578.
213. López-Pisón J, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL. Neurofibromatosis en niños. Nuestra experiencia. *Rev Neurol* 2003; 37(9): 820-825.
214. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbrouckr I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat* 2000; 15(6): 541-555.
215. Van Sleghenhors M, De Hoogt R, Hermans C. Identification of the tuberous sclerosis gen TSC1 on chromosome 9q34. *Science* 1997; 277: 805-808.
216. Kandt RS, Haines JL, Smith M. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker polycystic kidney disease. *Nat Genet* 1992; 2: 37-41.
217. Yates JR. Tuberous sclerosis. *Eur J Hum Genet* 2006; 14(10): 1065-1073.
218. Crino PD, Nathanson KL, Henske EP. The tuberous sclerosis complex. *N England J Med* 2006; 355(13): 1345-1356.
219. Leung AK, Robson WL. Tuberous sclerosis complex: a review. *Pediatr Health Care* 2007; 21(2): 108-114.

220. Valle LE, Coma MVA, Rueda ML, Yarza M, Taslik C. Síndrome de hemihiperplasia-lipomatosis múltiple: a propósito de un caso, diferenciación con el síndrome Proteu. Arch Argent Dermatol 2003; 53(1): 21-26.
221. Casasco A. Epilepsia y malformaciones arteriovenosas. Rev Neurol 1999; 28(3): 319.
222. Piegras DG, Sundt TM, Ragoowansi AT, Stevens L. Seizure outcome in patients with surgically treated cerebral arteriovenous malformations. J Neurosurg 1987; 67: 177-181.
223. Iza-Vallejo B, Mateo-Sierra O, Mosqueira-Centurion B, Ruiz-Juretschke F, Carrillo R. Cavernomas cerebrales. Revisión y actualización etiológica, clínica y terapéutica. Rev Neurol 2005; 41(12): 725-732.
224. Lobato RD, Pérez C, Rivas JJ; Cordobés F. Clinical, radiological and pathological spectrum of angiographically occult intracranial vascular malformations. J Neurosurg 1988; 68: 518-531.
225. Vajtai I, Varga Z. Origin of the novo central nervous system cavernomas. J Neurosurg 1998; 88: 616-617.
226. Larson J, Ball W, Bove K, Crone KR, Tew JM Jr. Formation of intracerebral cavernous malformations after radiation treatment for central nervous system neoplasia in children. J Neurosurg 1998; 88: 51-56.
227. Pozzati E, Musiani M. Cavernous hemangioma. J Neurosurg 1998; 89: 498-499.
228. Aicardi J. Epilepsy in Children. New York: Raven Press; 1986.
229. Williams BA, Abbott KJ, Manson JJ. Cerebral tumors in children presenting with epilepsy. J Child Neurol 1992; 7: 291-294.
230. Mesing R, Simon R. Seizure as a manifestation of systemic disease. Neurolog Clin 1986: 563-565.
231. Rodríguez-Valdés R, Aguilar-Fabre A, Ricardo-Garcell J, Álvarez-Amador A, Caraballo-Pupo M. Análisis espectral del electroencefalograma en niños con lupus eritematosos sistémico. Rev Neurol 2005; 40(5): 265-268.
232. Arcos-Burgos M, Palacio LG, Mora O, Sánchez JL, Jiménez M, Jiménez I. Aspectos genético-moleculares de la susceptibilidad para desarrollar epilepsia idiopática. Rev Neurol 2000; 30(2): 173-177.
233. Bauzano-Poley E, Rodríguez-Barrionuevo AC. Diagnóstico electroencefalográfico de las epilepsias generalizadas idiopáticas de la infancia. Rev Neurol 2001; 32(04): 365-372.
234. Maris Ferraro S. Síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 75-86.
235. Prats-Viñas JM, Garaizar C, Ruiz-Espinoza C. Epilepsia mioclónica benigna del lactante. Rev Neurol 2002; 34(03): 201-204.
236. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. Epilepsia 2006; 47: 1558-1568.
237. Panayiotopoulos CP. Idiopathic epileptic seizures and syndromes in infancy. En: Panayiotopoulos CP, ed. A Clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. London: Springer-Verlag; 2007. p. 207-222.
238. Todt H, Müller D. The therapy of benign myoclonic epilepsy in infants. En: Degen R, Dreyfuss FE, eds. The benign localized and generalized epilepsies in early childhood (Epilepsy Research). Amsterdam: Elsevier; 1992. p. 1379.

239. Herranz JL. Trastornos epilépticos en la edad pediátrica. *Pediatr Integral* 2003; VII(9): 651-658.
240. Ureña-Hornos, T, Rubio-Rubio R, Gros-Esteban D, Cabrerizo de Diago R, Peña-segura JL, López-Pisón J. Epilepsia con ausencias. Revisión de nuestra experiencia de 14 años. *Rev Neurol* 2004; 39(12): 1113-1119.
241. Oller FVL. Estudio prospectivo acerca de las diferencias entre el síndrome ausencias del niño y el síndrome ausencias juvenil. *Rev Neurol* 1996; 24: 930-936.
242. Berkovic SF, Andermann F, Andermann E, Gloor P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromen or biological continuum?. *Neurology* 1987; 37: 993-1000.
243. Gutierrez J, Mesa T. Síndromes epilépticos en niños. En: Campos MG, Kanner AM. *Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento*. Santiago, Chile: Mediterráneo; 2004. p. 205-221.
244. Asconapé JJ. Epilepsias idiopáticas generalizadas de la adolescencia. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 111-122.
245. Berkovic SF, Benbadis SR. Childhood and juvenile absense epilepsies. En: Wyllie E, ed. *The treatment of epilepsy: Principles and practice*, 3ª ed. Baltimore, Williams & Wilkins; 2001. p. 454-466.
246. Asconapé JJ. Epilepsias generalizadas de la niñez con ausencias típicas. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 99-110.
247. Oller-Daurella L, Oller FVL. Revisión de la epilepsia generalizada idiopática: epilepsia de ausencias. *Rev Neurol* 1998; 27(155): 125-132.
248. Wirrel EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psyco-social outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997; 151: 152-158.
249. Salas-Puig J, Calleja S, Jiménez L, González-Delgado M. Epilepsia mioclónica juvenil. *Rev Neurol* 2001; 32(10): 957-961.
250. Janz D, Durner M. Juvenile myoclonic epilepsy. En: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 1997. p. 2389-2400.
251. Serratosa JM. Juvenile Myoclonic Epilepsy. En: Wyllie E, ed. *The treatment of Epilepsy: Principles and Practice*, 3ª Edition. Baltimore, Williams & Wilkins; 200. p. 491-507.
252. Pascual-Pascual SI. Características clínicas de las epilepsias del adolescente. *Rev Neurol* 1999; 28(161): 36-43.
253. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5 year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-296.
254. Janz D, Wolf P. Epilepsy with grand mal on awakening. En: Engel J, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers; 1997. p. 2347-2354.
255. Louiseau P, Duche B, Louiseau J. Classification of epilepsy and epileptic syndromrs in two diferent samples of patients. *Epilepsia* 1991; 32: 303-309.
256. Manford M, Hart Y, Sander J, Shorvon S. The national General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of international league against epilepsy applied to epilepsy in a general populaton. *Arch Neurol* 1992; 49: 801-808.

257. Salas-Puig J, Mateos V, Amorín M, Calleja A, Jiménez L. Epilepsias reflejas. *Rev Neurol* 2000; 30(Supl 1): S85-S89.
258. Serrano-Castro PJ, Arjona A, Rubí-Callejón J, Alonso-Verdegay G, Huete-Hurtado A. Avances en el conocimiento de la etiología y la fisiopatología de las epilepsias reflejas. *Rev Neurol* 2006; 43(12): 745-752.
259. Herranz, JL. Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet). Aspectos genéticos. *RevNeurol* 2003; 37(01):60-63.
260. Sánchez-Carpintero R, Núñez MT, Aznarez N, Narbona García J. Crisis con fiebre en el primer año de vida: ¿epilepsia del espectro Dravet? *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(4): 218-223.
261. Scheffer IE, Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. *Brain* 1997; 120: 479-490.
262. Marini C, Mei D, Temudo T, Ferrari AR, Buti D, Dravet C, et al. Idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever and SCN1A abnormalities. *Epilepsia* 2007; 48(9): 1678-1685.
263. Singh R, Andermann E, Whitehouse WPA, Harvey AS, Keene DL, Seni MH, et al. Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+? *Epilepsia* 2001; 42: 837-844.
264. Dravet C, Bureau M, Oguni H. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London, John Libbey; 2002. p. 81-103.
265. Prats JM, Garaizar C, García-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 402-406.
266. Palencia R. Epilepsias parciales benignas de la infancia. *RevNeurol* 2001; 33(12): 1167-1179.
267. Tanabe T, Hara K, Kashiwagi M, Tamai H. Classification of benign infantile afebrile seizures. *Epilepsy Res* 2006; 70 (Suppl 1): S185-S189.
268. Viani F, Beghi E, Atza G, Gulotta MP. Classification of epileptic syndromes: advantages and limitations of childhood epileptic syndromes in clinical practice. *Epilepsia* 1988; 29: 440-445.
269. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 1998; 39(Suppl): S32-S41.
270. Lerman P. Epilepsie partielle benigne à pointes centro-temporales. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London: John Libbey&Company; 1992; p. 189-200.
271. Shevell MI, Rosenblatt B, Watters GV, O'Gorman AM, Montes JL. Pseudo-BECS: intracranial focal lesions suggestive of a primary partial epilepsy syndrome. *Pediatr Neurol* 1996; 14: 31-35.
272. Wirrel EC, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM, Camfield CS. Benign rolandic epilepsy: atypical features are very common. *J Child Neurol* 1995; 10(6): 455-458.
273. Ong HT, Wyllie E. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: is it always benign?. *Neurology* 2000; 54: 1182-1185.

274. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Mayor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603.
275. Gunduz E, Demirbilek V, Korkmaz B. Benign rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure* 1999; 8: 246-249.
276. Hirsch E, De Saint-Martin A, Arzimanoglou A. New insights into the clinical management of partial epilepsies. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl): S13-S17.
277. Panayiotopoulos CP. Benign nocturnal childhood occipital epilepsy: a new syndrome with nocturnal seizures, tonic deviation of eyes, and vomiting. *J Child Neurol* 1989; 4: 43-49.
278. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign partial epilepsy childhood with occipital spikes-waves. *Clin Electroencephalogr* 1982; 13: 13-22.
279. Caraballo RH, Cersósimo R, Medina CS, Tenenbaum S, Fejerman N. Epilepsias parciales idiopáticas con paroxismos occipitales. *Rev Neurol* 1997; 25: 1052-1058.
280. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli R, Luchini P. Benign infantile familial convulsions. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 608-612.
281. Watanabe K, Negoro T, Aso K. Benign partial epilepsy with secondarily generalized seizures in infancy. *Epilepsia* 1993; 34: 635-638.
282. Guipponi M, Rivier F, Vigeveno F, Beck C, Crespel A, Echenne B, et al. Linkage mapping of benign familial infantile convulsions (BFIC) to chromosome 19q. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 473-477.
283. Carrera B, Berrare-Zubiri S, Yoldi-Petri ME, Gurtubay IG, Carrero I, Morales G, et al. Epilepsia parcial benigna familiar de la infancia temprana. *Rev Neurol* 1998; 26(154): 1013-1014.
284. Vigeveno F, Fusco L, Di Capua M, Ricci S, Sebastianelli P, Luchini P. Sixth-month benign familial convulsions. *Epilepsy Res Suppl* 1992; 6: 127-129.
285. Arce-Portillo E, Rufo-Campos M, Muñoz-Cabello B, Blanco-Martínez B, Madruga-Garrido M, Ruiz-Del Portal L, et al. Síndrome de West: etiología, opciones terapéuticas, evolución clínica y factores pronósticos. *Rev Neurol* 2011; 52: 81-89.
286. Caraballo R, Cersósimo R, Galicchio S, Fejerman N. Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol* 1997; 25: 1521-1524.
287. Herranz JL, Argumosa A. Propuestas para el tratamiento de los niños con síndrome de West. *Rev Neurol* 2000; 31: 578-583.
288. Casas C. Síndrome de West. En: *Epilepsia*. 1 ed. Madrid: Ergón; 2002. p. 355-369.
289. Galicchio S, Cersósimo R, Caraballo R, Yépez I, Medina C, Fejerman N. Resonancia magnética cerebral en el estudio del síndrome de West. *Rev Neurol* 1999; 28: 685-687.
290. Campistol J, García-Cazorla A. Síndrome de West. Análisis, factores etiológicos y opciones terapéuticas. *Rev Neurol* 2003; 37(04): 345-352.
291. Herranz JL, Casas-Fernández C, Campistol J, Campos-Castelló J, Rufo-Campos M, Torres-Falcón A, et al. Síndrome de Lennox-Gastaut en España: estudio epidemiológico retrospectivo y descriptivo. *Rev Neurol* 2010; 50(12): 711-717.
292. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia* 1997; 38: 1275-1282.

293. Nabbout R, Dulac O. Epileptic encephalopathies: a brief overview. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20: 393-397.
294. Oller-Daurella L, Ferrer-Vidal LO, Sánchez ME. Evolución del síndrome de Lennox-Gastaut. *Rev Neurol* 1985; 63: 169-184.
295. Crumrine PK. Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 2002; 17 (Suppl 1): S70-S75.
296. Kaminska A, Ickowick A, Plouin P. Delineation of cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome and myoclonic astatic epilepsy using multiple correspondence analysis. *Epilepsy Res* 1999; 36: 15-29.
297. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey; 2002. p. 103-114.
298. Oguni H, Fukuyama Y, Imaizumi Y. Video-EEG analysis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome). *Epilepsia* 1992; 33: 805-813.
299. Bolaños A, Asconapé JJ. Síndrome de West y encefalopatías del recién nacido. En: Asconapé J, Gil-Nagel A. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 61-73. .
300. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogi Y. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst En: Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 2 ed. London: John Libbey; 1992. p. 25-34.
301. Clark M, Gill J, Noronka M. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 508-519.
302. Yamatogi Y, Ohtahara S. Early-infantile epileptic encephalopathy with suppressions-bursts, Ohtahara syndrome: its overview referring to our 16 cases. *Bran Dev* 2002; 24: 13-23.
303. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010; 51: 713-714.
304. Shinnar S. The new ILAE Classification. *Epilepsia* 2010; 51: 717-718.
305. Panayiotopoulos CP,. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia* 2011; 52: 2155-2160.
306. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012; 53: 399-404.
307. Berg A. Classification and epilepsy: the future awaits. *Epilepsy Curr* 2011; 11: 138-140.
308. Berg A, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011; 52: 1058-1062.
309. Berg A, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *Lancet Neurol* 2010; 9: 459-461.
310. Serratosa JM. Genética molecular de las epilepsias: implicaciones presentes y futuras en la práctica clínica. *Rev Neurol* 1999; 28: 56-60.
311. Poza-Aldea JJ. Aportaciones de la genética a las epilepsias. *Rev Neurol* 2004; 38(2): 162-166.

312. Wallace R, Hodgson B, Grinton B, Gardiner R, Robinson R, Rodríguez-Casero V, et al. Sodium channel( $\alpha$ )1-subunit mutations in severe myoclonics epilepsy of infancy and infantile spasm. *Neurology* 2003; 61: 765-769.
313. Serratosa JM, Delgado-Escueta AV. Mapping human epilepsy genes:implicatio or the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 1996; 5: 155-159.
314. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5): 314-319.
315. Ramos-Lizana J, Rodríguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Casinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure* 2012; 21: 266-72.
316. Ramos Lizama J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy:risk for development of refractory epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 620-624.
317. Camfield PR, Camfield GS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *Journal of Pediatrics* 1997; 131: 821-824.
318. Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz P, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy:5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-1784.
319. Berg A, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rappaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56: 1445-1452.
320. Berg A, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, Dimario EF, et al. How long does it takes for epilepsy to become intractable?A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73-79.
321. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda para la epilepsia resistente: dianas extratalámicas. *Rev Neurol* 2011; 53: 153-164.
322. Torres CV, Pastor J, Navarrete EG, Sola RG. Estimulación cerebral profunda talámica para la epilepsia resistente. *Rev Neurol* 2011; 53: 99-106.
323. Lhatoo S, Sander JW. The epidemiology of epilepsy and learning disability. *Epilepsia* 2001; 42: 6.
324. Martínez-Juárez IE, López-Zapata R, Gómez-Arias B, Bravo-Armenta E, Romero-Ocampo L, Estévez-Cruz Z, et al. Epilepsia farmacorresistente: uso de la nueva definición y factores de riesgo relacionados. Estudio en población mexicana de un centro de tercer nivel. *Rev Neurol* 2012; 54: 159-166.
325. Stephen LJ, Kwan P, Brodie MJ. Does the cause of localisation-related epilepsy influence the response to antiepileptic drug treatment?. *Epilepsia* 2001; 42: 357-362.
326. Aicardi J, Shorvon SD. Intractable Epilepsy. In Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 1325-31.
327. Kim WJ, Park SCh, Lee SJ, Kim JY, Lee BI, Kim DI. The prognosis for control of seizures with medications in patients with MRI evidence for mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 1999; 40: 290-293.



328. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy in infancy. En: Myoclonic epilepsies. Delgado-Escueta A, Guerrini R, Medina MT, Genton P, Bureau M, Dravet C, editores. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 127-137.
329. Calleja S, Salas-Puig J, Ribacoba R, Lahoz CH. Evolution of juvenile myoclonic epilepsy treated from the outset with sodium valproate. *Seizure* 2001; 10: 424-427.
330. MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol* 2000; 48: 833-841.
331. Callaghan BC, Anand K, Hessdorfer D, Hauser WA, French JA. Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62: 382-389.
332. Crumrine PK. Antiepileptic Drug Selection in Pediatric Epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17: 252-258.
333. Benbadis SR, Hauser WA. An estimate of prevalence of psychogenic nonepileptic seizures. *Seizure* 2000; 9: 280-281.
334. Pérez-Jiménez A, García-Fernández M, Santiago MM, Fournier-Del Castillo MC. Diagnóstico videoelectroencefalográfico de los episodios paroxísticos epilépticos y no epilépticos en el lactante y el niño en edad preescolar. *Rev Neurol* 2012; 54(Suppl 3): S59-S66.
335. Wieser HG. Epilepsy surgery: past, present and future. *Seizure* 1998; 7: 173-184.
336. Engel J. Surgery for seizures. *N England J Med* 1996; 334: 647-652.
337. Sánchez-Álvarez JC, Alturzarra-Corral A. Cirugía de la epilepsia. *Rev Neurol* 2001; 33: 353-368.
338. Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120: 339-377.
339. ILAE Commission Report. Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. *Epilepsia* 1998; 39: 1375-1376.
340. Shorvon S, ed. Handbook of epilepsy treatment. Oxford: Blackwell Science; 2000.
341. Mattson RH. Antiepileptic drug monitoring: a reappraisal. *Epilepsia* 1995; 36(Suppl 5): 748-752.
342. Cuellar R, Molinero M. Tratamiento de los niños de difícil control. *Rev Neurol* 2003; 37: 371-375.
343. Wyllie E. Surgical treatment of epilepsy in children. *Pediatr Neurol* 1998; 19: 179-188.
344. Sim SK, Wang KC, Hwang YS, Kim KJ, Kim OI, Lee DS. Pediatric intractable epilepsy: the role of presurgical evaluation and seizure outcome. *Child's Nerv Syst* 2000; 16: 278-286.
345. Fisher RS. Deep brain stimulation for epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 217-234.
346. Ge Y, Hu W, Liu C, Zhang JG, Meng FG. Brain stimulation for treatment of refractory epilepsy. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(17): 3364-3370.
347. Berg AT, Shinnar S. The contributions of epidemiology of the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol* 1994; 9 (suppl): S19-26.
348. Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics* 1998; 29: 229-238.



349. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsy Res Suppl* 1996; 6: 24-30.
350. Raffo E. Critères de pharmaco-résistance d'une épilepsie: les critères du neuropédiatre. *Rev Neuro (Paris)* 2004; 160: S548-S552.
351. Sánchez-Álvarez JC. Unidades clínicas de epilepsia. *Rev Neurol* 2003; 37: 790-796.
352. Fisher RS, Boas WVE, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the international Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470-472.
353. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger C, et al. An Operational Clinical Definition of Epilepsy. 2013 (No publicado).
354. Panayiotopoulos CP. Epileptic encephalopathies in infancy and early childhood. En: Panayiotopoulos CP, 2ª ed. *A clinical guide to epileptic Syndromes and their treatment*. London: Springer-Verlag; 2007. p. 223-271.



