Presente y futuro de los síndromes epilépticos pediátricos

FUNDACIÓN SÍNDROME DE WEST

FUNDACION RAMON ARECES

Presente y futuro de los síndromes epilépticos pediátricos

Presente y futuro de los síndromes epilépticos pediátricos

Reservados todos los derechos.

Ni la totalidad ni parte de este libro puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin permiso escrito de Editorial Centro de Estudios Ramón Areces, S.A.

Coordinación y traducción: Javier Alonso López
Julio A. Martínez Gámez

© EDITORIAL CENTRO DE ESTUDIOS RAMÓN ARECES, S.A.
Tomás Bretón, 21 – 28045 Madrid
Teléfono: 915 398 659
Fax: 914 681 952
Correo: cerasa@cerasa.es
Web: www.cerasa.es

© FUNDACIÓN RAMÓN ARECES, S.A.
Vitruvio, 5 – 28006 MADRID
www.fundacionareces.es

Depósito legal: M-29859-2011

Impreso por:
ANEBRI, S.A.
Antonio González Porras, 35–37
28019 MADRID

Impreso en España / Printed in Spain

A nuestros ángeles, siempre presentes

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN: Carta del director de la Fundación Síndrome de West 11

TERMINOLOGÍA REVISADA Y CONCEPTOS PARA LA ORGANIZACIÓN DE CRISIS Y EPILEPSIAS: INFORME DE LA COMISIÓN DE LA ILAE SOBRE CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA, 2005-2009 13

Espasmos infantiles: Síndrome de West (*Dr. Joaquín Arcas Martínez*) 39

Encefalopatías epilépticas edad-dependientes (*Dr. Jaime Campos Castelló*) 53

Encefalopatías epilépticas neonatales con paroxismos supresión: Síndrome de Dravet (*Dr. Manuel Nieto Barrera*) 69

El tratamiento farmacológico en las displasias corticales. Perspectivas con el desarrollo de nuevos antiepilépticos y de nuevos fármacos (*Dr. José L. Herranz Fernández*) 97

Detección y manejo del Síndrome de West asociado a malformaciones cerebrales (*Dra. Laura Flores Sarnat*) 117

Etiología de los síndromes epilépticos infantiles: anomalías cromosómicas y malformaciones del desarrollo cortical (*Dra. Mariluz Ruiz Falcó*) 123

Agresiones prenatales, perinatales y postnatales (*Dr. Alberto Fernández Jaén*) 131

Síndrome de West: ¿es posible su predicción y prevención? (*Dra. Harumi Yoshinaga*) 137

Errores congénitos del metabolismo con incidencia en las epilepsias infantiles. Especial consideración del Síndrome de West (*Dr. Keith Hyland*) 155

El diagnóstico precoz de los errores congénitos del metabolismo que causan epilepsia en el periodo neonatal (*Dra. Celia Pérez Cerdá*) 191

Marcador de focos epilépticos en el tejido cerebral de niños (*Dr. Harvey B. Sarnat y Dra. Laura Flores de Sarnat*) 209

Diagnóstico por imagen en epilepsia (*Dr. Juan Álvarez-Linera*) 213

Neurofisiología clínica y epilepsia. Diagnóstico Vídeo-EEG de los espasmos infantiles *(Dra. Ángeles Pérez Jiménez)* 213

Aspectos inmunológicos de la epilepsia y del Síndrome de West (*Dr. Agustín Legido*) 219

Espasmos infantiles (*Dra. Raili Riikonen*) 245

Tratamiento neuroquirúrgico de malformaciones del SNC susceptibles de causar epilepsias refractarias infantiles (*Dr. Francisco Villarejo Ortega*) 265
Magnetoencefalografía: aplicaciones clínicas (*Dra. Irene García Morales*) 271
Cirugía de la epilepsia en el Síndrome de West (*Dra. Ángeles Pérez Jiménez*) 279
Espasmos infantiles: ¿quién es el candidato quirúrgico ideal? (*Dr. Harry T. Chugani M.*) ... 283

El papel de la familia dentro del proceso de intervención en Atención Temprana (*Alicia Palacios*) 287
Regulación postural en el agua (*José Manuel Gómez Pascual*) 301
Rehabilitación por la equitación (*Susana Muñoz, Raquel Valero y Mercedes Jiménez*) 313

EPÍLOGO: Autismo y epilepsia (*Dr. Agustín Legido*) 325

APÉNDICE: El papel del factor de crecimiento insulínico (IGF-1) en el deterioro cognitivo fruto de los espasmos infantiles (*Dra. Raili Riikonen, Dra. Ursula Turpeinen y Dr. Jarmo Jääskeläinen*) 349

INTRODUCCIÓN
Carta del director de la Fundación Síndrome de West

Gracias al apoyo de empresas, instituciones y donativos particulares, la **Fundación Síndrome de West** consigue avanzar en sus objetivos. En concreto, este libro no habría sido posible sin la generosidad de la **Fundación Ramón Areces**, que ha corrido con los gastos de la presente edición.

Aprovechando la celebración en 2003 del Año Europeo de las Personas con Discapacidad, un grupo de familias sentimos la necesidad de crear una nueva Fundación que llevase formación, ayuda física y económica y, sobre todo, bienestar a los afectados por el Síndrome de West.

Se denomina también de los Espasmos Infantiles y pertenece al grupo de lo que se llama "Encefalopatías epilépticas catastróficas". Los espasmos infantiles son un tipo especial de ataque epiléptico que aparece en el bebé entre los tres meses y el primer año de vida. Se trata de un síndrome catalogado dentro del grupo de "Enfermedades Raras" (un caso por cada cuatro mil habitantes) y hasta el nacimiento de la Fundación no existía ninguna organización que diera cobertura a sus afectados. En un principio la atención sanitaria y educativa es primordial para el buen pronóstico de los enfermos, pero enseguida se hace patente la necesidad de una estimulación sensorial en todos los órdenes de la vida.

Se ha observado curación completa en algunos casos de causa desconocida (idiopáticos); en los demás, las secuelas neurológicas y psicomotrices son severas. Los niños, desgraciadamente, tienen mal pronóstico ya que muchos de ellos presentan crisis no controladas y retraso mental.

Como un grupo de afectados que somos, prestamos una atención primordial a la mejora de la calidad de vida de nuestros niños y, por ende, de nuestras propias familias. En nuestra corta vida ya hemos llevado a cabo distintos programas de rehabilitación, fisioterapia, logopedia, estimulación precoz, hidroterapia, musicoterapia, terapia asistida por animales de compañía, hipoterapia, delfinoterapia, expresión corporal, campamentos y deportes al aire libre para nuestros niños. Igualmente, subvencionamos consultas médicas, compra de medicamentos y cuidadores especializados para que los padres puedan disfrutar de tiempo libre. También hemos llevado a cabo una treintena de reuniones de autoayuda por toda España, en las que las familias se encuentran y apoyan mutuamente.

Pero esto no es óbice para que entendamos la importancia de la investigación y de la comunicación. Con la celebración de nuestros congresos médicos internacionales, la edición de diversas publicaciones y estudios sobre el síndrome y su tratamiento y el acercamiento a los médicos infantiles, aspiramos tanto a encontrar la solución a nuestros problemas como a evitar en lo posible la aparición de nuevos casos.

Según nos comentó la doctora Harumi Yoshinaga, cuando nos visitó hace cuatro años, en Japón a todos los bebés prematuros se les administran antiepilépticos como profilaxis (ácido valproico, habitualmente) y estaba a punto de implementarse un protocolo por el que a todos los recién nacidos se les practicase un electroencefalograma para prever los casos de bebés neurológicamente comprometidos. Acciones como ésta (de momento impensables en España) son claves para la detección precoz de los espasmos. Esta labor está en manos de los pediatras, de cuya rapidez a la hora de derivar a los niños a los departamentos de Neuropediatría de los hospitales depende en buena parte su futuro.

Atención, información e investigación. Sobre estas tres patas hemos levantado los pilares de nuestra Fundación y esperamos poder ser de ayuda tanto a las familias como al colectivo sanitario y terapéutico.

En concreto, esta obra que tienen en sus manos recoge las ponencias presentadas en los tres primeros congresos organizados en Madrid por nuestra Fundación en 2005, 2007 y 2009 en la Sala Maluquer del Ministerio de Sanidad, la Fundación Ramón Areces y el Centro de Estudios Fiscales, respectivamente. A estas instituciones, así como a todos los profesionales y asistentes, queremos agradecer también su colaboración totalmente desinteresada.

También aparece reflejado como apéndice un excelente estudio clínico dirigido por la doctora Raili Riikonen y cofinanciado por la Universidad de Kuopi (Finlandia) y la Fundación Síndrome de West.

Esperamos que estas páginas les resulten de utilidad para reforzar o ampliar sus conocimientos sobre el Síndrome de West. Y le animamos a seguir estudiando e investigando para todos nosotros. Ya que no podemos dejar de ser una enfermedad rara, al menos que no seamos desconocidos ni invisibles.

Muchas gracias por su colaboración.

«La Fundación es una máquina de hacer amigos»

Miguel Ángel Barbero
Director Fundación Síndrome de West
Villanueva del Pardillo, abril de 2011

TERMINOLOGÍA REVISADA Y CONCEPTOS PARA LA ORGANIZACIÓN DE CRISIS Y EPILEPSIAS: INFORME DE LA COMISIÓN DE LA ILAE SOBRE CLASIFICACIÓN Y TERMINOLOGÍA, 2005-2009

Publicado por EPILEPSIA, el diario de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE). Volumen 51, tema 4, publicado por primera vez el 26 de febrero de 2010.

Anne T. Berg, Samuel F. Berkovic, Martin J. Brodie, Jeffrey Buchhalter, J. Helen Cross, Walter van Emde Boas, Jerome Engel, Jacqueline French, Tracy A. Glauser, Gary W. Mathern, Solomon L. Moshé, Douglas Nordli, Perrine Plouin and Ingrid E. Scheffer

*Department of Biology, Northern Illinois University, DeKalb, Illinois, U.S.A.; Department of Neurology, Epilepsy Center, Northwestern Children's Memorial Hospital, Chicago, Illinois, U.S.A.; Epilepsy Research Centre, University of Melbourne (Austin Health), West Heidelberg, Victoria, Australia; Epilepsy Unit, Western Infirmary, Glasgow, Scotland; {Department of Neurology, Phoenix Children's Hospital, Phoenix, Arizona, U.S.A.; Neurosciences Unit, UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; **National Centre for Young People with Epilepsy, Lingfield, United Kingdom; Department of EEG/EMU, Epilepsy Clinic "Meer & Bosch," Heemstede; Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Hoofddorp, The Netherlands; Department of Neurology, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; Department of Neurology, New York University, New York, New York, U.S.A.; {{Department of Neurology, Cincinnati Children's Hospital, Cincinnati, Ohio, U.S.A.; Department of Neurosurgery, UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York, U.S.A.; and Department of Neurology, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris, France

RESUMEN

La Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) ha revisado la terminología, los conceptos y los estudios para reclasificar las crisis y tipos de epilepsia. Se han redefinido las crisis generalizadas y focales: las crisis que se producen de forma rápida y se distribuyen bilateralmente por ambos hemisferios son generalizadas, y cuando se limitan a un solo hemisferio y/o localizadas discretamente o más ampliamente distribuidas, son focales. La clasificación de las crisis generalizadas se simplifica. No existe ninguna clasificación natural para crisis focales; las crisis focales se deben describir según su manifestación clínica (por ejemplo, discognitivas, focales motóricos). Los conceptos de focales y generalizadas no se aplican a síndromes electroclínicos. Los conceptos representados como de causa genética, metabólico estructural y desconocida reemplazan los anteriormente conocidos como

idiopáticos, sintomáticos y criptogénicos. No todas las epilepsias se reconocen como síndromes electroclínicos. Se organizan los tipos de epilepsia primero por especialidad: síndromes electroclínicos, epilepsias que no son síndromes con causas metabólicas estructurales y epilepsias de origen desconocido. Se pueden organizar algo más dentro de esas divisiones de una manera más flexible dependiendo del objetivo. Las causas naturales (por ejemplo, el origen específico subyacente, la edad al inicio, el tipo de crisis asociado) o grupos pragmáticos (por ejemplo, encefalopatías epilépticas, síndromes electroclínicos autolimitados) pueden servir como base en la organización de conocimientos sobre los tipos reconocidos de epilepsia y facilitar la identificación de tipos nuevos.

En el pasado la clasificación se ha basado principalmente en observaciones y opiniones expertas. Publicado primero en 1960 y con la última modificación oficial para crisis en 1981 (Comisión sobre Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia [ILAE], 1981) y para epilepsias en 1989 (Comisión sobre Clasificación y Terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia, 1989), las clasificaciones de la ILAE están basadas en conceptos que, en gran medida, son anteriores a la neuroimagen moderna, la genómica y la biología molecular. Los autores ya preveían que se necesitarían cambios en la clasificación mientras se fuera adquiriendo información nueva y mientras se desarrollasen nuevas tecnologías de investigación. Esto no es una tarea fácil. Se han intentado modificar los documentos de 1989 y 1981 (Engel 2001, 2006), pero no han habido nuevas propuestas.

Una motivación primaria para revisar la clasificación durante el periodo 2005-2009 de la Comisión y seguir revisándola en el futuro, es sacar la epilepsia de entre las sombras de la opinión experta y los argumentos dominados por la aserción, para que la clasificación de las epilepsias se beneficie de los demás avances hechos en las neurociencias clínicas, y para que estos avances se puedan incorporar en la práctica clínica. En el informe siguiente presentamos los resultados y recomendaciones principales de las deliberaciones de la Comisión durante su época de 2005-2009 acompañados por comentarios. Los comentarios proporcionan historia, explicaciones y justificaciones de estas decisiones y también dan una idea de la cantidad de consideraciones que se trataron y porqué se tomaron decisiones concretas.

Aunque se hayan realizado cambios en la terminología y en los conceptos, destacamos que no se hacen cambios (menos en su nomenclatura) en la lista

de tipos de epilepsia ("síndromes"), que ya fue revisada y modificada en el informe de un grupo especial en 2006 (Engel, 2006). Además, las revisiones hechas en la terminología y los conceptos de la epilepsia no conllevan ningún peso especial en cómo los médicos utilizan los síndromes electroclínicos que se han reconocido internacionalmente y cuáles se aplican a diario a las personas con epilepsia en todo el mundo.

Comentarios: Introducción

Dentro del contexto de epilepsias y crisis, la palabra "clasificación" se ha utilizado para por lo menos tres conceptos:

1. La lista de entidades que se reconocen como formas concretas de epilepsia: no se han cambiado los elementos de este listado para tipos específicos de síndromes electroclínicos, aunque sí se ha simplificado la lista de crisis de versiones anteriores.

2. Los conceptos y la estructura básica para la organización y presentación de esa lista: la clasificación de 1989 (Comisión, 1989) estuvo basada en conceptos que ya no corresponden ni describen bien nuestro creciente conocimiento de crisis y epilepsias. Por lo cual la organización actual y los conceptos sobre los cuales se ha basado se descartan o se revisan. Las dimensiones en las cuales denominamos crisis y epilepsias deben representar clases útiles y naturales. Además, el orden y la organización de la lista de síndromes reconocidos no tiene porqué ser singular, ni limitado ni rígido, sino flexible como para poder reflejar los conocimientos actuales que tenemos sobre la neurobiología, las características clínicas, las implicaciones prognósticas y cualquier otro dato relevante a la práctica o la investigación.

3. El proceso y los métodos que determinan qué entidades se reconocen y los datos por los cuales se organizan esas entidades: el proceso de revisión de opinión experta para "admitir" un síndrome en la lista se tendrá que reemplazar por un sistema basado en el análisis objetivo y en la valoración de evidencia relevante. Se requiere esto para poder aportar pistas sobre nuevos síndromes potenciales y algo más de orientación sobre las clases naturales y las dimensiones por las cuales se podría construir una clasificación científica (Berg y Blackstone, 2006). Pretendemos iniciar dicho proceso en el futuro.

Durante la revisión de las clasificaciones actuales, y durante la modificación de la terminología y los conceptos, la Comisión tuvo ayuda de los trabajos del laboratorio de Monreale (Capovilla *et al.*, 2009). Aunque lanzamos una clasificación revisada y simplificada para las crisis, no entendimos que hubiese conocimientos básicos suficientes como para proponer una clasificación nueva (de modo de organización) de las epilepsias. En cambio sí hemos aportado terminología nueva y conceptos que reflejan mejor el conocimiento actual de estos temas. Un objetivo principal ha sido encontrar sencillez y claridad para que los términos se refieran a calidades individuales y no a una mezcla de dimensiones y conceptos distintos. Otro objetivo ha sido intentar, dentro de lo posible, no aceptar las suposiciones ni afirmaciones como base de la clasificación y reconocer áreas donde no tenemos información suficiente para tomar decisiones. Presentamos conceptos nuevos, pero los vemos como conceptos que necesitan desarrollarse más y faltos de datos (por ejemplo, para crisis generalizadas y focales).

TERMINOLOGÍA Y CONCEPTOS PARA LA CLASIFICACIÓN DE CRISIS Y EPILEPSIAS

Modo de inicio de la crisis y clasificación de las crisis

Las crisis epilépticas generalizadas se entiende que empiezan en algún punto interior y rápidamente se incorporan a otras zonas/redes bilateralmente distribuidas. Estas zonas o vías bilaterales pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no tienen porqué incluir la corteza cerebral entera. Aunque a veces el inicio de una crisis pueda parecer localizado, la localización y lateralización no son iguales de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas.

Las crisis epilépticas focales se entiende que empiezan en zonas limitadas a un hemisferio. Se pueden localizar discretamente o distribuirse de forma más amplia. Las crisis focales se pueden originar en estructuras subcorticales. Por cada tipo de crisis, el inicio ictal es similar de una crisis a otra, con patrones de propagación preferencial que pueden involucrar el hemisferio contralateral. En algunos casos, sin embargo, existe más de una zona, y más de un tipo de crisis, pero cada tipo de crisis individual tiene el mismo punto de origen.

Las crisis focales no se encuentran dentro de ninguna clase natural reconocida de tipos, que se puedan basar en algún entendimiento actual de los mecanismos involucrados.

Comentarios: Clasificación y terminología según crisis

La Comisión aceptó la definición de la ILAE de crisis epiléptica (Fisher *et al.*, 2005): "una muestra pasajera de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal cerebral sincrónica o excesivamente anormal". Entonces, los comentarios se limitan a describir las crisis epilépticas y no están diseñados para ayudar al médico a diferenciar entre crisis de epilepsia y crisis no epilépticas. Esto se tratará en un manual de diagnóstico aparte.

Los términos "focal" y "generalizado" se han utilizado para una clasificación dicotómica tanto para crisis como para epilepsias. De hecho a finales de los años 1800, Hughlings Jackson escribió que lesiones con descargas focales causaban crisis focales y generalizadas (ver York y Steinberg, 2009). Para las crisis, basado en datos electroclínicos actuales, la Comisión pensó que aún sería útil mantener la terminología, aunque se reconoció en general que estos términos no representan una dicotomía clara.

La conceptualización de crisis generalizadas como las que se originan y envuelven de forma rápida redes bilateralmente distribuidas fue, en parte, un intento de nombrar la naturaleza aparentemente generalizada de espasmos dentro del contexto de una lesión focal. Esto podría representar un avance significativo paradigmático en cómo pensar en las manifestaciones de cara a la patología subyacente. Hubo mucha discusión y a veces desacuerdos bastante intensos sobre como clasificar mejor a los espasmos, si generalizados, focales o ambos. Al final los considerables conocimientos conjuntos de los espasmos presentados por los varios miembros de la Comisión no fueron suficientes para resolver este asunto, precisamente por falta de información. Los espasmos por tanto se quedan solos.

El documento de 1981 sobre crisis epilépticas usaba los términos parcial simple, parcial compleja y crisis parciales generalizadas (Comisión, 1981). Esta terminología era imprecisa, porque los términos de "simple" y "complejas" se utilizaban mal o no se entendían. Además, la distinción basada en el deterioro de la conciencia, aunque fuese de una importancia social pragmática importante (para conducir por ejemplo) quedaba muy lejos de definir bien

(Gloor, 1986). El término "secundariamente" generalizado se entiende mal y tampoco se usa bien. Actualmente no tenemos la información adecuada como para crear una *clasificación científica* sobre crisis focales. En cambio pedimos que se describan las crisis focales según los datos que más se ajusten a un objetivo concreto. Por ejemplo, en muchas circunstancias, como en un diagnóstico diferencial de episodios de epilepsia frente a episodios que no lo son, o en una evaluación prequirúrgica, es muy útil describir los datos específicos elementales de las crisis y su patrón de frecuencia (Luders *et al.*, 1993). Otros quisieran reconocer los términos para poder describir el grado de discapacidad causado por las crisis. Animamos a que los que estén interesados miren en el Glosario de Semiología Ictal (Blume *et al.*, 2001) para términos de descripción bien definidos.

Se han hecho los siguientes cambios específicos de la clasificación de crisis de 1981.

1. Las crisis neonatales ya no se consideran una entidad aparte. Las crisis en los neonatos se pueden clasificar dentro del esquema propuesto.
2. La subclasificación previa de crisis de ausencia se ha cambiado y simplificado. Las crisis de ausencia mioclónicas y las mioclonías palpebrales ahora se reconocen.
3. Los espasmos no se reconocían explícitamente en la clasificación de crisis de 1981. Ahora sí se incluyen. El término "espasmos epilépticos", que incluye espasmos infantiles, fue antes reconocido (Blume *et al.*, 2001). Como los espasmos pueden continuar o volver a aparecer más allá de la infancia (Camfield *et al.*, 2003, Goldstein & Slomski, 2008) se usa el término más general de "espasmos epilépticos". No había conocimientos suficientes para tomar una decisión de cómo clasificar a los espasmos, de focales, generalizados o ambos; por lo cual se han integrado en su propio grupo como desconocidos.
4. Se ha eliminado la distinción entre los distintos tipos de crisis focales (por ejemplo, parciales complejas o parciales simples). Sin embargo, sí es necesario reconocer que el deterioro de conciencia u otras características discognitivas, la localización y el progreso de episodios ictales, pueden ser de suma importancia en la evaluación de cada paciente por sí solo y para objetivos específicos (por ejemplo, diagnóstico diferencial

entre episodios no epilépticos y crisis de epilepsia, pruebas varias, cirugía). Nada en esta recomendación determina la descripción de crisis focales según éstas u otras características.

5. Las crisis mioclónicas atónicas ahora se reconocen (previamente llamadas "mioclónico astáticas").

La tabla 1 presenta la lista de tipos de crisis reconocidos.

Tabla 1. Clasificación de crisis

Crisis generalizadas:
Tónicas-clónicas (en cualquier combinación)
Ausencias:
Típicas
Atípicas
Ausencia con manifestaciones especiales:
Ausencia mioclónica
Con mioclonías palpebrales
Mioclónicas:
Mioclónica
Mioclónica atónica
Mioclónica tónica
Clónicas
Tónicas
Atónicas
Crisis focales
Desconocidas:
Espasmos epilépticos
La crisis que no se pueda incluir con un claro diagnóstico dentro de las categorías anteriores debería considerarse sin clasificación hasta tener información suficiente como para dar un diagnóstico ajustado. Lo que no se considera como una categoría de clasificación.

Los detalles de las crisis focales

Por razones pragmáticas y para facilitar la continuidad de la clasificación de crisis de 1981, se pueden utilizar los descriptores de crisis focales, o de forma individual o en combinación con otras características dependiendo del objetivo. Hemos elegido *ejemplos* para facilitar la continuidad con el documento

de crisis de 1981 y hemos extraído del glosario de semiología ictal (Blume *et al.*, 2001) (Tabla 2).

La clasificación de *status epilepticus* (estado epiléptico) será objeto de un informe aparte en el futuro.

(Etiología) Causa subyacente

En vez de los términos idiopático, sintomático y criptogénico, se recomiendan los tres siguientes términos y su concepto asociado:

1. **"Genético":** El concepto de una epilepsia genética es *que la epilepsia es, dentro de lo que entendemos, el resultado directo de un defecto genético conocido o supuesto cuando las crisis son el síntoma base del desorden. La información que aclara las contribuciones genéticas puede obtenerse de estudios genéticos moleculares específicos que han sido bien demostrados e incluso han llegado a ser la base de pruebas de diagnóstico (por ejemplo, SCN1A y el Síndrome de Dravet) o la evidencia de que un componente genético juega un papel importante en unos estudios diseñados específicamente para familias*. Aunque la base del desorden lleve la designación de la genética esto **no** excluye la posibilidad de que otros factores ambientales (externos al individuo) puedan contribuir a la expresión de la enfermedad. En la actualidad, prácticamente no existe conocimiento suficiente como para sostener la idea de que existan factores ambientales que puedan contribuir a estos tipos de epilepsia.
2. **"Estructural/metabólico":** Conceptualmente hay una condición metabólica o estructural, o enfermedad que se ha demostrado que se puede asociar a un alto riesgo en el desarrollo de la epilepsia, cuando se mira en estudios específicamente diseñados. Las lesiones estructurales incluyen desórdenes adquiridos como un infarto, trauma o infección. Puede también ser de origen genético (por ejemplo, esclerosis tuberosa, malformaciones diversas de desarrollo cortical), sin embargo, tal como lo entendemos ahora, hay un distinto desorden interpuesto entre el defecto genético y la epilepsia.
3. "**Causa desconocida":** Se supone que "desconocida" se ve de una forma neutral para determinar que la naturaleza de la causa subyacente esté aún sin determinar; puede tener un defecto genético fundamental en

su origen o puede ser la consecuencia de otro desorden completamente distinto y aún sin reconocer.

Comentarios: Terminología y conceptos de una causa subyacente

Los términos de "idiopático", "sintomático" y "criptogénico" han acumulado una variedad de sentidos y connotaciones llenos de presunciones que a veces reducen varios conceptos a una palabra. Esto ha llevado a que exista una contradicción y confusión considerable. El término "idiopático" se definió en el documento de 1989: "No existe otra causa subyacente más que una posible predisposición hereditaria. Las epilepsias idiopáticas se definen por edad al inicio, características clínicas y electrográficas y una presunta etiología genética." Ahora pedimos un umbral mínimo para suponer que un tipo de epilepsia tenga una base genética. Las afirmaciones indocumentadas no se aceptan. Los ejemplos de síndromes epilépticos que se clasificarían como epilepsias genéticas incluyen epilepsia infantil con ausencias, epilepsia autosómica nocturna de lóbulo frontal y el Síndrome de Dravet. Hay que tener en cuenta que en la clasificación de 1989, el Síndrome de Dravet no se consideraba como epilepsia idiopática. Ahora se considera epilepsia genética.

El término "idiopático" también se utilizaba para dar una idea de un tipo de epilepsia que funcionaba muy bien con los fármacos. Muchos, aunque no todos los tipos de epilepsias "idiopáticas" tradicionales, desaparecen a cierta edad predecible (una calidad o dimensión aparte) y se pensaba que no iban asociados a otras consecuencias ni discapacidades, aunque está claro que las cosas no son así, porque se pueden apreciar una cantidad de desordenes cognitivos y de comportamiento asociados a estas epilepsias.

La terminología y conceptos nuevos piden que el concepto de la causa sólo tenga una dimensión y no se puede usar para implicar otros. La causa ya no se iguala al pronóstico, y la implicación de que "idiopático" conlleve calidad de "benigno" se descarta intencionadamente. Es posible que el defecto genético tenga otros efectos aparte de las crisis pero, dentro de lo que sabemos, estos otros efectos no se interponen entre la influencia genética y las crisis.

El término "sintomático" es una verdad; toda epilepsia es sintomática por algo. Muchas veces se usa en el concepto de un diagnóstico pobre. Se pretende que el término "estructural y metabólico" se use para marcar un desorden distinto que no precisamente tenga una relación tan directa con la epilepsia. El

agrupamiento conjunto de desordenes estructurales y metabólicos sólo es para diferenciarlos del concepto de genético (por ejemplo, genético contra todo lo demás). Dependiendo de los objetivos, será necesario subdividir aún más estas causas heterogéneas empezando por grupos separados para estructural y para metabólico. Dentro de cada una de estas subdivisiones, se dará más información elaborada (por ejemplo, para malformaciones, gliomas y desordenes mitocondriales). Hay más Comisiones de la ILAE y otros grupos en el mundo que están tratando esto ahora.

"Criptogénico" en 1989 se definió como "supuesto sintomático", aparentemente queriendo decir "lesional". Sin embargo, dentro de estas epilepsias "criptogénicas" existen síndromes genéticos electroclínicos como epilepsia autosómica dominante del lóbulo frontal en sueño (ADNFLE) y epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos (ADEAF) (Scheffer *et al.*, 1995; Ottman *et al.*, 1999). Al cambiar el término de "criptogénico" por "desconocido", la Comisión ha abandonado la noción de que una idea clínica pudiera ser la base de una clasificación científica.

Ejemplos de síndromes que se podrían clasificar como "de causa desconocida" incluyen la epilepsia de la infancia con crisis focales migratorias y la epilepsia mioclónica de la infancia [antes epilepsia mioclónica benigna de la infancia, (Engel, 2006)]. En la actualidad podría ser razonable incluir algunos de los síndromes electroclínicos tradicionales anteriormente clasificados como "idiopáticos" también en la categoría de desconocidos. Estos incluyen la epilepsia rolándica benigna (Vadlamudi *et al.*, 2006), el Síndrome de Panayiotopoulos y la epilepsia occipital benigna del tipo Gastaut (Taylor *et al.*, 2008). Es probable que se encuentren factores genéticos en estos síndromes. Evidencia actual (por ejemplo, la con asociación baja o ni siquiera en infantiles) no sugiere que los factores genéticos sean primordiales. Se revisará el tema si se da a conocer la hipótesis de que haya una contribución genética importante.

Mientras se vayan conociendo contribuciones nuevas genéticas, puede resultar difícil saber cómo catalogarlas según las distinciones previas. Por ejemplo, ARX, un gen, se asocia con una heterogeneidad fenotípica que incluye Síndrome de West y lisencefalía (Stromme *et al.*, 2002). STXBP1 incorpora una proteína que se involucra en la salida de vesículos y se asocia con el Síndrome de Ohtahara (Saitsu *et al.*, 2008). Ambos síndromes involucran formas graves de encefalopatías epilépticas. Al principio uno podría considerar

la mutación ARX dentro de la categoría estructural/metabólica. En el caso del STXBP1, según cómo funcione la proteína, se pudiera asociar al concepto de epilepsia genética. A estas alturas no se ha definido nada. A la vez pedimos que se reconozca el error de genética específica, aunque no sea necesario archivar la causa del desorden a no ser que tengan datos elocuentes como para hacerlo. Pedimos un enfoque hacia mecanismos. Este enfoque debería de revelar las clases naturales. La designación tan sencilla de "genética" *versus* "metabólico-estructural" se reemplazarán por una caracterización más precisa de la causa subyacente.

Enfermedades, síndromes y epilepsias

Enfermedad contra síndrome

Aunque no existan razones para distinguir los conceptos de enfermedad y síndrome, estos términos no se usan constantemente en medicina. Finalmente se decidió que no se insistiría en la distinción enfermedad-síndrome al referirse por ahora a las epilepsias, aunque ambos términos conjuntamente o indistintamente se han utilizado y serán utilizados dependiendo del contexto y costumbre. En cambio, hay por lo menos tres o cuatro grupos que se pueden mencionar en este contexto tal como se describen abajo:

Síndromes electroclínicos: De ahora en adelante el uso del término "síndrome" se restringirá a un grupo de entidades clínicas que se pueden identificar de una forma fiable por un conjunto de características electroclínicas. Los afectados por epilepsia que no tengan criterio suficiente para un determinado síndrome electroclínico se puede describir con respecto a una variedad de factores clínicamente relevantes (por ejemplo, etiología conocida y tipos de crisis). Esto sin embargo no aporta un diagnóstico preciso (sindrómico) de su epilepsia.

Constelaciones: Aparte de los síndromes electroclínicos con fuertes componentes genéticos asociados, hay un número de entidades que no son precisamente síndromes electroclínicos en el mismo sentido, pero que representan las distintas constelaciones clínicas en base de lesiones específicas u otras causas. Éstos son tipos de epilepsia con un diagnóstico bastante claro y que pueden implicar tratamiento clínico, en particular la cirugía. Incluyen epilepsia del lóbulo temporal mesial (con esclerosis del hipocampo), hamartoma hipotalámico con crisis gelásticas, epilepsia con hemiconvulsión y hemiplegia,

y el Síndrome de Rasmussen. La edad al inicio no es un factor definitivo en estos desordenes tal como los entendemos, sin embargo sí que tienen datos bastante claros como para llegar a un diagnóstico específico de estas entidades. *Aunque en un futuro se les consideren o no "síndromes electroclínicos" eso es menos importante que un diagnóstico claro reconocido por los médicos que están tratando a pacientes.*

Epilepsias estructurales/metabólicas: El siguiente grupo incluye epilepsias secundarias a lesiones estructurales o metabólicas o condiciones que, según nuestro conocimiento actual, no encajen en un patrón electroclínico específico, aunque esto puede que cambie en el futuro. Estas entidades representan un nivel más bajo de especificación que los dos grupos anteriores.

Epilepsias de origen desconocido: Estas epilepsias que en el pasado se denominaban "criptogénicas" ahora se llamarán de origen "desconocido".

Tabla 2. Descriptores de crisis focales según el grado de deterioro durante la crisis

Sin el deterioro de consciencia ni conciencia.
Con componentes visible motóricos o autonómicos. Esto más o menos concuerda con el concepto de "crisis parcial simple".
Los términos de "Motor focal" y "autonómico" pueden describir bien este concepto dependiendo de cómo se manifieste la crisis.
Cuando solo se incluye un fenómeno sensorial subjetivo o psíquico. Esto corresponde con el concepto de aura, un término usado en el Glosairo de 2001.
Con deterioro de la conciencia. Esto encaja más o menos con una crisis parcial compleja.
Se ha propuesto "discognitivo" para este concepto. (Blume et al., 2001).
Evolucionando hacia una crisis convulsiva bilateral (incluyendo tónico, clónico, o componentes tónicos y clónicos). Esta expresión reemplaza el término "crisis general secundaria".
a) Para más descriptores que se han definido de una forma muy clara y recomendada se ruega ver Blume et al., 2001.
b) El término "convulsivo" se consideraba término profano en el Glosario; aunque apuntamos que se usa en la medicina de varias maneras y se traduce muy bien en muchos idiomas. Así pues se acepta.

Las dimensiones para clasificar las epilepsias y organizar la información

Al referirnos a los síndromes, la dicotomía de focal o generalizada se abandonará, o sea "las epilepsias focales o generalizadas". Esto es para intentar separar las manifestaciones de la patología subyacente que les haya producido.

Cada síndrome y cada paciente se puede caracterizar según un gran número de otras pruebas, que muchas veces son rutinarias en la evaluación de la persona y que son datos esenciales para distinguir entre síndromes establecidos. Estos incluyen la edad al inicio, antecedentes cognitivos y de desarrollo y consecuencias, exploraciones motóricas y sensoriales, datos de la EEG, factores de provocación y patrones de la frecuencia de crisis con respecto al sueño.

Comentarios: Reestablecer el concepto de "síndrome electroclínico" y reconocer la precisión o imprecisión del diagnóstico

Síndromes Electroclínicos: El informe de 1989 usaba los términos de "síndromes" y de "epilepsias" casi por igual. El resultado fue que el término de "síndrome" adoptó un sentido tan amplio e impreciso que hizo que entidades tan reconocidas y específicas (como la epilepsia infantil de ausencia) y otras epilepsias tan mal diferenciadas y descritas se veían tratadas como con el mismo nivel de precisión diagnóstica. El resultado fue de una apariencia de igualdad entre todas las entidades identificadas en ese documento.

Sin embargo, un síndrome electroclínico es un conjunto de datos clínicos, signos y síntomas que definen un desorden clínico distintivo y reconocido. Muchas veces estos se convierten en el foco de pruebas de tratamiento y de investigaciones de neuroimagen, de genética y de neuropsicología (Scheffer *et al.*, 1998, 2008; Guerrini *et al.*, 2007; Ottman *et al.*, 2008). Estos son desórdenes precisos que se pueden reconocer basándose en la edad típica del inicio, las características específicas del EEG, tipos de crisis y a menudo otros datos que cuando se miran conjuntamente permiten un diagnóstico más específico. El diagnóstico a su vez suele implicar un tratamiento preciso, una forma de manejarlo y un pronóstico. Sería inapropiado referirnos por ejemplo a una epilepsia con un foco en el lóbulo frontal y no denominado como "síndrome". Los síndromes electroclínicos que se reconocen actualmente están en la primera parte de la Tabla 3, organizados por edad media al inicio porque esta es una de las dimensiones más destacadas y clínicamente notables en el proceso de organizar a esas entidades, aunque esto sólo es un ejemplo de cómo organizarlos.

Constelaciones: El considerar estas entidades como síndromes o epilepsias sin síndrome causó mucho desacuerdo. En el último instante estas condiciones deben reconocerse basándose en sus datos clínicos. Se llame como se llame el grupo no quita relevancia clínica.

Las epilepsias asociadas a condiciones estructurales o metabólicas: Anteriormente muchas epilepsias de este tipo se agrupaban como "epilepsias focales sintomáticas" y se clasificaban según la localización. Recomendamos que se dé menos importancia a localización y más a la causa subyacente sea estructural o metabólica. Los términos como "epilepsia del lóbulo temporal sintomática" se reemplaza por expresiones más largas pero más precisas como "epilepsia con crisis focales secundaria a displasia cortical en el lóbulo temporal". Según la información actual, la localización no es el factor principal de importancia para entender la causa ni el pronóstico de estas epilepsias. Más organización podría considerar el tipo de lesión, la edad al inicio, la localización, el tipo de crisis, patrones ictales e interictales específicos de EEG u otros factores.

Epilepsias de causa desconocida: Estas epilepsias son un tercio o más de todas las epilepsias y son las que menos se entienden por lo cual representan tal vez el área más fértil para futura investigación en la imagen y la genética. Sin embargo, para que la investigación sea factible, necesitará que se sustituya la caracterización sencilla de la localización del foco interictal (por ejemplo, Epilepsia del lóbulo parietal criptogénico) por una caracterización detallada de todas las características relevantes (ver siguiente sección). Entre estas epilepsias tan pobremente diferenciadas se pueden encontrar síndromes genéticos electroclínicos (como ADNFLE y ADEAF); no obstante no se pueden reconocer hasta que no tengan un carácter adecuado. Este enfoque debería también facilitar la identificación de determinantes no genéticos de epilepsia.

Tabla 3. Síndromes electroclínicos y otras epilepsias

Síndromes electroclínicos organizados según edad al inicio

Periodo Neonatal:
- Epilepsia familiar neonatal benigna (BFNE)
- Encefalopatía mioclónica temprana (EME)
- Síndrome de Ohtahara

Lactancia (Primera Infancia):
- Epilepsia de la Infancia con crisis focales migratorias
- Síndrome de West
- Epilepsia mioclónica de la Infancia (MEI)
- Epilepsia Infantil benigna
- Epilepsia Familiar Infantil benigna
- Síndrome de Dravet
- Encefalopatía mioclónica en desórdenes no progresivos

Infancia:
- Crisis febriles plus (FS+) (pueden empezar en la primera infancia)
- Síndrome de Panayiotopoulos
- Epilepsia con crisis mioclónica atónica (anteriormente astática)
- Epilepsia benigna con puntas centrotemporales (BECTS)
- Epilepsia autosómica nocturna del lóbulo frontal (ADNFLE)
- Epilepsia occipital tardía de la infancia (Tipo Gastaut)
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Síndrome de Lennox Gastaut
- Encefalopatía epiléptica con punta onda continua durante el sueño (CSWS)[b]
- Síndrome de Landau-Kleffner (SLK)
- Epilepsia con ausencias en la infancia (CAE)

Adolescente-Adulto:
- Epilepsia con ausencias juveniles (JAE)
- Epilepsia mioclónica juvenil (JME)
- Epilepsia con solo crisis tónicas-clónicas generalizadas
- Epilepsias mioclónicas progresivas (PME)
- Epilepsia autosómica dominante con síntomas auditivos (ADEAF)
- Otras epilepsias familiares de lóbulo temporal

Menos relación con la edad:
- Epilepsia focal familiar con focos diversos (infancia a adulto)
- Epilepsias reflejas

Constelaciones distintivas

- Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal (MTLE con HS)
- Síndrome de Rasmussen
- Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámica
- Epilepsia hemiconvulsión-hemiplejia
- Las epilepsias que no entren dentro de estas categorías de diagnóstico se pueden distinguir primero por la presencia o ausencia de alguna condición conocida estructural o metabólica (causa supuesta) y además sobre la base del primer tipo de crisis al inicio (focal o generalizada).

Epilepsias que se atribuyen y se organizan por causas estructurales-metabólicas

- Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalía, heterotopias, etc.)
- Síndromes neurocutáneos (complejo de esclerosis tuberosa, Sturge-Weber, etc.)
- Tumor
- Infección
- Trauma

Angioma

- Insultos perinatales
- Apoplegía
- Etc.

Epilepsias de causa desconocida

Condiciones con crisis epilépticas que no se suelen diagnosticar como una forma de epilepsia propiamente dicha

- Crisis neonatales benignas (BNS)
- Crisis febriles (FS)

a) La organización de los síndromes electroclínicos no refleja la etiología.
b) A veces se llama Status Epiléptico Eléctrico durante sueño lento (ESES).

La evolución natural del desorden

Entre las muchas dimensiones que se pueden utilizar para organizar tipos de epilepsia, aquí se destaca la evolución "natural" porque es de una importancia considerable reflejar nuestro creciente conocimiento en entender la naturaleza de las epilepsias.

Encefalopatía Epiléptica: El concepto de la encefalopatía epiléptica ha crecido en su aceptación y su uso. Se reconoció formalmente en informe del

2006 y ahora se define dentro de este documento. La encefalopatía epiléptica embarca la noción de que *la actividad epiléptica en sí puede contribuir a graves impedimentos cognitivos y de comportamiento muy por encima de lo que se puede esperar solamente de la patología subyacente (por ejemplo, malformación cortical) y que esos pueden empeorar con el tiempo.* Estos impedimentos pueden ser globales o más selectivos y pueden ocurrir a lo largo de un espectro de gravedad. Aunque ciertos síndromes son descritos muchas veces como encefalopatía epiléptica, los efectos encefalopáticos de las crisis y la epilepsia puede ocurrir potencialmente en asociación con cualquier tipo de epilepsia.

Otros conceptos y términos: Los términos de catastróficos y benignos no se recomiendan. El primero conlleva ideas y emociones muy fuertes por lo cual no se considera término apropiado para una etiqueta de diagnóstico ni categoría. El segundo no describe bien el reconocimiento de la relación entre las epilepsias y una gran variedad de desórdenes neurológicos incluyendo cognitivo, comportamiento y enfermedades psiquiátricas tanto como muerte súbita y suicidio. "Benigno" se puede malinterpretar y hacer que médicos, pacientes y familias no estén preparados para afrontar los desórdenes asociados. Habiendo dicho eso, los nombres de los síndromes no se han cambiado por ahora.

Una organización provisional ("clasificación") de las epilepsias

Mientras dejamos atrás la clasificación de 1989 de las epilepsias, no existe una única organización específica propuesta para la clasificación revisada. En vez de eso, los varios tipos de epilepsia (a todos los niveles de especificación) se organizarán según las dimensiones más relevantes a un objetivo específico. Éstas se pueden comparar con las de la clasificación de 1989 (inicio de crisis, "etiología", y edad al inicio), un orden distinto de las mismas dimensiones, una versión más detallada de estas dimensiones o por dimensiones totalmente distintas según la necesidad. Por ejemplo la Tabla 3 da un listado de epilepsias del Equipo de Clasificación y Terminología (Ángel, 2006) según nivel de especificación y dentro de estas designaciones, por edad si tiene sentido.

Comentarios: Otras dimensiones para clasificar las epilepsias y organizar la información

La comisión decidió descartar los términos generalizados y focales para modificar ellos mismos las epilepsias. Espasmos "generalizados" que surgen de una lesión focal como en el Síndrome de West, y crisis focales que surgen de un desorden difuso genético tal como ocurre en el Síndrome de Dravet, fueron los ejemplos principales de cómo y porqué estos términos no reflejan adecuadamente los procesos subyacentes de las epilepsias.

Aparte de las dimensiones y características tradicionales, cada síndrome y cada paciente se puede caracterizar según un gran número de otros factores que normalmente forman parte de cualquier evaluación y son datos esenciales para distinguir entre síndromes establecidos. Estos incluyen antecedentes del desarrollo y cognitivos y sus consecuencias, exploraciones motoras y sensoriales, datos del EEG, factores de provocación o estimulación y los patrones de crisis en relación al sueño. También existe un grupo importante de síndromes que tal vez sea conveniente mantener, las "epilepsias generalizadas idiopáticas"; de todas formas recomendamos que se llamen "epilepsias generalizadas genéticas".

Evolución natural: La encefalopatía epiléptica. El término "encefalopatía epiléptica" se puede utilizar para caracterizar síndromes y también se puede aplicar a personas. Como *dominio para juntar y describir síndromes*, una encefalopatía epiléptica es un síndrome electroclínico asociado a una probabilidad alta de detalles encefalopáticos que se presentan o empeoran después del inicio de la epilepsia. Aparte aunque importante decirlo, como grupo, tienden a ser fármacorresistentes, pero esto es otra calidad o dimensión. La incorporación de un síndrome específico en el terreno de "encefalopatía epiléptica" no implica que todo aquel con estos desórdenes será encefalopático; sin embargo el riesgo a menudo es grande. Diagnosticar a un individuo con una encefalopatía requiere la manifestación de un fracaso en su desarrollo al mismo nivel que sus iguales o una regresión en habilidades. Apuntamos que no es necesario que un individuo tenga identificado un síndrome como una de las "encefalopatías epilépticas" (por ejemplo, West, Dravet) para seguir un desarrollo encefalopático. La encefalopatía epiléptica puede aparecer con una severidad continua y puede ocurrir a cualquier edad. El fenómeno es más común y grave en la primera infancia y la infancia, cuando pueden ocurrir

profundos deterioros globales cognitivos. Los adultos sin embargo pueden experimentar pérdidas cognitivas en el tiempo debido a crisis descontroladas (Hermann *et al.*, 2006). Si los mecanismos son similares o distintos a los de la infancia aún queda por ver, pero hay que reconocer el fenómeno.

Inherente en el concepto de encefalopatía epiléptica es la noción de que la supresión de actividad epiléptica puede mejorar lo cognitivo y su comportamiento. Una intervención temprana puede incluso mejorar el control de las crisis y el desarrollo en algunos casos (Jonas *et al.*, 2004; Freitag & Tuxhorn, 2005; Jonas *et al.*, 2005; Lux *et al.*, 2005).

"Encefalopatía epiléptica" se debe de considerar como concepto y descripción de lo que se observa clínicamente con el reconocimiento de que nos acercamos rápidamente a un entendimiento más claro de los efectos de la epilepsia sobre la función del cerebro y el potencial por un impacto duradero deletéreo en el cerebro que desarrolla. Tenemos que reconocer no obstante que la causa de una aparente encefalopatía no se suele conocer. Puede ser producto de una causa subyacente, el resultado de un proceso epiléptico, o una combinación de ambos.

El argumento contra el término "Benigno": Uno de los nuevos puntos de referencia de la investigación de los Institutos Nacionales de Salud para la investigación de la epilepsia es poder entender las comorbilidades de la epilepsia incluyendo cognitivo, comportamiento y desórdenes psiquiátricos tanto como la mortalidad (Kelly *et al.*, 2009). Ahora se están haciendo esfuerzos internacionales por entender los mecanismos de la muerte súbita y educar a pacientes y familias de este riesgo y cómo se puede mitigar. Cada vez más la ciencia básica y los estudios clínicos están encontrando más vínculos en los mecanismos entre la epilepsia y estos otros desórdenes varios.

Auto-limitados: Los términos "idiopático" y "benigno" capturaron datos importantes de relevancia clínica. Recomendamos que en vez de designar un grupo de síndromes como "benigno", se reconozcan las calidades distintas que hacen el concepto de benigno y apliquemos específicamente y coherentemente a formas individuales de epilepsia. Una de esas características es remisión espontánea previsible. En vez de benigno, recomendamos el término descriptivo "auto-limitado" para significar una alta posibilidad de remitirse espontáneamente a una edad predecible. Si se desarrolla un término mejor, en el futuro se puede considerar.

Fármacoreceptivo: En los síndromes designados como idiopáticos la mayoría de los casos suelen ser fármacoreceptivos. El diagnóstico de uno de estos síndromes permite, dentro de una duda razonable, la predicción de que las crisis con una medicación adecuada se controlarán rápidamente. Hasta hoy no tenemos la predicción perfecta así que algunos pacientes diagnosticados con un síndrome particular puede que no sean fármacoreceptivos; sin embargo el pronóstico clínico nunca ha sido una ciencia exacta. Denominando estos síndromes como fármacoreceptivos puede que tenga más sentido para médicos y facilitar una información anticipatoria para las familias mejor que el término "idiopático" que necesita explicación.

Para tener en cuenta, el incluir datos que describen la evolución natural de una forma de epilepsia no está basado sobre clases naturales sino en observaciones repetidas e impresiones. *Se incluyen para fines pragmáticos.*

Edad de inicio: Para poder agrupar a síndromes o individuos, se recomienda como uso normal las categorías de edad de inicio: neonato (<44 semanas de edad gestacional), lactancia o primera infancia (<1 año), infancia (1-12 años), adolescente (12 -18 años), y adulto (>18 años). Para algunos fines a veces será de ayuda establecer una categoría para los mayores (>60 o >65 años). Las edades son aproximadas y su uso indicado para facilitar la descripción en formas de epilepsia ya caracterizadas. Para pacientes individuales, la edad exacta de inicio o mejor aproximación debería de usarse, y se recomienda donde sea posible una mayor precisión para los síndromes electroclínicos.

Otras características: Muchas otras características y dimensiones se usarán para finalmente describir, clasificar y agrupar las distintas formas de epilepsias y puede que sean más útiles para organizar las epilepsias que las de la Clasificación de 1989. Finalmente puede que clasifiquemos por causa específica, por ejemplo, canalopatías de iones y por genes de canales de iones específicos, tal como se está haciendo con el síndrome prolongado de QT (Johnsons *et al.*, 2009). Alternativamente, se podría organizar un subgrupo de epilepsias por edad de inicio y la asociación con tipos específicos de malformaciones corticales (Lerner *et al.*, 2009). Otras dimensiones incluirían pero no se limitarían a aspectos detallados del EEG ictal e interictal, descubrimientos de la neuroimagen estructural, exploración neurológica y estado cognitivo y psiquiátrico.

Un síndrome se caracteriza con respecto a muchos factores. El saber un diagnóstico sindrómico de un paciente facilita información clave sobre la epilepsia de esa persona, por ejemplo edad probable del inicio, los patrones del EEG, las respuestas probables a medicación y el estado cognitivo y de desarrollo. Podemos organizar nuestra información sobre estos síndromes a través de las muchas dimensiones por las que se caracterizan. Los beneficios de este enfoque para desarrollar un manual diagnóstico son considerables.

Para las epilepsias que no caigan dentro de claros síndromes electroclínicos y que están asociados a causas metabólicas estructurales, el enfoque más racional para organizarlas parece ser por causa subyacente específica o lesión. Para las epilepsias de causa desconocida y caracterizadas sobre todo por las crisis, no hay ninguna clase natural que les ordene válidamente en grupos más homogéneos. El enfoque revisado y recomendado lo reconoce. En forzar estas epilepsias mal o parcialmente caracterizadas dentro de un sistema de clasificación para el cual no están listas sugiere más conocimientos de los que tenemos y nos impide el progreso. Se debería de invertir más esfuerzo en catalogar a pacientes individualmente lo suficiente como para facilitar investigación objetiva para identificar entidades antes desconocidas. Esta información a su vez se puede usar como base de análisis objetivos para identificar nuevos "síndromes" potenciales (Berg & Blackstone, 2006). También facilitará enormemente el uso del manual de diagnóstico planificado, que proporcionará una guía con definiciones específicas y ejemplos que ayudarán a los médicos a hacer las observaciones precisas y necesarias para todos los pacientes para dar o excluir diagnósticos específicos.

Comentarios: La clasificación en el futuro

Las previas "clasificaciones" de crisis y epilepsias se trataron a menudo como doctrina rígida. La clasificación de la epilepsia fue dominada por opinión experta y aserción. Los avances en todas las áreas de investigación (epidemiología, electrofisiología, imagen, neurobiología evolutiva, genómica, neurociencia computacional y neuroquímica) han dejado claro que un enfoque tan sencillo y muchas veces autocrático no da justicia a la complejidad de este proceso fisiológico subyacente evolutivo. Por lo tanto, cualquier clasificación que se proponga por esta Comisión se debe de ver como guía para resumir nuestro conocimiento actual para comprender de crisis y epilepsias de una forma útil, una que sea receptiva a las necesidades para la cual se creó y lo suficientemente flexible para incorporar nueva información a la vez que crece.

Desgraciadamente, aún es un área donde las creencias y la ignorancia chocan muchas veces con la razón y evidencia. Por ejemplo, un comentario muy exagerado colgado en la página web decía que el rechazo de la Comisión del término "benigno" para caracterizar la epilepsia era *"una piedra de la muerte para todos nosotros, durante años han hecho campaña por la evidencia, que un número significante de pacientes y en la mayoría niños tienen algunos tipos de epilepsias (…) que son totalmente benignas con muy pocas o ningunas consecuencias perjudiciales como se ha documentado con estudios a largo plazo durante los últimos 50 años (…) Las consecuencias principales (…) son psicosociales que surgen equiparándoles con la epilepsia."* Aserciones tan emocionales de este tipo ignoran del todo las investigaciones muy productivas de los últimos años en las neurociencias y representan el tipo de argumento que ya no se pueden admitir.

En el futuro, la Clasificación de las Epilepsias será esencialmente una base de datos. Los datos anteriormente tratados y otras piezas esenciales de información formarán la base del manual de diagnóstico. Mientras tanto, animamos a que las personas conceptualicen una futura clasificación como un catálogo multidimensional de características para organizar la información sobre epilepsias diferentes (o crisis) y para desarrollar las medicaciones, investigación básica y clínica, y por supuesto la práctica en consulta.

RECONOCIMIENTO

Durante el mandato de la Comisión 2005-2009 se pidió ayuda y contribuciones de expertos en la genética de la epilepsia, neuroimagen, ayuda terapéutica, epileptología pediátrica y adulta, y diseños de estadísticas e investigación. Los resultados de estas deliberaciones se presentaron en la ICE en Budapest, 2009. Después de los comentarios recibidos en la reunión, se escribió un informe que se distribuyó a todos los capítulos de la ILAE invitando a que respondieran y dieran sus opiniones. También se colgó en la página web, otra vez con la invitación a opinar y se comentaron cosas en la página. Debemos dar las gracias a todos nuestros compañeros por el mundo quienes han tomado el tiempo para considerar nuestras propuestas y mandarnos sus ideas, sugerencias y críticas constructivas durante este proceso. También agradecemos a nuestros compañeros Pawel Matykiewicz, Ruth Ottman, Philippe Ryvlin, y Peter Wolf por su aportación durante nuestras reuniones. El proceso que se

siguió para dar el visto bueno a este informe fue desarrollado en el Manual de la Comisión de Operaciones de la ILAE, 2009.

Confirmamos que hemos leído la posición del Journal sobre los aspectos tratados en una publicación ética y afirmamos que es consistente con los puntos de referencia.

REVELACIÓN

Ningún autor tiene ningún conflicto de intereses en revelar.

REFERENCIAS

1. Berg, A.T., Blackstone, N.W. (2006) "Concepts in classification and their relevance to epilepsy". *Epilepsy Res* 70:11–19.
2. Blume, W.T., Luders, H.O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde, Boas, W, Ángel J. (2001) "Glossary of ictal semiology". *Epilepsia* 42:1212–1218.
3. Camfield, P., Camfield. C., Lortie, A., Darwish, H. (2003) "Infantile spasms in remission may reemerge as intractable epileptic spasms". *Epilepsia* 44:1592–1595.
4. Capovilla, G., Berg AT., Cross, JH., Moshe SL., Vigevano, F., Wolf, P., Avanzini, G. (2009) "Conceptual dichotomies in classifying epilepsies: partial versus generalized and idiopathic versus symptomatic (April 18–20, 2008, Monreale, Italy)". *Epilepsia* 50:1645–1649.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981) "Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures". *Epilepsia* 22:489–501.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1989) "Proposal for revised classification of epilepsias and epileptic syndromes". *Epilepsia* 30:389–399.
7. Engel, J. (2001) "A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology". *Epilepsia* 42:796–803.
8. Engel, J. (2006) "Report of the ILAE Classification Core Group". *Epilepsia* 47:1558–1568.

9. Fisher, RS., Boas, WVE, Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., Engel, J. (2005) "Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the Internacional Bureau for Epilepsy (IBE)". *Epilepsia* 46:470–472.

10. Freitag, H., Tuxhorn, I. (2005) "Cognitive function in preschool children alter epilepsy surgery: rationale for early intervention". *Epilepsia* 46:561–567.

11. Gloor, P. (1986) "Consciousness as a neurological concept in epileptology: a critical review". *Epilepsia* 27(suppl 2):S14–S26.

12. Goldstein, J., Slomski, J. (2008) "Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes". *J Child Neurol* 23:407–414.

13. Guerrini, R., Moro, F., Kato, M., Barkovich, AJ., Shiihara, T., McShane, MA., Hurst, J., Loi, M., Tohyama, J., Norci, V., Hayasaka, K., Kang, UJ., Das, S., Dobyns, WB. (2007) "Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus". *Neurology* 69:427–433.

14. Hermann, BP., Seidenberg, M., Dow, C., Jones, J., Rutecki, P., Bhattacharya, A., Bell, B. (2006) "Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy". *Ann Neurol* 60:80–87.

15. Johnsons, JN., Hofman, N., Haglund, CM., Cascino, GD., Wilde AAM., Ackerman, MJ. (2009) "Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy". *Neurology* 72:224–231.

16. Jonas, R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, de Bode S, Yudovin S, Shields WD, Vinters HV, Mathern GW. (2004) "Cerebral hemispherectomy: hospital course, seizure, developmental, language and motor outcomes". *Neurology* 62:1712–1721.

17. Jonas, R., Asarnow, RF., LoPresti, C., Yudovin, S., Koh, S., Wu, JY., Sankar, R., Shields, WD., Vinters, HV., Mathern, GW. (2005) "Surgery for symptomatic infant-onset epileptic encephalopathy with and without infantile spasms". *Neurology* 64:746–750.

18. Kelly, MS., Jacobs, MP., Lowenstein, DH. (2009) "The NINDS epilepsy research benchmarks". *Epilepsia* 50:579–582.

19. Lerner, JT., Salamon, N., Hauptman, JS., Velasco, TR., Hemb M., Wu, JY., Sankar, R., Shields, WD., Engel, J., Fried, I., Cepeda, C., Andre, VM., Levine, MS., Miyata, H., Yong, WH., Vinters, HV., Mathern, GW. (2009) "Assessment of surgical outcomes for mild type I and severe type II cortical dysplasia: a critical review and the UCLA experience". *Epilepsia* 50:1310–1335.

20. Luders, HO., Burgess, R., Noachtar, S. (1993) "Expanding the internacional classification of seizures to provide localization information". *Neurology* 43:1650–1655.

21. Lux, AL., Edwards, SW., Hancock, E., Johnson, AL., Kennedy, CR., Newton, RW., O'Callaghan, FJ., Verity, CM., Osborne, JP. (2005) "The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomised trial". *Lancet Neurol* 4:712–717.

22. Ottman, R., Barker-Cummings, C., Lee, JH., Ranta, S. (1999) "Genetics of autosomal dominant partial epilepsy with auditory features". In Berkovic, SF, Genton P, Hirsch E, Picard F (Eds) *Genetics of focal epilepsies*. John Libbey& Co Ltd, London, pp. 95–102.

23. Ottman, R., Rosenberger, L., Bagic, A., Kamberakis, K., Ritzl, EK., Wohlschlager, AM., Shamim, S., Sato, S., Liew, C., Gaillard, WD., Wiggs, E., Berl, MM., Reeves-Tyer, P., Baker, EH., Butman, JA., Theodore, WH. (2008) "Altered language processing in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features". *Neurology* 71:1973–1980.

24. Saitsu, H., Kato, M., Mizuguchi, T., Hamada, K., Osaka, H., Tohyama, J., Uruno, K., Kumada, S., Nishiyama, K., Nishimura, A., Okada, I., Yoshimura, Y., Hirai, S., Kumada, T., Hayasaka, K., Fukuda, A., Ogata, K., Matsumoto, N. (2008) "De novo mutations in the gene encoding STXBP1 (MUNC18-1) cause early infantile epileptic encephalopathy". *Nat Genet* 40:782–788.

25. Scheffer, IE., Bhatia, KP., Lopes-Cendes, I., Fish, DR., Marsden, CD., Andermann, E., Andermann, F., Desbiens, R., Keene, D., Cendes, F., Manson, JI., Constantinou, JEC., McIntosh, A., Berkovic, SF. (1995) "Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: a distinctive clinical disorder". *Brain* 118:61–73.

26. Scheffer, IE., Phillips, HA., O'Brien, CE., Saling, MM., Wrennall, JA., Wallace, RH., Mulley, JC., Berkovic, SF. (1998) "Familial partial epilepsy with variable foci: a new partial epilepsy syndrome with suggestion of linkage to chromosome 2". *Ann Neurol* 44:890–899.

27. Scheffer, IE., Turner, SJ., Dibbens, LM., Bayly, MA., Friend, K., Hodgson, B., Burrows, L., Shaw, M., Wei, C., Ullmann, R., Ropers, H-H., Szepetowski, P., Haan, E., Mazarib, A., Afawi, Z., Neufeld, MY., Andrews, PI., Wallace, G., Kivity, S,. Lev, D., Lerman-Sagie, T., Derry, CP., Korczyn, AD., Gecz, J., Mulley, JC., Berkovic, SF. (2008) "Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder". *Brain* 131:918–927.

28. Stromme, P., Mangelsdorf, ME., Shaw, MA., Lower, KM., Lewis, SM., Bruyere, H., Lutcherath, V., Gedeon, AK., Wallace, RH., Scheffer, IE., Turner, G., Partington, M., Frints, SG., Fryns, JP., Sutherland, GR., Mulley, JC., Gecz, J. (2002) "Mutations in the human ortholog of Aristaless cause X-linked mental retardation and epilepsy". *Nat Genet* 30:441–445.

29. Taylor, I., Berkovic, SF., Kivity, S., Scheffer, IE. (2008) "Benign occipital epilepsias of childhood: clinical features and genetics". *Brain* 131:2287–2294.

30. Vadlamudi, I., Kjeldsen, MJ., Corey, LA., Solaas, MH., Friis, ML., Pellock, JM., Nakken, KO., Milne, RL., Scheffer, IE., Harvey, SA., Hopper, JL., Berkovic, SF. (2006) "Analyzing the etiology of benign rolandic epilepsy: a multicenter twin collaboration". *Epilepsia* 47:550–555.

31. York, GK., Steinberg, DA. (2009) "Hughlings Jackson's suggestion for the treatment of epilepsy". *Neurology* 73:1155–1158.

ESPASMOS INFANTILES: SÍNDROME DE WEST

Dr. Joaquín Arcas Martínez
Servicio de Neuropediatría del Hospital Infantil "La Paz". Madrid

INTRODUCCIÓN Y NOTAS HISTÓRICAS

El Síndrome de West es un síndrome epiléptico edad-dependiente y puede considerarse la encefalopatía epiléptica clásica (grupo de enfermedades en las que las funciones cognitivas, sensoriales y/o motoras del niño se deterioran como consecuencia de la actividad epiléptica, que consiste en crisis frecuentes y/o actividad interictal paroxística).

En una carta a *Lancet* en 1841, W. J. West describió por primera vez los Espasmos Infantiles (EIs), que padecía su propio hijo, como un tipo diferente de convulsiones asociado a unas devastadoras consecuencias en su desarrollo psicomotor (1). En 1952, Gibbs y Gibbs describieron el patrón electroencefalográfico característico de hipsarritmia en un gran número de pacientes con EIs (2). Fue considerado incurable hasta el descubrimiento realizado por Sorel y Dusaucy en 1958 de que el ACTH podía controlar la crisis (3).

La triada de EIs, retraso mental y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia se ha denominado Síndrome de West desde la década de los 60 (4).

DEFINICIONES Y TERMINOLOGÍA

En los últimos cincuenta años, se ha ido acumulando una extensa cantidad de literatura médica referente a esta enfermedad. A pesar de esto, aún hay incertidumbres con respecto a definiciones básicas, clasificación, etiología y sobre el impacto del tratamiento en el pronóstico del desarrollo psicomotor.

Para estandarizar criterios definitorios y alcanzar un amplio consenso con el que realizar futuros diseños de trabajo y facilitar la comparación de datos de diferentes estudios sobre el Síndrome de West, se presentó en el simposio sobre Síndrome de West celebrado en Tokio (2001), el proyecto para crear un grupo de trabajo de expertos (West Delphi Group) (5). Sus propuestas terminológicas han sido las siguientes (Figura 1):

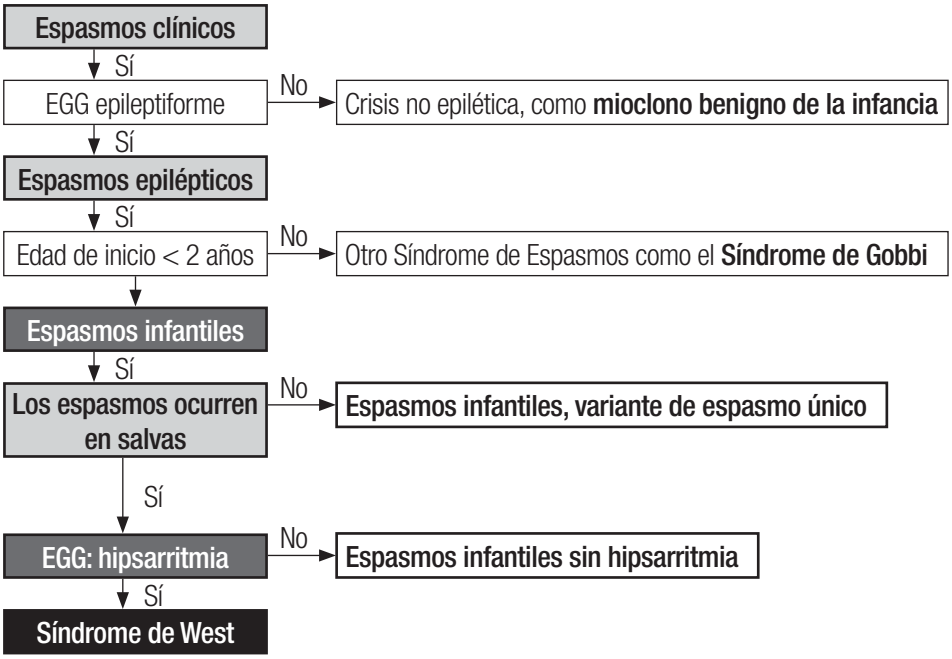


Figura 1. Definiciones y Terminología (West Delphi Group. *Epilepsia*, 2004).

Espasmos clínicos: movimientos breves y síncronos de la cabeza, tronco y extremidades (o, a veces, sólo de la cabeza, tronco o miembros). Pueden ser flexores, extensores o mixtos. Generalmente son simétricos, pero a veces pueden ser asimétricos. Tienen una duración mayor que una mioclonía y menor que una crisis tónica. Un movimiento sutil que puede ser clasificable como espasmo clínico es una inclinación de la cabeza.

Espasmos epilépticos: término que describe el tipo de crisis epiléptica de los espasmos clínicos asociados a un EEG epileptiforme.

Espasmos infantiles: describe un síndrome epiléptico que usualmente tiene su comienzo en niños menores de 1 año. Su manifestación clínica principal son los *Espasmos clínicos*, que generalmente ocurren agrupados. El hallazgo electroencefalográfico más característico es la hipsarritmia; sin embargo, no se encuentra en todos los casos. Los espasmos se asocian a menudo con una ralentización o regresión del desarrollo psicomotor.

Síndrome de West: la clasificación de 1989 de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) (6) para síndromes epilépticos lo define como

una epilepsia generalizada edad-dependiente. Se debe usar el término Síndrome de West para describir la combinación de *espasmos que se presentan agrupados en salvas e hipsarritmia en el EEG*. No se requiere, como en definiciones previas, que exista retraso psicomotor antes del comienzo de los espasmos.

EPIDEMIOLOGÍA

El Síndrome de West es la más frecuente de las Encefalopatías Epilépticas. Su incidencia es similar en diferentes estudios de distintas regiones del mundo y se estima en 1 por cada 2000-4000 nacidos vivos. Representa el 30% de las epilepsias del primer año de vida. El 94% de los casos comienzan dentro del primer año de vida con una incidencia máxima entre los 4 y 6 meses.

Existe un moderado predominio en varones, aunque en algunos estudios no se han encontrado diferencias referentes al sexo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El Síndrome de West ha sido clásicamente definido por la siguiente triada clínico-electroencefalográfica:

– Espasmos Infantiles (tipo de convulsiones).
– Hipsarritmia (patrón electroencefalográfico).
– Retraso Psicomotor (puede no estar presente).

El comienzo es insidioso y se inicia antes de los 12 meses en el 94% de los casos, siendo la máxima incidencia entre los 4 y 6 meses de vida en niños normales o con problemas neurológicos previos.

Espasmos Infantiles: son contracciones súbitas de grupos de la musculatura axial, usualmente simétricas, bilaterales y breves. Tienen características bifásicas con un componente tónico inicial que generalmente dura menos de 2 segundos, seguido de una fase lenta de relajación que puede durar hasta 10 segundos. En algunos espasmos esta última fase puede no estar presente (7).

Se han identificado 3 tipos principales de espasmos: flexores (Figura 2), extensores y mixtos. La mayoría de los pacientes tienen más de un tipo de espasmos. Los más frecuentes son mixtos y flexores.

Figura 2 (a-d). Secuencia de espasmo infantil flexor.

Al inicio pueden ser aislados, pero, posteriormente, se desencadenan en salvas de hasta 125 elementos. El intervalo entre cada espasmo puede variar entre 5 y 40 segundos. Predominan cuando el niño está somnoliento o al despertar y presentan una baja incidencia durante el sueño. La mayoría de los espasmos suelen ser simétricos; sin embargo, pueden ser asimétricos. Esto es importante, ya que la asimetría puede indicar algún tipo de daño cerebral.

Se pueden presentar algunos FENÓMENOS CLÍNICOS ASOCIADOS con los espasmos motores, como:

– Cambios Autonómicos (cianosis, palidez, sudoración, ruborización y alteración de la frecuencia cardiaca).
– Vocalizaciones (llanto, risa, etc.).
– Movimientos oculares (nistagmo, desviación ocular, dilatación pupilar, etc.).
– Cambios en la frecuencia respiratoria, sonrisa, muecas, hipo.
– Crisis parciales.

Si bien el desarrollo psicomotor puede ser normal hasta el comienzo de los espasmos, con el inicio de las crisis, el niño, en general, presenta una pérdida del contacto visual y una ralentización o regresión en su desarrollo psicomotor (principalmente hipotonía y pérdida de la manipulación). La pérdida del contacto visual tiene un significado pronóstico negativo.

HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

El *patrón clásico interictal* electroencefalográfico de los pacientes con Síndrome de West es la *hipsarritmia* (Figura 3) que se caracteriza por:

– Actividad eléctrica cerebral desorganizada y anárquica.
– Ondas lentas hipervoltadas (>200 μv) con amplitud variable.
– Puntas y ondas multifocales.

Este patrón prototípico se presenta hasta en el 75% de los pacientes con EIs.

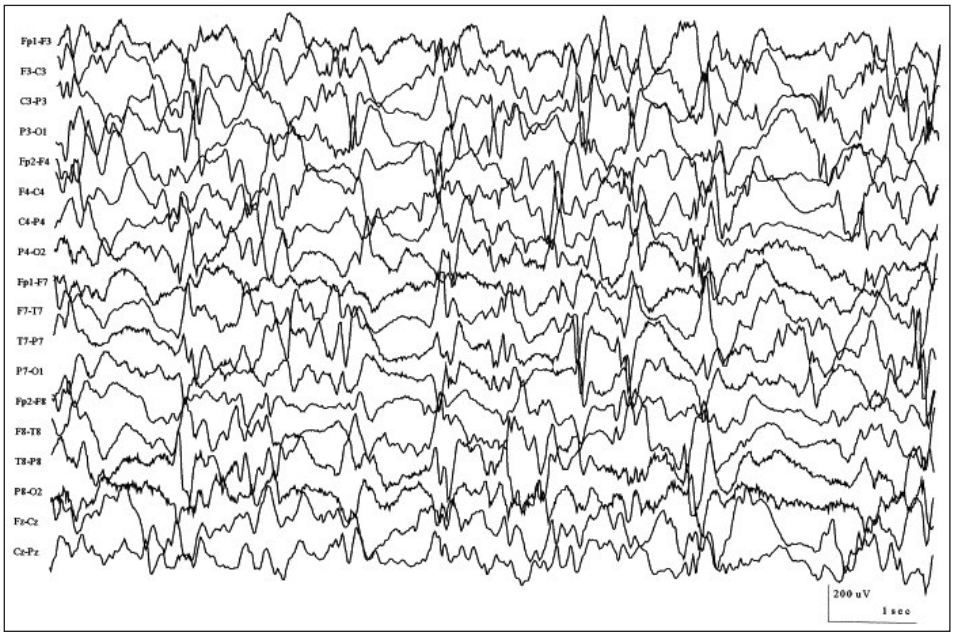


Figura 3. Trazado de hipsarritmia en un niño de 5 meses con EIs.

El trazado de hipsarritmia puede variar de manera transitoria en relación con los estadios de sueño e incluso desaparecer durante la fase de sueño REM.

En algunos pacientes se han descrito variaciones del patrón clásico que se denominan Hipsarritmia Modificada, Hipsarritmia Atípica o Variantes de Hipsarritmia.

La presencia de estos hallazgos modificados puede depender del estadío de los EIs en el que se realiza el EEG, y probablemente tenga poco significado pronóstico práctico.

Se han identificado hasta 11 patrones ictales en los EIs. El patrón ictal más común (Figura 4) es la aparición de una Onda Lenta transitoria, generalizada y de alto voltaje, seguida de una atenuación de la actividad basal, con o sin actividad rápida, que dura más de un segundo. No se ha encontrado correlación de los distintos tipos de EEG ictal con la etiología (criptogénico/sintomático), control posterior de las crisis o pronóstico para el futuro desarrollo psicomotor. Sin embargo, al igual que en el patrón interictal, un trazado ictal asimétrico se correlaciona con lesiones focales cerebrales estructurales.

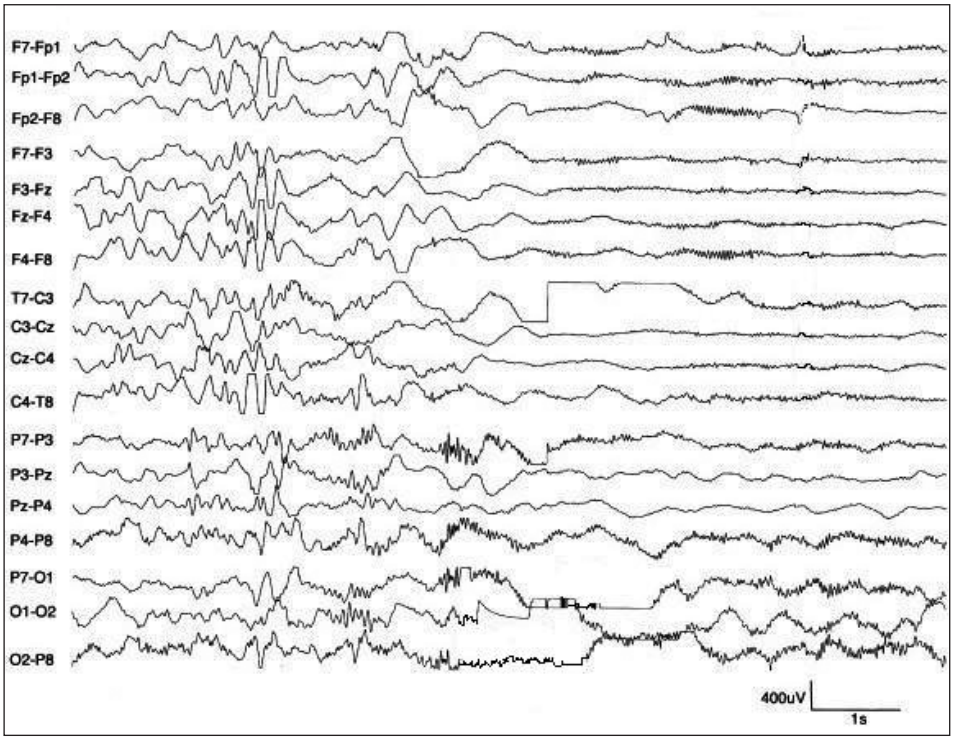


Figura 4. Registro EEG ictal durante un Espasmo Infantil.

ETIOLOGÍA

La clasificación de la ILAE (1989) de síndromes epilépticos reconoce dos grupos etiológicos:

- **Sintomáticos**: casos con una causa conocida y demostrable.
- **Criptogénicos**: casos en los que se piensa que existe una causa pero no se ha podido identificar.

En 1991 un grupo de trabajo de la ILAE recomendó la creación de un grupo **Idiopático** en el que se incluirían pacientes con desarrollo psicomotor normal al comienzo, examen y neuroimagen también normales e hipsarritmia en EEG sin anomalías focales. Sin embargo, el término de Epilepsia Idiopática debe aplicarse solamente a las debidas a una predisposición genética probable o conocida.

Los casos criptogénicos representan del 9% al 15%; el resto son sintomáticos. La recurrencia familiar es rara.

Los casos sintomáticos se han asociado con factores prenatales, perinatales y postnatales, identificándose hasta 200 enfermedades específicas o situaciones patológicas. Éstas incluyen infecciones prenatales (Citomegalovirus) o perinatales (Herpesvirus o meningitis bacteriana); Encefalopatía Hipóxico-Isquémica Neonatal; trastornos del desarrollo cortical (Lisencefalia, Hemimegalencefalia, Displasia Cortical Focal, Displasia Septal o Agenesia del cuerpo calloso); Cromosomopatías (Síndrome de Down, Síndrome de Angelman, mutaciones del gen ARX, etc.); Síndromes Neurocutáneos (Esclerosis Tuberosa, Incontinentia Pigmenti, Neurofribromatosis, Nevus Sebáceo, Melanosis de Touraine o Nevus de Ito); Traumatismos craneoencefálicos (hemorragia intracraneal) y Trastornos metabólicos (Enfermedad de Menkes, citopatía mitocondrial, fenilcetonuria, etc.).

Durante las pasadas décadas, la inmunización con varias vacunas, especialmente la DTP (Difteria, Tétanos y Pertusis), ha sido frecuentemente considerada como un agente causal de los EIs. Actualmente, hay datos para decir que su relación no es causal, sino coincidental.

PATOFISIOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos que van a producir el Síndrome de West no son conocidos; sin embargo se han propuesto varias hipótesis:

1. **Disfunción de neuronas serotoninérgicas del tronco cerebral**. Esta hipótesis se basa en la observación de que pacientes con EIs tienen una reducida duración de la fase de sueño REM, un periodo del sueño en el que hay una normalización de EEG con una disminución del número de espasmos. Además, hay datos que demuestran una reducción de niveles de 5-HIAA, un metabolito de la serotonina, así como una disminución de niveles de ácido homovanílico en pacientes con EIs.

2. **Trastorno inmunológico**. Se ha descrito en pacientes con EIs una mayor frecuencia de HLA–DRW52 y un aumento en el número de células b activadas.

3. **Alteración del eje cerebro-adrenal**. La presencia de cantidades elevadas de Hormona Liberadora de Corticotropina (HLC) en una etapa específica del desarrollo con alta abundancia de receptores HLC, sería capaz de producir alteraciones epileptogénicas que darían como resultado los EIs. La eficacia del ACTH y corticoesteroides en esta enfermedad podría estar relacionada con su capacidad para suprimir la síntesis de HLC.

4. **Otros trastornos bioquímicos y metabólicos.** Diversos trastornos de este tipo se han descrito en pacientes con EIs, incluyendo disfunciones en las vías metabólicas de la Piridoxina, aminoácidos tales como el aspartato y glutamato, ácido gamma-aminobutírico y neuropéptidos como el ACTH.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los EIs pueden ser a veces difíciles de diferenciar de varios síndromes epiléticos infantiles o de algunos trastornos paroxísticos no epilépticos.

Tres de estos síndromes epilépticos, Encefalopatía Epiléptica Infantil Precoz (EEIP), Encefalopatía Mioclónica Precoz (EMP) y el Síndrome de Lennox-Gastaut de comienzo precoz (SLG), pueden compartir una base patofisiológica común con expresiones clínicas diferentes a distintas edades. Otros síndromes, incluyendo la Epilepsia Mioclónica Benigna de la Infancia (EMBI), la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia (EMSI) y la Epilepsia con crisis Mioclónico-astáticas (EMA), también pueden confundirse. La

Tabla 1 proporciona una comparación de los aspectos clínicos y electroencefalográficos de estos trastornos epilépticos.

Tabla 1. Datos comparativos de los síndromes epilépticos

	EEIP	EMP	EIs	SLG	EMBI	EMSI	EMA
Edad de comienzo	0-3 m	0-3 m	3-8 m	1-8 a	1-2 a	3 m-7 a	7 m-10 a
Clínica ictal							
Espasmos epilépticos	+++	+	+++	+	-	-	-
Crisis tónicas	-	-	+	+++	-	+	+
Crisis clónicas	-	-	+	+	-	+++	+
Crisis tónico-clónicas	-	-	+	++	+	+	+
Crisis mioclónicas	-	+++	+	+	+++	++	+++
Crisis atónicas	-	-	-	+++	-	-	-
Crisis de ausencia	-	-	-	+++	-	+	+
Crisis parciales	++	++	++	++	-	++	-
EEG interictal							
Hipsarritmia	-	-	+++	-	-	-	-
Burst-supression	+++	+++	+	-	-	-	-
Punta-onda lenta	-	-	-	+++	-	-	-
Otras anomalías	-	-	+	+	+	+++	+++
Normal	-	-	-	-	+++	-	-

+++, muy común; ++, común; +, ocasional; -, raro o nunca.
EEIP, encefalopatía epiléptica infantil precoz; EMP, encefalopatía mioclónica precoz; EIs, espasmos infantiles; SLG, Síndrome de Lennox-Gastaut; EMBI, epilepsia mioclónica benigna de la infancia; EMSI, epilepsia mioclónica severa de la infancia; EMA, epilepsia mioclónico-astática.
Hrachovy, RA and Frost, JD Jr. *Journal of Clinical Neurophysiology,* 2003.

Y dentro de los *Trastornos Paroxísticos no Epilépticos* debemos plantearnos el diagnóstico diferencial con:

– Mioclonías Neonatales Benignas del Sueño.
– Reflejo de Moro exagerado en niños con Parálisis Cerebral.
– Síndrome de Sandifer/Reflujo Gastroesofágico.
– Episodios de Cólicos Abdominales.
– Mioclonías Benignas de la Infancia Temprana (Lombroso y Fejerman, 1977).
– Síndrome de Desviación Paroxística de la mirada hacia arriba.

Una buena anamnesis y, en caso de duda, un EEG nos aclararán el diagnóstico.

TRATAMIENTO

Alcanzar rápidamente el control de los espasmos y mejorar el EEG es el requisito necesario para el objetivo más importante: cambiar el curso evolutivo de la enfermedad y conseguir un desarrollo psicomotor normal. Así pues, el tratamiento se debe iniciar rápidamente después del diagnóstico.

Sorel y Dusaucy-Bauloye (3) describieron en 1958 el primer tratamiento eficaz de los EIs con ACTH. Desde entonces, han aparecido numerosos estudios que describen la eficacia del ACTH, corticoides, fármacos antiepilépticos tradicionales y nuevos, cirugía y otros en el tratamiento de esta enfermedad.

La variabilidad de tasas de respuesta de estos agentes terapéuticos ha sido grande y probablemente esté relacionada con problemas metodológicos de la mayoría de estos estudios.

Aunque no existe un consenso total en relación con el fármaco de primera elección, dosis y duración del tratamiento, sí que se pueden establecer algunas conclusiones basadas en el análisis de los datos disponibles (8, 9, 10):

1. Todos los fármacos han demostrado algún grado de eficacia en el tratamiento de los EIs (ver parámetros de su uso terapéutico en Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros terapéuticos de fármacos con eficacia demostrada en EIs

Fármaco	Dosis inicial	Máx. dosis mantenida	Duración mín. de la terapia	Duración máx. de la terapia si no hay respuesta	Continuar la terapia si hay respuesta
ACTH	10 u/d.	30 u/d.	2 semanas (mas 2 semanas retirada)	4 semanas (mas 2 semanas retirada)	No
Prednisona	2 mg/k/d.	2 mg/k/d.	2 semanas (mas 2 semanas retirada)	4 semanas (mas 2 semanas retirada)	No
Vigabatrina	50 mg/k/d.	200 mg/k/d.	N.A.	8 semanas	Sí
Valproato	40 mg/k/d.	100 mg/k/d.	N.A.	8 semanas	Sí
Piridoxina	100 mg/k/d. (20 mg/k/d.)	50 mg/k/d.	1 semana	2 semanas	Sí
Topiramato	12 mg/k/d.	24 mg/k/d.	N.A.	8 semanas	Sí
Zonisamida	3 mg/k/d.	13 mg/k/d.	N.A.	6 semanas	Sí
TRH	0.05-0.5 mg/k/d.	1 mg/k/d.	2 semanas	4 semanas	No

N.A.: No Aplicable a este tipo de terapia
Modificado de J.D. Frost Jr. y R.A. Hrachovy, 2003.

2. Aunque el ACTH y los corticoides son eficaces, parece que el ACTH es relativamente más eficaz.
3. No hay evidencia de que dosis altas de ACTH sean más eficaces que dosis bajas.
4. Vigabatrina y ACTH son relativamente iguales en su eficacia.
5. Vigabatrina parece ser particularmente eficaz en el tratamiento de los EIs en pacientes con Esclerosis Tuberosa.
6. La respuesta terapéutica habitualmente se produce entre 1 o 2 semanas del inicio de la terapia, independientemente del fármaco empleado.
7. La tasa de recidiva varía desde el 15% al 33% de los pacientes.

Recientes informaciones (11, 12) que comparan ACTH, corticoides vía oral y Vigabatrina han mostrado que el tratamiento hormonal es la terapia más eficaz a corto plazo. Los defectos del campo visual relacionados con el uso de Vigabatrina se han encontrado hasta en el 35% de niños mayores en seis series publicadas. Por otra parte, estudios recientes en animales han provocado una segunda alarma: Vigabatrina puede inducir apoptosis de las neuronas en un cerebro en desarrollo (13).

A diferencia de los efectos adversos de Vigabatrina, los del ACTH (irritabilidad, aumento del apetito, infecciones, hipertensión arterial, etc.) son bien conocidos, tratables y reversibles cuando se suspende el tratamiento. Para evitarlos debe usarse la mínima dosis eficaz y el mínimo tiempo eficaz posibles.

Sobre la base del análisis de todos los datos anteriores podemos hacer las siguientes recomendaciones:

1. Iniciar el tratamiento lo más precozmente posible.
2. Evitar tratamientos prolongados con fármacos que no sean eficaces.
3. Usar ACTH como primera elección ya que es un fármaco seguro cuando se usa a **dosis mínimas eficaces** y durante un **periodo corto de tiempo**.
4. Vigabatrina puede ser el fármaco de primera línea para el tratamiento en pacientes con Esclerosis Tuberosa.
5. Si cualquier modalidad terapéutica no es eficaz, debe retirarse e inmediatamente iniciarse tratamiento con otro fármaco.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Cirugía en el Síndrome de West

En algunos pacientes, la resección cortical focal y la hemiferectomía pueden contribuir significativamente al tratamiento de esta enfermedad en los casos de displasia cortical, hemimegalencefalia, tuberosidades focales y tumores neuroepiteliales.

Los factores que van a determinar la candidatura para cirugía en los EIs son: el fracaso de la medicación, la presencia de retraso psicomotor, el examen neurológico focal, el EEG (Ictal/Interictal) con anomalías focales, resonancia nuclear magnética con lesiones y el hallazgo en PET de hipometabolismo unifocal.

La mayoría de las series muestran que aproximadamente 2/3 de los niños que cumplen este perfil están libres de crisis después del tratamiento quirúrgico.

Dieta cetógena

Es otra alternativa si fracasan otras terapias. En conjunto, es segura y bien tolerada con algunos efectos adversos (nefrolitiasis, reflujo gastroesofágico, etc). Se consigue una disminución superior al 50% de las crisis en el 70% de los pacientes a los 3 meses de su inicio. Permite reducir la medicación antiepiléptica concomitante.

Estimulación del nervio vago

Es de uso limitado y, actualmente, no se dispone de suficientes datos para valorar su contribución al tratamiento de estos pacientes.

PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

Aunque varias modalidades de tratamiento pueden alterar el curso inmediato de los EIs (cesar los espasmos y mejorar el EEG), no hay evidencias concluyentes de sus efectos a largo plazo, ya que dichos estudios tienen numerosas deficiencias metodológicas.

Los datos más importantes referentes al pronóstico a largo plazo de aspectos clínicos y electroencefalográficos extraídos de revisiones de estudios publicados (7) se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Pronóstico a largo plazo en Síndrome de West

Parámetro	Frecuencia media %	J. Arcas y V. López-Martín % *(Epilepsia, vol. 34 suppl. 2 1993)*
Cl. Normal		
Criptogénicos	51	62.5
Sintomáticos	6	22
Sin crisis		
Criptogénicos	77	75
Sintomáticos	46	59.5
EGG anormal	61	40
Evolución Lennox-G	17	13

Ciertos factores fueron predictivos de buen pronóstico; el más favorable fue la clasificación dentro de la categoría de Criptogénico. El desarrollo psicomotor normal previo, la ausencia de otro tipo de convulsiones y una respuesta terapéutica sostenida sin recidivas se consideran también factores de buen pronóstico.

CONCLUSIONES

Aunque es mucho lo que conocemos sobre el Síndrome de West, todavía existe una gran necesidad de seguir investigando para desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces que puedan prevenir y mejorar las consecuencias catastróficas que provoca esta enfermedad. Un **diagnóstico precoz** y una **rápida indicación de tratamiento específico** son requisitos para tratar de evitarlas.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE LAS NOTAS

1. West, W.J.: "On a peculiar form of infantile convulsion". *Lancet,* 1841; 1:724-5.
2. Gibbs, F.A. and Gibbs, E.L.: *Atlas of electroencephalography*, vol 2. Cambridge, MA: Addison-Wesley, 1952.
3. Sorel, L., Dusaucy-Bauloye, A.: "À propos de 21 cas d'hypsarrhythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH". *Acta Neurol. Psychatr. Belg.* 1958; 58 : 130-1.

4. Gastaut, H., Poirier, F. Historique. en: Gastaut, H., Soulayrol, R., Roger, J., Pinsard, N. eds.: *Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie (syndrome de West).* Paris : Masson & Cie, 1964: 5-14.

5. Lux, A.L. y Osborne, J.P.: "A proposal for case definitions and outcome measures in studies of Infantile Spasms and West Syndrome: consensus statement of the West Delphi Group". *Epilepsia*, 45 (11): 1416-1428, 2004.

6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. "Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes". *Epilepsia*, 1989; 30: 389-99.

7. Frost, D.J. Jr., Hrachovy, R.A., Kellaway, P., Zion, T.: "Quantitative analysis and characterization of infantile spasms". *Epilepsia*, 1978; 19: 273-82.

8. Frost, D.J. Jr. y Hrachovy, R.A.: *Infantile spasms*. Boston Kluwer Academic Publishers, 2003.

9. MacKay, M., Weiss, S., Adams-Webber, T. *et al.*: "Practice parameter: medical treatment of infantile spasms. Report of the American academy of Neurology and the Child Neurology Society". *Neurology*, 2004; 62: 1668-1681.

10. Hancock, E. y Osborne, J.P.: "The treatment of infantile spasms" (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, UK: John Wiley and Sons.

11. Lux, A.L., Edwards, S., Hancock, E., *et al.*: "The United Kingdom infantile spasm study comparing Vigabatrin with Prednisolone or tetracosactide at 14 days; a multicentre randomised controled trial". *Lancet*, 2004; 364: 1773-1778.

12. Riikonen, R.: "The latest on infantile spasms". *Current Opinion in Neurology*, 2005; 18:91-95.

13. Bittigan, P, Sifringer, M., Ikonomidu C.: "Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain". *Ann. NY Acad. Sci.,* 2003; 993: 103-114.

ENCEFALOPATIAS EPILÉPTICAS EDAD-DEPENDIENTES

Dr. Jaime Campos Castelló
Servicio de Neuropediatría del Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Las encefalopatías epilépticas edad-dependientes constituyen síndromes epilépticos severos en la infancia, actualmente calificados como catastróficos, se caracterizan además por ser de etiología sintomática o criptogénica, lo que junto a su farmacoresistencia les hace configurarse como entidades temidas por su mal pronóstico global, tanto en el control de la epilepsia como en el deterioro cognitivo que conllevan. Por otra parte, no es infrecuente la evolución sucesiva de un determinado síndrome a formas de otros de aparición cronológicamente más tardía. Todos ellos poseen aspectos semiológicos electroclínicos que permiten su diferenciación e identificación.

Dentro de este grupo, se consideran esencialmente tres entidades en la Clasificación de la ILAE de 1989:

1. La encefalopatía mioclónica neonatal:
   a) Encefalopatía mioclónica precoz (EMP), Síndrome de Aicardí.
   b) Encefalopatía epiléptica infantil precoz (EEIP), Síndrome de Ohtahara.
2. El Síndrome de West (espasmos infantiles).
3. El Síndrome de Lennox-Gastaut.

También podrían ser incluidos aquí la epilepsia mioclónica severa de la infancia (epilepsia polimorfa), Síndrome de Dravet-Dalla Bernardina y el espectro de síndromes que cursan con ESES (estados epilépticos eléctricos durante el sueño) o situaciones POCS (punta-onda continua durante el sueño), para las que algunos autores proponen un tratamiento enérgico, aun antes de la aparición de crisis clínicas si se detecta la anomalía electroencefalográfica.

ENCEFALOPATÍA MIOCLÓNICA NEONATAL (EMN)

Es la forma más precoz de epilepsia, iniciada en el primer trimestre de vida, que se presenta bajo dos formas clínicas (1,2) en las que algunos autores señalan solo diferencias sutiles, mientras otros estiman que se trata de dos

síndromes diferentes, la Clasificación actual de la ILAE las mantiene como dos entidades.

La frecuencia global de ambos procesos es muy baja; se desconoce su incidencia real; señalándose en algunas series la de 2,39 por 100.000 (3).

Las características clínicas semiológicas que caracterizan ambos síndromes son las de su inicio precoz, ya en el período neonatal, e incluso existen descripciones de inicio de las crisis en la vida intrauterina; las crisis clínicas se manifiestan bien bajo forma de mioclonías erráticas y "saltatorias" (las más precoces), y crisis de carácter sutil y espasmos tónicos –flexores o extensores– que se presentan en salvas de 10 a 20 segundos de duración, acompañadas de llanto agudo.

Desde el punto de vista bioeléctrico, el trazado característico es el denominado "*burst-supression*" o "paroxismo supresión", que se presenta en salvas, tanto en vigilia como en sueño, y está formado por brotes bilaterales de puntas y ondas lentas irregulares que se alternan de manera pseudoperiódica con fases de aplanamiento de la actividad y sin que el trazado de fondo muestre ritmos normales; este patrón es característico pero no exclusivo de la EMN.

La etiología es similar a la de otras grandes encefalopatías epilépticas, relacionándose con tres grandes grupos de causas: malformaciones cerebrales y alteraciones de la migración neuronal, trastornos metabólicos y encefalopatías hipóxico-isquémicas.

El pretendido diagnóstico diferencial entre los dos síndromes que componen la EMN puede verse en la Tabla 1.

Tabla 1

	EMP	**EEIP**
DESCRIPCIÓN	Aicardi & Goutieres, 1978	Ohtahara & col., 1976
EDAD DE INICIO	0 – 8 semanas	0 – 4 semanas
TIPO DE CRISIS	Mioclonías erráticas	Espasmos tónicos
TRAZADO EEG	Paroxismo-supresión: no diferencia sueño/vigilia	Paroxismo-supresión: reforzado por el sueño
ETIOLOGÍA	Malformaciones, AMN	Metabólica o criptogénica

El pronóstico, cualquiera que sea la forma sindrómica, es infausto, falleciendo el 50% de los casos en el primer año de vida, evolucionando los supervivientes hacia un Síndrome de West con bajo nivel funcional, habitualmente de conducta reactiva.

El tratamiento es inoperante, con refractariedad a todo tratamiento, aunque se han descrito mejorías con el ACTH en las formas criptogénicas (4) y con la vigabatrina (5). En todo caso, el fracaso terapéutico de los FAE clásicos se puede comprobar rápidamente con la utilización de la vía parenteral, debiendo ensayarse los nuevos FAE gabaérgicos y glutamatérgicos a dosis altas y recomendándose el tratamiento quirúrgico sin demora cuando esté indicado (6).

SÍNDROME DE WEST (ESPASMOS INFANTILES)

Es la forma más frecuente de epìlepsia en el primer año de vida (7), y viene calificado sindrómicamente por una triada sintomática de espasmos infantiles (EI), EEG con trazado hipsarrítmico y detención del proceso de maduración neurológica al inicio de las manifestaciones críticas, estando situado en la Clasificación de la ILAE (1989) dentro del grupo de las epilepsias y síndromes epilépticos generalizados independientemente de su etiología, aunque su inicio focal ha sido demostrado (8), edad-dependiente, situándose el momento de su aparición entre los tres y los siete meses de edad, siendo excepcional su aparición después del año.

La incidencia estimada varía entre 1/1.900 o 6.000 según los autores, no existiendo datos sobre su prevalencia; existe un leve predominio en varones, con una proporción 1.5:1.

La semiología clínica, como ya hemos señalado, está significada por la existencia de EI expresados como una contracción brusca, en general simétrica y bilateral, que afecta globalmente a la musculatura axial y de extremidades, que de manera brusca determinan la aparición del espasmo bien en flexión, extensión o mixtos, pudiendo ser de diversa intensidad (leves o masivos). Generalmente (50-66%) se presentan en salvas de hasta 30, tanto en sueño como en vigilia, pero favorecidos por la transición entre ambos estados, con una duración entre 1 y 15 segundos. Durante los espasmos es difícil precisar el nivel de vigilancia, y si son muy intensos suelen acompañarse de llanto o quejido que junto al aspecto flexor de la crisis es el responsable de su confusión con los cólicos del lactante.

También pueden apreciarse otros tipos de crisis, bien precediendo a los EI o acompañándolos, en especial crisis parciales y también mioclonías auténticas.

El diagnóstico diferencial de los espasmos infantiles desde el punto de vista clínico hay que realizarlo, además de los referidos cólicos, con las mioclonías benignas neonatales del sueño, con la hiperekplexia, con las crisis de estremecimiento, con síndromes distónicos (Sandifer), con las crisis de desviación paroxística sursumversora de la mirada y con las mioclonías benignas de la infancia temprana (9).

Su correlato bioeléctrico intercrítico en vigilia es el trazado hipsarrítmico, definido como una mezcla anárquica de ondas lentas entre 1 y 7 Hz, de muy gran amplitud (> 200 mV) y de ondas y puntas de amplitud, morfología, duración y topografía variable, pero que generalmente aparecen de manera continuada o paroxística. Durante los estadios 2 y 3 del sueño NREM suele mostrarse un patrón pseudoperiódico de salvas de polipuntas y ondas irregulares separadas por periodos del trazado de baja amplitud desorganizados (fraccionamiento hipsarrítmico), y durante el sueño REM se reduce significativamente llegando en ocasiones a desaparecer para dar paso a anomalías de carácter focal. La hipsarritmia puede ser asimétrica (unilateral) y con el tiempo el paciente muestra un patrón, mal llamado, de hipsarritmia modificada caracterizada por sincronía interhemisférica y descargas de complejos punta-onda de larga duración.

El Síndrome de West es un proceso multietiológico en el que se han considerado clásicamente formas bien criptogénicas o sintomáticas, pero también existen formas idiopáticas (10). Con la aparición de las nuevas técnicas de neuroimagen, en especial la resonancia magnética, se ha incrementado el porcentaje de formas sintomáticas y disminuido el de origen criptogénico, apreciándose un aumento etiológico con relación a leucomalacia periventricular, alteraciones de la migración neuronal uni o bilaterales. En la Tabla 2 anotamos algunas de estas etiologías.

Tabla 2

ETIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE WEST

A. CAUSAS PRENATALES

1. Displasias cerebrales: Facomatosis, anomalías del cuerpo calloso, hemimegalencefalia, Síndrome de Aicardi, lisencefalia, paquigiria, heterotopias, holoprosencefalia, esquisencefalia, etc.
2. Trastornos cromosómicos: Down, Miller-Dieker, otras anomalías de duplicación, trisomías parciales, monosomías.
3. Infecciones: Citomegalovirus, herpes simple, toxoplasma.
4. Enfermedades metabólicas: Fenilcetonuria, hiperglicinemia no cetótica, Síndrome de Leigh, deficiencia en DPH, dependencia de piridoxina, adrenoleucodistrofia, deficiencia en biotinidasa. Trastornos de cadena respiratoria (I, COX).
5. Síndromes congénitos: Sjogren-Larsson, CHARGE, PEHO, enfermedad de Fahr, Smith-Lemli-Opitz.
6. Accidentes hipóxico-isquémicos y hemorrágicos: porencefalia, hidranencefalia, leucomalacia periventricular.

B. CAUSAS PERINATALES

1. Encefalopatía hipóxico-isquémica.
2. Hipoglicemia.

C. CAUSAS POSTNATALES

1. Infección: meningitis, encefalitis.
2. Hemorragia y traumatismos (subaracnoidea y subdural).
3. Hipoxia-isquemia: parada cardiaca, muerte súbita.
4. Tumores cerebrales.

El pronóstico es variable según las distintas series (11), hablándose de remisiones espontáneas en un 25% de casos, con un 9% de pacientes de evolución normal, y una mortalidad del 31%. El 33% de los pacientes han controlado su epilepsia y un 24% son de inteligencia normal o en su límite. Esta evolución depende evidentemente de la etiología del proceso, debiendo retenerse que con frecuencia la evolución de los espasmos infantiles de mal pronóstico es hacia un Síndrome de Lennox-Gastaut. En el pronóstico final no deben olvidarse los efectos secundarios dependientes de los tratamientos farmacológicos, de los que luego hablaremos.

El tratamiento de elección en los espasmos infantiles es actualmente –pese al potencial peligro en un 25% de los casos de aparición de trastornos del

campo visual- la vigabatrina, si bien limitando su uso a unos 3/6 meses según la opinión de varios expertos, en dosis iniciales de 100 mg./día, repartidas en dos tomas, que debe aumentarse a intervalos de tres días hasta alcanzar los 200 mg/día, si no se demuestra eficacia; esta indicación es todavía más precisa si la etiología se relaciona con una esclerosis tuberosa (12). Si este tratamiento no es eficaz, deben utilizarse los esteroides (hidrocortisona oral, 5-20 mg/kg/día, prednisona oral, 2 mg/kg/día) o el ACTH, 5 UI/kg/día, o tetracosactido intramuscular a 0.05-0.1 mg/kg/día) en tandas más cortas (3 semanas) cuanto mayor es la dosis. También se ha propugnado (13) el ácido valproico a dosis elevadas iniciales (100 a 300 mg/kg/día) que se van disminuyendo ulteriormente a dosis estándar (40-50 mg/kg/día). Las benzodiazepinas (nitrazepam, clonacepan) no han dado resultados tan satisfactorios. En fechas recientes (14) se han publicado casos de respuesta positiva al topiramato instaurado como tratamiento en dosis rápidamente crecientes (cada tres días) de 3, 6, 9, 12 y 15 mg/kg/día, repartidos en dos tomas diarias.

Finalmente, no debe olvidarse la utilidad del tratamiento quirúrgico en aquellos casos indicados por su etiología, en especial en los trastornos de la migración neuronal (hemimegalencefalia, displasias corticales), manteniendo un trazado de base cuya alteración depende del número de crisis residuales.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT (SLG)

Este síndrome, descrito sucesivamente por estos autores y con cuyo epónimo se le conoce desde el XVI Coloquio Internacional EEG de Marsella en 1968, tiene sus antecedentes en la descripción por Gibbs y Lennox en 1939 de la punta-onda rítmica lenta para la que propusieron el término de "pequeño mal variante" para diferenciarlo de la ritmicidad más rápida del pequeño mal típico, siendo su semiología detalladamente descrita en trabajos sucesivos de Lennox y Davis en 1950, Gibbs y Gibbs en 1952, Lennox en 1960, por Sorel en 1963 bajo el nombre de "epilepsia mioquinética grave de la primera infancia con punta-onda lenta" y tras la tesis doctoral de Dravet en 1965 y los trabajos de la escuela de Gastaut (15) se precisaron los límites del síndrome, que se caracteriza por una triada sintomática: presencia de varias crisis epilépticas, un trazado EEG intercrítico con descargas de punta-onda lenta (< 3 Hz) y deterioro neuropsicológico progresivo; este último elemento no es indispensable para el diagnóstico, aunque se encuentra en un alto porcentaje de casos (16).

Es un síndrome controvertido por la dificultad de caracterización semiológica electroclínica, edad-dependiente (incluyendo algunos autores todos los pacientes con epilepsias caracterizadas por crisis breves y repetidas que causan con frecuencia caídas que se relacionan con fenómenos mioclónicos) y dificultad de tratamiento, ya que suele ser refractario (16, 17); sin embargo, el fenómeno mioclónico no es predominante en el Síndrome de Lennox-Gastaut, y por ello nosotros lo consideramos dentro de la restrictiva definición que acabamos de señalar. Con frecuencia aparece tras otros tipos de crisis y en especial siguiendo a los espasmos infantiles (33% de casos). Está incluido en la Clasificación de la ILAE dentro del grupo de epilepsias y síndromes generalizados de etiología sintomática o criptogénica (18).

Su incidencia estimada es de 0.1/100.000 habitantes, pero su prevalencia es alta (5–10%) debido a su farmacoresistencia, representando un 1% de todas las epilepsias. Es edad-dependiente (aparece entre 1 y 7 años) con predominio en varones; se ha insistido en la importancia de las formas de aparición tardía, de carácter criptogénico (19). No existen casos familiares y los antecedentes en epilepsia son muy variables según las distintas series (entre un 2.5% y un 40%).

Desde el punto de vista etiológico, se distinguen las formas criptogénicas (20–30%), pero en algunas de ellas se han descrito alteraciones de la arborización dendrítica, siendo mayoría (20) los casos sintomáticos (30–75%) reconociéndose en ellos la asfixia perinatal, la esclerosis tuberosa, las secuelas de meningoencefalitis, las displasias corticales, traumatismos craneales y más raramente tumores y trastornos metabólicos. Se han descrito algunos casos pretendidamente idiopáticos (5%) en los que no se encuentran asociados retraso mental ni signos neurológicos, con neuroimagen normal con antecedentes familiares de epilepsia y rasgos genéticos en los estudios bioeléctricos.

Desde el punto de vista clínico, las manifestaciones críticas más características (17, 21) para establecer un diagnóstico de SLG son:

1. Crisis tónicas, las más frecuentes (17–92%), especialmente durante el sueño lento y nunca en la fase REM. Duran de segundos a un minuto, de expresión habitual tónico-axial, pero también pueden ser axorizomélicas o globales. Se acompañan de apnea y cianosis, y si aparecen durante la vigilia provocan la caída al suelo si la crisis se produce en flexión. Este tipo de crisis es considerada como patrimónica del síndrome y nunca falta.

2. Crisis atónicas (26–56%), que son la causa más frecuente, e invalidante, de caída; pueden ser muy breves, afectando solo a la cabeza y pueden asociarse a una sacudida mioclónica en el inicio de la crisis.
3. Ausencias atípicas (20–65%), con disminución o supresión del nivel de conciencia y cuyo inicio y terminación son menos bruscos que la ausencia típica, de 5 a 30 segundos de duración, y que no se inducen por la hiperventilación ni fotoestimulación.

En ocasiones se presentan *status*, bien de ausencias con duración de horas a semanas, que pueden pasar desapercibidos y cursan clínicamente de manera paucisintomática (crisis menores, somnolencia, desorientación) y con menos frecuencia *status* tónicos, más bruscos, y con frecuencia desencadenados por la administración intravenosa de benzodiazepinas.

Otros tipos de crisis que pueden asociarse son las TCG, parciales y espasmos. Cualquier tipo de crisis se presenta preferentemente en fases de cierta inactividad física y/o mental o en la fase de inducción del sueño, motivo por el que los barbitúricos no están aconsejados en el tratamiento del SLG.

El electroencefalograma intercrítico (21, 22) muestra descargas de punta onda lenta generalizada, habitualmente a 2.5 Hz o inferior, de segundos a muchos minutos de duración, de predominio en regiones frontales, con frecuencia (25%) asimétricas y también pueden hacerse continuas. Durante el sueño NREM se activa el trazado, y se da especial importancia a la existencia de ritmos rápidos a más de 10 Hz, de 1 a 10 segundos de duración que caracterizan bien al SLG. Pueden coexistir anomalías focales, especialmente puntas, sobre un trazado de base constantemente desorganizado.

El EEG crítico depende del tipo de crisis. En las tónicas puede aparecer una disminución de la amplitud (descarga electrodecremental), descargas rítmicas difusas de 10 – 25 Hz o descargas generalizadas de puntas. En las crisis atónicas, descargas de polipunta-onda lenta, punta-onda difusa o ritmos rápidos anteriores (estos últimos nunca se hallan presentes en las crisis descritas por Doose en su "epilepsia mioclónico-astática" (23). En las ausencias, punta-onda lenta ictal, similar a la intercrítica. Las crisis mioclónicas se acompañan de puntas o polipuntas, sincrónicas, de alto voltaje sobre complejos punta-onda lenta.

El diagnóstico diferencial del SLG debe llevarse a cabo con todos los procesos que cursan con crisis frecuentes y breves a esta edad, y que han sido motivo de las ya referidas numerosas diatribas nosológicas. A este respecto, ya hemos señalado que las crisis mioclónicas no son típicas del SLG, motivo por el que algunos autores hablan de "variante mioclónica del SLG", diferenciándolas de las psudomioclónicas (tónicas breves y atónicas); aunque las mioclonías pueden presentarse. Incluso de manera masiva, suponen un elemento semiológico que provoca dificultades para el diagnóstico diferencial y ubicación nosológica y precisan de un estudio poligráfico EEG para diferenciarlas de las crisis atónicas. Los casos denominados de "pequeño mal intermedio" reúnen en general las características del SLG (17). La llamada "epilepsia mioclonico-astática" contendría un grupo de pacientes que reúnen los criterios del SLG y otro que correspondería al separado por Doose en función de datos EEG y genéticos. En la Tabla 3 pueden verse algunas entidades a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial del SLG.

Tabla 3

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL SLG

– Epilepsias mioclónicas.
– Epilepsia parcial atípica benigna de la infancia.
– Epilepsia post-traumática parcial con PO lenta.
– Síndrome POCS (PO continua durante el sueño).
– Síndrome de Rett.
– Síndrome de Angelman.
– Epilepsia ausencia con componente tónico o atónico.
– Síndrome de Landau-Kleffner.
– Epilepsia severa multifocal.
– Ceroidolipofuscinosis.
– Síndrome celiaquía-calcificaciones occipitales-epilepsia.

Al considerar la evolución y pronóstico del SLG, hay que insistir en que estamos ante una de las formas más severas de epilepsia en la infancia, refractaria al tratamiento y en la que la evolución hacia el retraso mental, aunque no es la regla absoluta, es de alta frecuencia. Evidentemente, el peor pronóstico se sitúa dentro del grupo de SLG sintomáticos, en especial cuando previamente

habían presentado un Síndrome de West, siendo marcadores electroclínicos negativos la alta frecuencia de crisis, la repetición de estados de mal y la presencia de un trazado de base constantemente lento.

La mortalidad en estudios prolongados se sitúa en un 5%, pero raramente ligada a la evolución de la propia epilepsia, y en este caso de origen accidental o en el curso de estados de mal tónicos. En un estudio de 368 casos (24) pese al mal pronóstico se consiguió un control de las crisis en el 20%, siendo el pronóstico intelectual peyorativo en el 82.5% de casos, estando dentro de los de mejor pronóstico las formas tardías del síndrome. Sin embargo, la normalidad electroclínica solo se consiguió en un 4% de casos. La aparición de un cuadro psicótico en esta evolución, sin ser constante, no es rara (21).

En un seguimiento realizado durante un periodo de 10 años (25) en 51 pacientes sintomáticos y 21 criptogénicos, en el grupo sintomático todos los pacientes presentaban retraso mental, y en el criptogénico solo un paciente era normal. Estos resultados son fáciles de comprender, máxime cuando al inicio del proceso más del 50% de los casos ya presentan retraso mental evidente, lo que justifica las cifras de hasta 90–95% de casos con retraso mental de la mayor parte de las series. En los casos llamados "idiopáticos" también existe un cierto grado de deterioro cognitivo leve, así como trastornos de la personalidad.

El tratamiento del SLG se caracteriza esencialmente por la farmacoresistencia, y en especial con los FAE clásicos que solo consiguen el control de algunos tipos de crisis, debiendo evitarse los barbitúricos que al provocar somnolencia pueden exacerbar las crisis, al paso que empeoran también la conducta de muchos pacientes al condicionar hiperactividad con agresividad. En todo caso se evitará la politerapia, tan frecuentemente utilizada en muchos casos, eligiendo habitualmente biterapias que deben mantener los niveles terapéuticos.

La asociación del ácido valproico a benzodiazepinas (clobazam en especial, en nuestra experiencia) suele ser la terapia de elección para la mayor parte de autores, ya que permite la acción del VPA sobre la mayor parte de crisis, supliendo la benzodiazepina la ineficacia del VPA sobre las atónicas. Las dosis se mantendrán dentro de las habituales, es decir 20–40 mg/kg/día para el valproico, y 0.5–1 mg/kg/día para el clobazam.

Entre los FAE clásicos la fenitoina, carbamazepina, fenobarbital y primidona tienen efecto sobre las crisis tónicas y tónico-clónicas, pero pueden

agravar el resto de las crisis. La etosuximida solo es útil en algunos casos para controlar las ausencias.

Algunos de los nuevos FAE han mostrado eficacia en el control del SLG en ensayos clínicos "*add-on*". El felbamato es uno de ellos, con un 8% de control de crisis y un 50% de respondedores (supresión del 50% de todo tipo de crisis), aunque por los efectos secundarios hay que valorar el balance entre riesgo/beneficio. La lamotrigina también ha demostrado ser eficaz en estudios multicéntricos, en los que hemos participado (26), con disminución del 50% de las crisis en un 32% de los casos. El topiramato se ha mostrado asimismo eficaz (27, 28) con una tasa de respondedores entre un 55-85% de pacientes, siendo de especial interés su efecto en las crisis atónicas con supresión de las mismas en el 15%; esta eficacia probablemente se halla relacionada con su mecanismo múltiple de acción. La asociación de estos nuevos FAE con VPA es una opción interesante, y eficaz, debiendo retenerse el eventual efecto secundario de fenómenos idiosincrásicos cutáneos de la asociación con lamotrigina que puede prevenirse con escalada lenta y baja dosis inicial de este último fármaco.

En todo caso de SLG sin respuesta eficaz terapéutica está indicado un ensayo con ACTH o corticoides, con dosis similares a las que hemos señalado para el Síndrome de West, si bien prolongados en el tiempo (hasta cuatro meses) pese a la aparición de un *Cushing* terapéutico.

La dieta cetogénica ha sido preconizada en la epilepsia infantil rebelde al tratamiento habitual (29,30) y nosotros mismos hemos tenido experiencia positiva en el Síndrome de Lennox-Gastaut (31), apareciendo la mejoría en el control de todo tipo de crisis de manera muy rápida en los primeros días tras el inicio de esta terapia, si bien la dificultad máxima de este tipo de terapia es el cumplimiento estricto imprescindible para su eficacia.

El uso de anestesia con barbitúricos se utiliza habitualmente, con eficacia probada, en el tratamiento del estado de mal epiléptico, y también se ha propuesto un régimen de cinco días de tratamiento en estas condiciones para las encefalopatías epilépticas intratables, habiéndose demostrado en el caso del SLG (32) que, si bien se consigue una mejoría neta e incluso eliminación de las crisis durante la anestesia, los resultados a largo plazo no son eficaces y las crisis reaparecen en el término de unos días (media de doce) en la práctica totalidad de los casos, y –además– el número de FAE que reciben tras este tratamiento suele aumentar (6.33 *vs*. 4.8).

Las inmunoglobulinas por vía intravenosa a altas dosis han mostrado eficacia en series reducidas.

El tratamiento quirúrgico es una opción rara, salvo casos de lesiones bien localizadas, etiología por otra parte infrecuente. La callosotomía (2/3 anteriores) se ha mostrado eficaz para el control de las crisis atónicas, pero no mejora otros tipos de crisis e incluso puede aumentar las crisis focales. En todo caso, el estudio prequirúrgico con PET permite diferenciar cuatro formas de SLG: resecciones corticales localizadas en los casos de hipometabolismo focal, hemisferectomías y callosotomía en los casos de hipometabolismo difuso unilateral, callosotomía en los hipometabolismos difusos bilaterales y abstención en los casos sin alteración demostrable.

Un último aspecto que queremos señalar es la utilización de la estimulación vagal en las encefalopatías epilépticas. Los resultados en niños son difíciles de valorar a causa de la selección de pacientes y metodología empleada en los casos publicados. Recientemente (33) una serie mostró una eficacia limitada en la utilización en encefalopatías epilépticas, pero a corto plazo, ya que a los dos años los resultados mejoraron, especialmente si se tiene en cuenta el fracaso habitual de la farmacología en estos casos. Por ello, y a pesar de los reparos metodológicos que se puedan hacer a este trabajo, debe tenerse en cuenta la estimulación vagal como una alternativa si fracasan el resto de las opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas. Otro estudio (34) señala resultados eficaces a largo plazo (superior a 5 años) en 5/8 casos de SLG con reducción del 50% de crisis y con efectos secundarios siempre leves.

En todo caso, el tratamiento del SLG debe condicionar una actitud multidisciplinar para conseguir minimizar las crisis y maximizar su calidad de vida, ya que los últimos estudios sobre la evolución del síndrome mantienen el pronóstico sombrío del SLG (35), aun seleccionando grupos de casos criptogénicos mediante estudio MRI (36).

BIBLIOGRAFÍA SOBRE NOTAS

1. Ohtahara, S., Ohtsuka, Y., Yamatogi, Y., Oka, E.: "The early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects". *Brain & Development* 1987; 9, 731-736.

2. Aicardi, J., Goutiéres, F.: "Encephalopathie myoclonique néonatale". *Rev EEG Neurophysiol* 1978; 8, 99-101.

3. Martínez-Bermejo, A., Roche, C., López Martín, V., Pascual Castroviejo, I.: "Encefalopatía infantil precoz". *Rev Neurol* 1995; 23, 297-300.

4. Campistol, J., García-García, J.J., Lobera, E., Sanmartí, F.X., Conill, J., Fernández-Alvarez, E.: "Síndrome de Ohtahara: una forma de epilepsia edad-dependiente". *Rev Neurol* 1997; 25: 212-214.

5. Baxter, P.S., Gardner-Medwin, D., Barwick, D.D., Ince, P., Livingston, J., Murdoch-Eaton, D.: "Vigabatrin in resistant neonatal seizures". *Seizure* 1995, 4, 57-59.

6. Arteaga, R., Herranz, J.L.: "Hemimegalencefalia: sugerencias terapéuticas tras la observación de siete pacientes". *Rev Neurol* 1997; 25, 1464-1465.

7. Chevrie, J.J., Aicardi, J.: "Convulsive disorders in the first year of life. Etiologic factors". *Epilepsia*, 1977, 18: 489-498.

8. Alvarez, L.A., Shinnar, S., Moshe, S.L.: "Infantile spams due to unilateral cerebral infarcts". *Pediatrics* 1987; 79: 1024-1026.

9. Fejerman, N., Medina, C.S.: "Síndrome de West en Convulsiones en la Infancia". *El Ateneo Bs As* 1986, 128-147.

10. Dulac, O., Plouin, P., Jambaque, J., Motte, J.: "Spasmes infantiles épileptiques bénins". *Rev EEG Neurophysiol Clin* 1986; 16: 371-382.

11. Watanabe, K.: "West syndrome: etiological and prognosis aspects". *Brain & Development* 1998; 20, 1-8.

12. Aicardi, J., Mumford, J.P., Dumas, C. et. al.: "Vigabatrin as initial therapy for infantile spasms". *Epilepsia* 1996; 37: 638-642.

13. Prats, J., Garaizar, C., Rua, M.J., García-Nieto, M.L., Madoz, P.: "Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up". *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 617-625.

14. Glauser, T.A., Clark, P.O., Strawsburg, R.: "A pilot study of topiramate in the treatment of Infantile spasms". *Epilepsia* 1998; 39: 1324-1328.

15. Gastaut, H., Roger, J., Soulayrol, R., Tassinari, C., Regis, H., Dravet, C., Bernard, R., Pinsard, N., Saint-Jean, M.: "Childhood epileptic

encephalopathy with diffuse slow spike-waves (otherwise known as 'petit mal variant') or Lennox syndrome". *Epilepsia* 1966, 7, 139-179.

16. Aicardi, J.: "The problem of Lennox syndrome". *Dev Med Child Neurol* 1973, 15, 77-81.
17. Aicardi, J.: "*Epilepsy in children. Lennox-Gastaut Syndrome* 2nd Ed. New York. Raven Press 1994, 44-66
18. 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.
19. Oller Daurella, L.: *Síndrome de Lennox-Gastaut*, 1967. Ed. Espaxs, Barcelona, pp. 128.
20. Nieto Barrera, M.: "Encefalopatías epilépticas infantiles inespecíficas". *Monografía Roche*. 1978.
21. Beaumanoir, A., Dravet, C.: *The Lennox-Gastaut syndrome. En Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd. Ed. Roger J, Bureau M, Dravet C *et al.* 1992, John Libbey, London, pp. 115-132.
22. Karbowski, K., Vassella, F., Schneider, H.: "Electroencephalographic aspects of Lennox syndrome". *Europ Neurol* 1970, 4, 301-311.
23. Doose, H.: "Myoclonic astatic epilepsy of early childhood". En *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*, 2nd Ed. Roger J, Bureau M, Dravet C *et al.* 1992, John Libbey, London, pp. 103-114.
24. Oller-Daurella, L., Oller Ferrer-Vidal, L., Sánchez, M.E.: "Evolución del Síndrome de Lennox-Gastaut". *Rev Neurol* (Barcelona), 1985, 63, 169-184.
25. Oguni, H., Hayashi, K., Osawa, M.: "Long term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome". Epilepsia 1996 37 (suppl 3), 44-47.
26. Motte, J., Trevathan, E., Arvidson, J.F.V., Nieto, M., Mullens, E.L., Manasco, P., and the Lamictal Lennox-Gastaut Study Group.: "Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome". *N Engl J Med* 1997, 337, 1807-1812.
27. Herranz, J.L., Arteaga, R.: "Eficacia y tolerabilidad del topiramato a largo plazo en 44 niños con epilepsias rebeldes". *Rev Neurol* 1999; 28: 1049-1053.

28. Glauser, T.A., Levisohn, P.M., Ritter, F., Sachdeo, R.C.: "Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open label treatment of patients completing a randomized controlled trial. Topiramate study Group". *Epilepsia* 2000, 41 (suppl 1): S 86-90.

29. Huttenlocher, P.R., Wilbourn, A.J., Signore, J.M.: "Medium-chain triglycerides as a therapy for intractable childhood epilepsy". *Neurology*, 1971, 21, 1097-1103.

30. Prats Viñas, J.M., Madoz, P., Martin, R.: "Triglicéridos de cadena media en la epilepsia infantil terapéuticamente rebelde". *Rev Esp Ped* 1976, 187, 111-122.

31. Calandre, L., Martínez-Martín, P., Campos Castelló, J.: "Tratamiento del Síndrome de Lennox con triglicéridos de cadena media". *Anales Españoles de Pediatría*, 1978; 11:189-194.

32. Rantala, H., Saukkonen, A.L., Remes, M., Uhari, M.: "Efficacy of five days' anesthesia in the treatment of intractable epilepsies in children". *Epilepsia*, 1999, 40, 1775-1779.

33. Parker, A.P.J., Polkey, C.E., Binnie, C.D., Madigan, C., Ferrie, C.D., Robinson, R.O.: "Vagal nerve stimulation in epileptic encephalopathies". *Pediatrics* 1999; 103: 778-782.

34. Ben-Menachem, E., Hellstrom, K., Waldton, C., Augustinssen, L.E.: "Evaluation of refractory epilepsy treated with vagus nerve stimulation for up to 5 years". *Neurology*, 1999, 52: 1265-1267.

35. Rantala, H., Putkonen, T.: "Occurence, Outcome and prognostic factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome". *Epilepsia*, 1999, 40, 286-289.

36. Goldsmith, I.L., Zupano, M.L., Buchhalter, J.R.: "Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut syndrome: effects of incorporating MRI head imaging in defining the cryptogenic subgroup". *Epilepsia* 2000, 41: 395-399.

ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS NEONATALES CON PAROXISMOS SUPRESIÓN: SÍNDROME DE DRAVET

Dr. Manuel Nieto Barrera
Ex-Jefe Unidad Neurología Pediátrica
del Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Vamos a considerar tres síndromes epilépticos raros, y especialmente severos por su refractariedad y su repercusión negativa sobre el desarrollo psicomotor del niño, que exigen una temprana identificación para, en los casos que sea posible, realizar una investigación etiológica, de especial importancia en los casos de origen metabólico genético. Los dos primeros tienen en común el patrón EEG y algunos aspectos clínicos y evolutivos. El tercero, el comienzo, con frecuencia, con convulsiones febriles que pueden distraer la identificación del síndrome y la posibilidad de un tratamiento farmacológico en los primeros meses de evolución que, en algunos casos, pueden mejorarla.

ENCEFALOPATÍAS EPILEPTICAS NEONATALES CON PAROXISMOS SUPRESIÓN

Bajo esta denominación encuadramos dos síndromes epilépticos, de inicio en el periodo neonatal o en los primeros tres meses de vida, la Encefalopatía Epiléptica Infantil Precoz con paroxismos supresión (1) y la Encefalopatía Mioclónica Precoz (2), que tienen en común algunos rasgos clínicos evolutivos y el patrón EEG y presentan matices diferenciales en la semiología clínica y los agentes etiológicos.

Su independencia nosológica ha sido discutida (3,4) basándose en que el patrón electroencefalográfico común de paroxismos-supresión les confiere unidad, como la hipsarritmia al Síndrome de West, o el complejo punta-onda lento difuso al Síndrome de Lennox-Gastaut. La comisión sobre Clasificación y Terminología de la ILAE los ha considerado como *síndromes epilépticos* diferentes encuadrados en la ICE, 1989 (5), en el grupo 2 de Epilepsias y Síndromes epilépticos Generalizada, subgrupos 2.3.1. Sintomáticos de etiología no específica, así como en el eje 3 del Esquema propuesto en el 2001 (6), designándolos como Síndrome de Ohtahara y Encefalopatía Mioclónica Precoz.

SÍNDROME DE OHTAHARA (SO)

En 1976, Ohtahara y cols. (1), identifican en un grupo de niños, desde recién nacidos hasta los 3 meses de edad, un cuadro caracterizado por espasmos tónicos asociados a veces a hemiconvulsiones y EEG con "*suppression bursts*" al que denominan Encefalopatía Epiléptica Infantil Precoz con paroxismos-supresión (EEIP). Clarke, 1987 (7), propone el epónimo de Síndrome de Ohtahara para la EEIP, epónimo que ha sido admitido por la ILAE (6).

Epidemiología

Es un síndrome epiléptico muy raro. Su prevalencia se estima en el 0.04% de los niños epilépticos menores de 10 años (8), y en el 10.7% de las epilepsias que se inician en el periodo neonatal (9).

Edad de comienzo y sexo

El SO presenta el inicio de las crisis en el 100% de los casos en los 3 primeros meses; el 77% sufren la primera crisis antes del primer mes, de ellos el 42.8% (33.3% del total) antes de la primera semana (1), y el 23% restante en el segundo-tercer mes con una edad media, teniendo en cuenta varias de las casuísticas publicadas, de 24.3 días (4). Se han descrito algunos casos de inicio intrauterino (7). Se observa tanto en uno como en otro sexo, sin preferencia marcada.

Agentes causales

Este síndrome epiléptico no es específico de un agente concreto, sino que puede ser debido a causas muy diversas, preferentemente lesiones estructurales cerebrales estáticas (10) que incluyen hemimegalencefalia, disgenesia cerebral, Síndrome de Aicardi, dispesia olivo-dentada, porencefalia (11,12), nevus sebáceo linear (13), esclerosis tuberosa (14), etc. Ha sido también imputado a trastornos innatos del metabolismo, como el déficit de citocromo C oxidasa y la enfermedad de Leigh (15); estos casos indican la dificultad que existe para diferenciar el SO de la Encefalopatía Mioclónica Precoz.

La mitad de los casos, aproximadamente, han sido considerados de origen criptogénico, aunque estudios *post-mortem* han mostrado, en algunos casos,

anomalías digenéticas (16), de lo que se deduce que es posible que muchos casos criptogénicos sean debidos a trastornos de la migración o microdisgenesias no detectadas (7,11).

Semiología crítica

La crisis mas característica es el espasmo tónico de breve duración, hasta 10 segundos como máximo, aislado o en racimos o salvas de 10 a 40 espasmos, que recurren, tanto en vigilia como en sueño, a intervalos variables, hasta 10-20 salvas en el día. Asociadas a los espasmos se observan, en un tercio o la mitad de los pacientes, crisis parciales motoras, erráticas y hemiconvulsiones y, a veces, crisis tónicas asimétricas (10). Las crisis mioclónicas y las mioclonias erráticas son raras en el SO.

Semiología electroencefalográfica

EEG intercrítico

El patrón característico del SO es el denominado paroxismos-supresión (PS). Consiste en salvas paroxísticas breves, de 1 a 3 segundos de duración, de gran amplitud, de 150 a 300 microvoltios, constituidas por grafoelementos de morfología irregular tipo ondas agudas y polipuntas rítmicos o arritmicos, síncronos o asíncronos que se presentan de forma pseudoperiódica en intervalos que oscilan entre 5 y 10 segundos, sobre un ritmo de fondo plano o muy deprimido (< 5 mV) o fase de supresión. Los paroxismos-supresión muestran, en dos tercios de los casos, alguna asimetría. No hay diferencias entre el EEG de vigilia y sueño. Las descargas paroxísticas no se corresponden habitualmente con las crisis clínicas (4,10). Estas características, para distinguirlas de otros procesos con paroxismos-supresión transitorios, deben permanecer invariables al menos durante dos semanas (17).

EEG crítico

Los espasmos tónicos se traducen en el EEG por una desincronización con o sin actividad rápida de muy bajo voltaje; a veces el espasmo coincide con el paroxismo, aunque el patrón característico desaparece durante una salva de espasmos. Las crisis parciales se traducen por descargas repetitivas o rítmicas.

Neuroimagen y otros exámenes complementarios

La TAC y la RMN muestran las anomalías estructurales propias del agente causal. La SPECT y la PET muestran también anomalías en relación con las lesiones. En los casos criptogénicos, no se observan anomalías, o éstas son poco significativas, tanto en NI estructural como funcional.

Los potenciales evocados de tronco, visuales y auditivos, muestran latencias prolongadas en el componente central (11).

En los casos que se sospeche un origen metabólico se recomendarán los estudios analíticos pertinentes.

Tratamiento

El tratamiento no suele ser efectivo. El VPA, las benzodiacepinas y la primidona son ineficaces. Cierta eficacia han mostrado la vigabatrina y la zonisamida (18,19); la VGB se aconseja en los casos debidos a displasias corticales. Con ACTH y corticosteroides se obtienen mejorías parciales y transitorias. También con dieta cetógena y g-globulinas se han comunicado resultados parciales. Algunos casos con displasia focal cortical o hemimegalencefalia se han beneficiado del tratamiento quirúrgico.

Evolución y pronóstico

La evolución habitualmente es catastrófica. Un alto porcentaje, el 25-30% aproximadamente, mueren tempranamente; la mortalidad es mayor en aquellos casos que cursan con hipsarritmia con evolución posterior a complejo punta-onda lento (10) que en los que evolucionan hacia una epilepsia con múltiples focos independientes (epilepsia multifocal).

Los paroxismos-supresión evolucionan hacia hipsarritmia a los 3-6 meses de edad; algunos de estos casos evolucionan hacia complejos punta-onda lento a partir del año; otros casos evolucionan hacia focos múltiples independientes.

El pronóstico es desalentador. Desde el punto de vista crítico, la refractariedad persiste en la mitad de los casos, y en el 50% restante las crisis se controlan hacia la edad escolar. El deterioro cognitivo es una constante, con debilidad mental severa o profunda en los que sobreviven. El 25% de los SO mueren antes de los 2 años.

ENCEFALOPATÍA MIOCLÓNICA PRECOZ

En 1978, Aicardi y Goutieres (2), describen un síndrome epiléptico caracterizado por mioclonias fragmentarias, erráticas, incesantes, sin o con otras crisis -mioclonías masivas, parciales motoras, espasmos- alteración de la conciencia, y un EEG de paroxismos-supresión, al que denominan inicialmente como Encefalopatía Mioclónica Neonatal, posteriormente Encefalopatía Infantil Precoz y por último Encefalopatía Mioclónica Precoz, denominación que ha sido admitida por la ILAE (5,6).

Epidemiología

La prevalencia es del 0,168% de los niños epilépticos por debajo de los 10 años de edad (8) y del 2,7% de los niños con crisis epilépticas de comienzo neonatal (9). Estos datos son relativos; es un síndrome raro, con escasa representación en las casuísticas más importantes de epilepsia.

Edad de comienzo y sexo

Las crisis se presentan generalmente a lo largo del primer mes de vida, aunque se pueden observar, muy raramente, con posterioridad, pero nunca mas allá del tercer mes. De los datos recogidos de varias casuísticas, el 88,8% se inician en el primer mes, con un 62,5% de ellos (el 55,5% del total) en la primera semana, con una edad media de 13 días (4).

Agentes causales

Es relativamente frecuente encontrar casos familiares (12,20), lo que sugiere que los factores genéticos o los errores innatos del metabolismo son agentes causales importantes (10). De hecho, cursan como EMP la hiperglicinemia no cetósica o encefalopatía por glicina, acidemia propionica, acidemia metilmalonica, acidemia D-glicérica, déficit de sultato-oxidasa, enfermedad de Menkes y Síndrome de Zellweger (20). Un porcentaje importante son casos criptogénicos.

Semiología crítica

Las crisis mas características y las primeras en aparecer son las mioclonias (20) habitualmente fragmentarias, parcelares, difusas, erráticas que se expresan

como mioclonias localizadas en un segmento corporal, con frecuencia segmentos terminales de miembros, párpados, comisura bucal. Espontáneas, se exacerban con frecuencia, o se desencadenan por estímulos diversos, generalmente cutáneos, y desaparecen habitualmente durante el sueño, aunque no siempre. Asociados a las mioclonias fragmentarias y erráticas se observan mioclonias masivas, no repetitivas, de tronco y miembros en flexión o extensión. Las crisis parciales clónicas multifocales o sutiles, como automatismos orales o crisis de apnea o cianosis, son de muy breve duración. Crisis parciales asociadas a mioclonias erráticas son muy sugestivas de una EMP (21).

Semiología electroencefalográfica

EEG intercrítico

El patrón de paroxismos-supresión caracteriza este síndrome. Los paroxismos duran de 1 a 5 segundos alternando con periodos casi isoeléctricos que duran de 3 a 10 segundos (10). El patrón se hace más característico durante el sueño profundo y las fases de depresión tienden a hacerse más largas (21). Al adormecimiento, el EEG muestra puntas multifocales frecuentes o una ralentización de la actividad de base con o sin tendencia periódica (10).

EEG crítico

Las mioclonias fragmentarias, habitualmente, no modifican el registro, aunque algunas, a veces, coinciden con los paroxismos pero sin relación concreta con sus componentes. Las crisis parciales se expresan gráficamente por descargas repetitivas, rápida, o actividad theta, o actividad subalfa, o punta-onda irregular, localizadas con o sin generalización. Los espasmos tónicos se expresan por una desincronización.

Neuroimagen y otros exámenes complementarios

En la TAC craneal y la RM no se detectan habitualmente anomalías localizadas o generalizadas en los primeros compases del síndrome, aunque con el paso de los años se desarrolla, en muchos casos, una atrofia cortical y subcortical progresiva. Los potenciales evocados, visuales y auditivos, pueden mostrar latencias, alargadas o amplitud disminuida.

Cuando se sospecha una metabolopatía, se recomendará el estudio analítico pertinente.

Tratamiento

Ningún tratamiento con FAEs, ACTH, corticosteroides o piridoxina ha sido eficaz. Las crisis parciales disminuyen gradualmente con la edad.

Evolución y pronóstico

La evolución es catastrófica, hacia la muerte, o la persistencia de crisis y deterioro psiconeurológico importante. Hacia los 3-4 meses se observan espasmos tónicos, aislados o en series, presentes en vigilia y en sueño como una forma de Síndrome de West atípico, que evoluciona posteriormente hacia una epilepsia multifocal.

El patrón PS se transforma en hipsarritmia atípica hacia los 3-5 meses, aunque el patrón periódico persista durante el sueño. Posteriormente el patrón hipsarrítmico evoluciona hacia un patrón con foco múltiples independientes.

La mortalidad es alta, falleciendo el 50% aproximadamente de los pacientes antes de los 2 años. La mayoría de los supervivientes muestran un severo deterioro psico-neurológico y algunos de ellos se encuentran en estado vegetativo persistente.

SÍNDROME DE DRAVET

En 1978, Dravet (22) señala la existencia de algunos casos de epilepsia muy severa, refractaria a la medicación que se inician, de forma estereotipada, tempranamente, y presentan algunas similitudes con el Síndrome de Lennox-Gastaut del que se diferencian por su forma de comienzo y la ausencia de crisis tónico-axiales. En 1981, Dravet y cols. (23) presentan 42 casos de este tipo de epilepsia a la que designan "epilepsia mioclónica severa del lactante (EMSI)". Casi simultáneamente, dos nuevos trabajos (24,25) contribuyen a su identificación.

Cavazzuti y cols. 1984 (26) sugieren la denominación de "epilepsia polimorfa de la infancia" al tener en cuenta la diversidad de crisis epilépticas que aparecen en el curso evolutivo. Esta denominación es apoyada y adoptada por

Aicardi (27), al considerar que las crisis mioclónicas no son, con frecuencia, las crisis mas relevantes, e incluso pueden estar ausentes, en casos que presentan la misma forma de comienzo y un curso similar, pero con otros tipos de crisis breves tras las convulsiones febriles tempranas. Esta nueva terminología no está libre de críticas, ya que si por polimorfa se entiende presentar varios tipos de crisis, la EMS no es el único síndrome polimorfo en el niño. Dada la escasa precisión semántica de ambas denominaciones, se ha propuesto la de Síndrome de Dravet (SD) como reconocimiento a la autora que hizo la primera descripción (6,28).

A pesar de que su identidad ha sido discutida (3), la EMSI ha sido aceptada por la comisión de clasificación y terminología de la ILAE en 1985 (29), mantenida en 1989 (5), en el grupo 3 de epilepsias y síndromes epilépticos sin determinación focal o generalizada, al estimar que por la edad de comienzo, circunstancias de aparición, características clínicas y evolutivas constituye un síndrome bien definido, y se incluye en la lista de síndromes epilépticos en la reciente propuesta de clasificación y terminología de la ILAE (6), con el epónimo de Síndrome de Dravet (SD).

Fisiopatogenia

En la fisiopatogenia de la EMS participan factores genéticos y ambientales. Hay, sin embargo, una serie de hechos que son relevantes en todas las casuísticas. El más constante es la edad de inicio, limitada siempre al primer año de vida y más concretamente a los 3 últimos trimestres (preferentemente 2º y 3º), en relación con una época concreta de la maduración caracterizada por una gran excitabilidad por desarrollo importante de las sinapsis excitadoras (receptores NMDA), e ineficacia de los mecanismos inhibidores (GABAA). Otro hecho frecuente es el alto porcentaje de antecedentes familiares tanto de epilepsia, entre el 19% (23) y el 50% (30), como de convulsiones febriles entre el 12% (23) y el 18% (30), que en los datos recogidos en nuestra serie, y no notificados en otras, son más frecuentes los primeros en la familia paterna y los segundos en la materna; se han descrito también pares de gemelos monocigotos afectos (31); sea como fuere, ello indica la existencia indudable de un factor genético o predisposición a convulsionar. Se ha sugerido como el fenotipo más severo del espectro de convulsiones febriles + epilepsia generalizada idiopática (32,33), habiéndose identificado diferentes mutaciones *de novo* en el gen que codifica

la subunidad alfa del canal de sodio voltaje-dependiente (SCNIA) (34,35). También se han observado mutaciones en el gen de la subunidad gamma 2 del receptor GABA-A (36) en un paciente de una familia con EGCF+. Es probable que los estudios moleculares nos faciliten un mejor conocimiento y delimitación del síndrome y una mejor aproximación terapéutica.

Contrasta, no obstante, que tanto las convulsiones febriles como las epilepsias observadas en los familiares de afectos de SD tienen una evolución favorable no concordante con la evolución seguida por los niños afectos de EMS. Es probable que en éstos haya un factor añadido que justifique la severidad del síndrome, al sensibilizar el "terreno" que va a convulsionar. El bajo umbral convulsivo facilita la aparición de crisis reflejas a estímulos diversos; es constante la fotosensibilidad, pero algunos pacientes muestran también crisis desencadenadas por la inmersión en el agua, un tirón brusco o una caída, y en contadas ocasiones por la toma de determinados alimentos (carne en un caso) que obliga a descartar patología metabólica. En el análisis detenido de nuestra casuística dos hallazgos llaman la atención. Un alto porcentaje de pacientes, 57%, en los que la primera crisis se relaciona con la vacuna DTP (30,37), hallazgo observado también en la casuística de Yacoub y Dulac (38) en un 35% de casos y reseñado como factor desencadenante por Renier y Renkaweck en su caso (39). Destaca también, en nuestra serie, el encontrar un alto porcentaje de niños con un peso al nacimiento ligeramente superior al peso promedio habitual. Dravet encuentra un alto porcentaje de retraso de crecimiento intrauterino, embarazo anormal, anoxia (31). Esto nos induce a sugerir la posible existencia de discretos factores tóxico-metabólicos intrauterinos no detectables clínicamente. Se ha aportado un caso de EMS al que se realizó estudio necrópsico que mostró una microdisgenesia cortical multifocal. En resumen, se puede sugerir que en la fisiopatogenia interviene un factor genético, en una etapa madurativa concreta, y probables factores innatos o adquiridos que inducen una respuesta cerebral excesiva a procesos febriles diversos con frecuencia hiperérgicos.

Incidencia y prevalencia

Es un síndrome epiléptico raro, estimándose su incidencia en 1 por 40.000 niños menores de 7 años (40), y su prevalencia del 29.5% de las epilepsias

mioclónicas (41), del 7% de las epilepsias que se inician en los tres primeros años (24), del 1.55% de las epilepsias contraídas hasta los 15 años (42) y del 3% de las convulsiones provocadas por fiebre en el primer año (43).

Sexo

Se presenta en ambos sexos con ligero predominio en las series iniciales de varones (24, 26) y en las series españolas de mujeres (30, 44).

Edad de comienzo

Las primeras crisis tienen lugar en el primer año, habitualmente entre los 4 y 8 meses con edad media de 5 meses y medio (24, 26, 30).

SEMIOLOGÍA CLÍNICA

Lambarri y cols. 1997 (45), señalan la evolución de la EMS en tres fases: fase febril, que abarca de los 18-30 meses; fase catastrófica, que va desde los 2 años hasta los 10-12 años; y fase residual, que preferimos llamar de deterioro neurológico lento.

Fase febril

La primera crisis es habitualmente una crisis clónica generalizada o una crisis unilateral, de duración superior a los 15 minutos (41). Con bastante menos frecuencia la crisis inicial es breve. Esta primera crisis, generalizada o unilateral, está desencadenada casi siempre por fiebre. Las crisis recurren con intervalos variables, entre 6 y 8 semanas, habitualmente dos o tres por trimestre, siempre asociada a procesos febriles y siendo generalmente etiquetadas de convulsiones febriles. Las crisis unilaterales son alternantes, aunque tenga preferencia por un hemicuerpo, y excepcionalmente, a pesar de su larga duración, dejan un déficit motor permanente. A medida que aumentan las recurrencias, la fiebre es cada vez más discreta, y a partir del segundo año, a veces antes, las crisis febriles alternan con crisis afebriles y muestran cada vez una mayor tendencia a crisis de larga duración o a estados de mal (41). En esta fase, el desarrollo psicomotor se realiza con normalidad en la esfera motora durante los 2 años y con retraso en la adquisición del lenguaje, en algunos casos.

Fase catastrófica

En la segunda mitad del segundo año, por término medio, con variaciones de varios meses, aparecen crisis mioclónicas multifocales, erráticas y crisis mioclónicas generalizadas que pueden resultar de la difusión de las mioclonías multifocales (46), pluricotidianas, aisladas, muy frecuentes, que cuando preceden a una crisis clónica se presentan de forma incesante. La intensidad de las mioclonías es muy variable, desde simples sacudidas que interfieren los movimientos hasta caídas bruscas. Durante las sacudidas mioclónicas no hay aparentemente afectación del nivel de conciencia. Las crisis mioclónicas se desencadenan con frecuencia por los cambios de luminosidad.

En el segundo o tercer año pueden aparecer crisis parciales complejas con semiología motora o autonómica (palidez, cianosis labial) o automatismos o pérdida de tono. Las crisis parciales pueden, en algunos casos, generalizarse secundariamente como crisis clónicas o hemigeneralizarse como crisis hemiclónicas.

Poco después, el cuadro clínico se enriquece con la aparición de estados de mal no convulsivos o estados crepusculares con mioclonías palpebrales parcelares intercaladas.

A partir de los 4-5 años, en algunos pacientes más tarde, las crisis convulsivas generalizadas, o hemigeneralizadas, se presentan preferentemente en el sueño nocturno, con menos frecuencia diurno, y las mioclonías disminuyen y tienden a desaparecer, mientras se incrementa en algunos las crisis parciales. La frecuencia de las crisis es variable, desde crisis diarias a semanales y a 2-3 mensuales; en ocasiones se presentan en series de 5 a 10 o más durante 24 ó 48 horas con intervalos libres entre ellas de varios días; otras veces guardan una cierta relación estacional, no la misma para todos los casos, siendo habitualmente menos frecuentes en verano que en las otras estaciones del año. Las crisis tónico-clónicas generalizadas y/o unilaterales son las más constantes a lo largo de toda la enfermedad (79%), mientras que las crisis mioclónicas, crisis parciales y ausencias aparecen y desaparecen repetidamente en el curso de la EMS (47). Recientemente se ha descrito la existencia de "crisis falsamente generalizadas", caracterizadas por una contracción tónica, bilateral, asimétrica, que da lugar a posturas variables durante la crisis, y de "crisis inestables", similares a las "falsamente generalizadas" pero cambiando los hallazgos de un lado a otro (31). En algunos casos,

a las crisis espontáneas se les asocian crisis desencadenadas por estímulos diversos, tales como una caída, tirón brusco de un brazo, introducción en el agua, etc. Los niños con fotosensibilidad pueden provocarse las crisis en ambiente luminoso guiñando repetidamente los ojos o desplazando la mano delante de ellos (48,49). En la fase catastrófica se inicia el declive en el desarrollo psicomotor del niño, con aparición de retraso que se va haciendo cada vez más evidente en la edad preescolar y escolar, requiriendo profesor de apoyo al inicio de la escolaridad. Casi por la misma época, aparece gran inquietud psicomotora o retraimiento que dificulta la interacción del niño. Poco a poco se observan también signos mínimos neurológicos como ataxia, hipo o hiperreflexia, en relación en parte con el tratamiento y en parte con el deterioro.

Fase de deterioro psiconeurológico lento

A partir de los 12 años se espacian las crisis diurnas, persistiendo las crisis nocturnas clónicas o tónico-clónicas con punto de partida focal. Las crisis mioclónicas prácticamente han desaparecido y se observan ausencias atípicas, con clonías o mioclonías anteropulsivas o ausencias hipertónicas que, en ocasiones, evolucionan en forma de estados de mal no convulsivo o estados crepusculares. El deterioro cognitivo del niño es cada vez mayor y llega hasta la debilidad mental media o severa, necesitando algunos asistir a aulas de educación especial. Al mismo tiempo, la inestabilidad y lentitud se pueden incrementar. Conductualmente, la mayoría de los pacientes son retraídos, pero hay algunos especialmente parlanchines, como fenotipo de disfasia tipo déficit semántico-pragmático. Con frecuencia se observan discretos signos neurológicos, tales como ataxia o hiperreflexia, en relación en parte con la medicación y en parte con el deterioro progresivo.

Formas atípicas del SD

En algunos casos, pocos, no se cumplen todos los criterios señalados, sobre todo los concernientes a la fotosensibilidad y hoy, afortunadamente, al tratamiento, aunque estos datos dependen del momento evolutivo en el que el niño es estudiado y, por consiguiente, no se puede considerar definitivamente que en algún momento no hayan estado presentes. Dravet (48) ha establecido recientemente varias formas atípicas: 1. SD, con raras o sin convulsiones

febriles; 2. SD, sin que se observen mioclonías; 3. SD, sin ausencias atípicas; 4. SD, sin crisis parciales; 5. SD, con desarrollo psicomotor aparentemente normal con posterioridad al primer año. Si solo falta un síntoma, se puede asegurar el diagnóstico.

SEMIOLOGÍA ELECTROENCEFALOGRÁFICA

EEG intercrítico

El EEG intercrítico es normal en vigilia y sueño durante el primer año. Dalla Bernardina y cols. 1982 (21), señalan una actividad theta a 4-5 c/seg. de proyección fronto-central. A partir del segundo año, el ritmo de fondo se ralentiza discretamente en relación con la frecuencia de crisis, y aparecen anomalías paroxísticas del tipo de punta-onda y polipunta-onda, rápidas, aisladas o en salvas breves, generalizadas, con predominio a veces en uno u otro hemisferio, con o sin traducción clínica. Precediendo o coincidiendo con la aparición de estas anomalías se observa en el 70% de los casos (18) una respuesta fotoparoxística. Con frecuencia, se observan también en vigilia anomalías focales o multifocales. Durante el adormecimiento y sueño lento, se incrementan las anomalías paroxísticas, al mismo tiempo que se modifican los porcentajes de sueño lento y REM, sugiriendo un deterioro progresivo de la función del tronco cerebral.

Con los años se atenúa la sensibilidad a la estimulación luminosa intermitente. Las anomalías tipo polipuntas-onda, punta y punta-onda se proyectan sobre regiones centrales y vertex, a veces con neto predominio hemisférico.

EEG crítico

Se recogen los patrones gráficos característicos de las crisis clónicas generalizadas, crisis hemigeneralizadas y crisis mioclónicas. Las sacudidas mioclónicas se desencadenan por la estimulación luminosa intermitente, y en algunos casos se autoinducen con movimientos de aleteo de las manos delante de los ojos o cerrando fuertemente los ojos (49). Los registros poligráficos ponen de manifiesto las mioclonías.

Neuroimagen

Los exámenes de neuroimagen son generalmente normales. En ocasiones, en la TC se ha encontrado dilatación de la cisterna magna (21), hallazgo también observado en la RMN. En algunos casos se ha encontrado retraso en la mielinización en la fase febril y, en la fase de deterioro lento signos de atrofia cerebral.

SPECT

La SPECT cerebral, realizada tras la administración intravenosa de Tc 99mm-HM.PAO, en periodo intercrítico, muestra anomalías en la captación del trazador coincidiendo o no con las anomalías EEG, en niños con edad superior a los 2 años (50). En la actualidad, hemos realizado SPECT en 22 niños, ratificando los hallazgos ya comunicados; 6 SPECT han sido normales en niños con edad media de 19 meses y medio (rango 10-26 meses) y con anomalías en 16 casos, todos excepto uno por encima de los 2 años; 10 mostraban zona o zonas de hipoperfusión unilateral, preferentemente frontal o fronto-temporal y 6 zonas de hipoperfusión bihemisférica. La observación de anomalías del FSCr, a partir de los 2 años de edad, cuando ha terminado la maduración regional, traduce, bien la existencia de lesiones originadas por la recurrencia frecuente de crisis durante largo tiempo, o bien la expresión de una hiperactividad sináptica, en zonas lábiles en un cerebro relativamente inmaduro.

ESTUDIO INMUNOLÓGICO

A doce pacientes con EMS se les ha realizado una evaluación inmunológica consistente en la determinación de la actividad fagocítica de los granulocitos, subpoblaciones linfocitarias, inmunoglobulinas séricas y subclases de IgG, capacidad hemolítica del complemento, y test de transformación linfocitaria. En cinco casos, el estudio inmunológico ha sido normal; en cinco pacientes hay disminución de la IgA asociada, en dos a incremento de IgG1 y en dos a incremento de IgG1 y disminución de IgG2; un caso muestra incremento de IgM asociado a ausencia de capacidad hemolítica del complemento (CH50); cuatro casos con respuesta disminuida a diferentes mitógenos, asociada en tres a anomalías en las inmunoglobulinas. Cinco de los siete casos con alteraciones inmunológicas tuvieron la primera crisis tras una vacunación DTP y los dos restantes tras un catarro de vías altas. Es probable que las alteraciones inmunológicas faciliten reacciones de tipo hiperérgico (51).

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Renier y Renkawet (39) realizan la autopsia de un niño de 19 meses, afecto de EMS y fallecido de muerte súbita, encontrando anomalías cerebrales severas del tipo de microdisginesias del cerebelo y corteza cerebral, y tres canales medulares con tejido ectópico a su alrededor. El hipocampo y tronco cerebral eran normales. Es difícil discernir si esta microdisginesia multifocal es, en parte, causa o consecuencia de los estados de mal sufridos por el niño.

DIAGNÓSTICO

Al no existir un marcador específico electroencefalográfico, ni de neuroimagen, ni analítico, y existir heterogeneidad genética (46), el diagnóstico se basa en los datos clínicos, habiéndose sugerido factores de riesgo, en los primeros compases del síndrome, y descritos los criterios de definición cuando el síndrome está establecido. Se consideran factores de riesgo (30,38): 1) inicio entre los 3 y 10 meses de edad de crisis aparentemente febriles clónicas, generalizadas o unilaterales de larga duración; 2) temperaturas desencadenantes discretas o moderadas; 3) recurrencias frecuentes, dos o tres en un trimestre, a pesar del tratamiento profiláctico; 4) frecuentes antecedentes familiares de epilepsia en 1º, 2º o 3º grado. Estos factores de riesgo permiten establecer con una alta probabilidad el diagnóstico precoz del SD.

Los criterios de definición del SD son (41): 1) no antecedentes personales patológicos; 2) historia familiar de epilepsia frecuente; 3) comienzo en el primer año con habitualmente convulsiones febriles clónicas generalizadas y/o unilaterales prolongadas; 4) aparición entre los 2 y 4 años de edad de crisis mioclónicas y otras; 5) EEG normal al inicio, con anomalías PO y PPO, a partir de los 2 años y fotosensibilidad precoz; 6) DPM normal al comienzo, con retraso a partir de los 2 años; 7) en la evolución aparición de crisis parciales y ausencias atípicas; 8) tratamiento antiepiléptico ineficaz.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Se plantea al inicio del síndrome con las convulsiones febriles y más adelante con el Síndrome de Lennox-Gastaut y la epilepsia mioclónica astática. A cualquier edad con los fenotipos SD sintomáticos. Si se tienen en cuenta los factores de riesgo, en los dos primeros años, y los criterios de definición después, se facilita sensiblemente el diagnóstico diferencial.

Convulsiones febriles

El SD suele ser inicialmente considerado como CF, al estar desencadenado por la fiebre. Es importante conocer su historia natural, teniendo presente los factores de riesgo enunciados, para poder facilitar precozmente una presunción diagnóstica que soslaye la decepción de una familia a la que se hizo un diagnóstico de convulsiones febriles y observa cómo, mes tras mes, y año tras año, las crisis persisten.

La frecuente recurrencia, la tendencia a ser crisis prolongadas, la temperatura cada vez menos elevada y la aparición de crisis afebriles de diversa topología en el segundo año va en favor de un SD.

Epilepsia mioclónica benigna

Pocas se inician con convulsiones febriles, el comienzo es más tardío, no suelen presentar el polimorfismo crítico del SD, y evolucionan favorablemente.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Comienzo más tardío, con crisis preferentemente tónicas, ausencias atípicas y crisis atónicas o mioclono-atónicas con frecuencia asociadas. EEG con punta-onda lenta intercrítico.

Epilepsia mioclono-astática

Se inicia más tardíamente y cursa preferentemente con crisis mioclono-astáticas y ausencias asociadas; algunos pacientes muestran dificultades a ser controladas terapéuticamente, pero en general la evolución es mejor que en el SD.

Epilepsia generalizada con crisis febriles "plus"

Es un síndrome genético de reciente descripción (27) que comprende niños que tienen múltiples crisis febriles (edad media de comienzo: un año) que persisten mas allá de los seis años o presentan crisis afebriles, evolucionando habitualmente de forma benigna.

ASPECTOS TERAPÉUTICOS

El Síndrome de Dravet es una de las formas más severas de las denominadas epilepsias catastróficas de la infancia (28, 54, 55) que se caracterizan porque prácticamente todos los niños afectos se deterioran psiconeurológicamente. Es un síndrome epiléptico refractario o de respuesta parcial a todos los fármacos antiepilépticos clásicos, a los nuevos fármacos antiepilépticos, y a las diversas estrategias terapéuticas no habituales ensayadas. En ocasiones, al cambiar un fármaco por otro se obtiene una mejoría transitoria o la supresión de algunas de las crisis.

FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

- No se han obtenido resultados favorables con fenobarbital, primidona y fenitoina.
- La carbamacepina incrementa las crisis mioclónicas y las ausencias atípicas.
- La vigabatrina incrementa las crisis mioclónicas y disminuye las crisis parciales.
- La lamotrigina incrementa las crisis convulsivas y las crisis mioclónicas en un alto porcentaje de pacientes (56).

Los fármacos que han mostrado una mayor eficacia, siempre relativa, han sido:

Valproato sódico

El valproato a dosis "agresivas" (50-100 mg/kg/día) ha conseguido la remisión en cinco de siete casos; en dos con VPA como única medicación y en tres asociado a MSM (57). Desgraciadamente, estos resultados no han sido ratificados.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas mejoran, parcial o transitoriamente, algunos tipos de crisis y son más eficaces asociadas a valproato. Se utilizan clonacepan, a la dosis de 0.1-0.25 mg/kg/día; y clobazán, a la dosis de 0.5-1 mg/kg/día, introduciendo la dosis total progresivamente para evitar los efectos secundarios de somnolencia, hipotonía e hipersalivación.

Topiramato (TPM)

El topiramato ha mostrado ser eficaz en varias series. Burkart y cols. (58) asocian TPM al tratamiento anterior, en diez niños con edad media de ocho años que habían mostrado fármaco-resistencia, a prácticamente todos los FAEs, y obtienen la supresión de crisis en uno y una respuesta superior al 50% en la frecuencia de crisis en cinco. Nosotros (59, 60) hemos obtenido en 18 casos, con edad media de 13 años y 4 meses, con TPM añadido al tratamiento previo, la supresión de crisis en tres (16,6%) y reducción superior al 50% en la frecuencia de crisis en diez (55,6%); las crisis que mejor responden son las crisis parciales y las tónico-clónicas generalizadas; la asociación más efectiva es con VPA.

Coppola y cols. (61) en 18 pacientes, con edad media de nueve años, obtienen con TPM asociado a uno o dos fármacos supresión práctica de las crisis en tres pacientes (16,7%) y reducción superior al 50% de las crisis en diez (55,5%), con mejor respuesta en las crisis tónico-clónicas generalizadas. Villeneuve y cols. (62) en 27 pacientes logran supresión de las crisis tónico-clónicas generalizadas en tres (11%) y respondedores > 50% en el 66,66%, y resultados menos favorables en otros tipos de crisis.

Stiripentol (STP)

El stiripentol es un fármaco que ha mostrado su eficacia en ensayos clínicos. Chiron y cols. 1999 (63), han realizado un estudio doble ciego, stiripentol/placebo, añadido a tratamiento con valproato (20 mg/kg/día) y clobazán (0'5 mg/kg/día) en 41 pacientes con SD, habiendo obtenido una reducción en el 50% o más de la frecuencia de crisis en el 71% de los casos y supresión de crisis en el 42%. En 20 de los 21 casos tratados con STP se observaron efectos adversos, somnolencia y pérdida de peso que desaparecieron al disminuir la dosis de los fármacos acompañantes. Recientemente en otro estudio doble-ciego, multicéntrico, de 22 pacientes con EMSI, con edad de 9.1 ± 4 años, tratados con valproato y clobazán, a once se asociaba STP a 50 mg/kg/día y a once placebo (PL); a los dos meses, siete (63,6%) de los pacientes con STP eran respondedores al ≥ 50% de la frecuencia de crisis, de ellos tres (27,2%) estaban libre de crisis, y solo uno de los pacientes a los que se administró PL, con significación estadística entre los resultados de uno y otro grupo, lo que muestra la eficacia de STP (64).

OTRAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

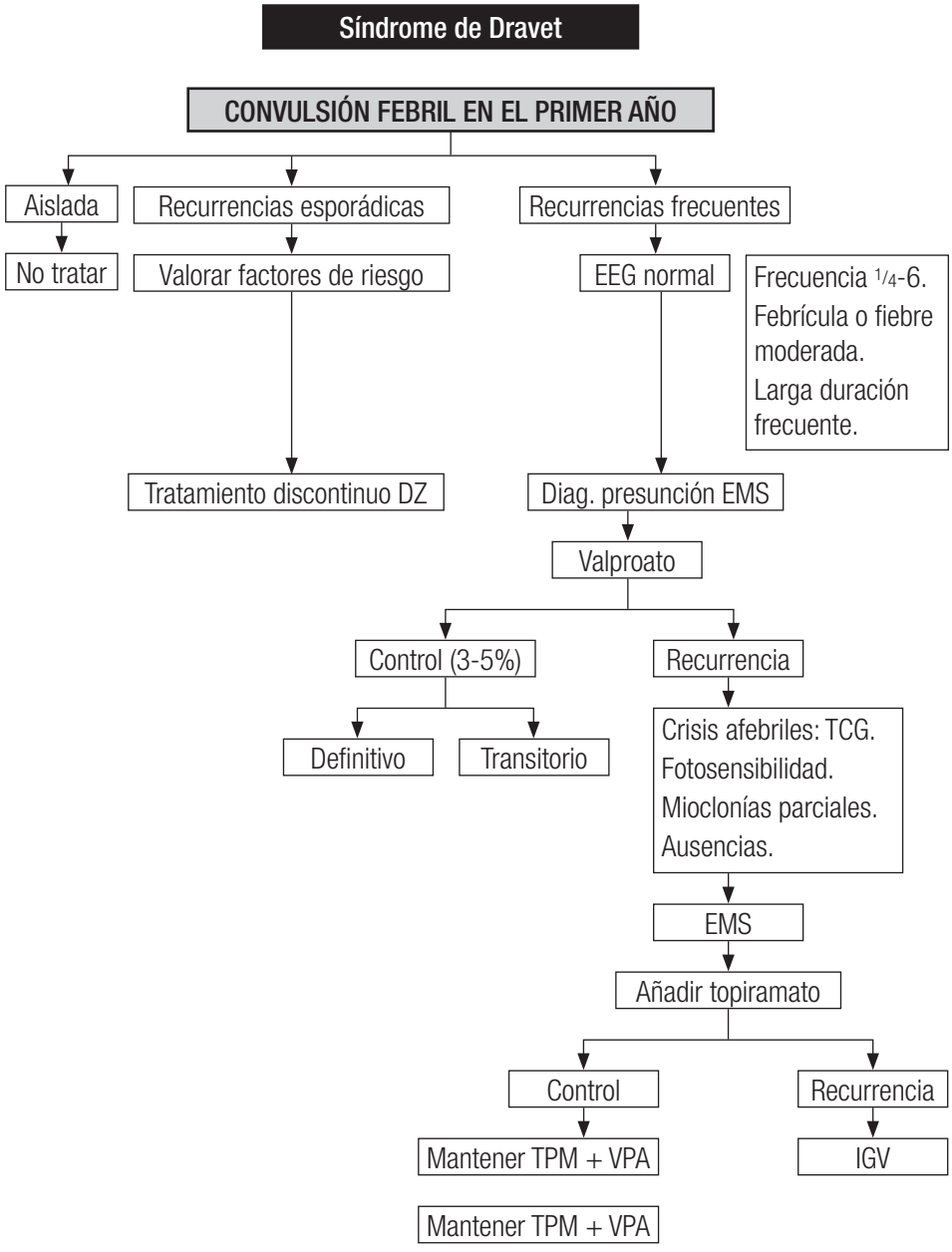
- El tratamiento hormonal con ACTH y corticoides ha resultado inefectivo.
- El tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, 200 mg/kg en perfusión, a pasar en 3-4 horas, que se repite cada 2-3 semanas, en seis ocasiones, ha sido utilizado en nueve casos, habiéndose obtenido la supresión de las crisis en dos casos, disminuido el 50% en la frecuencia de crisis en tres, y no ha sido efectiva en cuatro casos. La respuesta no está en relación con la edad, medicación asociada y alteraciones inmunológicas, aunque aparentemente los dos mejores resultados se obtienen en niños con disminución de IgA e IgG2 (65). Los resultados son transitorios con recurrencia menos severa a los 6-9 meses de la última inyección, lo que obliga a repetir el ciclo, generalmente a petición de los padres, que piensan que los niños han mejorado de las crisis y en el estado general. Es una pauta a aconsejar cuando no se obtiene respuesta con los FAEs y preferentemente con TPM.
- La callosotomía no ha ofrecido resultados brillantes.
- La dieta cetógena ha mostrado resultados prometedores a veces, pero la dificultad de mantenerla hace que las recurrencias sean frecuentes. Si la dieta se mantiene parece ser bastante eficaz.

Recientemente, Oguni y cols. (65) asocian bromuros, a 30-100 mg/kg/día (X:58 mg/kg), al tratamiento antiepiléptico en once casos de EMS y once casos de variante de la EMS (entendiendo como tal las que no presentan crisis mioclónicas ni ausencias), obteniendo una reducción superior al 75% en la frecuencia de las crisis tónico-clónicas generalizadas en el 36% que se mantiene pasado el año en el 27% de los pacientes. El efecto sobre las crisis parciales, ausencias y crisis mioclónicas es prácticamente nulo. No hay diferencias significativas en las respuestas entre las EMS típicas y variantes. En doce de los 22 casos se observan efectos adversos del tipo de adormecimiento, pérdida de apetito y *rash* cutáneo que motiva en uno la reducción de dosis.

ESTRATEGIA A SEGUIR

Se recoge en el algoritmo (Tabla I). Cuando el niño comienza entre los 4 y 8 meses de edad a tener crisis provocadas por fiebre moderada, clónicas generalizadas o unilaterales, alternantes, con frecuencia de larga duración, que

Tabla 1


Síndrome de Dravet
CONVULSIÓN FEBRIL EN EL PRIMER AÑO
Aislada
Recurrencias esporádicas
Recurrencias frecuentes
No tratar
Valorar factores de riesgo
EEG normal
Frecuencia 1/4-6.
Febrícula o fiebre moderada.
Larga duración frecuente.
Tratamiento discontinuo DZ
Diag. presunción EMS
Valproato
Control (3-5%)
Recurrencia
Definitivo
Transitorio
Crisis afebriles: TCG.
Fotosensibilidad.
Mioclonías parciales.
Ausencias.
EMS
Añadir topiramato
Control
Recurrencia
Mantener TPM + VPA
IGV
Mantener TPM + VPA

recurren cada 4-6 semanas durante los dos primeros años, sin antecedentes previos de agresión cerebral, desarrollo psicomotor aceptable, quizás ligero retraso en el lenguaje, y EEG intercrítico normal, se instaura tratamiento con VPA a 100 mg/kg peso/día (habrá que considerar si se introduce TPM ya en esta fase). Habitualmente entre el 3 y 5% de los pacientes remiten las crisis, pero en el resto siguen recurriendo. Si a las 18-26 semanas aparecen nuevos tipos de crisis, inicialmente mioclónicas, poco después tónico-clónicas generalizadas, y se observa una respuesta fotoparoxística o anomalías paroxísticas tipo complejos punta-onda irregulares y lentos, difusos, bilaterales y con una sincronía, irregular, predominando en uno de ambos hemisferios, es probable que estemos ante una Epilepsia Mioclónica Severa.

La asociación a VPA de TPM introducido en escalada lenta puede mejorar sensiblemente el síndrome. Si las crisis se controlan, hay que considerar dejar TPM en monoterapia; si las crisis persisten, hay que considerar el tratamiento con IGIV. Con esta pauta se puede conseguir el control crítico en el 15-20% de los casos, aunque evitar el déficit cognitivo es prácticamente imposible. En todos los casos se aconsejará apoyo psico-pedagógico.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE NOTAS

1. Ohtahara, S., Ishida, T., Oka, E., Yamatogi, Y., Inique, H.: "On specific the age-dependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with suppression- burst". *Brain Dev*. 1976; 8: 270-280.
2. Aicardi, J., Goutieres, F.: "Encephalopathie myoclonique neonatale". *Rev EEG. Neurophysiol*. 1978; 8,1: 99-101.
3. Lombroso, CT.: "Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions". *J. Clin Neurophysiol*. 1990; 7: 380-404.
4. Nieto-Barrera, M.: "Síndromes Epilépticos Neonatales". En Nieto, M., Pita, E. *Epilepsias y síndromes epilépticos en el niño*. Universidad de Granada. 1993; 181-189.
5. 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.

6. Engel, J.: "ILAE commission report, a proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE. task force on classification and terminology." *Epilepsia*. 2001; 42: 796-803.

7. Clarke, M., Gill, J., Noronha, M., McKinlay, I.: "Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome". *Dev Med Child Neurol*. 1987; 29: 520-528.

8. Oka, E., Ishida, S., Ohtsuka, Y., Ohtahara, S.: "Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptid syndromes (ILAE, 1989)". *Epilepsia*. 1995; 36: 658-661.

9. Watanabe, K., Miura, K., Natsume, J., Hayakawa, F., Furune, S., Okumura, A.: "Epilepsies of neonatal onset: seizure type and evolution". *Dev. Med. Child. Neurol*. 1999; 41: 318-322.

10. Ohtahara, S., Yamatogi, Y.: "Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst". *J. Clin Neurphysiol*. 2.003; 20(6): 398-407.

11. Ohtahara, S., Ohtsuka, Y., Yamatogi, Y., Oka, E., Inoue, H.: "Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst". In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE., Perret A., Wolf P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. Londres. John Libbey. 1992; 25-34.

12. Schlumberger, E., Dulac, O., Plouin, P.: "Early infantile epileptic syndrome(s) with suppression-burst: nosological considerations". In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C., Dreifuss, FE., Perret, A., Wolf, P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. Londres. John Libbey. 1992; 35-42.

13. Kurokawa, T., Sasaki, K., Hanai, T., Goya, N., Komaki, S.: "Lenear nevus sebaceus syndrome: report of a case with Lennox-Gastaut syndrome following infantile spams". *Arch. Neurol*. 1981; 38: 375-377.

14. Nieto-Barrera, M., Mudara, A., Candau, R.: *Encefalopatia mioclonica neonatal*. Libro Conmemorativo I Centenario Neurología Española. Barcelona. 1983; pg. 455-464.

15. Williams, AN., Gray, RG., Poulton, K., Ramani, P., Whitehouse, WPA.: "A case of Ohtahara syndrome with cytochrome oxydase deficiency". *Dev. Med. Child. Neurol*. 1998; 40: 568-570.

16. Miller, SP., Dilenge, ME., Meagher-Villenaure, K., O'Gorman, AM., Shevell, MI.: "Infantile epileptic encephalopathy (Ohtahara syndrome) and migrational disorder". *Pediatr. Neurol*. 1998; 19:50-54.

17. Aicardi, J., Ohtahara, S.: "Severe neonatal epilepsies with suppression-burst pattern". In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, CH., Genton, P., Tassinari, CA., Wolf, P. eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. Londres: John Libbey. 2002; 33-44.

18. Dulac, O.: "Epileptic encephalopathy". *Epilepsia*. 2001; 42(3): 23-26.

19. Yamatogi, Y., Ohtahara, S.: "Early-infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst. Ohtahara syndrome: its overview refering to our 16 cases". *Brain Dev*. 2002; 24: 13-23.

20. Aicardi, J.: "Early myoclonic encephalopathy (neonatal myoclonic encephalopathy)". In: Roger, J., Bureau, M., Dravet, C. *et al.* eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. Londres: John Libbey. 1992; 13-23.

21. Dalla Bernardina, B., Dulac, O., Fejerman, N., Dravet, C., Capovilla , G., Bondavilla, S., Colamaria, V., Roger, J.: "Early myoclonic epileptic encephalopathy (EMEF)". *Eur. J. Pediatr*. 1983; 140: 248-252.

22. Dravet, C.: "Les epilepsies graves de l'enfant". *Vie Med*. 1978; 8: 543-548.

23. Dravet, C., Roger, J., Bureau, M., Dalla Bernardina, B.: "Myoclonic epilepsies in childhood". In: *Advances in epileptology: the XIII th Epilepsy International Symposium*. Ed. H. Akimoto, H. Kazamatsuri, M. Seino, A. Ward. Raven Press: New York. 1982; 135-140.

24. Dalla Bernardina, B., Capovilla, G., Gattoni, MB. Colomaria, V., Bondavalli, S., Bureau, M. *et al.*: "Epilepsie myoclonique grave de la première année". *Rev. Electroencephalogr Neurophysiol Clin*. 1982; 12: 21-25.

25. Dulac, O., Arthuis, M.: *L'epilepsie myoclonic severe de l'enfant. Journees Parisiennes de pediatrie*. Flammarion: Paris. 1982; pp. 259-268.

26. Cavazzuti, GB., Ferrari, P., Lalla, M.: "Follow-up 482 cases with convulsive disorders in the first year of life". *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1984; 26: 425-437.

27. Aicardi, J.: "Myoclonic epilepsies in childhood". In: *Pediatr*. 1991; 6:129-134.

28. Nieto, M.: "Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Síndrome de Dravet". En: Nieto, M. (Ed.): *Síndromes epilépticos catastróficos en el niño. Estrategias terapéuticas*. Madrid. Janssen-Cilag. 2001; pgs. 53-56.

29. Commission ILAE: Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1985; 26: 268-278.

30. Nieto, M.: "Epilepsia mioclonica severa de la infancia" *Rev. Neurol*. 1994; 22: 143-146.

31. Dravet, CH.: Bureau, M., Oguni, H., Fukuyama, Y., Cokar, O.: "Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome)". In: J. Roger, M. Bureau, Ch. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, p. Wolf. *Epileptic syndromes in infancy. Childhood and adolescence* (3rd edn) Londres/París: John Libbey. 2002; pgs. 81-103.

32. Singh, R., Andermann, E., Whitehouse, WP., Harvey, AS., Keene, DL., Seni, MH. *et al.*: "Severe myoclonic epilepsy of infancy: extended spectrum of GEFS+?" *Epilepsia*. 2001; 42 (7): 837-844.

33. Benlounis, A., Nabbout, R., Feingold, J PA., Guerrini, R., Kaminska, A. *et al.*: "Genetic predisposition to severe myoclonic epilepsy in infancy". *Epilepsia*. 2001; 42 (2): 204-209.

34. Claes, L., Del Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven ,C., De Jonghe, P.: "De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy". *Am. J. Hum. Genet*. 2001; 68 (6): 1327-1332.

35. Sugawara, T., Mazaki-Miyazaki, E., Fukushima, K., Shimomura, J., Fujiwara, T., Hamano, S. *et al.*: "Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancxy". *Neurology*. 2002; 58 (7) 1122-1124.

36. Harkin, LA., Bowser, DN., Dibbens, LM., Singh, R., Phillips, F., *et al.*: "Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizure plus". *Am. J. Human Genet*. 2002; 70: 530.536.

37. Nieto, M., Lillo, MM., Rodriguez Collado, C., Candau, R., Correa, A.: "Epilepsia Mioclonica Severa de la Infancia. Estudio epidemiologico analitico". *Rev. Neurol*. 2000; 30: 620-624.

38. Yacoub, M., Dulac, O., Jambaque, I. *et al.*: "Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy". *Brain Development*. 1992; 14: 299-303.

39. Renier, WO., Renkawek, K.: "Clinical and neuropathologic findings in a case of severe myoclonic epilepsy of infancy". *Epilepsia*. 1990; 31: 287-291.

40. Hurst, DL.: "Epidemiology of Severe Myoclonic Epilepsy of infancy". *Epilepsia*. 1990; 31: 397-400.

41. Dravet, CH., Bureau, M., Roger, J.: "L'epilepsie myoclonique severe du Nourrison". In: Roger J., Dravet C., Bureau M., Dreifuss FE., Wolf P. eds. *Les syndromes epileptique de l'enfant et de l'adolescent*. Londres-París: John Libbey Eurotext. 1984; 58-66.

42. Viani, F., Beghi, E., Atza, MG., Gulotta, MP.: "Classifications of epileptic syndromes: advantages and limitations for evaluation of childhoos epileptic syndromes in clinical practice". *Epilepsia*. 1988; 29: 440-445.

43. Fornell, J.: "Historia natural de las convulsiones febriles de inicio en el primer año de la vida". Tesis doctoral. Facultad Medicina. Cádiz. 1.995.

44. Campos Castello, J., Ferrando, MT., Sacristan, JM., Careaga, J.: "Epilepsia Mioclónica Severa del primer año: estudio de 5 casos". *1º Congreso Iberoamericano de Neurología Pediátrica. Abstracts*. 1992; 509.

45. Lambarri, I., Garaizar. C., Zuazo, E., Prats, JM.: "Epilepsia polimorfa de la infancia: Revisión de 12 casos". *An Esp Pediatr*. 1997; 46: 571-575.

46. Guerrini, R., Aicardi, J.: "Epileptic encephalopathies with myoclonic seizures in infants and children (Severe myoclonic epilepsy and myoclonic-astatic epilepsy)". *J. Clin. Neuroophysiol*. 2003 (20(6): 449-461.

47. Ohki, T., Watanabe, K., Negoro, T., Aso, K., Haga, Y., Kasai, K., Kito, M., Maeda, N.: "Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures". *Seizure*. 1997; 6: 219-224.

48. Dravet, C.: "L'epilepsie myoclonique severe du nourrisson (EMS ou syndrome de Dravet): syndrome ou maladie? Eponymes en neuropediatrie". VII Congrés de la Societe Européenne de Neurologie Pédiatrique. 1-4 diciembre 2002. París. Rev. Neurol. 2003; 36: 479-480.

49. Takahashi, Y., Shigematsu, H., Fukiwara, T., Yagi, K., Seino, M.: "Self-induced photogenic seizures in a child with severe myoclonic epilepsy in infancy: optical investigations and treatments". *Epilepsia*. 1995; 36: 728-732.

50. Nieto, M., Márquez, E., Candau, R., Rufo, M., Ruíz, Del Portal, L.: "Tomografia por emisión de fotón único (SPECT) en la epilepsia mioclónica severa de la infancia (EMS)". *Rev. Neurol*. 1995; 23: 1193-1198.

51. Nieto, M., Roldan, S., Sánchez, B., Candau, R., Rodríguez, R.: "Estudio inmunológico en pacientes con epilepsia mioclónica severa en la infancia". *Rev. Neurol*. 2000; 30: 412-414.

52. Castro Gago, M., Eiris, J., Fernández Bustillo, J. *et al.*: "Severe myoclonic epilepsy associated with mitochondrial cytopathy". *Childs Nerv. Syst*. 1995; 11: 630-633.

53. Fernández, Jaén A., León, M.C., Martínez Granero, MC.: "Diagnóstico en la epilepsia mioclónica severa de la infancia: estudio de 13 casos". *Rev. Neurol*. 1998; 26:759-762.

54. Oguni, H., Hayashi, K., Awaya, Y., Fukuyama, Y., Osawa, M.: "Severe myoclonic epilepsy in infants. A review based on the Tokyio Women's Medical University series of 84 cases". *Brain Dev*. 2001; 23 (7): 736-748.

55. Shields, WD.: "Catastrophic epilepsy in childhood". *Epilepsia*. 2000; 41 (Suppl. 2): S2-S6.

56. Guerrini, R., Dravet, C., Genton, P., Belmonte, A., Kaminska, A., Dulac, O.: "Lamotrigine in severe myoclonic epilepsy". *Epilepsia*. 1998; 39: 508-512.

57. Hurst, D.L.: "Severe myoclonic epilepsy of infancy". *Pediatr. Neurol*. 1987; 3: 269-272.

58. Burkart, P., Schneble, H., Ziegler, G.: "Topiramate in severe myoclonic/convulsive epilepsy of infancy. Abstract". *Epilepsia*. 1999; 40 (Suppl. 2): 179.

59. Nieto-Barrera, M., Candau, R., Nieto Jiménez, M.: "Topiramato en el tratamiento de la Epilepsia mioclónica severa de la infancia". Abstract. *Rev. Neurol*. 2000; 30: 382.

60. Nieto-Barrera, M., Candau, R., Nieto Jiménez, M., Correa, A., Ruíz del Portal, L.: "Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy". *Seizure*. 2000; 9: 590-594.

61. Coppola, G., Capovilla, G., Montagnini, A., Romeo, A., Spano, M., Tortorella, G. *et al.*: "Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial". *Epilepsy Research*. 2002; 49: 45-48.

62. Villeneuve, N., Portilla, P., Ferrari, A.R., Dulac, O., Chauvel, P., Dravet, C.: "Topiramate (TPM) in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI)¨Study of 27 patients". Abstract 5th European Congress on Epileptology, 6-10 October 2002. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl. 9): 155.

63. Chiron, C., Marchand, MC., Athis, P'd, Rey, E., Vincent, J., Dulac, O. *et al.*: "Stiripentol in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy (SMEI): A placebo-controled trial". *Epilepsia*. 1999: 40 (Suppl. 2): 180.

64. Guerrini, R., Tonnelier, P., d'Athis, Rey, E., Vincent, J., Pons, G. *et al.*: "Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI): a placebo-controlled trial". Abstract 5th European Congress on Epileptology, 6-10 October 2002. *Epilepsia*. 2002; 43 (Suppl. 9): 155.

65. Nieto, M., Candau, R., Rufo, M., Ruíz del Portal L.: "Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Tratamiento con gammaglobulina humana". *Rev. Neurol*. 1995; 124: 1250-1270.

66. Oguni, H., Hayaski, K., Oguni, M., Mukahira, A., Uehara, T., Fukuyama, Y., Umezu, R., Izumi, T., Hara, M.: "Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant". *Epilepsia*. 1994; 35: 1140- 1145.

EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LAS DISPLASIAS CORTICALES. PERSPECTIVAS CON EL DESARROLLO DE NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS Y DE NUEVOS FÁRMACOS

Dr. José Luis Herranz Fernández
Profesor Titular de Pediatría de la Universidad de Cantabria
Especialista en Neurología y en Neurofisiología Clínica

INTRODUCCIÓN

Las displasias corticales constituyen la causa más frecuente de crisis refractarias a los fármacos antiepilépticos y de indicación de tratamiento quirúrgico. Los datos de la literatura relacionados con el tratamiento farmacológico de las displasias corticales son muy escasos, y en ellos destaca siempre la ineficacia terapéutica. En un estudio multicéntrico (1) es evidente el escaso número de pacientes, entre 79, en los que se consigue la reducción de más del 50% de crisis, y la heterogeneidad de antiepilépticos de primera y de segunda generación con los que se logra esa evolución favorable, que relacionan principalmente con algunos tipos de crisis y con el tipo de malformación subyacente.

En modelos animales de heterotopías (2) se valoraron los efectos de fenobarbital, carbamacepina, valproato, etosuximida y lamotrigina, y, a pesar de la administración de dosis elevadas, la influencia de dichos fármacos sobre las crisis fue prácticamente nula.

Por último, en un estudio prospectivo de 147 niños de 0,5 a 16 años con displasias corticales y epilepsia (3), sólo se consiguió el control prolongado de las crisis en el 18,4% de los casos y la reducción de más del 75% de crisis en el 38,1% de casos, identificando el inicio tardío de las crisis parciales, la respuesta favorable al primer fármaco y algunos tipos concretos de displasia cortical como factores que modulan la respuesta favorable a los antiepilépticos.

Con antiepilépticos de primera y de segunda generación no hay, en realidad, estudios de carácter aleatorio que valoren su eficacia en pacientes con displasias corticales, a excepción de vigabatrina en niños con espasmos por esclerosis tuberosa y de un estudio experimental muy reciente, en el que el

levetiracetam disminuye la actividad picnocitótica en el endotelio cerebral de ratas con displasia cortical tratadas con dosis convulsivantes de pentilenetetrazol y reduce la permeabilidad aumentada de la barrera hematoencefálica mediante la inhibición del transporte vesicular (4). Habida cuenta de la escasa eficacia de los fármacos antiepilépticos de primera y de segunda generación, el desarrollo de nuevos antiepilépticos, de tercera generación, puede representar una esperanza, la posibilidad de nuevas perspectivas terapéuticas en pacientes con displasias corticales.

ANTIEPILÉPTICOS DE TERCERA GENERACIÓN

Los antiepilépticos de tercera generación son nuevas moléculas que no se parecen a los antiepilépticos de primera y segunda generación (5) (por ejemplo, lacosamida, retigabina, rufinamida y talampanel) o que son análogos o derivados de los antiepilépticos ya existentes. A su vez, muchos de los antiepilépticos de tercera generación, como brivaracetam, eslicarbazepina, ganaxolona, retigabina, seletracetam y talampanel, se han desarrollado en función de un determinado mecanismo de acción, mientras que otros se han seguido descubriendo empíricamente (Tabla 1). Los antiepilépticos de tercera generación se pueden clasificar de la siguiente manera (5):

- **Nuevos antiepilépticos que implican nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción**: inhibidores de canales de sodio (rufinamida, safinamida, lacosamida), activadores de canales de potasio (retigabina, BMS-204352, ICA-27243), facilitadores gabérgicos (ganaxolona, estiripentol), antagonistas del receptor AMPA (NS-1209, GYKI-52466, talampanel), antagonistas del receptor NMDA (CGX-1007) y antagonistas de la adenosina (atipamezol).
- **Nuevos antiepilépticos análogos o derivados de antiepilépticos ya existentes** como las benzodiazepinas (TPA-023, ELB-139), la carbamazepina (licarbazepina, eslicarbazepina), el felbamato (fluorofelbamato, RWJ-333369), la gabapentina (XP-13512), el levetiracetam (brivaracetam, seletracetam) o el valproico (NPS-1776, valrocemida, valnoctamida).

Tabla 1. Mecanismos de acción de los fármacos antiepilépticos de primera, segunda y tercera generación

Mecanismo	Primera generación	Segunda generación	Tercera generación
Inhibición de canales de sodio	***CBZ*** (++), ESM (±?), ***PHT*** (++), VPA(+?), BZD (+*), PB (+*)	*FBM* (+*), GBP (±?), ***LTG*** (++), ***OXC*** (++), *TPM* (+), ZNS (+)	***Eslicarbazepina*** (++), flurofelbamato (+), ***Licarbazepina*** (++), ***rufinamida*** (++), ***safinamida*** (++), ***carisbamato*** (++), ***lacosamida*** (++)
Inhibición de canales de calcio L	CBZ (+)	FBM (+), TPM (+)	
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	BZD (+*), PB (+*), PHT (+?)	***GBP*** (++), LTG (+), LEV (±?), OXC (+), ***PGB*** (++), ZNS (+)	***AW-131-138*** (++), Flurofelbamato (+), ***XP-13512*** (++)
Inhibición de canales de calcio T talámicos	***ESM*** (++), VPA (±?)	***ZNS*** (++)	
Activación de canales de potasio	CBZ (±?), ESM (±?)	OXC (+), TPM (+)	***BMS-204352*** (++), ***ICA-27243*** (++), ***Retigabina*** (++)
Inhibición de corrientes I_h		**GBP (+), LTG (+)**	
Facilitación gabérgica			
Aumento de la síntesis	*VPA* (+)	*GBP* (+)	Retigabina (+)
Aumento de la liberación	VPA (+*)	*GBP* (+), ZNS (+?)	
Inhibición de la recaptación		*GBP* (+), ***TGB*** (++), VGB (+)	***Estiripentol*** (++)
Inhibición de la GABA-transaminasa	*VPA* (+)	*GBP* (+), ***VGB*** (++)	Retigabina (+)
Agonismo receptor $GABA_A$	***BZD*** (++), ***PB*** (++), PHT (+?)	*FBM* (+), *TPM* (+), LEV (±)	***ELB-139*** (++), ***ganaxolona*** (++), retigabina (+)
Agonismo receptor $GABA_B$		GBP (+), VGB (+?)	Retigabina (+)
Antagonismo del receptor GABA-B			CGP-35348
Inhibición glutamérgica			
Inhibición de la liberación	CBZ (+), PB (+), PHT (+?), VPA (+)	FBM (+), GBP (+), LTG (+), OXC (+), PGB (+), VGB (+), ZNS (+?)	
Antagonismo receptor NMDA		*FBM* (+), LEV (±?)	***CGX-1007*** (++), ***flurofelbamato*** (++)
Antagonismo receptores AMPA	PB (+)		***NS-1209*** (++), ***talampanel*** (++)
Antagonismo receptores KA		*TPM* (+)	
Inhibición de la liberación de aspártico	VPA (+)		
Fijación a SV2A		***LEV*** (++)	***Brivaracetam*** (++), ***seletracetam*** (++)
Inhibición de la anhidrasa carbónica		TPM (±), ZNS (±)	

BZD: benzodiazepinas, CBZ: carbamazepina, ESM: etosuximida, FBM: felbamato, GBP: gabapentina, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGB: pregabalina, PHT: fenitoína, PRM: primidona, TGB: tiagabina, TPM: topiramato, VPA: valproato, VGB: vigabatrina, ZNS: zonisamida. ++ Efecto principal, + Efecto secundario, ± Efecto ligero,? Efecto dudoso. *A altas concentraciones. Tomada de Armijo *et al* (5).

a) Antiepilépticos de tercera generación con nuevas estructuras y/o mecanismos de acción

Inhibidores de canales de sodio

La **rufinamida (RFM)** tiene cierta similitud estructural con la lamotrigina. La RFM prolonga la fase inactiva de los canales de sodio, limitando la descarga de potenciales de acción dependientes del sodio neuronal. Eficaz y bien tolerada al asociarla en pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut (6), de momento la única indicación al comercializarse recientemente en la Unión Europea (Inovelon®), aunque también se ha referido que la asociación de 3.200 mg/día de RFM resulta más eficaz que el placebo en un ensayo aleatorizado doble-ciego en adolescentes y adultos con epilepsias parciales rebeldes (7). Al margen de los ensayos clínicos, en un estudio observacional multicéntrico europeo (8), en 45 niños y 15 adultos, 16 de ellos con displasias corticales cerebrales, RFM ha sido eficaz en el 55% de los pacientes con Síndrome de Lennox-Gastaut, en el 23,5% con epilepsias parciales, y en el 43% con epilepsias generalizadas inclasificables, un amplio espectro que sugiere que RFM debe tener otros mecanismos de acción que no han sido todavía identificados (9).

La **lacosamida (LCM)** es un aminoácido derivado de la N-acetil-L-alanina-N-benzilamida que, *in vitro*, potencia la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje, sin afectar el mecanismo de inactivación rápida, lo que ocasiona estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables sin afectar la excitabilidad neuronal fisiológica. Además, otros estudios *in vitro* sugieren que LCM interacciona con la proteína-2 mediadora de la respuesta de la colapsina (CRMP-2), lo que asociaría a la LCM un efecto neuroprotector (13). Comercializada en la Unión Europea (Vimpat®), desde el punto de vista de sus características farmacocinéticas, LCM es el antiepiléptico más próximo al ideal, junto con levetiracetam y pregabalina. Se absorbe completamente por vía oral, tiene cinética lineal, se liga menos del 15% a las proteínas plasmáticas, con metabolismo hepático prácticamente nulo, sin interacciones, y con eliminación renal, con una vida media de eliminación de 13 horas, que permite dos tomas diarias de fármaco (14). En dos ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego frente a placebo, LCM ha sido eficaz asociada en adultos con crisis parciales rebeldes (15, 16) con dosis de 200 a 400 mg/día. Por otra parte, la LCM para administración intravenosa tiene

los mismos parámetros farmacocinéticos de LCM oral (17), lo que permite su sustitución en casos concretos y su utilización en convulsiones agudas y *status* convulsivos.

Activadores de canales de potasio

La **retigabina (RTG)** inhibe los canales de potasio KCNQ2 y KCNQ3, cuyas mutaciones se han asociado con las convulsiones neonatales familiares benignas. Aumenta la frecuencia con la que se abren y reduce la frecuencia con que se cierran dichos canales. Además, reduce el tono glutamérgico a través de un efecto agonista sobre receptores $GABA_B$ presinápticos, y aumenta el tono gabérgico aumentando la síntesis de GABA, facilitando la acción del GABA sobre el receptor $GABA_A$ a concentraciones similares a las que activan las corrientes de potasio, y bloqueando el catabolismo del GABA. Para definir el potencial antiepileptogénico y antiictogénico en distintas etapas del desarrollo, se ha valorado (18) el efecto de RTG intraperitoneal en ratas con *kindling* con 14, 21 y 35 días postnatales, apreciándose que RTG previene de crisis en las ratas de 14 y 21 días, pero no en las de 35 días, lo que sugiere que RTG posiblemente va a ser especialmente eficaz en niños, y más concretamente en recién nacidos. De momento, el único ensayo clínico realizado es el habitual con todos los nuevos antiepilépticos, en adultos con crisis parciales rebeldes (19), apreciándose buena tolerabilidad del fármaco y la reducción de la frecuencia de crisis de manera dosis-dependiente.

Facilitación gabérgica

La **ganaxolona (GNX)** es un esteroide neuroactivo derivado de la alopregnanolona, que carece de los efectos hormonales de la progesterona y se absorbe mejor que la alopregnanolona. Parece actuar especialmente en los receptores $GABA_A$ que tienen subunidades d (que suelen ser presinápticos o extrasinápticos). Su espectro es amplio y, a diferencia de las benzodiazepinas, no se desarrolla tolerancia. La eficacia clínica y la tolerabilidad de GNX han sido valoradas en grupos reducidos de adultos y de niños con diversos tipos de crisis refractarias, incluidos 20 niños de entre 7 meses y 7 años de edad con espasmos, pero generalmente han sido estudios abiertos no aleatorizados (20). Una de las mayores expectativas de GNX es su empleo en mujeres con epilepsia catamenial.

El **estiripentol (STP)** inhibe el metabolismo del GABA mediante el bloqueo de la GABA-transaminasa, y reduce la recaptación del GABA de las sinapsis, dando como resultado un incremento del GABA cerebral. Utilizado en Francia y Canadá desde hace más de 20 años (Diacomit®), no se ha comercializado a nivel mundial, posiblemente por su potente efecto inhibidor del citocromo P450 y las interacciones sobre el metabolismo de otros antiepilépticos, lo que pone incluso en duda si la eficacia se debe al estiripentol o a los mayores niveles séricos inducidos en otros antiepilépticos. Además, tiene cinética no linear dosis-dependiente creciente, similar a la fenitoína, que dificulta el ajuste de la dosis. Por estos inconvenientes sólo está indicado en niños con la forma más grave de encefalopatía epiléptica, la epilepsia mioclónica grave de la infancia o Síndrome de Dravet, especialmente a raíz de un ensayo aleatorizado, controlado, en el que, asociando a valproato y clobazam placebo en 20 niños o STP en 21 niños con Síndrome de Dravet (21), en el 71% de éstos se redujo más del 50% la frecuencia de crisis frente a solo el 5% en los que se asoció placebo.

Antagonistas del receptor AMPA

El **talampanel (TLP)** es el R-enantiómero del GYKI-53405 que es un derivado del GYKI-52466. Es una 2,3-benzodiacepina con estructura similar a las 1,4-benzodiacepinas convencionales, pero con distinta farmacología y sin capacidad de interaccionar con el complejo receptor GABA-benzodiacepina. TLP es antagonista no competitivo (allostérico) de los receptores AMPA, lo que le confiere efectos anticonvulsivantes y neuroprotectores (22). A diferencia de los antagonistas del receptor NMDA, no bloquea la potenciación a largo plazo implicada en la memoria y, a diferencia de los antagonistas competitivos del sitio ortostérico, su efecto no puede ser antagonizado por altas concentraciones de glutámico y tiene un techo que impide un efecto excesivo cuando se utilizan dosis altas. Los primeros estudios clínicos indican que TLP es eficaz y bien tolerado en adultos con crisis parciales rebeldes, con una tolerabilidad favorable como la de los antiepilépticos de segunda generación. Por su mecanismo de acción y en base a estudios experimentales (23), TLP puede resultar especialmente eficaz en convulsiones neonatales, particularmente en el contexto de encefalopatías hipóxico-isquémicas.

b) Antiepilépticos de tercera generación análogos y/o derivados de antiepilépticos comercializados

Análogos de la carbamazepina y de la oxcarbazepina

La **eslicarbazepina (ESL)** es el acetato de S-licarbazepina, un profármaco que se convierte en el organismo en S-licarbazepina, el S-enantiómero de la hidroxicarbazepina, al que se debe la mayor parte de la actividad anticonvulsivante de la oxcarbazepina. El principal mecanismo de acción es el bloqueo del canal de sodio dependiente de voltaje mediante la interacción competitiva en el sitio 2 en la fase inactiva del canal. No interfiere en receptores GABA, glutamato ni benzodiacepínicos. Los primeros ensayos doble-ciego en adultos (24) y los estudios abiertos en niños y adolescentes (25) reflejan eficacia y buena tolerabilidad de ESL en epilepsia, estando prevista su comercialización con el nombre de Zebinix®.

Análogos del levetiracetam

El **brivaracetam (BRV)** ha demostrado en estudios preclínicos mayor potencia como anticonvulsivante y neuroprotector que el levetiracetam (26), además de ser eficaz en pacientes con dolor neuropático y con temblor, y tener efectos neuroprotectores, aunque con dosis mayores de las utilizadas como anticonvulsivante. El brivaracetam tiene una afinidad por las proteínas 2A de las vesículas sinápticas (SV2A) 10 veces superior a la de levetiracetam (27), conservando su farmacocinética ideal (28) y su eficacia clínica en epilepsia, así como en modelos experimentales de fotosensibilidad (29). Como complemento a su mecanismo de acción, BRV inhibe de manera dosis-dependiente las corrientes de sodio voltaje-dependientes y contrarresta los efectos inhibidores de moduladores negativos en corrientes inducidas por glicina y GABA. Por lo tanto, se debe esperar un espectro terapéutico amplio de BRV, que será comercializado próximamente con el nombre de Rikelta®, también con formas de presentación en jarabe y en solución parenteral.

Análogos y derivados del valproico

Los derivados del ciclopropil-VPA no se metabolizan a 4-en-valproico, lo que puede reducir su hepatotoxicidad. Estos derivados son también eficaces en el dolor neuropático y en el trastorno bipolar. El **NPS-1776** es la amida de un análogo del valproico con cinco carbonos. En estudios preclínicos ha demostrado un amplio espectro anticonvulsivo, acompañado de efectos

antiespástico, analgésico y ansiolítico, así como menos efectos teratógenos que el valproico. Su mecanismo de acción es desconocido.

La **valrocemida (TV-1901)** o valproil glicinamida, es uno de los pocos conjugados de valproico y GABA, glicina o taurina que tienen actividad anticonvulsiva junto a eficacia en el dolor neuropático y en el trastorno bipolar. Su mecanismo de acción es desconocido, pero parece que no actúa sobre el sistema gabérgico ni glutamérgico.

EPILEPTOGÉNESIS EN LAS DISPLASIAS CORTICALES Y NUEVAS PERSPECTIVAS TERAPÉUTICAS

La ineficacia de los fármacos antiepilépticos en los pacientes con displasias corticales está motivada muy probablemente por la incapacidad de los mismos para modificar los mecanismos intrínsecos de la epileptogénesis en esta patología, por lo que sólo el desarrollo de fármacos que la modifiquen puede mejorar las perspectivas terapéuticas en estos pacientes.

Con técnicas histopatológicas, investigadores de la Universidad de California (30-32) han identificado en biopsias de displasias corticales neuronas heterotópicas en la sustancia blanca en 100%, neuronas dismórficas en 94%, neuronas citomegálicas en 60%, polimicrogiria en 53%, neuronas heterotópicas en la capa molecular en 44%, células balonadas en 42%, y neuronas inmaduras en el 18% de casos. Hallazgos que traducen un fracaso de las fases tardías del desarrollo cortical cerebral y que la epileptogénesis debe ser la consecuencia de la maduración celular incompleta en las displasias corticales. De hecho, las células balonadas tienen características gliales, las membranas de las neuronas citomegálicas y de las interneuronas citomegálicas tienen propiedades intrínsecas hiperexcitables, contienen más GABA que glutamato, y las respuestas mediadas por receptores GABA y NMDA son similares a las de las neuronas inmaduras. Estos hallazgos soportan la hipótesis de que en las displasias corticales se retienen células y neuronas con propiedades sinápticas y celulares inmaduras, y que la interacción de células inmaduras con neuronas postnatales normales es la responsable de las crisis epilépticas.

Bumetanida

Al predominio de la actividad de las sinapsis gabérgicas en las displasias corticales (33, 34) se debe asociar el papel excitador, es decir, no inhibidor, del GABA en el recién nacido (35) y, consecuentemente, la ineficacia e incluso la

contraindicación del uso de fármacos gabérgicos en esta edad porque, aunque sean capaces de anular las manifestaciones convulsivas motoras, no logran suprimir la actividad paroxística del EEG (36).

El cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (NKCC1) facilita la acumulación de Cl^- en las neuronas y facilita simultáneamente la producción de crisis en el cerebro en desarrollo (37). La bumetanida bloquea a este cotransportador y debe considerarse una nueva alternativa en el tratamiento de las convulsiones neonatales y, basándonos en la epileptogénesis de las displasias corticales, en una nueva alternativa de tratamiento en pacientes con displasias corticales (38). La bumetanida potencia el efecto anticonvulsivante del fenobarbital *in vitro* (39) y retrasa o previene las crisis en animales de experimentación, concretamente en ratas con 11 y 14 días, que se corresponden con épocas neonatales y postneonatales, no siendo eficaz en ratas de 21 días, que se corresponden con épocas preadolescentes (40). Esto confirma que el cotransportador múltiple NKCC1 es una diana potencial para el empleo y desarrollo de fármacos en el cerebro inmaduro, es decir, en las displasias corticales cerebrales. En un trabajo muy reciente (41), la administración de bumetanida en un recién nacido con crisis multifocales rebeldes, con monitorización continua del EEG, se redujeron significativamente la duración y la frecuencia de crisis, sin efectos adversos ni alteraciones metabólicas, por lo que se sugiere la utilización del diurético bumetanida en las convulsiones de recién nacidos humanos.

Antibióticos ß-lactámicos

Otro descubrimiento de gran interés es el papel de los transportadores de glutamato en la prevención de la generación de crisis en la corteza cerebral en desarrollo (42) y que la afectación de dichos transportadores de glutamato induce neurotoxicidad en numerosos procesos patológicos (43). Porque la potenciación de los transportadores podría inhibir las crisis epilépticas en cualquier edad. De hecho, los antibióticos ß-lactámicos son potentes estimulantes de la expresión del transportador de glutamato GLT1 (también conocido como EAAT2), habiéndose demostrado que la ceftriaxona es neuroprotectora *in vitro* en modelos animales de isquemia y de degeneración de la motoneurona producidos por toxicidad del glutamato (44). Así pues, los transportadores de glutamato son una diana inesperada y en cierto modo sorprendente de algunos antibióticos, lo que puede explicar observaciones personales de algunos niños con epilepsias absolutamente refractarias, con varias crisis diarias, en los que

desaparecen las crisis durante los 7-10 días de administración de amoxicilina. La potenciación de los transportadores de glutamato debe invocarse como mecanismo de la acción antiepiléptica, al margen del empirismo, y por ello debería ser objeto de un ensayo clínico en niños con displasias corticales cerebrales.

Talampanel

Los receptores AMPA glutamérgicos juegan un papel fundamental en la generación de crisis neonatales, y por ello los antagonistas del AMPA, como NBQX y topiramato, suprimen los efectos epileptógenos agudos y crónicos de la hipoxia en animales de experimentación recién nacidos, en contraste con fenobarbital, fenitoína, diacepam o valproato (45). Talampanel es antagonista no competitivo de AMPA, y suprime los efectos agudos y crónicos de las crisis en modelos experimentales de crisis neonatales (18). Talampanel puede ser, por este mecanismo de acción, el antiepiléptico de tercera generación teóricamente idóneo en convulsiones neonatales y, por ello, en niños con displasias corticales e inmadurez cerebral.

Rapamicina y esclerosis tuberosa

Los mecanismos de la epileptogénesis en el complejo de la esclerosis tuberosa están relacionado con el de las displasias corticales y de proliferación glioneuronal. Los conocimientos actuales indican (46): 1) el gran potencial de las regiones perilesionales en la generación de crisis epilépticas, lo que debe tenerse en cuenta en la extirpación quirúrgica de los hamartomas, porque tras la lesionectomía persisten las crisis en una proporción significativa de pacientes, y debería llevarse a cabo una resección más amplia, que incluya regiones perilesionales; 2) es necesario conocer los mecanismos específicos de la epileptogénesis, sea en los circuitos, en las células o a nivel molecular o envolviendo elementos neuronales o gliales, para identificar las dianas racionales que orienten el desarrollo de nuevos antiepilépticos; a nivel de la lesión hay defectos en los circuitos (pérdida de laminación cortical, disminución de neuronas gabérgicas, proliferación glial), defectos moleculares y celulares en las neuronas (neuronas dismórficas, incremento de subunidades de receptores glutamérgicos, disminución de subunidades de receptores gabérgicos, aumento de transportadores NKCCl y de citoquinas inflamatorias) y en la glia (astrocitos reactivos, disminución de transportadores glutamérgicos y de canales de K, y aumento de transportadores NKCCl), y células indiferenciadas citomegálicas; 3) vuelta a los probables defectos de desarrollo en la proliferación

glioneuronal en las displasias corticales, con fármacos que inhiban la proliferación celular, en particular la vía recientemente descrita de desregulación del receptor de rapamicina (mTOR, *mammalian target of rapamycin*).

La rapamicina inhibe de manera específica la vía del mTOR y reduce la proliferación celular en la esclerosis tuberosa en humanos (47) y en modelos experimentales de esclerosis tuberosa (48), previene la epilepsia en un modelo experimental del complejo esclerosis tuberosa (49) y suprime crisis y la hipertrofia neuronal en un modelo experimental de ratas con displasia cortical (50).

La rapamicina o sirolimus es un fármaco inmunosupresor utilizado en transplantes de órganos. Este macrólido se descubrió en la bacteria *streptomices higroscopicus* en la isla de Pascua (Rapa Nui en la lengua de Pascua, de ahí su denominación). A diferencia de otro inmunosupresor, el tacrolimus que inhibe calcioneurina, la rapamicina o sirolimus se liga e inhibe el complejo mTOR, imprescindible en la síntesis de proteínas, división celular y proliferación celular en la esclerosis tuberosa (46, 47). Con estas experiencias, se sugiere el empleo de rapamicina, no sólo en pacientes con esclerosis tuberosa, sino también en los que tienen cualquier tipo de displasia cortical cerebral.

Transportadores de fármacos – Glucoproteína P

Hay numerosas evidencias de que las proteínas de membrana transportadoras de fármacos, especialmente la glucoproteína P (P-gP) y los miembros de la familia MRP (*multidrug resistance proteins*) están sobreexpresados en las células endoteliales capilares y en los astrocitos del tejido cerebral epileptogénico, concretamente en las displasias corticales cerebrales (51, 52) y en las esclerosis tuberosa (53), lo que reduce el acceso de los fármacos antiepilépticos a su lugar de acción, contribuyendo de manera significativa la fármaco-resistencia de esas epilepsias.

Con estas evidencias se abren varias posibilidades terapéuticas: 1) utilizar en los pacientes con displasias corticales los fármacos antiepilépticos que no sean sustratos de la glucoproteína P, es decir, no utilizar fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, valproato, gabapentina, lamotrigina, oxcarbacepina ni topiramato (54), 2) asociar a los antiepilépticos que sean sustrato de la glucoproteína P otros fármacos no antiepilépticos que sean inhibidores de la misma.

Hay diversos fármacos que actúan como inhibidores de la glucoproteína P, que se diferencian por su mayor o menor tolerabilidad y especificidad. El

verapamilo y la quinidina podrían aumentar el acceso de las antiepilépticos a su lugar de acción, pero su uso en pacientes epilépticos está limitado por la posibilidad de que se produzcan interacciones o reacciones adversas. El OC144-093 es un inhibidor de la glucoproteína P más específico, ya que no inhibe las proteínas asociadas con el gen MRP1, no es metabolizado por el CYP3A4, CYP2C8 ni CYP2C9, por lo que tiene pocas posibilidades de interacciones con los antiepilépticos, y parece bien tolerado en ensayos en fase I, por lo que será un buen candidato para asociar a los antiepilépticos en los casos en que se sospeche que la fármaco-resistencia se deba a un pobre acceso de éstos al SNC (55).

El verapamilo tiene dos esteroisómeros, con la particularidad de que el R-isómero es inhibidor de la glucoproteína P, pero carece de efectos farmacológicos. Por ello, se ha empezado a utilizar para mejorar el acceso de los antiepilépticos al SNC sin los inconvenientes de los efectos del verapamilo racémico (56, 57).

CONCLUSIONES

Las crisis epilépticas secundarias a displasias corticales son habitualmente las que mayor resistencia ofrecen a los fármacos antiepilépticos, a pesar de lo cual no se han llevado a cabo estudios específicos en los que se evalúen su eficacia y tolerabilidad. Tomando como lógico punto de partida los mecanismos de la epileptogénesis en las displasias corticales y la relación con edades precoces y con la epileptogénesis del cerebro en desarrollo, se pueden efectuar las siguientes sugerencias terapéuticas:

1. Evitar antiepilépticos gabérgicos, que potencian aún más el carácter excitador del GABA en edades precoces.
2. Emplear fármacos inhibidores de receptores glutamérgicos AMPA, como topiramato y talampanel.
3. O bloqueadores del transportador múltiple NA^+-K^+-Cl^- (NKCC1), como bumetanida.
4. Estimular al transportador de glutamato GLT1 con antibióticos ß-lactámicos.
5. Asociar rapamicina en cualquier tipo de displasia cortical, pero especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa.
6. Evitar antiepilépticos que son sustratos de los transportadores de membrana, concretamente de la glucoproteína P: fenobarbital, fenitoina, carbamacepina, valproato, lamotrigina, gabapentina, oscarbacepina, topiramato.
7. Cuando se empleen esos antiepilépticos, asociar un bloqueante de la glucoproteína P, como verapamilo.

Es evidente que, para el desarrollo de nuevos fármacos en pacientes con displasias corticales, y en realidad en epilepsias refractarias de cualquier tipo o etiología, no sólo se van a tener que considerar las dianas conocidas actualmente de los antiepilépticos, que son principalmente los canales iónicos, sino otras muchas dianas (Tabla 2), algunas de las cuales se han justificado en este trabajo.

Tabla 2. Dianas para el desarrollo de nuevos antiepilépticos

Diana	Comentario
Anhidrasa carbónica	Puede actuar a través del sistema gabérgico.
Canales iónicos	Aunque la principal diana es el canal de sodio, también pueden serlo los de calcio (N, P/Q y T) y los de potasio.
Transportadores gabérgicos	Inhibición del transportador gabérgico GAT-1.
Antagonistas del receptor NMDA	Inhibición no competitiva del sitio glicina y de otros sitios alostéricos, como el sitio redox.
Transportadores glutamérgicos	Activadores de los transportadores EAAC-1 neuronal y GLAST glial.
Receptores glutamérgicos metabotropos	Antagonismo del receptor metabotropo I (proconvulsivo) y agonismo de los receptores metabotropos II y III (anticonvulsivos).
Receptores AMPA/KA	Antagonistas de los receptores AMPA/KA, especialmente de los mutantes permeables al calcio.
Adenosina	Suministro de adenosina mediante transplante de células que la sinteticen.
Proteinquinasas	Intervienen en la excitabilidad y en la epileptogénesis. Su manipulación podría ser neuroprotectora, pero debe conseguirse que sea selectiva.
Neurotrofinas	Intervienen en la excitabilidad y en la epileptogénesis. Su manipulación podría ser neuroprotectora, pero debe conseguirse que sea selectiva.
Serotonina	Los estimuladores del tono serotonérgico pueden tener efecto anticonvulsivo.
Glucoproteína P	Su inhibición podría aumentar la concentración de algunos antiepilépticos en el foco epiléptico.
Expresión de genes	La plasticidad neuronal se consigue en gran parte mediante expresión de genes. Su manipulación podría ser neuroprotectora.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE NOTAS

1. Cieuta, C., Guerrini, R., Ferrari, A., Dulac, O.: "Antiepileptic drug treatment and intractability of epilepsy related to cortical dysplasia". En: Guerrini, R., Andermann, F., Canapicchi, R., Roger, J., Zifkin, BG., Pfanner, P. *Dysplasias of cerebral cortex and epilepsy*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996; 337-44.
2. Smyth, MD., Barbaro, NM., Baraban, SC.: "Effects of antiepileptic drugs on induced epileptiform activity in a rat model of dysplasia". *Epilepsy Res* 2002; 50: 251-64.
3. Jovic, NJ., Brankovic-Sreckovic, V.: "Long-term seizure control in children with malformations of cortical development". *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl. 3): S58.
4. Gurses, C., Ekizoglu, O., Orhan, N., Ustek, D., Arican, N., Ahishali, B., *et al.*: "Levetiracetam decreases the seizure activity and blod-brain barrier permeability in pentylenetetrazole-kindled rats with cortical dysplasia". *Brain Res* 2009; 1281: 71-83.
5. Armijo, JA., Adin, J., Sánchez, MB.: "Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos". *Rev Neurol* 2006; 43 (Supl. 1): 17-41.
6. Glauser, T., Kluger, G., Sachdeo, R., Krauss, G., Perdomo, G., Arroyo, S.: "Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome". *Neurology* 2008; 70: 1250-8.
7. Brodie, NJ., Rosenfeld, WE., Vazquez, B., Sachdeo, R., Perdomo, C, Mann, A., *et al.*: "Rufinamide for the adjunctive treatment of partial seizures in adults and adolescents: a randomized placebo-controlled trial". *Epilepsia* 2009; 50: 1899-1909.
8. Kluger, G., Kurlemann, G., Haberland, E., Ernst, JP., Runge, U., Schneider, F., *et al.*: "Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first european experience". *Epilepsy Behav* 2009; 14: 491-495.
9. Herranz, JL.: "Rufinamida. Revisión de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas". *Rev Neurol* 2008; 47: 369-373.

10. Liu, Y., Yohrling, GJ., Wang, Y., Hutchinson, TL., Brenneman, DE., Flores, CM., *et al.*: "Carisbamate, a nivel neuromodulator, inhibits voltage-gated sodium channels and action potential firing of rat hippocampal neurons". *Epilepsy Res* 2009; 83: 66-72.

11. Faught, E., Holmes, GL., Rosenfeld, WE., Novak, G., Neto, W,. Greensapn, A., *et al.*: "Randomized, controlled, dose-ranging trial of carisbamate for partial-onset seizures". *Neurology* 2008; 71: 1586-1593.

12. Dorothée, GA., Kasteleijn-Nolst Trenité, DGA., French, JA., Hirsch, E., Macher, JP., Meyer, BU., *et al.*: "Evaluation of carisbamate, a novel antiepileptic drug, in photosensitive patients: an exploratory, placebo-controlled study". *Epilepsy Res* 2007; 74: 193-200.

13. Beyreuther, BK., Freitag, J., Heers, C., Krebsfänger, N., Scharfenecker, U., Stöhr, T.: "Lacosamide: a review of preclinical properties". *CNS Drugs Rev* 2007; 1: 21-42.

14. Doty, P., Rudd, GD., Stoehr, T., Thomas, D.: "Lacosamide". *Neurotherapeutics* 2007; 4: 145-148.

15. Ben-Menachem, E., Biton, V., Jatuzis, D., Abou-Khalil, B., Doty, P., Rudd, GD.: "Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures". *Epilepsia* 2007; 48: 13008-1317.

16. Halász, P., Kälviäinen, R., Mazurkiewicz-Beldzinska, M., Rosenow, F., Doty, P., Hebert, D., *et al.*: "Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial". *Epilepsia* 2009; 50: 443-453.

17. Biton, V., Rosenfeld, W., Whitesides, J., Fountain, NB., Vaiciene, N., Rudd, GD.: "Intravenous lacosamide as replacement for oral lacosamide in patients with partial-onset seizures". *Epilepsia* 2008; 49: 418-424.

18. Mazarati, A., Wu, J., Shin, D., Kwon, YS., Sankar, R.: "Antiepileptogenic and antiictogenic effects of retigabine Ander conditions of rapad kindling: an ontogenic study". *Epilepsia* 2008; 49: 1777-1786.

19. Porter, RJ., Partiot, A., Sachdeo, R., Noria, V., Alves, WM., on behalf of the 205 Study Group.: "Randomized, multicenter, dose-ranging trial of retigabine for partial-onset seizures". *Neurology* 2007; 68: 1197-1204.

20. Nohria, V., Giller, E.: "Ganaxolone". *Neurotherapeutics* 2007; 4: 102-105.

21. Chiron, C., Marchand, MC., Tran, A., Rey, E., d'Athis, P., Vincent, J., *et al.*: "Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group". *Lancet* 2000; 356: 1638-1642.

22. Howes, JF., Bell, C.: "Talampanel". *Neurotherapeutics* 2007; 4: 126-129.

23. Aujla, PK., Fetell, MR., Jensen, FE.: "Talampanel suppresses the acute and chronic effects of seizures in a rodent neonatal seizure model". *Epilepsia* 2009; 50: 694-701.

24. Elger, C., Bialer, M., Cramer, JA., Maia, J., Almeida, L., Soares-da-Silva, P.: "Eslicarbazepine acetate: a doublé-blind, add-on, placebo-controlled exploratory trial in adult patients with partial-onset seizures". *Epilepsia* 2007; 48: 497-504.

25. Almeida, L., Minciu, I., Nunes, T., Butoianu, N., Falcao, A., Magureanu, SA., *et al.*: "Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of eslicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy". *J Clin Pharmacol* 2008; 48: 966-977.

26. Tai, KK., Truong, DD.: "Brivaracetam is superior to levetiracetam in a rat model of post-hypoxic myoclonus". *J Neural Transm* 2007; 114: 1547-1551.

27. Matagne, A., Margineau, DG., Kenda, B., Michel, P., Klitgaard, H.: "Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A". *Br J Pharmacol* 2008; 154: 1662-1671.

28. Sargentini-Maier, ML., Rolan, P., Connell, J., Tytgat, D., Jacobs, T., Pigeolet, E., *et al.*: "The pharmacokinetics, CNS pharmacodunamics and adverse event profile of brivaracetam after single increasing oral doses in healthy males". *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 680-688.

29. Kasteleijn-Nolst Trenité DGA, Genton P, Parain D, Masnou P, Steinhoff BJ, Jacobs T, *et al.*: "Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model". *Neurology* 2007; 69: 1027-1034.

30. Cepeda, C., André, VM., Levine, MS., Salamon, N., Miyata, H., Vinters, HV. *et al.*: "Epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia: the dysmature cerebral developmental hypothesis". *Epilepsy Behav* 2006; 9: 219-35.

31. Cepeda, C., André, VM., Wu, N., Yamazaki, I., Uzgil, B., Vinters, HV., *et al.*: "Immature neurons and GABA networks may contrigute to epileptogenesis in pediatric cortical dysplasia". *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 5): 79-85.

32. Mathern, GW., Andres, M., Salamon, N., Chandra, PS., Andre, VM., Cepeda, C., *et al.*: "A hypothesis regarding the pathogenesis and epileptogenesis of pediatric cortical dysplasis and hemimegalencephaly based on MRI cerebral volumes and NeuN cortical cell densities". *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl. 5): 74-8.

33. D'Antuono, M., Louvel, J., Köhling, R., Mattia, D., Bermasconi, A., Olivier, A., *et al.*: "GABA-A receptor-dependent synchronization leads to ictogenesis in the human dysplastic cortex". *Brain* 2004; 127: 1626-40.

34. Calcagnotto, ME., Paredes, MF., Tihan, T., Barbaro, NM., Baraban, SC.: "Dysfuntion of synaptic inhibition in epilepsy associated with focal cortical dysplasia". *J Neurosci* 2005; 25: 9649-57.

35. Ben-Ari, Y.: "Basic developmental rules and their implications for epilepsy in the immature brain". *Epileptic Disord* 2006; 8: 91-102.

36. Galanopoulou, AS.: "GABA-A receptors in normal development and seizures: friends or foes?" *Curr Neuropharmacol* 2008; 6: 1-20.

37. Dzhala ,VI., Talos, DM., Sdrulla, DA., Brumback, AC., Matthews, GC., Benke, TA., *et al.*: "NKCC1 transporter facilitates seizures in de developing brain". *Nat Med* 2005; 11: 1205-13.

38. Kahle, KT., Staley, KJ.: "The bumetanide-sensitive Na-K-2Cl cotransporter NKCC1 as a potential target of a novel mechanism-based treatment strategy for neonatal seizures". *Neurosurg Focus* 2008; 25: 1-8.

39. Dzhala, VI., Brumback, AC., Staley, KJ.: "Bumetanide enhances phenopbarbital efficacy in a neonatal seizure model". *Ann Neurol* 2008; 63: 222-35.

40. Mazarati, A., Shin, D., Shankar, R.: “Bumetanide inhibits rapid kindling in neonatal rats”. *Epilepsia* 2009; 50: 2117-22.

41. Kahle, KT., Barnett, SM., Sassower, KC., Staley, KJ.: “Decreased seizure activity in a human neonate treated with bumetanide, an inhibitor of the Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransporter NKCC1”. *J Child Neurol* 2009; 24: 572-6.

42. Demarque, M., Villeneuve, N., Manent, JB., Becq, H., Represa, A., Ben-Ari, Y., *et al.*: “Glutamate transporters prevent the generation of seizures in the developing rat neocortex”. *J Neurosci* 2004; 24: 3289-94.

43. Beart, PM., O’Shea, RD.: “Transporters for L-glutamate: an update on their molecular pharmacology and pathological involvement”. *Br J Pharmacol* 2007; 150: 5-17.

44. Rothstein, JD., Patel, S., Regan, MR., Haenggeli, C., Huang, YH., Bergles, DE., *et al.*: "β-lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression”. *Nature* 2005; 433: 73-7.

45. Silverstein, FS., Jensenm, FE.: “Neonatal seizures”. *Ann Neurol* 2007; 62: 112-120.

46. Wong, M.: “Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation”. *Epilepsia* 2008; 49: 8-21.

47. Franz, DN., Leonard, J., Tudor, C., Chuck, G., Care, M., Sethuraman, C., *et al.*: “Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex”. *Ann Neurol* 2006; 59: 490-8.

48. Meikle, L., Pollizzi, K., Egnor, A., Kramvis, I., Lane, H., Sahin, M., *et al.*: “Response of a neuronal model of tuberous sclerosis to mTOR inhibitors¨effects on mTORC1 and Akt signalling lead to improved survival and function”. *J Neurosci* 2008; 28: 5422-32.

49. Zeng, LH., Xu, L., Gutmann, DH., Wong, M.: “Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of tuberous sclerosis complex”. *Ann Neurol* 2008; 63: 444-53.

50. Ljungberg, MC., Sunnen, CN., Lugo, JN., Anderson, AE., D’Arcargelo, G.: “Rapamycin suppresses seizures and neuronal hypertrophy in a mouse model of cortical dysplasia”. *Dis Model Mech* 2009; 2: 389-98.

51. Sisodiya, SM., Lin, WR., Harding, BN., Squier, MV., Thom, M.: "Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy". *Brain* 2002; 125: 22-31.

52. Aronica, E., Gorter, JA., Jansen, GH., Van Veelen, CWM., Van Rijen, PC., Leenstra, S., *et al.*: "Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors". *Neuroscience* 2003; 118: 417-429.

53. Lazarwski, A., Lubieniecki, F., Camarero, S., Pomata, H., Bartuluchi, M., Sevlever, G., *et al.*: "Multidrug resistance proteins in tuberous sclerosis and refractory epilepsy". *Pediatr Neurol* 2004; 30: 102-106.

54. Löscher, W., Potschka, H.: "Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs". *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 301: 7-14.

55. Newman, MJ., Dixon, R., Toyonaga, B.: "OC144-093, a novel P glycoprotein inhibitor for the enhancement of anti-epileptic therapy". *Novartis Found Symp* 2002; 243: 213-226.

56. Summers, MA., Moore, JL., McAuley, JW.: "Use of verapamil as a potential P-Glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy". *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1631-1634.

57. Langer, O., Bauer, M., Hammers, A., Karch, R., Pataraia, E., Koepp, MJ., *et al.*: "Pharmacoresistance in epilepsy: a pilot PET study with the P-Glycoprotein substrate R-(^{11}C)verapamil". *Epilepsia* 2007; 48: 1774-1784.

DETECCIÓN Y MANEJO DEL SÍNDROME DE WEST ASOCIADO A MALFORMACIONES CEREBRALES

Dra. Laura Flores Sarnat
Universidad de Calgary. Facultad de Medicina
Departamento de Neurociencias Clínicas del Hospital Infantil de Alberta

La identificación temprana del Síndrome de West (SW) es esencial, debido a que es una de las epilepsias más frecuentes y severas de los primeros meses de la vida y en ocasiones se confunde con otros cuadros no epilépticos. Además, en la actualidad se dispone de una gran variedad de tratamientos, y es esencial que el tratamiento indicado se inicie en forma temprana; de lo contrario, su eficacia se reduce. En la mayor parte de los casos es sintomático (70% a 80%) y, en este grupo predominante, una de las causas más importantes y que se reconocen cada vez con mayor frecuencia, son las malformaciones cerebrales.

DEFINICIÓN

El Síndrome de West es un tipo específico de epilepsia generalizada que ocurre típicamente en los lactantes (primeros 2 años de vida). También se ha definido como una encefalopatía epiléptica, que a su vez se refiere a un síndrome electroclínico muy relacionado a edades tempranas, asociado a riesgo alto de desarrollar alteraciones cognoscitivas y conductuales y crisis refractarias. Otros dos ejemplos de encefalopatía epiléptica son el Síndrome Lennox-Gastaut y el Síndrome Landau-Kleffner.

En la literatura médica se pueden encontrar dos tipos de significado para los espasmos infantiles. Pueden referirse a un tipo de crisis epiléptica o a un tipo de epilepsia. El término "espasmos epilépticos" incluye las mismas características clínicas y EEG, pero la edad de aparición no es específica de los lactantes, pues se pueden presentar en niños mayores o incluso adultos.

EPIDEMIOLOGÍA DEL SÍNDROME DE WEST

- Ocurre en 1:2000-3000 nacidos vivos, el 60% son varones.
- Afecta a la mitad de los lactantes con epilepsia severa.

- La edad promedio de inicio es de 3 a 7 meses de vida, pero puede iniciarse en el recién nacido, o en niños mayores de 3 años.
- Los espasmos infantiles remiten en forma espontánea en aproximadamente el 25% de los casos (Hrachovy, R. A. y cols, 1991) y pueden evolucionar a otros tipos de epilepsia, como Síndrome Lennox-Gastaut o epilepsia parcial.

El **cuadro clínico** del Síndrome de West fue descrito por primera vez en forma minuciosa por el Dr. William West en su propio hijo en 1841. La tríada característica del Síndrome de West consiste en: Espasmos Infantiles (EI), retraso psicomotor y la presencia de hipsarritmia en el EEG. Los espasmos pueden ser flexores, extensores o mixtos (flexores y extensores).

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA DEL SÍNDROME DE WEST

Hay múltiples causas del SW, lo cual sugiere que los espasmos infantiles son la expresión clínica final común de una anormalidad difusa del SNC que ocurre a una edad específica del desarrollo cerebral (Zupanc M., 2009). Los casos familiares varían del 1 al 7% (Lombroso C. T., 1983). Las malformaciones cerebrales ocupan un lugar importante en la gran lista de causas del SW. Algunas de las siguientes categorías generales (prenatales, al nacimiento y postnatales) más frecuentes son: traumáticas hipoxia/isquemia, infecciosas, metabólicas, genéticas, síndromes neurocutáneos (sobre todo esclerosis tuberosa) y mitocondriales.

Algunas de las malformaciones que con mayor frecuencia ocasionan un Síndrome de West incluyen trastornos de la migración neuroblástica: lisencefalia, paquigiria, esquizencefalia, polimicrogiria, heterotopia periventricular y en banda. Otras malformaciones mayores asociadas son la holoprosencefalia y la hemimegaencefalia, que es una causa singular de Síndrome de West unilateral. En cuanto a los síndromes neurocutáneos, la esclerosis tuberosa se acompaña de la frecuencia más alta de Síndrome de West (hasta el 50% de los casos). Para conocer las causas de SW asociadas a malformaciones cerebrales, es necesario conocer y comprender primero la evolución normal del desarrollo del cerebro, teniendo en cuenta que la mayoría de los procesos del desarrollo cerebral ocurren en forma simultánea, no como una secuencia.

PROCESOS NORMALES DEL DESARROLLO CEREBRAL

- Gastrulación y neurulación (formación del tubo neural).
- División del telencéfalo.
- Formación de la cresta neural.
- Proliferación celular y apoptosis.
- Estirpe celular neuronal y glial.
- Desarrollo y cambios en el tamaño y configuración del s. ventricular.
- Segmentación del tubo neural.
- Formación de comisuras.
- Flexión telencefálica.
- Migración neuroblástica y glioblástica.
- Formación de las fisuras y circunvoluciones de las cortezas cerebral, del hipocampo y cerebelo.
- Mielinización.

De manera ideal, la identificación de todas las malformaciones cerebrales debe realizarse en la etapa prenatal y en particular aquellas que tienen riesgo de causar epilepsia, en especial SW, para iniciar el tratamiento lo antes posible. El primer paso es realizar una historia clínica materna detallada. Algunas investigaciones prenatales para el diagnóstico de malformaciones cerebrales incluyen: ultrasonido, US tridimendional (seriados), amniocentesis para la realización de cultivos virales, pruebas de anticuerpos, estudio genético (cariotipo, marcadores genéticos), AFP y también biopsia de vellosidades coriónicas y, más recientemente, resonancia magnética fetal ultrarrápida.

Todas las malformaciones cerebrales se pueden diagnosticar mediante RM fetal. Algunos ejemplos:

– Alteración en la división del telencéfalo:

- Holoprosencefalia: falta división de los hemisferios cerebrales.

– Trastornos de la migración neuroblástica:

- Lisencefalia: ausencia de surcos y circunvoluciones.
- Paquigiria: surcos y circunvoluciones escasos.
- Polimicrogiria: surcos y circunvoluciones excesivos y pequeños.
- Esquizencefalia: presencia de surco anormal uni o bilateral, que va de la corteza cerebral a la pared del ventrículo.

- Heterotopias: grupos de neuronas detenidas en la sustancia blanca (en inglés es incorrecto decir "heterotopias", porque "heterotopia" [derivado del griego] ya indica plural; "heterotopion" es la forma singular. Ejemplos:
  - Periventriculares.
  - Subcortical laminar, en banda, (el término "corteza doble" es incorrecto). El síndrome Aicardi es un ejemplo de una malformación cerebral compleja que se caracteriza por alteraciones en la migración neuroblástica, ausencia del cuerpo calloso y coloboma ocular. Con mucha frecuencia se acompaña de espasmos infantiles.

Para hacer el diagnóstico prenatal de las malformaciones cerebrales secundarias a trastornos de la migración antes mencionadas, se debe tener en cuenta la edad gestacional. Por ejemplo, no es posible establecer el diagnóstico de lisencefalia antes de las 25 semanas, porque aún no hay desarrollo de las circunvoluciones.

Una malformación compleja, y única por su notable asimetría, es la hemimegaencefalia (HME). Consiste en el crecimiento excesivo de uno de los hemisferios cerebrales. A diferencia de otras malformaciones, la HME tiene características hamartomatosas, es decir, tanto la estructura del tejido como las células mismas, son anormales (Flores-Sarnat L., 2002). Se puede presentar en forma aislada o asociada a síndromes neurocutáneos, como esclerosis tuberosa o Síndrome de nevo epidérmico. La severidad puede ser leve, moderada o severa. La epilepsia es la manifestación más frecuente, y puede manifestarse desde el nacimiento como Síndrome Otahara o Síndrome de West en forma unilateral o por lo menos asimétrica. El tratamiento de los casos severos incluye la cirugía, incluso hemisferectomía. El pronóstico depende de la detección temprana, grado de severidad y el estado del hemisferio no malformado.

Las malformaciones cerebrales menores, como la disgenesia e hipoplasia del cuerpo calloso, también se pueden asociar con el Síndrome de West, pero se identifican con menor frecuencia (Nieto-Barrera M., 2003; Mikati M. A., 2007; Stromme P., 1999). El gen ARX (*aristaless-related homeobox gene*) se expresa en el cerebro embriónico y participa en la formación del cuerpo calloso y otras estructuras como la corteza cerebral, amígdala, núcleo caudado y el hipocampo, que son áreas implicadas en la génesis de crisis epilépticas (espasmos infantiles), trastornos conductuales, movimientos involuntarios y desarrollo del aprendizaje y la memoria.

La evaluación e investigación de los pacientes con Síndrome de West es muy extensa y en ocasiones requiere incluir la confirmación por genética molecular o de neuropatología.

El examen inicial del niño con Síndrome de West debe poner especial atención a la función visual debido a que, en algunos casos, hay alteraciones visuales que pueden preceder el inicio clínico de los espasmos infantiles/crisis y empeorar en la fase aguda de la enfermedad. Se ha observado un defecto paralelo de la atención visual y de las capacidades cognoscitivas en lactantes con Síndrome de West (Guzetta F., 2002).

El tratamiento médico del Síndrome de West secundario a una malformación cerebral es similar al que se indica en los casos idiopáticos o criptogénicos. Además de los esteroides (ACTH, prednisona) se han utilizado otros fármacos incluyendo piridoxina, ácido valproico y nitrazepam. Más recientemente, se ha observado que el topiramato es otro fármaco que tiene eficacia en el control de los espasmos infantiles. La vigabatrina es el fármaco de primera elección en el Síndrome de West secundario a esclerosis tuberosa. En estos casos se ha observado una respuesta favorable hasta en el 90% de los pacientes.

El manejo integral del paciente con Síndrome de West debe incluir: estimulación multisensorial, particularmente visual y auditiva, fisioterapia, alimentación adecuada y completa, terapia del lenguaje, atención de los trastornos de sueño (que en algunos casos puede mejorar con melatonina), exposición al sol y programas especiales como el contacto con mascotas. El apoyo de la familia y los recursos de la comunidad son esenciales para rehabilitar y estimular al máximo el potencial individual de desarrollo de cada paciente.

CONCLUSIONES

- Aun en presencia de malformaciones cerebrales graves, la detección e intervención tempranas (incluyendo RM fetal) pueden mejorar el curso de la enfermedad.
- La RM fetal es de gran utilidad para el diagnóstico y planeación del manejo de las malformaciones cerebrales, y se debe utilizar con mayor frecuencia ante un US anormal.
- Buscar con cuidado malformaciones menores como hipoplasia de cuerpo calloso.

- La identificación de condiciones asociadas permite planear un manejo integral temprano y eficaz.
- Las contribuciones de la neuropatología son de gran valor.
- En lo posible, los estudios de neuroimagen se deben correlacionar con el examen neuropatológico; deben ser complementarios.

Una ventaja de las malformaciones cerebrales es que pueden identificarse con cierta facilidad y en forma temprana a través de estudios de neuroimagen. Lo ideal es hacer el diagnóstico mediante resonancia magnética fetal, para planear, aun antes del nacimiento, el manejo y las investigaciones a seguir en los primeros meses de vida.

Los niños con Síndrome de West secundario a una malformación cerebral requieren un seguimiento y manejo a largo plazo. Esto puede favorecer una mejoría del paciente si se incluyen factores ambientales, como el apoyo de la familia, y se cuenta con recursos de la comunidad para rehabilitar y estimular al máximo el potencial individual de desarrollo de cada paciente.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS Y MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL

Dra. Mariluz Ruiz Falcó
Sección de Neurología del Hospital Infantil Niño Jesús. Madrid

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS QUE CURSAN CON EPILEPSIA

La epilepsia es más frecuente en las personas con cromosomopatías que en la población general. Sólo en algunas cromosomopatías la epilepsia constituye algo característico y, generalmente, va incluido en un cuadro de disfunción del sistema nervioso central.

El aumento de la incidencia de epilepsia en las alteraciones cromosómicas puede ser debido a dos razones: por susceptibilidad genética a padecer crisis, o secundaria a alteración anatomopatológica del sistema nervioso central. Por ejemplo, la trisomía 12p se asocia a epilepsia idiopática generalizada con PO a 3c/s, lo que sugiere que el cromosoma 12p es una región candidata para la localización de los genes de epilepsia idiopática. Por otro lado, en el Síndrome de Down hay disminución de la capa granular del cerebro (células gabaérgicas).

Las anomalías cromosómicas no se asocian necesariamente a epilepsia, pero cuando lo hacen es frecuente que se trate de epilepsias farmacorresistentes o encefalopatías epilépticas. En otras ocasiones se presentan con forma de epilepsias "idiopáticas".

En la actualidad, con técnicas de cariotipo de alta resolución, hibridación (FISH) y de genética molecular, se pueden diagnosticar mayor número de anomalías cromosómicas y definir mejor las fenotipos correspondientes a cada genotipo.

En la tabla siguiente se recogen algunas de las enfermedades generadas por anomalías cromosómicas que con más frecuencia cursan con epilepsia.

Tabla 1

Enfermedad	Cromosomopatía	Epilepsia (%)
S. Down	Trisomía 21	12-40
Frágil X	Xq27.3	28-45
Heterotopia periventricular	Xq28	80-100
Inv-Dup Cromosoma 15	15q tetrasomía	90-100
S. Angelman	15q11-q13	90-100
Cromosoma 14 en anillo	14 anillo	100
Cromosoma 20 en anillo	20 anillo	100
S. Wolf.Hirschhorn	4p-	100
S. Klinefelter	XXY	2-10

Síndrome de Down: trisomía 21

La epilepsia en este síndrome tiene una incidencia variable de unas series a otras (12%-40%). Tiene dos picos de incidencia: menores de 12 meses, relacionado con otros procesos comórbidos, anoxia cerebral, cardiopatías congénitas, generalmente se trata de Síndrome de West, y en mayores de 35 años, en relación con degeneración del sistema nervioso tipo enfermedad de Alzheimer.

Tipos de epilepsias que se presentan:

- Epilepsias sintomáticas: predominan las CP y las CTCG. El pronóstico es malo.
- Síndrome de West. Epilepsia más frecuente en los S. Down (0,6%-13%). Buen pronóstico si no hay otro factor etiológico que el propio síndrome.
- Epilepsias reflejas: precipitadas por estímulos táctiles y acústicos sin otros factores etiológicos.
- Síndrome de Lennox-Gastaut. No es muy frecuente. Puede ser debido a otros factores etiológicos o ser la evolución de un Síndrome de West.

Síndrome X frágil XQ27.3

Alteración en el número de repeticiones del trinucleótido CGG en el gen FMR1 (FRAXA). Madres portadoras (ligada a X). Se pueden afectar ambos sexos, pero es más grave en hombres.

La prevalencia de epilepsia es del 25%. Las crisis aparecen antes de los quince años y generalmente desaparecen en la segunda década de vida. Las crisis no son muy frecuentes y se controlan bien con fármacos antiepilépticos. El EEG es inespecífico, con actividad lenta de fondo y puntas centrotemporales.

Síndrome de Angelman

Delección 15q11-q13. Cromosoma materno 70%, disomía uniparental cromosoma paterno 5%. El cuadro clínico se hace manifiesto a los 6-12 meses con hipotonía, facie típica, microcefalia, paroxismos de risa estereotipada. Posteriormente puede haber conducta hipermotora, dificultad en el lenguaje, ataxia y crisis (90%).

Hay dos tipos de crisis típicas en este síndrome: CPC con vómitos y desviación de ojos (crisis occipitales) y crisis mioclónicas, estatus mioclónicos.

Las anomalías en EEG son generalmente muy significativas incluso en niños que no han tenido crisis con PO lenta difusa.

Síndrome de inversión-duplicación cromosoma 15

Origen materno. Tetrasomía 15q más grave. Posible participación de la región SPW/Angelman (alteración de genes metabolismo GABA: gen UBE3A / E6-AP y GABRA3).

Los rasgos fenotípicos son variables. Algunos niños presentan rasgos muy sugerentes y otros son rasgos leves inespecíficos. En la cara se describe nariz bulbosa, oblicuidad antimongoloide, epicanto interno, pabellones auriculares grandes y displásicos. Puede haber hiperpigmentación cutánea, microcefalia, clinodactilia en los dedos de la mano, y sindactilias en dedos de los pies. Pueden presentar alteraciones endocrinológicas, pubertad precoz y retraso ponderoestatural.

El cuadro epiléptico suele ser severo, presentarse como un Síndrome de West en periodo de lactante, con *status* recurrentes, u otros tipos de crisis que generalmente tienen un curso refractario.

Es frecuente el retraso mental, trastornos conductuales con autoagresividad y cuadro autista. En muchos de los casos, el motivo de consulta es una situación de regresión autista.

Síndrome de Wolf-Hirschhorn (4P-)

Monosomía parcial 4p-. Fenotipo diagnóstico. Anomalías cerebrales, malformaciones de línea media. Retraso mental y epilepsia. Es frecuente el fallecimiento en el primer año de vida.

Cromosoma 20 en anillo

Cromosomopatía no muy frecuente debida a la fusión de ambos brazos del cromosoma 20. Cuadro epiléptico muy característico, que frecuentemente es el motivo de búsqueda de anomalías en el cromosoma 20.

Los rasgos dismórficos no son muy característicos. Retraso mental moderado con anomalías conductuales.

El cuadro epiléptico se inicia antes de los 14 años, generalmente en forma de estados de mal no convulsivos, estados confusionales de 30 minutos de duración. Son frecuentes las mioclonías periorales, automatismos. Puede haber CTCG, CPC, CP.

El patrón de EEG es muy llamativo, con brotes de PO y OL bilaterales de gran persistencia de predominio bifrontal o biparietal. Frecuentemente se diagnostica por el EEG.

Cromosoma 14 en anillo

Epilepsia de inicio precoz, generalmente resistente a FAEs, retraso mental, microcefalia y anomalías oftalmológicas.

Síndrome de Klinefelter XXY

Epilepsia en el 2%-10% de los casos, generalmente de fácil control con fármacos.

EPILEPSIA Y MALFORMACIONES DEL DESARROLLO CORTICAL (MDC)

Las malformaciones del desarrollo cortical son una causa cada vez más diagnosticada de epilepsia. Con las actuales técnicas de neuroimagen ha aumentado la incidencia. Es frecuente que cursen con epilepsia,

retraso mental y parálisis cerebral infantil. Los términos usados para la descripción de estas anomalías son múltiples y confusos. Generalmente se entremezclan términos anatomopatológicos y términos de neuroimagen. El término displasia cortical se usa en general para cualquier anomalía del desarrollo cortical. El término anomalía de la migración neuronal se atribuye en algunas ocasiones a anomalías de la organización final de la corteza. Existe de esta manera confusiones terminológicas y de las clasificaciones.

En unas ocasiones, la epilepsia en las MDC forma parte de un síndrome complejo con fenotipo peculiar con mayor o menor retraso mental. En otras, las MDC se manifiestan como una epilepsia fármaco-resistente. Pueden ser difusas o localizadas a una zona de corteza. Y también pueden ser no detectables en RM (microdisgenesias).

Atendiendo a las **etapas del desarrollo de la corteza cerebral**, se pueden clasificar del siguiente modo:

- Proliferación neuronal y glial:
  Microcefalia.
  Megalencefalia.
  Hemimegalencefalia.
  Esclerosis tuberosa.
- Migración Neuronal:
  Heterotopias periventriculares.
  Heterotopias subcorticales.
  Lisencefalia.
  Paquigiria.
  Polimicrogiria.
- Anomalías en la organización cortical:
  Displasias corticales.

La mayoría de las MDC tienen etiología desconocida. Algunas se deben a anomalía en más de una etapa, otras están determinadas genéticamente y otras se deben a una agresión durante el desarrollo. Sólo vamos a hablar de las más significativas desde el punto de vista de la epilepsia.

Hemimegalencefalia

Aumento de tamaño de un hemisferio cerebral con surcos cerebrales anormales. Puede ser una malformación aislada o en el contexto de otras patologías.

La epilepsia suele ser de comienzo neonatal, en ocasiones como Síndrome de West, generalmente con mal pronóstico.

El cuadro clínico suele ser hemianopsia, hemiparesia, retraso mental.

Hay que valorar la posibilidad de epilepsia catastrófica y valorar la indicación de hemisferectomía precoz.

Displasia cortical focal

Anomalía histológica en una zona de la corteza cerebral. Cada vez más diagnosticada por las mejores técnicas de neuroimagen (RM), puede ser un diagnóstico tras el estudio anatomopatológico en casos de neuroimagen normal. Hay que valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Esquisencefalia

Hendidura en el córtex cerebral, puede ser unilateral o bilateral, con labios abiertos o cerrados. Es frecuente que exista displasia focal en el otro hemisferio. Normalmente cursa con epilepsia farmacorresistente. Existirán grandes dificultades a la hora de valorar si abordar un posible tratamiento quirúrgico.

Heterotopia nodular (BPNH)

Nódulos subependimarios bilaterales de sustancia gris alrededor de las paredes de los ventrículos. Existe una forma dominante ligada a X con afectación de mujeres con epilepsia y retraso mental leve. Epilepsia muy variable.

Lisencefalia clásica o tipo I

Se incluye dentro del Complejo Agiria-Paquigiria. Puede ser aislada o dentro de un síndrome malformativo como el Miller-Dieker (17p13.3). El cuadro clínico suele ser la asociación de epilepsia, retraso mental y parálisis cerebral infantil.

En el EEG hay ritmos rápidos difusos muy característicos.

Heterotopia subcortical en bandas

Llamado también doble córtex. La sustancia gris está separada por una fina capa de sustancia blanca de una corteza cerebral generalmente con anomalías. Suele cursar con encefalopatías epilépticas.

Polimicrogiria

Muchas circunvoluciones cerebrales de pequeño tamaño. El cuadro clínico depende de la intensidad de la anomalía. Es frecuente la asociación de retraso mental, epilepsia y parálisis cerebral infantil.

AGRESIONES PRENATALES, PERINATALES Y POSTNATALES

Dr. Alberto Fernández Jaén
Sección de Neurología Infantil del Hospital "La Zarzuela" (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Según diferentes estudios, la incidencia de la epilepsia se sitúa entre 17,3 y 136/100.000 habitantes por año. En España se estima una incidencia aproximada de 40/100.000 habitantes. La incidencia por edades se muestra más elevada en la primera década de la vida, especialmente en el primer año, donde la incidencia llega a alcanzar cifras de 120-150/100.000 niños, siendo más frecuente en varones.

La prevalencia de la epilepsia se sitúa, dependiendo de los estudios, entre cuatro y trece por cada 1.000 niños, habiendo excluido las convulsiones febriles. Hauser y Kurland señalaron una prevalencia de 0,37/100, elevándose hasta 0,58/100 en la primera década de la vida y 0,63 en la segunda década.

La clasificación internacional de los síndromes epilépticos distingue la epilepsia desde un punto de vista etiológico en **idiopática** (de causa desconocida, con factores genéticos involucrados y buen pronóstico inicial), **criptogénica** (de causa no establecida, presumiblemente orgánica, pronóstico incierto) y **sintomática** (secundarios a lesiones, pronóstico frecuentemente desfavorable).

En los primeros años de vida, son más frecuentes las formas idiopáticas (de causa desconocida) frente a las sintomáticas (lesiones, etc.), y eso va cambiando a lo largo de la edad.

La frecuencia de la epilepsia **idiopática** está en un 35% en niños de un año, bajando alrededor del 15% en niños de dos y tres años. Se manifiesta en más de un 10% en los de cuatro años, bajando a menos del 5% en los niños de cinco años y manteniéndose entre el 10% y el 5% entre los de seis y siete años, para volver a descender a valores del 5% e, incluso a menores, hasta los catorce años.

La **criptogénica** se encuentra en el 20% en los de un año; alrededor del 5,5% en los de dos; en el 10% en los de tres años y oscilando entre el 5% y el 10% hasta los trece años, excepto con una subida al 10% en los de nueve años, otra en los de once a más del 15% y, finalmente, otra entre el 5% y el 10% en los de catorce años.

La epilepsia **sintomática** se mantiene prácticamente en el 5% si exceptuamos una subida casi al 10% a los cinco años y ligeramente inferiores al 5% en los años dos, cuatro y catorce. (Fuente: Link A, 2001). Ésta suele ser la que reviste mayor interés, por la gravedad que lleva asociada y la posibilidad de interferir en la causa controlando la enfermedad.

En efecto, las principales causas de crisis epilépticas se exponen en la siguiente tabla, debiendo apuntarse antes que la definición de factor **prenatal, perinatal o postnatal**, viene dada, respectivamente, porque el daño cerebral acontezca antes de la semana 28 de gestación (prenatal), desde este momento hasta el 7º día tras el nacimiento (perinatal), y con posterioridad a este instante (postnatal).

Tabla 1

Origen prenatal
Factores genéticos Epilepsias idiopáticas: como las neonatales familiares benignas, epilepsia mioclónica juvenil… Anomalías cromosómicas: Síndrome X Frágil, Síndrome Down… Errores congénitos del metabolismo: mitocondriopatías, aminoacidopatías… Trastornos neurocutáneos.
Malformaciones cerebrales Esquisencefalia, lisencefalia, polimicrogiria…
Accidentes cerebrovasculares intrauterinos Fetopatías: traumatismos, intoxicación (alcohol, drogas…), infecciones (toxoplasma, citomegalovirus…).
Origen perinatal
Encefalopatía hipóxico-isquémica. Encefalopatía hemorrágica espontánea o traumática. Encefalopatías infecciosas. Trastornos metabólicos o tóxicos.
Origen postnatal
Encefalopatías hipóxicas. Meningitis, encefalitis, abscesos. Errores del metabolismo. Intoxicaciones. Traumatismos craneoencefálicos severos (++). Tumores. Enfermedades cerebrovasculares.

Estos factores van a mostrar una muy diferente distribución dependiendo del lugar y el grupo de referencia. Los factores etiopatogénicos conocidos más frecuentes en países desarrollados y en menores de catorce años son la encefalopatía hipóxico-isquémica, los traumatismos craneales y las facomatosis; sin embargo, en países en vías de desarrollo predominan las infecciones y las parasitosis del SNC.

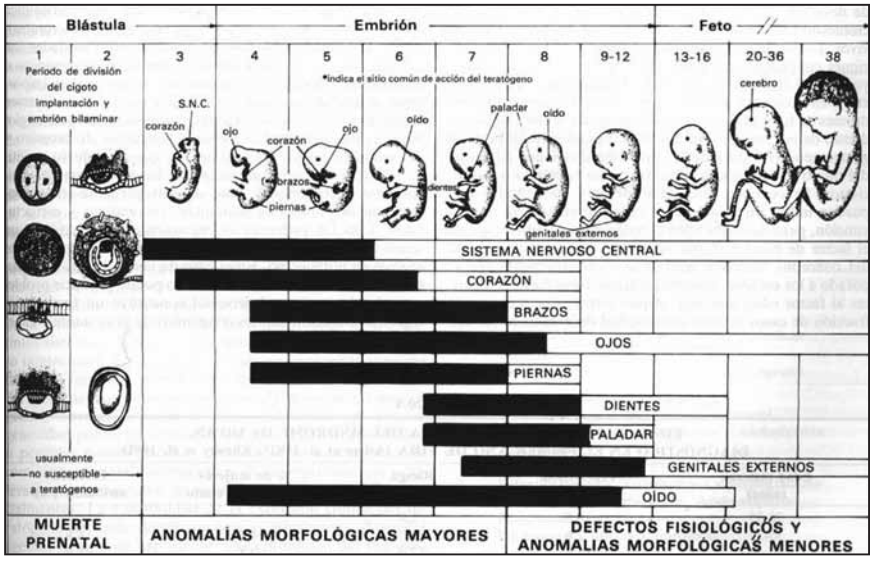
Si cotejamos las causas por edades, en adultos son más frecuentes las crisis convulsivas secundarias a accidentes cerebro-vasculares, los TCE o los tumores que asientan primaria o secundariamente en el SNC.

Dentro del grupo de **factores prenatales**, debemos resaltar las malformaciones cerebrales (paquigiria, esquisencefalia…), los accidentes cerebrovasculares intrauterinos, las infecciones por microorganismos neurotropos (citomegalovirus, toxoplasmosis…) o las encefalopatías tóxicas.

Entre los **factores perinatales**, la encefalopatía hipóxico-isquémica se muestra como la causa más frecuente de crisis neonatales. Otros trastornos incluyen las hemorragias intra y periventriculares, más frecuentes en el prematuro, la sepsis neonatal, diferentes metabolopatías o desórdenes metabólicos…

La causa de la epilepsia en un último grupo de pacientes (**postnatales**) se basará en el antecedente de meningoencefalitis, traumatismos craneoencefálicos severos, tumores cerebrales o malformaciones vasculares…

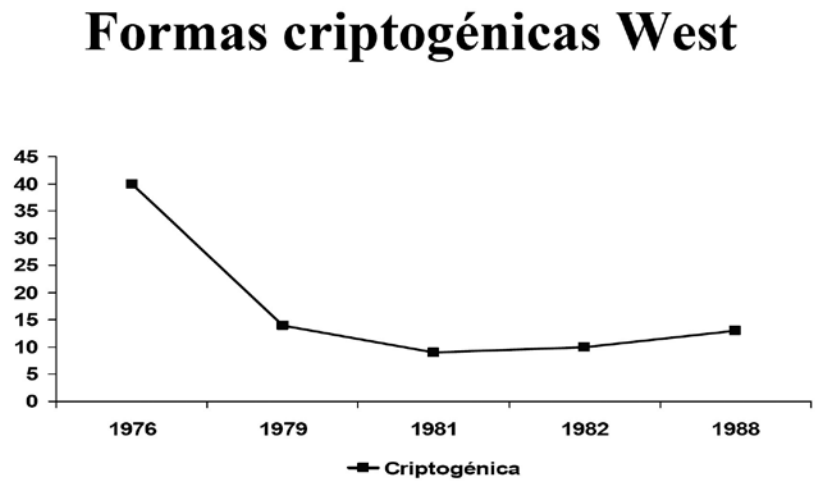
Figura 1



La infección del SNC es una de las causas más frecuentes de epilepsia en la edad pediátrica a diferencia de lo que se observa en edades posteriores. En relación a los traumatismos craneoencefálicos, la severidad del mismo se asocia con una frecuencia diferente de epilepsia o crisis tardías; en los TCE leves, el riesgo de crisis en los primeros cinco años no supera el 0,6%, frente al 11% en las formas severas. Del mismo modo, la presencia de hematomas intracraneales, convulsiones precoces o fractura craneal con hundimiento van a incidir desfavorablemente en estas frecuencias. Finalmente, el hallazgo de una malformación arteriovenosa o un tumor cerebral como causa de crisis epilépticas en un niño es afortunadamente poco frecuente. Sin embargo, debemos señalar que más de la mitad de los casos con cualquiera de estas dos patologías presentarán crisis convulsivas, en ocasiones como primera manifestación clínica del proceso.

En relación expresa al **Síndrome de West**, tras los avances de la neuroimagen (especialmente la resonancia cerebral), los estudios metabólicos y la genética, las formas criptogénicas se están reduciendo a la mínima expresión. Desde el punto de vista etiopatogénico, las formas prenatales justifican más del 50% de los casos con Síndrome de West según la mayor parte de las series.

Figura 2



Lacy, 1976; Riikonen, 1979; Matsumoto, 1981; Singer, 1982; Glaze, 1988

ESPECIAL CONSIDERACIÓN DEL SÍNDROME DE WEST

Etiología

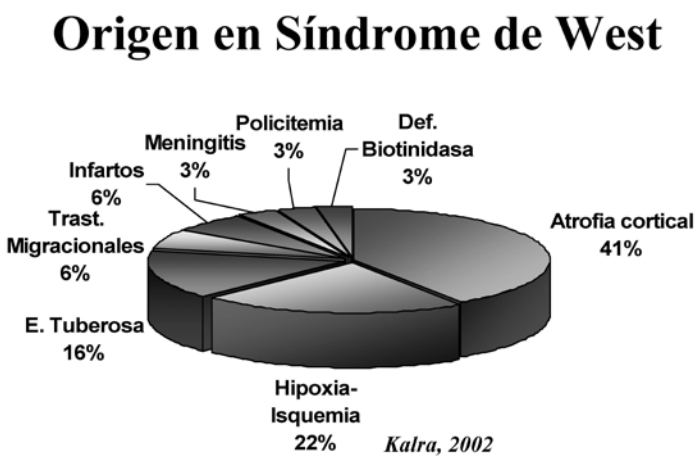
No es fácil determinar si el Síndrome de West obedece a una u otra causa. Pero los principales estudios se decantan por la mayor prevalencia del grupo de factores prenatales. Se hará una breve reseña bibliográfica:

- Distribución porcentual de factores pre, peri y postnatales según el estudio de Dulac, 1990: prenatales: 50%, perinatales: 14% y postnatales: 36%.

- Distribución porcentual de factores pre, peri y postnatales según el estudio de Kalra, 2002: prenatales: 66,7%, perinatales: 33,3% y postnatales: 0%.

- Origen detallado del Síndrome de West según el estudio de Kalra (2002): ver Figura 3.

Figura 3



Pronóstico

- La presencia de microcefalia asociada se acompañó de una frecuencia marcadamente más elevada de retraso del desarrollo y posterior retraso mental.
- La presencia de un retraso del desarrollo antes de la aparición del Síndrome de West se acompañó con una frecuencia muy elevada de retraso mental en edades posteriores.
- La presencia de factores perinatales tuvo relación pronóstica, pero sin constancia estadística.

SÍNDROME DE WEST: ¿ES POSIBLE SU PREDICCIÓN Y PREVENCIÓN?

Dra. Harumi Yoshinaga
Fumika Endoh, Yoko Ohtsuka
Departamento de Neurología Infantil de la Facultad de Medicina, Odontología y Farmacia de la Universidad de Okayama

Se ha realizado un creciente número de informes relativos al tratamiento y pronóstico del Síndrome de West (SW), y varios estudios con seguimiento a largo plazo demuestran que el pronóstico fue por lo general pobre. Si pudiésemos predecir y prevenir el desarrollo del SW, se podría mejorar la evolución neurológica de los pacientes.

Como parte del estudio para predecir el SW, valoramos qué tipo de epilepsia se desarrolló en los niños que mostraron descargas epilépticas en su primera infancia.

QUÉ TIPO DE EPILEPSIA SE DESARROLLÓ EN LOS NIÑOS QUE MOSTRARON DESCARGAS EPILÉPTICAS EN SU PRIMERA INFANCIA

Entre 1997 y septiembre de 2004 se llevaron a cabo exámenes en 116 niños nacidos en el Hospital Universitario de Okayama, tanto antes como después de los 3 meses de edad corregida (EC), a causa de los diversos problemas pre y perinatales que incluían los nacimientos prematuros. Las razones para realizar una EEG fueron: nacimiento prematuro de menos de 37 semanas de edad gestacional en 68 casos; lesiones perinatales aparte de nacimiento prematuro en 18 casos, anomalía congénita en 18 y otras razones en 12.

Durante la observación seriada de EEG, 71 pacientes sin descargas epilépticas en sus EEGs desarrollaron un síndrome no epiléptico, aunque cuatro bebés sufrieron ataques febriles. 45 bebés mostraron descargas epilépticas. 20 de los 45 bebés con descargas epilépticas desarrollaron SW, 13 epilepsia relacionada con localización (LRE, siglas inglesas), y tres desarrollaron encefalopatía epiléptica (EE) en su primera infancia. Los tres bebés con EE y tres de los que padecían LRE mostraron cambios evolutivos en su historia clínica. En total, 26 de los 45 acabaron desarrollando SW con descargas epilépticas en EEGs seriados en la infancia (Figura 1).

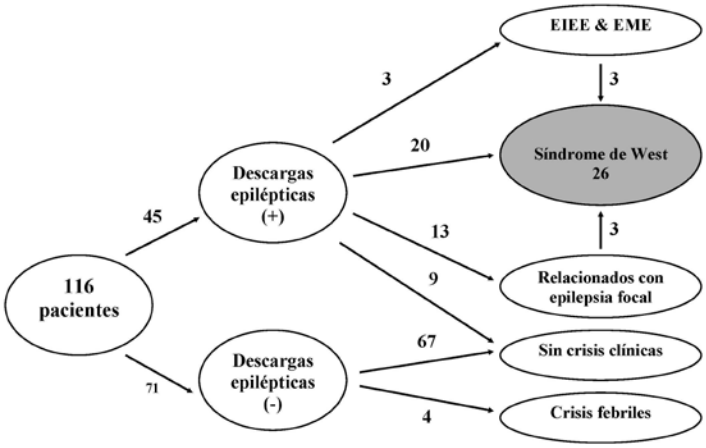


Figura 1. Recorrido clínico de 116 bebés que mostraron descargas epilépticas en su primera infancia y fueron observados hasta el momento del estudio (Yoshinaga *et al*. 2007 in Brain Dev).

La Figura 2 muestra el momento de la primera aparición de descarga epiléptica en el EEG en cada síndrome epiléptico. Como muestra la Figura 2, tres bebés pertenecientes al EE tuvieron descargas epilépticas y ataques clínicos en el EEG inicial realizada antes de los 3 meses de edad de EC. Once de los trece bebés con LRE ya habían sufrido ataques clínicos cuando se registraron por primera vez las descargas epilépticas. Por el contrario, 16 de los 20 bebés con SW mostraron descargas epilépticas en el EEG antes de la aparición clínica de los ataques. Nuestro estudio reveló que el tratamiento profiláctico podría ser difícil para pacientes con LRE y otros porque ya habían sufrido ataques clínicos en el momento de desarrollo de las descargas epilépticas en el EEG. Por el contrario, sólo cuatro de los 20 bebés con SW tenían ataques clínicos cuando se observaron por primera vez las descargas epilépticas en el EEG. Llegamos a la conclusión de que el SW era un síndrome adecuado para el tratamiento profiláctico antes del desarrollo de ataques clínicos.

Basándonos en el resultado de este informe, consideramos que el SW se observaba con mayor frecuencia en bebés que mostrasen descargas epileptiformes en su primera infancia, y que la predicción de la aparición del SW podría

ser posible en bebés de alto riesgo mediante la evaluación de las EEGs seriadas desde su primera infancia.

Por lo tanto, el propósito del siguiente estudio sería analizar el modo de aparición y los cambios evolutivos de las descargas epileptiformes antes de la aparición del SW en pacientes que lo desarrollaron con posterioridad.

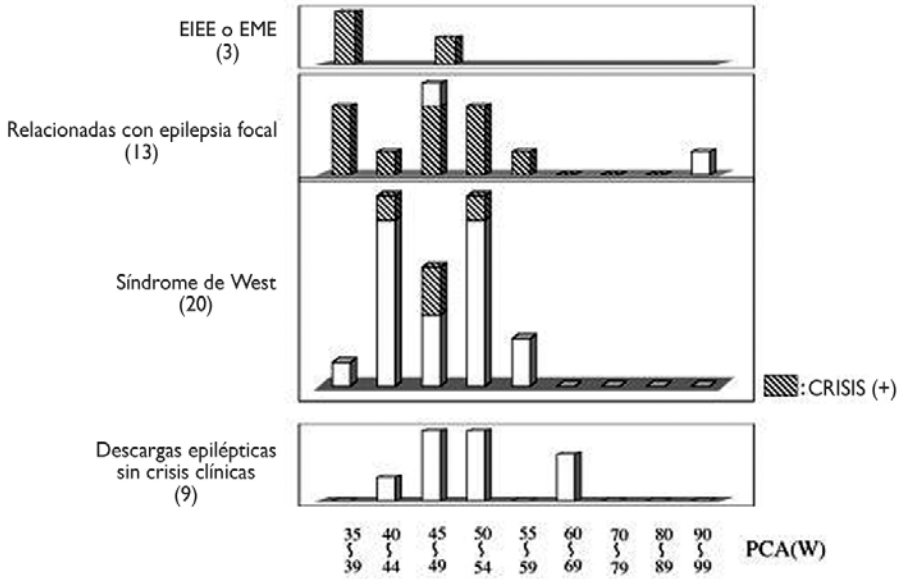


Figura 2. El momento de la primera aparición de una descarga epiléptica en EEG y la presencia de ataque clínico en ese momento en cada síndrome epiléptico. La columna con líneas oblicuas negras indica la presencia de ataques en el momento en el que la descarga epiléptica apareció por primera vez en el EEG. PCA: Edad postgestacional (Yoshinaga *et al*. 2007 in Brain Dev)

CAMBIOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS ANTES DE LA APARICIÓN DEL SÍNDROME DE WEST SINTOMÁTICO

Entre 1998 y 2004, se seleccionaron los sujetos entre 67 pacientes cuyos diagnósticos de SW se hubiesen realizado en nuestro departamento. De estos 67 pacientes con SW, seleccionamos bebés cuyas EEGs estuvieran registradas cronológicamente antes de la aparición del SW y cuya primera EEG estuviera registrada antes de los seis meses de EC. Así se excluyó a 42 pacientes, incluidos 35 que ya habían desarrollado espasmos tónicos durante la primera visita

a nuestro hospital. Como resultado, se seleccionaron como sujetos para este estudio 25 pacientes. Dividimos los sujetos en dos grupos de acuerdo a su edad gestacional (EG) en el momento del nacimiento. El Grupo A consistía en 17 bebés prematuros y el Grupo B consistía en 8 bebés nacidos a término.

El *background* clínico de los pacientes es el siguiente: en el Grupo A, la media de EG era de 28 semanas y 0 días, y la media de peso al nacer era de 905 gr. Las imágenes por resonancia magnética revelaron anomalías en todos los pacientes del Grupo A. 16 de los 17 pacientes del Grupo A mostraron leucomalacia periventricular (LPV), 10 mostraron también hipoplasia del cerebelo y del tronco del encéfalo y/o encefalopatía destructiva prenatal y perinatal. Siete pacientes del Grupo A sufrieron retraso madurativo intrauterino severo, cuatro asfixia perinatal severa, y cuatro hemorragia intraventricular. Cinco pacientes eran fruto de gestaciones de gemelos. En el Grupo B, la media de EG era de 39 semanas y 0 días, con un peso medio en nacimiento de 2,782 kg. Dos pacientes habían sufrido retraso madurativo intrauterino, uno sufría una anomalía cromosómica, dos esclerosis tuberosa y uno el Síndrome de Miller-Dieker (MDS). Se les realizó un seguimiento desde la primera infancia para valorar su desarrollo. Los otros cuatro tuvieron complicaciones perinatales, incluida la asfixia perinatal o la hemorragia intraventricular. Seis de los ocho pacientes del Grupo B mostraron anomalías en las imágenes por resonancia magnética, incluido los hallazgos de encefalopatías neonatales hipóxico-isquémicas (HIE) en tres de ellos.

Quince pacientes (60%) mostraron descargas epileptiformes en sus primeras EEGs. La edad media en la que se observaron las descargas epileptiformes iniciales fue de 3,4 meses EC. Fue de 3,8 meses en el Grupo A y de 2,0 meses en el Grupo B, sin diferencias significativas entre los dos grupos.

Mediante un análisis detallado de los cambios evolutivos de las EEGs, podríamos clasificar a los pacientes en tres grupos de acuerdo con la localización de las descargas epileptiformes iniciales. La localización de las descargas epileptiformes iniciales fue en las áreas posteriores en 14 (Grupo O), áreas múltiples en 7 (Grupo M), y áreas distintas a la occipital en 4 (Grupo no-4).

Más de la mitad de los pacientes (14 de 25) pertenecían al Grupo O. Doce de los 14 del Grupo O eran bebés prematuros pertenecientes al Grupo A, y todos menos uno tenían LPV. Los estudios previos también habían sugerido que los bebés prematuros, especialmente aquellos con LPV que desarrollaron posteriormente SW, tendían a mostrar onda-punta dominante parieto-occipital en las primeras fases de la infancia. Tres bebés nacidos a término

pertenecían al Grupo M, y tres de los cuatro prematuros que pertenecían al Grupo M habían nacido entre 31 semanas y seis días y las 36 semanas y seis días, relativamente tarde dentro de la categoría de prematuros. Así, la mayoría de los pacientes del Grupo M eran bebés nacidos a término o cerca de término que habían sufrido daño hipóxico. En el Grupo M, éste consistía en LPV en cuatro casos y HIE en tres. En el Grupo no-O, se detectó LPV con lesión cortical destructiva en un paciente, esclerosis tuberosa en dos y MDS en uno.

Los ejemplos típicos de historia clínica y cambio evolutivo en EEG en cada grupo son los siguientes:

CASO 1 (GRUPO O)

Nacido a las 32 semanas y dos días de EG con un peso al nacer de 1,144 kg. mediante cesárea urgente a causa de estrés fetal. El test de Apgar fue de 0/1. Debido a la apnea, recibió ventilación artificial hasta las 48 horas de vida. La imagen en resonancia magnética reveló LPV moderada, y también atrofia en el cerebelo y cerebro. Las descargas epileptiformes se observaron por primera vez en el área occipital, aumentando luego en amplitud, modificando su morfología hasta complejos de polipuntas y polipuntas-onda. Se extendieron a múltiples áreas, manteniendo el dominio occipital, y cambiando luego a hipsarritmia, como se muestra en la Figura 3.

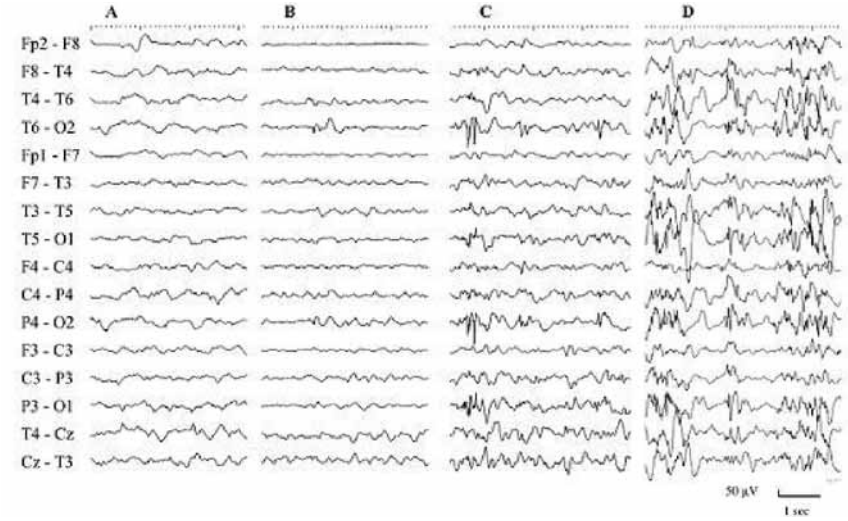


Figura 3. El cambio evolutivo de EEG en un paciente del Grupo O (Caso 1).
A: El EEG a los 0,9 meses de EC no mostró ninguna anomalía particular.
B: El EEG a los 3,1 meses de EC revela pequeñas puntas en la región occipital derecha.

C: A los 5,1 meses de EC, el EEG mostraba descargas epileptiformes multifocales, aunque se encontraban predominantemente en las áreas occipitales.
D: A los 5,9 meses de EC, el EEG evolucionó a hipsarritmia.
(Endoh *et al*. 2007 in Brain Dev)

Caso 2 (Grupo M)

Nacido a las 38 semanas y 0 días de EG, con un peso al nacer de 2.684 gr. mediante cesárea urgente a causa de estrés fetal. Aunque no mostró asfixia neonatal, a los once días del alumbramiento sufrió una sangrado intraventricular. Su MRI reveló hematoma subdural, dilatación del ventrículo, atrofia cortical, además de hemorragia intraventricular.

Su primer EEG mostró descargas epileptiformes multifocales que recordaban los patrones de EEG neonatales, tales como el trazado alternante o delta, aunque se observaron en registros de vigilia. En los EEGs longitudinales, las descargas epileptiformes aumentaron el voltaje y la frecuencia, y su localización cambió desde las regiones anteriores a múltiples áreas. Desarrolló una hipsarritmia a los 4,9 meses de EC (Figura 4).

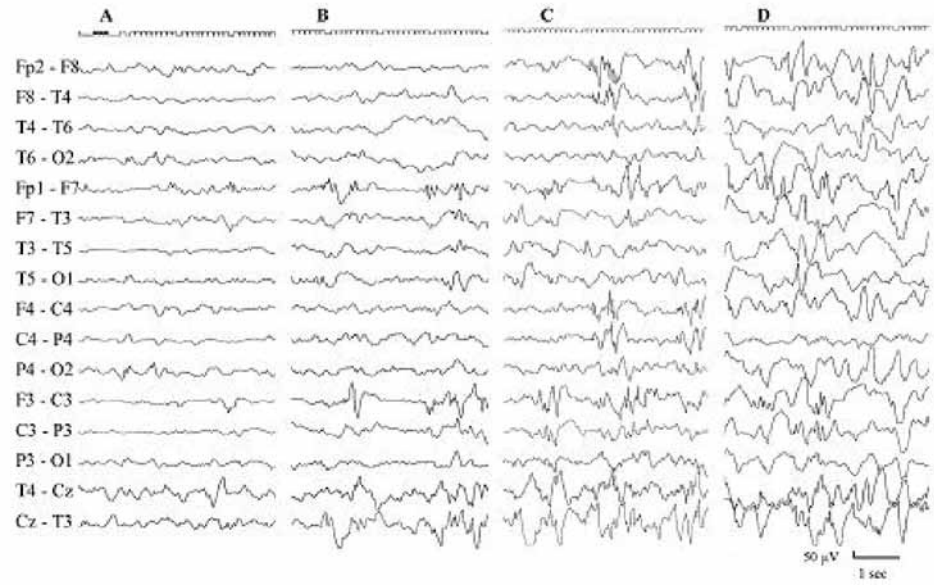


Figura 4. El cambio evolutivo de EEG en un paciente del Grupo M (Caso 2).

A: El EEG a los 2 meses de EC mostró pequeñas polipuntas en la región occipital derecha y la región frontal izquierda. En los EEGs longitudinales (B: 3,5 meses de EC; C: 4,5 meses), las descargas epileptiformes aumentaron el voltaje y la frecuencia, y su localización cambió desde las regiones anteriores a múltiples áreas sin un dominio específico. D: El EEG a los 4,9 meses de EC evolucionó a hipsarritmia.
(Endoh *et al*. 2007 in Brain Dev)

Caso 3 (Grupo no-O)

Nacido por parto transvaginal a las 41 semanas y seis días de EG, con un peso al nacer de 4,033 kg. El Test de Apgar dio un resultado de 8. Fue diagnosticado de esclerosis tuberosa debida a un tumor cardiaco, puntos blancos y nódulos subependimales detectados por imagen de resonancia magnética.

Los primeros EEGs mostraron ondas agudas en la región temporal. Las descargas epileptiformes se extendieron por múltiples áreas con prominentes ondas agudas de alta amplitud en la región temporal, y evolucionando posteriormente a hipsarritmia (Figura 5).

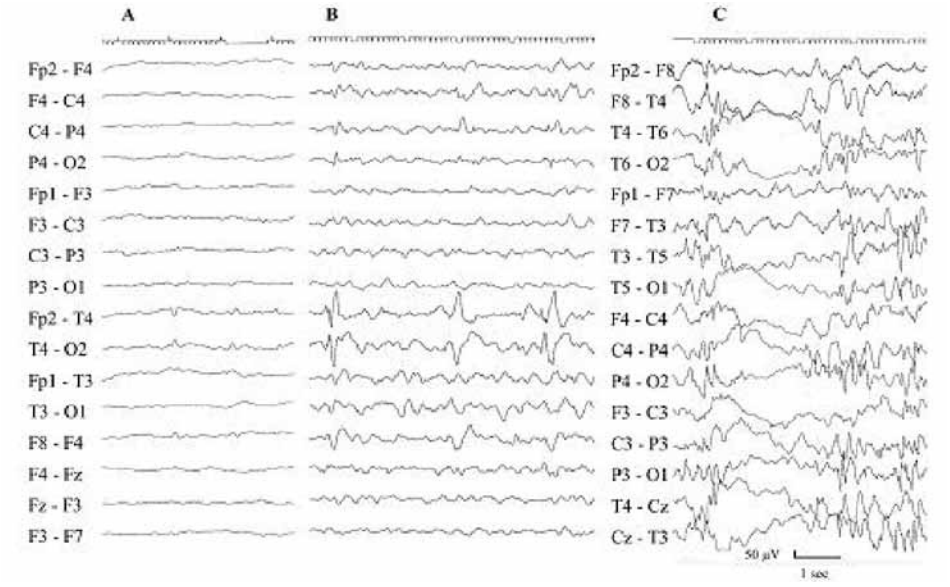


Figura 5. El cambio evolutivo de EEG en un bebé nacido a término con esclerosis tuberosa y perteneciente al Grupo no-O (Caso 3).
A: El primer EEG realizado a los 1,0 meses de EC mostró pequeñas ondas agudas en la región temporal derecha.

B: En el EEG a los 3,4 meses de EC, se observaron grandes ondas agudas y complejos onda-punta lentos en la región temporal derecha, y descargas epileptiformes multifocales desarrolladas en otras áreas.
C: El EEG a los 4,3 meses de EC evolucionó a hipsarritmia.
(Endoh *et al.* 2007 in Brain Dev)

Como puede verse en la Figura 6, la mayoría de los pacientes cuyas descargas epileptiformes se detectaron antes de los 3 meses de EC mostraron descargas epileptiformes multifocales. Por otro lado, en la mayoría de pacientes cuyas descargas epileptiformes se detectaron después de los 3 meses de EC, se encontraban principalmente en las regiones occipitales.

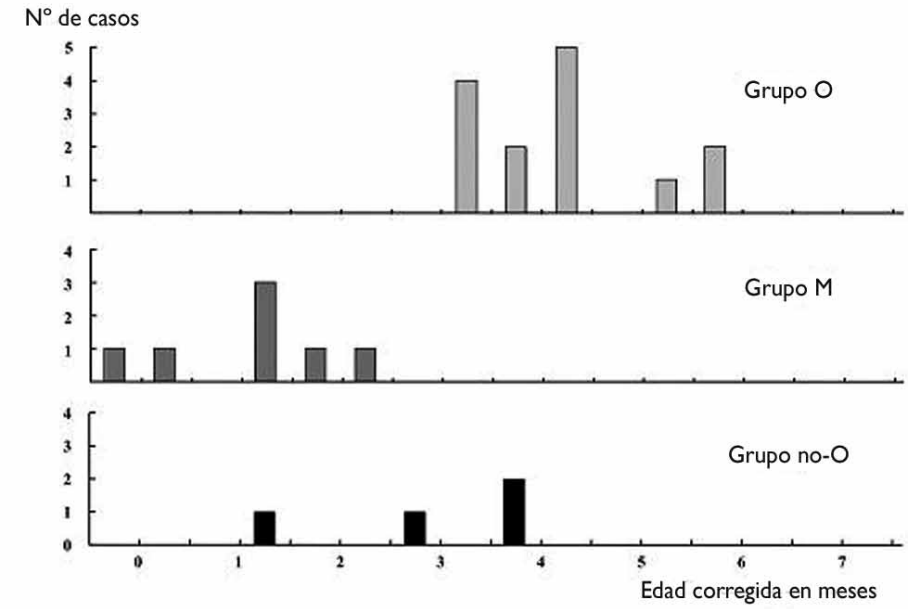


Figura 6. Edad de aparición de las descargas epileptiformes iniciales en tres grupos topográficos diferentes.

La edad media de aparición de las descargas epileptiformes iniciales fue de 4,0 meses de EC en el Grupo O, 1,1 meses en el Grupo M, y 3,2 meses en el Grupo no-O. La diferencia de edad de aparición de las descargas epileptiformes iniciales fue significativa entre los Grupos O y M.

El lugar vulnerable a la hipoxia depende del grado de isquemia, maduración cerebral y vulnerabilidad de la corteza y la materia blanca. Los bebés prematuros tienen el daño cerebral especialmente en la materia blanca profunda que rodea el ventrículo lateral. La localización dominante posterior en las lesiones orgánicas de LPV y las lesiones en la materia blanca detectadas por imagen de resonancia magnética se considera una razón que explica por qué los bebés con LPV tienden a mostrar descargas epileptiformes iniciales en el área posterior de la cabeza. En contraste, los bebés nacidos a término tienden a tener las lesiones en las áreas que rodean la corteza cerebral o en los ganglios basales. Las lesiones cerebrales difusas provocadas por daño hipóxico perinatal a niños nacidos en término o cerca del término, podrían estar relacionados con la aparición de descargas epileptiformes multifocales.

Puesto que tres pacientes sin lesiones orgánicas occipitales dominantes pertenecían al Grupo O, era bastante probable que hubiera otros factores relacionados al desarrollo del SW además de una mera anomalía morfológica. Respecto a la relación entre SW y disfunción del lóbulo occipital, varios estudios han descrito las anomalías visuales en el SW. Además, los estudios sobre SW combinado con ataques parciales han sugerido que en la primera infancia hay una excitabilidad anormalmente aumentada a través de la corteza, especialmente en la parte posterior del hemisferio cerebral.

Un estudio sobre maduración cerebral funcional que utilizó fluorodeoxiglucosa (FDG)-PET demostró que los lóbulos occipitales presentan un aumento de metabolismo de la glucosa a los 6-8 meses, mucho más tarde que en las regiones occipitales. Respecto a la secuencia normal de mielinización cerebral en MRI, se cree que la mielinización de las regiones occipitales comienza a los 3-5 meses, con lo que las regiones frontales resultan patentes a los 7-11 meses. Además, las sinaptogénesis más rápida de las regiones occipitales se observan a los 2-4 meses. Así, puede establecerse el período de aproximadamente tres meses tras término como el período crítico en el que las regiones occipitales maduran dramáticamente.

La Figura 7 muestra la evolución clínica de todos los pacientes. La edad media en la aparición de hipsarritmia fue de 5,6 meses de EC. 17

pacientes (68%) cambiaron a hipsarritmia a los 4-6 meses de EC. Parecía que la aparición de la hipsarritmia no venía afectada ni por el momento del nacimiento ni por el momento de las descargas epileptiformes iniciales. Por lo que se refiere a la relación entre las características topográficas de las descargas epileptiformes iniciales y la edad de aparición de la hipsarritmia, parece que la hipsarritmia surge a una edad algo más temprana en el Grupo M, aunque no hubo diferencias demasiado significativas entre los grupos.

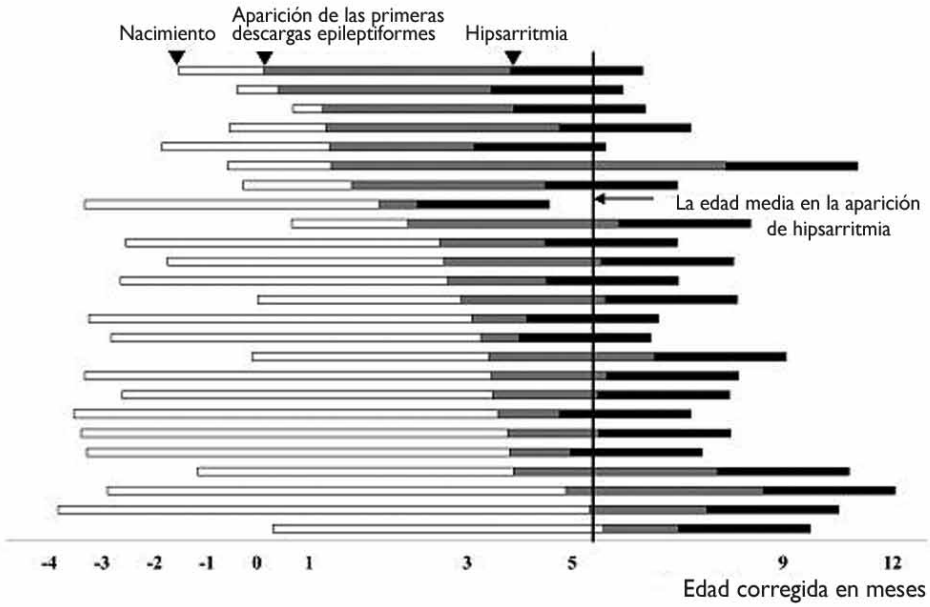


Figura 7. Evolución clínica de 25 pacientes con SW. La barra blanca indica el tiempo hasta la primera aparición de las descargas epileptiformes después del nacimiento. La barra con línea negra indica el tiempo transcurrido entre la aparición inicial de las descargas epilépticas y el cambio evolutivo a hipsarritmia.

La edad media de aparición de los espasmos tónicos fue de 5,5 meses de EC, sin diferencias significativas entre los Grupos A y B. La Figura 8 muestra que los espasmos tónicos y la hipsarritmia aparecieron de manera casi simultánea. Sin embargo, en 13 pacientes, la detección de la hipsarritmia precedió a la aparición de los espasmos tónicos. Podríamos predecir

el desarrollo del Síndrome de West. El siguiente paso es investigar cómo prevenir el SW.

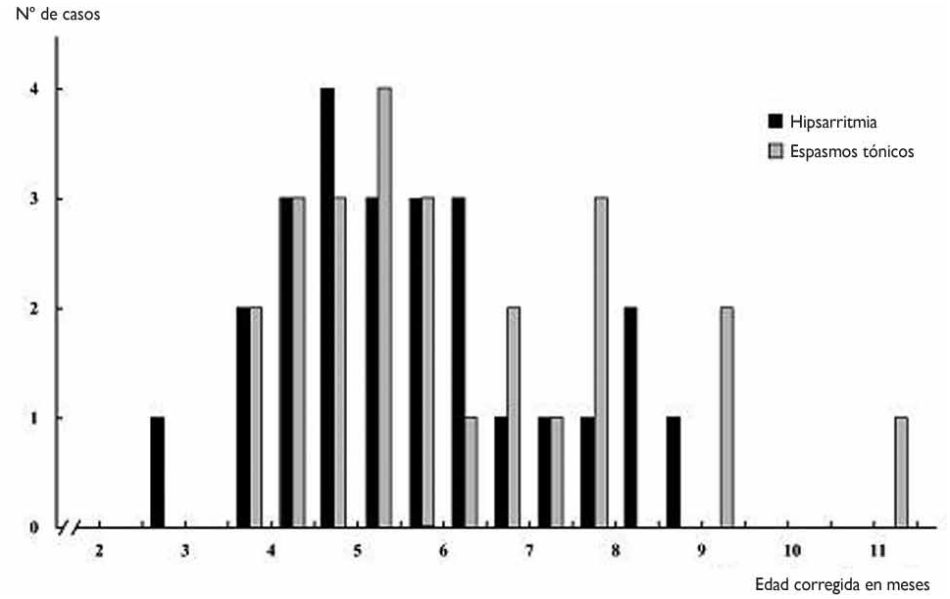


Figura 8. Edades de aparición de la hipsarritmia y los espasmos tónicos.
(Endoh *et al*. 2007 in Brain Dev)

PREVENCIÓN DEL SÍNDROME DE WEST CON EL TRATAMIENTO PRECOZ

Durante nuestro estudio intensivo, hubo tres bebés que ya habían desarrollado hipsarritmia en EEG y que no desarrollaron SW con la mejora de los hallazgos de EEG, después de comenzar una terapia con VPA. La evolución clínica de dos de los tres pacientes es la siguiente:

Caso 4 (Grupo O)

Producto de un embarazo de gemelos, la niña nació a las 25 semanas y 2 días de EG, con un peso al nacer de 659 gr. mediante una cesárea urgente provocada por el fallecimiento intrauterino de su hermana. El Test de Apgar dio un resultado de 5/6/7. Se le practicó ventilación mecánica intermitente

y también sufrió un fallo renal. La imagen por resonancia magnética reveló LPV e hipoplasia cerebelosa.

Su EEG a los tres meses de EC no mostró ninguna anormalidad específica; sin embargo, a la edad de 5,2 meses de EC, se sospechó la presencia de pequeños picos occipitales. No comenzamos el tratamiento en este momento. En el EEG de los 6,5 meses de EC, la amplitud de las descargas paroxísticas en la región occipital derecha se hicieron mayores, y aparecieron unas actividades rápidas peculiares (Figura 9).

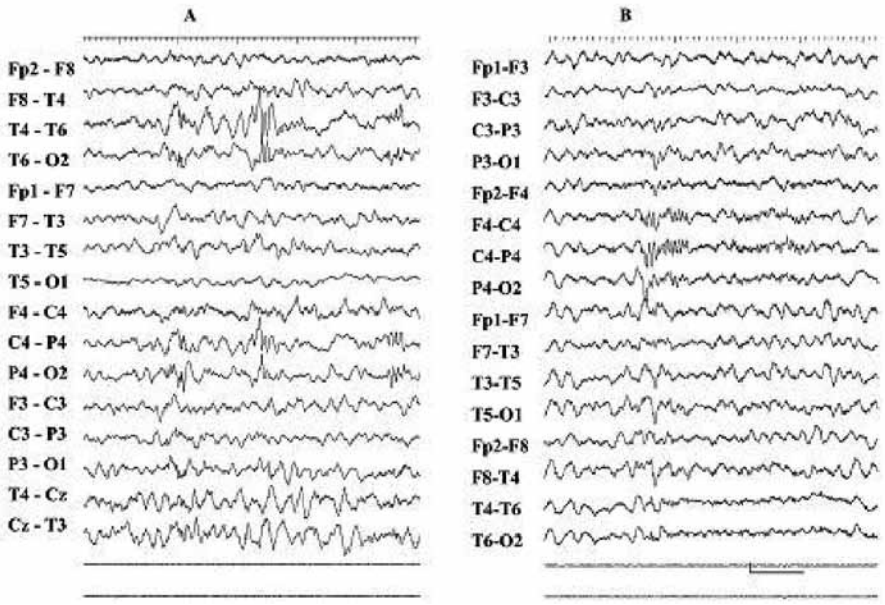


Figura 9. EEG del Caso 4 registrado a los 6,5 meses de EC.
A: Se observaron principalmente puntas epilépticas de alto voltaje en la región occipital derecha.
B: Se localiza actividad rápida de aproximadamente 14 c/s en el área occipital derecha sin cambios clínicos sutiles.

Así pues, comenzamos a tratarla con PB. Sin embargo, el EEG evolucionó a una hipsarritmia temprana a los 8,6 meses de EC, y sustituimos el PB por VPA. Como resultado, el EEG de los 10 meses de EC mostró que la hipsarritmia se había controlado (Figura 10), y creímos que había evitado el riesgo de desarrollar SW al año y medio de EC sobre el punto de estudio.

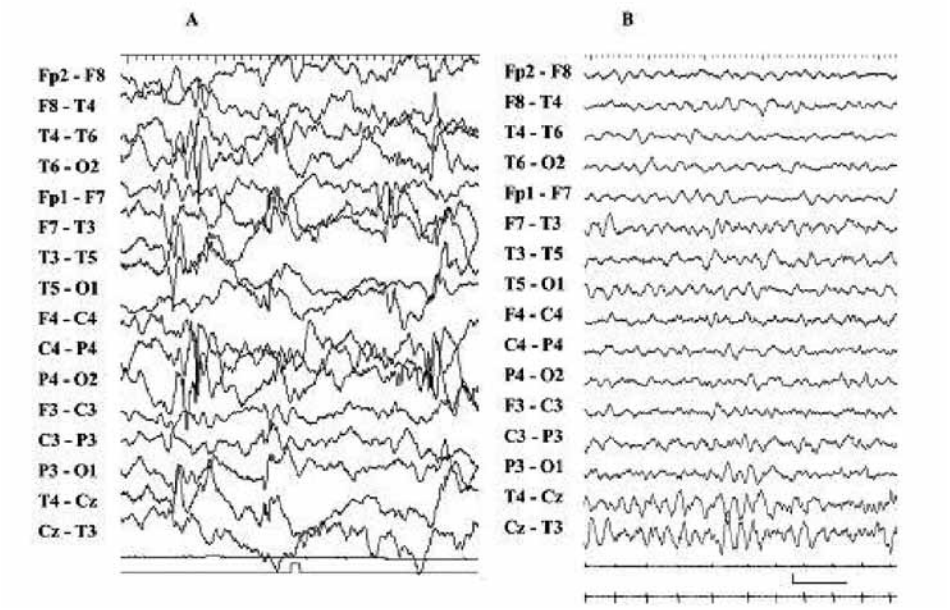


Figura 10. EEG del Caso 4
A: EEG registrado a los 8,6 meses de EC. El EEG evolucionó a una hipsarritmia temprana.
B: EEG registrado a los 10 meses de EC. La hipsarritmia estaba bien controlada.

Caso 5 (Grupo M)

La paciente nacida a las 31 semanas de edad gestacional (EG) como recipiente de una transfusión gemelo-gemelo. El peso al nacer fue de 1.644 gr., y la puntuación Apgar 9/9. Se le aplicó CPAP nasal a los dos días del nacimiento a causa de la taquipnea transitoria y la resonancia magnética reveló LPV quística.

El primer EEG se realizó al primer mes después del nacimiento. En este momento se observó el trazado asimétrico alternante, pero desapareció pronto. En el EEG al mes de EC se observaron pequeñas puntas en el hemisferio derecho. No iniciamos el tratamiento entonces. En el EEG al segundo mes de EC, aumentó la amplitud de descargas aproximales, por lo que comenzamos a tratarla con PB. A pesar del tratamiento, la amplitud de puntas se hizo progresivamente más alta, y aproximadamente a las 16 c/s aparecieron las activi-

dades rápidas localizadas en el área occipital derecha. Entonces se reemplazó el PB por vitamina B6 a los 3,5 meses de EC (Figura 11).

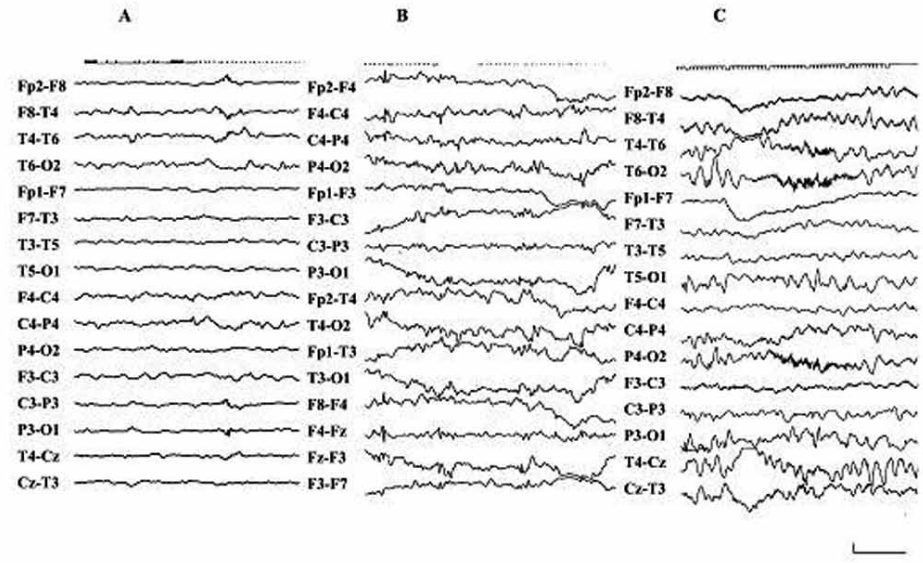


Figura 11. EEG del Caso 5
A: EEG registrado al mes de EC. Se observaron pequeñas puntas en el hemisferio derecho.
B: EEG registrado a los 2 meses de EC. El voltaje de las puntas se hizo mayor, y apareció en el área multifocal.
C: EEG registrado a los 3,5 meses de EC. Aparecieron actividades rápidas de aproximadamente 16 c/s localizadas en el área occipital derecha sin cambios clínicos sutiles.
(Yoshinaga *et al.* 2007 in Brain Dev)

Sin embargo, el EEG evolucionó a hipsarritmia a los 4,5 meses de EC, y sustituimos la B6 por VPA. Como resultado, en el EEG de los 7,9 meses de EC, se había controlado la hipsarritmia (Figura 12), y consideramos que se había evitado el riesgo de desarrollo del SW al año y medio de EC sobre el punto de estudio.

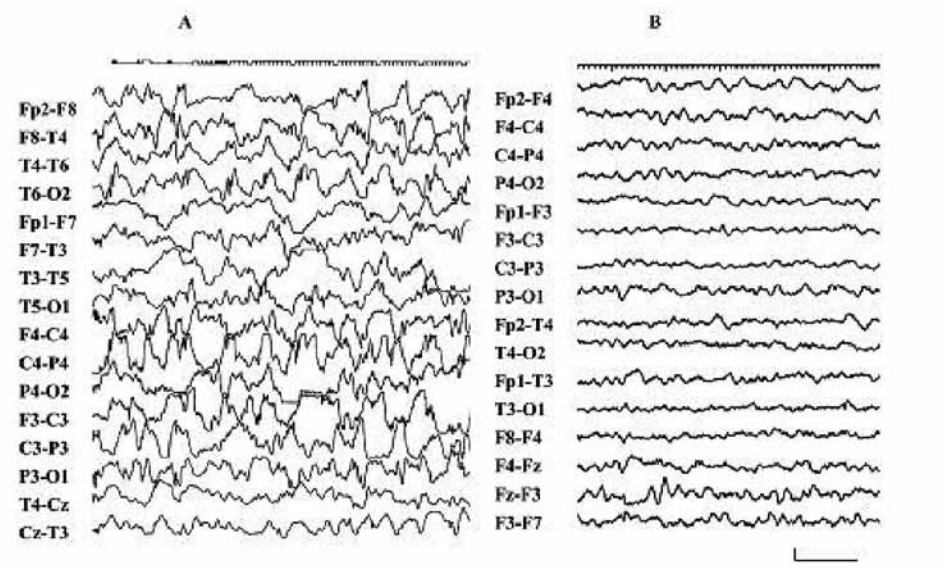


Figura 12. EEG del Caso 5
A: EEG registrado a los 4,5 meses de EC. Las puntas multifocales y las ondas lentas de alto voltaje se mezclaban y parecía una hipsarritmia.
B: EEG registrado a los 7,9 meses de EC. Nótese que el EEG mostraba una notable mejoría.
(Yoshinaga *et al.* 2007 in Brain Dev)

UNA ACTIVIDAD RÁPIDA ANORMAL EN EL EEG OBSERVADA ANTES DEL DESARROLLO DEL SÍNDROME DE WEST

Como hallazgo preliminar, descubrimos que algunos pacientes mostraron una actividad rápida anormal como en los Casos 4 y 5 en el EEG de fase temprana en nuestro estudio intensivo. La Figura 13 muestra un ejemplo típico de una actividad rápida anormal y su topografía. Como se muestra en esta figura, había ondas agudas occipitales durante el sueño, y una actividad rápida anormal en el EEG. La topografía mostró sus localizaciones occipitales izquierdas.

A partir de ese momento, desarrolló espasmos tónicos y su EEG mostró hipsarritmia tres meses después. Consideramos que estas actividades rápidas anormales indican también la advertencia de desarrollo del SW.

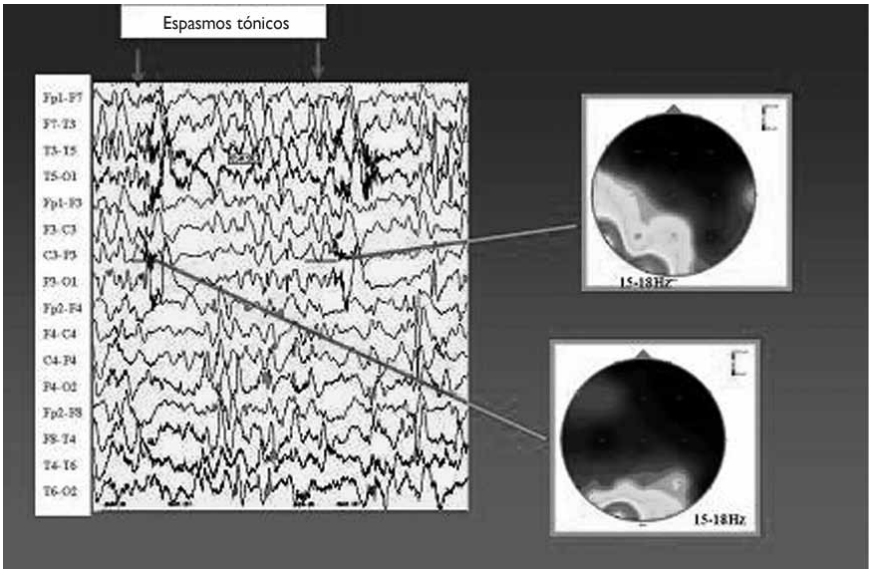


Figura 13. EEG y topografía de la actividad rápida peculiar.

CONCLUSIONES

1) Los bebés con LPV que mostraron descargas epilépticas en la primera infancia fueron más propensos a desarrollar SW que otros tipos de epilepsia.

2) Más de la mitad de los pacientes mostraron las descargas epileptiformes iniciales en las áreas posteriores.

3) Las edades de aparición de las descargas epileptiformes iniciales fueron justo después de 3 meses de EC en pacientes con puntas occipitales dominantes y aproximadamente un mes de EC en pacientes con puntas multifocales.

4) La hipsarritmia y los espasmos tónicos aparecieron casi simultáneamente desde los 4 a los 6 meses de EC en la mayoría de los pacientes.

Para predecir la aparición del SW en bebés de alto riesgo, resultan muy útiles los seguimientos con EEG desde la primera infancia. Propusimos que los bebés nacidos antes de término con LPV que mostraron descargas epilépticas antes de los 3 meses de EC, deberían tratarse con medicamentos antiepilépticos para prevenir la aparición del Síndrome de West.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brooks, B. P., Simpson, J. L., Leber, S. M., Robertson, P. L., Archer, S. M.: "Infantile spasms as a cause of acquired perinatal visual loss". *J AAPOS* 2002; 6:385-388.
2. Chugani, H. T., Shields, W. D., Shewmon, D. A., Olson, D. M., Phelps, M. E., Peacock, W.J.: "Infantile spasms: I. PET identifies focal cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment". *Ann Neurol* 1990;27: 406-413.
3. Endoh, F., Yoshinaga, H., Kobayashi, K., Ohtsuka, Y.: "Electroencephalographic changes before the onset of symptomatic West syndrome". *Brain Dev* 2007; 29:630-638.
4. Ohtsuka, Y., Murashima, I., Asano, T., Oka, E., Ohtahara, S.: "Partial seizures in West syndrome". *Epilepsia* 1996; 37:1060-1067.
5. Okumura, A., Hayakawa, F., Kuno, K., Watanabe, K.: "Periventricular leukomalacia and West syndrome". *Dev Med Child Neurol* 1996; 38:13-18.
6. Okumura, A., Watanabe, K.: "Clinico-electrical evolution in pre-hypsarrhythmia stage: towards prediction and prevention of West syndrome". *Brain Dev* 2001; 23:482-487.
7. Randò, T., Bancale, A., Baranello, G., Bini, M., De, Belvis A. G., Epifanio, R. *et al.*: "Visual function in infants with West syndrome: correlation with EEG patterns". *Epilepsia* 2004; 45:781-786.
8. Rikkonen, R.: "A long-term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms". *Neuropediatrics* 1982; 13:14-23.
9. Rikkonen, R.: "Infantile spasms: therapy and outcome". *J Child Neurol* 2004; 19:401-404.
10. Suzuki, M., Okumura, A., Watanabe, K., Negoro, T., Hayakawa, F., Kato, T. *et al.*: "The predictive value of electroencephalogram furing early infancy for later development of West syndrome in infants with cystic periventricular leukomalacia". *Epilepsia* 2003; 44:443-446.
11. Watanabe, K., Takeuchi, T., Hakamada, S., Hayakawa, F.: "Neurophysiological and neuroradiological features preceding infantile spasms". *Brain Dev* 1987; 9:391-398.

12. Yoshinaga, H., Endo, F., Kikumoto, K., Inoue, T., Oka, M., Ohtsuka, Y.: “Epilepsy development in infancy with epileptic discharges”. *Brain Dev* 2007; 29:217-223.

ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO CON INCIDENCIA EN LAS EPILEPSIAS INFANTILES. ESPECIAL CONSIDERACIÓN DEL SÍNDROME DE WEST

Dr. Keith Hyland
Doctor en Bioquímica. Jefe de Neuroquímica de *Horizon Nuclear Medicine* de Atlanta (EE.UU.)
Me gustaría dar las gracias a la Foundation of Molecular Medicine
por su permanente apoyo.

INTRODUCCIÓN

Los síntomas y signos clínicos en los errores congénitos del metabolismo pueden imitar casi cualquier desorden heredado y pueden afectar a cualquier órgano, tejido y sistema corporal (Buist *et al.*, 2002). Al parecer, el sistema nervioso central es especialmente vulnerable, con la epilepsia infantil descrita en muchos más de 100 desórdenes diferentes. La Tabla 1 enumera las áreas generales del metabolismo y, dentro de estas áreas, muchos errores congénitos en los que se ha descrito epilepsia. El Síndrome de West es una forma específica de epilepsia infantil dependiente de la edad en la que hay racimos de espasmos epilépticos asociados a un patrón de hipsarritmia en EEG. También hay normalmente, aunque no siempre, un estancamiento o regresión del desarrollo psicomotor (Lux & Osborne, 2004). El Síndrome de West surge con una incidencia aproximada de 3-5/10.000 nacimientos vivos (Marjanovic *et al.*, 2006; Brna, Gordon, Dooley & Wood, 2001). La etiología subyacente es variada, y su aparición en desórdenes metabólicos hereditarios es rara. En un estudio prospectivo longitudinal sobre más de 400 pacientes con Síndrome de West, menos de un 5% tenían una enfermedad hereditaria como factor etiológico (Marjanovic *et al.*, 2006). Además de haberse encontrado en desórdenes metabólicos hereditarios claramente definidos, también se ha descrito el Síndrome de West como una manifestación del sistema nervioso central de otros muchos síndromes. Estos síndromes, así como muchos de los desórdenes metabólicos en los que se ha descrito el Síndrome de West, aparecen listados en la Tabla 2.

La intención de esta revisión no es detallar todas las epilepsias infantiles en las que se ha descrito el Síndrome de West. Más bien, se concentrará en

los importantes desórdenes metabólicos hereditarios en los que una aparición temprana de la epilepsia constituye un componente principal. Si aparece, se incluye la incorporación de la descripción del Síndrome de West.

DESÓRDENES DEL METABOLISMO DE LA CREATINA

La creatina se sintetiza de la arginina y la glicina principalmente en el páncreas y el hígado a través de la acción de la arginina-glicina amidinotransferasa (AGAT) y posteriormente guanidinoacetato metiltransferasa GAMT. El cerebro y los músculos necesitan creatina y es transportada hasta esos tejidos por el sistema transportador de creatina (CRTR). Se han descrito los desórdenes hereditarios de estas tres enzimas (Stromberger, Bodamer, & Stockler-Ipsiroglu, 2003). El sistema creatina-fosfato de creatina desempeña una importante función en el metabolismo de energía al proporcionar un medio de almacenar y transferir grupos de fosfato de alta energía. En el cerebro y otros tejidos, una ausencia de creatina altera este sistema. Las características clínicas son retraso mental y retraso en el habla para todos los desórdenes. Los pacientes con AGAR y CRTR también podrían tener convulsiones epilépticas como respuesta a la medicación. La deficiencia de GAMT produce un fenotipo más complejo con la adición de un desorden de movimiento hipercinético distónico y epilepsia insensible al tratamiento con medicación. Además, la deficiencia de GAMT puede descomponerse en fenotipos severos, intermedios y suaves. En la forma severa, hay convulsiones intratables junto a un retraso temprano global del desarrollo, un desorden de movimiento extrapiramidal y signos anormales en los ganglios basales. En la forma intermedia, hay epilepsia tratable con retraso mental, retraso en el lenguaje y cambios conductuales (autismo, movimientos hipercinéticos). En la forma suave, hay retraso mental, comportamiento autista y retraso en el habla (Stromberger *et al.*, 2003). Los tipos de ataque incluyen mioclónicos, clónico tónicos generalizados, complejos parciales esporádicos e inclinaciones de cabeza y convulsiones con caídas (Mercimek-Mahmutoglu *et al.*, 2006). Aunque las convulsiones se incluyen por lo general en el espectro clínico de deficiencia GAMT, un informe reciente demostró que las convulsiones no tienen que estar presentes o pueden ser una presencia rara (Dhar *et al.*, 2009). El Síndrome de West nunca se ha descrito en ninguno de los defectos que afectan al metabilismo de la creatina.

DEFICIENCIA DE GLUT 1

En condiciones normales, el cerebro depende enteramente de la glucosa para el metabolismo de energía. La entrada de glucosa en el cerebro requiere del facilitador transportador de glucosa GLUT 1 y los defectos heredados que afectan a la función de esta proteína resultan en un suministro insuficiente de energía y en el Síndrome de Deficiencia de GLUT 1 (De Vivo *et al*., 1991; Klepper, De Vivo, Webb, Klinge & Voit, 2003). Se han identificado más de 100 casos repartidos por todo el mundo. Los rasgos clínicos son variables y se han definido varios fenotipos clínicos severos. En la forma "clásica", los rasgos incluyen encefalopatía epiléptica de aparición en la infancia asociada con retraso en el desarrollo neurológico, microcefalia adquirida, hipotonía y un desorden motor complejo con elementos de ataxia, distonía y espasticidad. También hay varios casos que no se ajustan a este modelo. En uno de ellos, el paciente tenía retraso mental y ataxia intermitente, pero no convulsiones (Overweg-Plandsoen *et al*., 2003). En otro, había un desorden de movimiento caracterizado por coreoatetosis y distonía. También se han sugerido formas suaves de este desorden (Klepper *et al*., 2003; Mercimek-Mahmutoglu & Stockler-Ipsiroglu, 2007). En general, las convulsiones responden pobremente a los medicamentos antiepilépticos, pero desaparecen rápidamente tras el inicio de una dieta cetogénica. No parece que la dieta afecte al deterioro cognitivo (Cano, Ticus & Chabrol, 2008). El Síndrome de West se ha detectado únicamente en un caso de deficiencia de GLUT1 (Darryl De Vivo, comunicación personal).

DESÓRDENES QUE AFECTAN A LA FUNCIÓN MITOCONDRIAL

Las enfermedades mitocondriales son una de las categorías más comunes de los desórdenes genéticos. Debido a las dificultades en el diagnóstico de la enfermedad mitocondrial, no está clara su verdadera incidencia. Los estudios epidemiológicos publicados se fijan por lo general en uno sólo o unos pocos casos de enfermedad mitocondrial. Cuando se observan juntos los estudios epidemiológicos, los datos sugieren que la incidencia de la enfermedad mitocondrial en al menos 1 de cada 5.000 nacimientos vivos (Majamaa *et al.,*1998, Chinnery *et al.,* 2000, Darin *et al.,* 2001, Man *et al.,* 2003, Skladal *et al.,* 2003). Considerado como grupo, es heterogéneo, pero todas acaban resultando en una reducida síntesis de ATP y, de ahí, en una deficiente producción

de energía. Aunque todos los órganos y tejidos del cuerpo se ven afectados, los más seriamente comprometidos son los músculos y el cerebro, debido a sus altas necesidades de energía. En el cerebro, la encefalopatía suele desarrollarse con una presencia clínica en forma de epilepsia (DiMauro, Andreu & De, 2002).

Una función mitocondrial intacta depende de una provisión adecuada de combustible y de la completa funcionalidad tanto de los genes mitocondriales como de los genes nucleares codificados. Un gran sustrato que termina por alimentar a los electrones dentro de la cadena respiratoria es el piruvato, que, mediante la acción de la deshidrogenasa de piruvato, se convierte en acetil-CoA, el cual combina con el oxaloacetato para formar un citrato, que entonces ingresa en el ciclo del ácido tricarboxílico (TCA). Puesto que los productos derivados del ciclo de TCA se emplean con propósitos biosintéticos, se necesita un sistema que reponga los componentes del ciclo de TCA. Esta función anaplerótica se lleva a cabo mediante la carboxilasa de piruvato, que convierte el piruvato en oxaloacetato. Los desórdenes hereditarios tanto de la deshidrogenasa de piruvato como de la carboxilasa de piruvato están relacionados con la epilepsia infantil, y en ambos desórdenes puede desarrollarse un Síndrome de West (Wada, Matsuishi, Nonaka, Naito & Yoshino, 2004), (Rutledge *et al.*, 1989; Naito *et al.*, 2001). En un estudio de 30 pacientes masculinos y 30 femeninos con deficiencia de PDH, 9 hembras y un varón tenían Síndrome de West. Una explicación de la predominancia de hembras podría incluir la desactivación del cromosoma X (Naito *et al.*, 2001) (Wada *et al.*, 2004). La epilepsia infantil es un rasgo común de la deficiencia de fumarasa, que es un componente del ciclo de TCA (De, 2002). También se ha descrito el Síndrome de West en este desorden (Remes, Rantala, Hiltunen, Leisti, & Ruokonen, 1992).

El ADN mitocondrial contiene genes necesarios para la traslación del ADN (ARN de transferencia y genes del ARN ribosomal) y genes implicados en la síntesis de proteína mitocondrial. Las mutaciones en los genes necesarias para la traslación de ADN mitocondrial son numerosas y diversas, pero los síndromes resultantes más habituales son el Kearns-Sayre, encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios semejantes a la apoplejía (MELAS) y epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas (MERRF) (DiMauro *et al.*, 2002). Las convulsiones son extremadamente raras en el Síndrome de Kearns-Sayre, pero comunes en las otras dos situaciones. Sin embargo, es inusual la

aparición temprana de convulsiones. Se han descrito varias excepciones en las que estaba presente una mutación común A3243G MELAS (Sue *et al.*, 1999; Okhuijsen-Kroes *et al.*, 2001; Shah, Mitchell & Boles, 2002; Guevara-Campos, Gonzalez-Guevara, Parada & Urbaez-Cano, 2007). Una desarrolló espasmos infantiles a la edad de 7 meses (Sue *et al.*, 1999). Normalmente, la MERRF se presenta en la infancia, pero, de nuevo, en varios casos aparecen señales clínicas alrededor de los seis meses, con convulsiones que se manifiestan poco después (Shtilbans *et al.*, 2000).

Las mutaciones en los genes que codifican la proteína mitocondrial incluyen aquellas que afectan a la actividad de la deshidrogenasa NADH, ATPasa, citocroma C oxidasa I y III, y las subunidades del complejo I, complejo III y complejo IV (DiMauro, 2001), (Holt, Harding, Petty & Morgan-Hughes, 1990; Thyagarajan, Shanske, Vazquez-Memije, De & DiMauro, 1995), (Bruno *et al.*, 1999; Manfredi *et al.*, 1995; DiMauro *et al.*, 2002). Estas subunidades que afectan a la deshidrogenasa NADH conducen generalmente a la neuropatía óptica hereditaria de Leber, un desorden de aparición en la edad adulta que no está asociado a las convulsiones (DiMauro *et al.*, 2002). Las mutaciones que afectan a la citocromo oxidasa y aquellas que afectan a las subunidades de los tres complejos podrían terminar en convulsiones, pero su aparición es rara, si es que ocurre, en los primeros meses de vida y la infancia. Una mutación ATPasa 6 (T8993G) es la causa más común de la enfermedad de Leigh, hereditaria por vía materna, y la frecuencia de epilepsia es mayor a un 60% (Santorelli, Shanske, Macaya, DeVivo & DiMauro, 1993). Las mutaciones en los genes nucleares de ADN que codifican los complejos I y III, así como las proteínas auxiliares necesarias para el ensamblado de los complejos III y IV también suelen resultar en la enfermedad de Leigh. El Síndrome de Leigh es un resultado habitual en los desórdenes que afectan a la función mitocondrial, y la epilepsia se desarrolla en aproximadamente el 50% de los casos (Rahman *et al.*, 1996). Sin embargo, parece que el Síndrome de West podría ser una rara manifestación de la enfermedad de Leigh. Antes de 2003, sólo se habían documentado 3 casos de Síndrome de West asociados al Síndrome de Leigh (Kamoshita, Mizutani & Fukuyama, 1970; Tsao *et al.*, 1997; Muroi *et al.*, 1996). En 2003 se describieron 5 casos más (Tsuji *et al.*, 2003). Otros defectos provocados por las mutaciones en los genes nucleares codificados incluyen desórdenes causados por mutaciones de proteínas implicadas en la β-oxidación de ácidos grasos (Rinaldo, Matern & Bennett, 2002),

metabolismo de la cardiolipina (Síndrome de Barth) (Schlame *et al.*, 2002), defensa antioxidante (Estevez *et al.*, 1999), el ciclo de Krebs (Rustin *et al.*, 1997), la utilización de hierro (Napier, Ponka & Richardson, 2005), importación de proteína (MacKenzie & Payne, 2007), dinámicas de redes (Detmer & Chan, 2007), defectos en la síntesis de la coenzima Q_{10} (Quinzii, DiMauro & Hirano, 2007) y portadores del metabolito mitocondrial (Palmieri, 2008). Las convulsiones pueden ser un rasgo de estos desórdenes, pero la aparición en la infancia es rara excepto en la epilepsia mioclónica neonatal, que se observa en los defectos que afectan al portador isofórmico del glutamato (Molinari *et al.*, 2005) El Síndrome de West no se ha documentado en estos otros genes nucleares codificados, excepto en las deficiencias de fumarasa, carboxilasa de piruvato y la deshidrogenasa de piruvato, como se ha descrito más arriba.

La epilepsia en general se encuentra entre el 26 y el 60% de los casos de encefalopatía mitocondrial (Wolf & Smeitink, 2002; Darin, Oldfors, Moslemi, Holme & Tulinius, 2001) y, en la enfermedad de Leigh, la epilepsia aparece en aproximadamente un 50% de todos los pacientes (Rahman *et al.*, 1996). Sin embargo, se ha sugerido que es rara la aparición en la infancia y la presencia de un patrón de hipsarritmia (Canafoglia *et al.*, 2001). A pesar de esto, se ha propuesto que los desórdenes mitocondriales podrían ser una etiología escasamente reconocida de los espasmos infantiles (Shah *et al.*, 2002). En un estudio de 56 pacientes no seleccionados con espasmos infantiles, 21 tenían espasmos infantiles criptogénicos y, de éstos, 2 revelaron tener una mutación mitocondrial A3243G asociada normalmente con MELAS. A 15 de los restantes se les comprobaron las anomalías metabólicas y, de éstos, 11 mostraron señales metabólicas de un posible metabolismo de energía deficiente (Shah *et al.*, 2002). También en un grupo de 48 pacientes epilépticos con defectos en los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial, el 20% resultaron tener Síndrome de West (Lee *et al.*, 2008) y, en otro estudio, 7 niños de 10 con enfermedad mitocondrial definitiva o probable tenían espasmos y de éstos, tres tenían hipsarritmia en el EEG (Sadleir *et al.*, 2004).

DESÓRDENES EN EL METABOLISMO DE AMINOÁCIDOS, NEUROTRANSMISIÓN Y PIRIDOXINA

Se ha descrito epilepsia en varios desórdenes del metabolismo de los aminoácidos. De particular interés respecto al Síndrome de West son los defectos

que afectan a la síntesis de la serina y aquellos que afectan al metabolismo de la fenilalanina, la glicina, prolina y lisina.

Deficiencia de fenilalanina hidroxilasa

Desde la primera descripción de Low *et al.* en 1957 (Low, Bosma & Armstrong, 1957), el Síndrome de West ha sido frecuentemente asociado con la fenilcetonuria PKU). Sin embargo, en un gran estudio retrospectivo chino sobre más de 500 pacientes de PKU, los bebés que comenzaron con una dieta baja en fenilalanina antes de los tres meses de vida, no desarrollaron Síndrome de West, mientras que el 12% de pacientes en los que el tratamiento comenzó más tarde desarrollaron la enfermedad (Zhongshu, Weiming, Yukio, Cheng-LNing & Zhixing, 2001). El inicio de monitorización de PKU de neonatos y el empleo de dietas de fenilalanina desde una edad muy temprana han eliminado prácticamente desde entonces el desarrollo del Síndrome de West en la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa.

Defectos de la biosíntesis de la serina

La serina se sintetiza *de novo* a partir del 3-fosfoglicerato mediante la acción de tres enzimas, y se han descrito deficiencias de dos de ellas. Antes llevan a bajos niveles de serina y glicina dentro del sistema nervioso central (SNC). Los niveles de plasma son normales o ligeramente bajos. La deficiencia del 3-fosfoglicerato deshidrogenasa se caracteriza clínicamente por la presencia de microcefalia congénita, convulsiones intratables, hiperexcitabilidad, retraso psicomotor profundo y tetraparesis espástica (de Koning, Poll-The & Jaeken, 1999; Jaeken, 2002). También se ha descrito el Síndrome de West en casos definitivos de deficiencia del 3-fosfoglicerato deshidrogenasa (Pineda *et al*., 2000) y en casos que imitan clínicamente este desorden (Tohyama *et al*., 2008).

Se detectó la deficiencia del fosfataso 3-fosfoserina en un chico con Síndrome de Williams. Los síntomas incluían dificultades tempranas de alimentación asociadas con un reflujo gastro-esofágico y esofagitis, desarrollo psicomotor lento y signos faciales que sugerían Síndrome de Williams: párpados hinchados, frente ancha, estrechez bitemporal, boca amplia, carrillos hinchados y micrognatia (Jaeken *et al*., 1996). En este desorden no se documentaron convulsiones. El tratamiento de estos desórdenes de la biosíntesis de serina ha dependido principalmente de la suplementación con serina y glicina (de

Koning, 2006), aunque se han descrito efectos adversos de este tratamiento (Hausler, Jaeken, Monch & Ramaekers, 2001).

Hiperglicinemia no cetósica

La hiperglicinemia no cetósica (encefalopatía de glicina) está causada por defectos en el sistema de división de la glicina y puede presentarse clínicamente, como un forma de aparición severa temprana con letargo que conduce al coma, hipotonía, hipoventilación, convulsiones y apnea que requiere ventilación; como una forma infantil en la que los pacientes se presentan con convulsiones y tienen varios grados de retraso mental después de un intervalo libre de síntomas y desarrollo aparentemente normal hasta más de los 6 meses y, como una forma de aparición tardía que se presenta nada más nacer o en la infancia con retraso mental moderado, convulsiones, ataxia e hiperactividad. Hay también una leve aparición a edad media que se presenta con diplegia espástica progresiva y atrofia óptica, pero se conserva la función intelectual y no se han documentado convulsiones (Tada & Hayasaka, 1987; Hamosh & Johnson, 2001). El EEG en la aparición temprana muestra un patrón de salva-supresión que podría convertirse en Síndrome de West (Markand, Garg & Brandt, 1982; Dalla, Aicardi, Goutieres & Plouin, 1979).

Desórdenes del metabolismo de GABA

Se han descrito los defectos hereditarios que afectan al neurotransmisor inhibidor GABA en la deficiencia de la transaminasa GABA (Jaeken *et al.*, 1984), deficiencia de succínico semialdehido deshidrogenasa (SSADH) (Pearl *et al.*, 2009) y en defectos que afectan la función receptora de GABA (Wallace *et al.*, 2003; Baulac *et al.*, 2001; Wallace *et al.*, 2001).

La primera enzima necesaria para la síntesis de GABA es la decarboxilasa de glutamato. Esta enzima requiere piridoxal 5 fosfato (PLP) para su función y se ha propuesto como enzima objetivo en las convulsiones de respuesta de piridoxina con una deficiencia de GABA que contribuyen a la aparición de la epilepsia (Kurlemann, Loscher, Dominick & Palm, 1987) (Baumeister, Gsell, Shin & Egger, 1994). Sin embargo, se excluyó la unión genética a este gen (Cormier-Daire *et al.*, 2000) y ahora se sabe que el principal defecto que lleva a las convulsiones de respuesta de piridoxina reside en la vía de degradación de lisina en el nivel de alfa aminoadípico semialdehido (AASA) deshidrogenasa

(Mills *et al.*, 2006). Es interesante notar que, aunque todos los defectos definitivos del metabolismo de GABA conducen a la epilepsia, nunca se ha descrito el Síndrome de West. La deficiencia de transaminasa de GABA lleva a convulsiones generalizadas de aparición temprana con un patrón de salva-supresión en el EEG (Jaeken *et al.*, 1984). Ocasionalmente se observa epilepsia en la deficiencia SSADH (Jaeken, 2002) y los defectos en la subunidad gamma del receptor $GABA_A$ llevan a una epilepsia generalizada, epilepsia ausente y convulsiones febriles (Wallace *et al.*, 2003; Baulac *et al.*, 2001; Wallace *et al.*, 2001; Harkin *et al.*, 2002). Aunque los defectos en la ruta metabólica que implica al GABA no conducen al Síndrome de West, en los últimos años ha quedado claro que las mutaciones en los genes que afectan al desarrollo de interneuronas GABAérgicas sí lo hacen con mucha más seguridad.

El ARX (Aristaless homeobox relacionado) es un gen pares de clase que está localizado en el cromosoma X. Las mutaciones en LIS1 y DCX son causas conocidas de lisencefalia en humanos. Tanto el ARX como el LIS1 y el DCX están implicados en la migración interneuronal GABAérgica, y las mutaciones en todos ellos están asociadas con el desarrollo del Síndrome de West (Kato, 2006).

Desórdenes de monoamina (serotonina y catecolamina) metabolismo de los neurotransmisores

En el área de la monoamina metabolismo de los neurotransmisores, son raros, si es que existen, los desórdenes primarios de las enzimas biosintéticas asociados a la epilepsia. Sin embargo, los desórdenes que afectan a los cofactores necesarios para la síntesis de catecolamina y serotonina pueden provocar convulsiones y la presencia de patrones de hipsarritmia en EEG. La biosíntesis de monoaminas requiere dos cofactores: tetrahidrobiopterina (BH4) para la actividad de la tirosina y del triptófano hidroxilasa; y piridoxal 5'-fosfato (PLP-vitamina B6) para la actividad de la decarboxilasa aromática de aminoácidos-L (AADC). La tetrahidrobiopterina se sintetiza en un proceso de tres pasos que implica la síntesis de GTP ciclohidrolasa, 6-piruvoiltetrahidropterina y sepiapterina reductasa, y se recicla siguiendo la oxidación en las reacciones de la hidroxilasa por medio de la actividad de la dihidropteridina reductasa (DHPR). Las convulsiones son comunes en pacientes con defectos en todas estas enzimas, pero el Síndrome de West sólo se ha descrito en la deficiencia de DHPR (Mikaeloff, Plouin, Dhondt, Ponsot & Dulac, 2000).

Surge la cuestión de por qué las convulsiones son comunes en los desórdenes que afectan al metabolismo BH4 pero se observan muy raramente en aquellos que afectan a las enzimas primarias implicadas en la biosíntesis de la monoamina. Se necesita BH4 para la síntesis tanto de las catecolaminas como de la serotonina, pero es improbable que una combinación de una deficiencia de ambas contribuya al desarrollo de una epilepsia, pues rara vez se ve un EEG anormal en una deficiencia AADC, que también provoca una carencia de ambos neurotransmisores. La BH4 tiene también otras funciones. Es necesaria para la actividad de la fenilalanina hidroxilasa en el hígado y la mayoría de los defectos en el metabolismo BH4 sin tratar conducen a una PKU. Como se ha descrito anteriormente, la deficiencia de fenilalanina hidroxilasa sin tratar, debida a mutaciones en el gen de la fenilalanina hidroxilasa, provoca convulsiones y, en muchos casos, un Síndrome de West (Zhongshu *et al.*, 2001). Es probable, en algunos casos sin tratar de deficiencia BH4, que la aparición de las convulsiones esté también relacionada con una hiperfenilalaninemia. Sin embargo, también se necesita BH4 para la actividad de todas las formas de síntesis de óxido de nitrógeno (Knowles & Moncada, 1994). El óxido de nitrógeno tiene también otras muchas funciones y es posible que la interrupción de las mismas contribuya a una actividad eléctrica anormal en el cerebro.

Deficiencia de piridoxal 5 fosfato en el sistema nervioso central

La decarboxilasa aromática de aminoácidos-L requiere la presencia de PLP para su actividad de descarboxilasa. Como se ha afirmado anteriormente, una deficiencia primaria de esta enzima no está asociada con las convulsiones, pero en la situación en la que hay una deficiencia de PLP en el sistema nervioso central, y de ahí, una inhibición secuandaria de AADC, la epilepsia es común y el EEG muestra un patrón de salva-supresión (Mills *et al.*, 2005b). Un ejemplo específico es la deficiencia de piridoxamina 5′-fosfato axidasa (PNPO), un defecto que provoca niveles decrecientes de PLP dentro del sistema nervioso central y una actividad secundaria inhibidora de AADC debida a la ausencia de cofactor suficiente (Ormazabal *et al.*, 2008) (Brautigam *et al.*, 2002). Este desorden provoca convulsiones neonatales que probablemente comienzan en el útero, mientras que el patrón de EEG es el de salva-supresión generalizado (Mills *et al.*, 2005). Hay un estudio anterior que describe a bebés en los que las convulsiones respondieron al PLP, y éstos podrían haber tenido también esta enfermedad (Kuo & Wang, 2002).

La deficiencia de tejido no específico de fosfatasa alcalina es otro desorden del metabolismo del PLP. La deficiencia de esta enzima provoca hipofosfatasia y algunos bebés han desarrollado convulsiones neonatales con salva-supresión en el EEG y/o espasmos infantiles con hipsarritmia (Yamamoto, Sasamoto, Miyamoto, Murakami, & Kamiyama, 2004; Litmanovitz *et al.*, 2002) (Whyte *et al.*, 1988). Se ha descrito una buena respuesta al tratamiento con piridoxina o PLP. Los individuos afectados tienen altas concentraciones de plasma de PLP (Iqbal, 1998), pero bajas concentraciones de plasma de piridoxal (Whyte *et al.*, 1988), que es la forma desfosforilada del cofactor. El piridoxal es la forma de PLP que es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por lo tanto, en ausencia de la enzima de desfosforilación, se disminuye la aceptación y se desarrolla una deficiencia de PLP dentro del sistema nervioso central.

Deficiencia de alfa aminoadípico semialdehido deshidrogenasa (convulsiones sensibles a la piridoxina/ácido folínico)

Una deficiencia secundaria de PLP en el sistema nervioso central tiene lugar también en la deficiencia de deshidrogenasa AASA (Mills *et al.*, 2006). Esta enzima depende de la ruta de degradación de la lisina y ahora sabemos que las mutaciones en esta enzima son la causa principal de las convulsiones de aparición temprana sensibles a la piridoxina (Mills *et al.*, 2006). La carencia de esta enzima provoca una acumulación de AASA que está en equilibrio con el ácido piperidina 6-carboxílico (P6C). El P6C reacciona con PLP en una reacción de condensación Knoevenagel y secuestra esencialmente el cofactor de manera que deja de estar disponible intracelularmente para la multitud de reacciones en las que es requerida. La deficiencia de deshidrogenasa AASA produce normalmente la aparición neonatal de convulsiones con un patrón de salva-supresión en el EEG (Baxter, 2005). Un mecanismo químico similar es el responsable de la deficiencia de PLP secundaria encontrada en el ácido *pirrolina-5-carboxílico (P5C), deficiencia de deshidrogenasa* (hiperprolinemia tipo II) (Walker, Mills, Peters, & Merton, 2000). Resulta interesante señalar que la deficiencia de un neurotransmisor de monoamina no ha sido descrita en la deficiencia de deshidrogenasa, lo que sugiere que las células monoaminérgicas dentro del sistema nervioso central podrían no contener las enzimas requeridas para la degradación de lisina. El Síndrome de West no es el tipo de convulsión presente en la deficiencia AASA o el tipo II de hiperprolinemia, pero podría aparecer con el tiempo (Baxter, 2005).

Estudios anteriores demostraron que entre el 10 y el 20% de los pacientes con Síndrome de West responden tanto a la terapia con piridoxina como de PLP (Blennow & Starck, 1986; Toribe, 2001; Ohtsuka, Matsuda, Ogino, Kobayashi & Ohtahara, 1987; Pietz *et al.*, 1993). No está claro si el mecanismo de esta sensibilidad implica defectos en la deshidrogenasa AASA, en el PNPO o en la deshidrogenasa P5C.

En 1995, se describieron los primeros casos de convulsiones sensibles al ácido polínico (Hyland *et al.*, 1995) y desde entonces se han publicado otros informes (Torres, Miller, Buist & Hyland, 1999). Este desorden se caracteriza por una aparición temprana de convulsiones que responden al ácido polínico. Aunque se desconoce la etiología, el desorden podría diagnosticarse mediante la presencia de dos biomarcadores no identificados que estaban presentes en el líquido cefalorraquídeo (Torres *et al.*, 1999). Ahora sabemos que la deficiencia de deshidrogenasa AASA y las convulsiones sensibles al ácido polínico son la misma entidad (Gallagher *et al.*, 2009). Con el reconocimiento de que estos dos desórdenes son lo mismo, se ha recomendado que los pacientes en los que se sospechen convulsiones sensibles a la piridoxina sean tratados con una mezcla de piridoxina y ácido polínico (Gallagher *et al.*, 2009).

CONCLUSIÓN

La aparición de Síndrome de West en pacientes con errores congénitos del metabolismo es rara. Sin embargo, la aparición del Síndrome de West puede provocar un deterioro neurológico devastador, por lo que es importante que se haga un diagnóstico temprano del defecto metabólico subyacente. Esto es especialmente importante puesto que muchos de los desórdenes son tratables. Un comienzo temprano del tratamiento puede mejorar las consecuencias bioquímicas y neurológicas de la enfermedad, previniendo así el desarrollo de epilepsia infantil de aparición temprana.

Tabla 1. Presencia de convulsiones en errores congénitos del metabolismo

Área del desorden	Desorden específico	Neonatal	Infancia	Niñez	Síndrome de West
Aminoácidos	Histidinemia				+/-
	Hiperglicinemia no cetósica	+	+	+	+/-
	Deshidrogenasa 3-fosfoglicerato	+	+	+	+/-
	Catabolismo de leucina –todos los desórdenes	+/-	+/-	+/-	
	Acidemia propriónica	+/-	+/-	+/-	+/-
	3-oxotiolasa	+/-	+/-	+/-	
	2-metil-3-hidroxibutiril CoA deshidrogenasa	+	+		
	Acidemia metilmalónica	+/-	+/-	+/-	
	Síntesis 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA			+	
	2-aminoadípico-semialdehído-sintasa		+/-	+/-	
	2-aminoadipate aminotransferasa		+/-	+/-	
	Hidroxilisinekinasa		+/-	+/-	
Ácidos biliares	Esterol 27-hidroxilasa			+/-	
Carbohidratos y glucógeno	Galactosa-1-fosfato-uridiltransferasa	+	+		
	Fructosa-1,6-difosfato (hipoglucemia)	+	+	+	
Desórdenes congénitos de glicosilación	Múltiple – todos debidos a la deficiencia de proteínas de glicosilación-N	+/-	+/-	+/-	
Creatina	GAMT		+	+	
	AGAT		+	+	
	CRTR		+	+	
Metabolismo de las grasas	CPT 1		+		
	Transportador de carnitina acilcarnitina	+	+		
	MCAD		+/-	+/-	
	LCHAD	+	+		
	SCHAD	+	+		
	SCAD	+	+		+/-
GABA	GABA transaminasa	+	+	+	
	Succínico semialdehido deshidrogenasa	+/-	+/-	+/-	

Área del desorden	Desorden específico	Neonatal	Infancia	Niñez	Síndrome de West
Transporte de glucosa	Glut 1	+/-	+/-	+/-	+/-
Glutatión	Glutatión sintetasa	+/-	+/-	+/-	
Glicosilación	N-Acetilglucosaminiltransferasa II	+	+	+	
	Glucosidasa I	+	+	+	
Hiperamonemias	Todos los desórdenes	+	+		
Metales	Enfermedad de Wilsons			+	
	Enfermedad de Menkes	+/-	+	+	+/-
Mitocondria	Todos los tipos	+/-	+/-	+/-	+/-
	Piruvato carboxilasa	+	+		+/-
	Piruvato deshidrogenasas	+/-	+/-		+/-
	Fumarasa	+/-	+/-		+/-
	Enfermedad de Leigh	+/-			+/-
Metabolismo del neurotransmisor de la monoamina	GTP ciclohidrolasa		+	+	
	6-piruvoiltetrahidropterina sintasa		+	+	
	Dihidropteridina reductasa	+	+	+	+/-
	Sepiapterina Reductasa	+/-	+/-	+/-	
	Tirosine hidroxilasa		+/-	+/-	
Mucopolisacáridos	L-iduronidasa (Hurler)	+/-	+/-	+	+/-
	Síndrome de Sanfilippo		+	+	
	b-D-Glucuronidasa	+/-	+/-	+	
Oligosacáridos	Convulsiones en la mayoría de desórdenes		+	+	
Otras acidurias orgánicas	Aciduria 2-ketoglutarica	+/-	+/-	+/-	
	Aciduria fumárica	+/-	+/-	+/-	+/-
	Aciduria malónica	+/-	+/-	+/-	
	Aciduria L-2-hidroxiglutárica	+/-	+/-	+/-	
	Aciduria D-2- hidroxiglutárica	+	+	+	
	Aciduria N-Acetilaspástica	+/-	+/-	+/-	
Otras enfermedades de almacenamiento	Leucodistrofias metacromáticas		+	+	
	Lipofuscinosis neuronal ceroidea		+	+	
	Enfermedades de almacenamiento del ácido siálico	+	+	+	
Purinas y Pirimidina	Xantina deshidrogenasa	+	+		
	Sulfato oxidasa	+	+		
	Adenilosuccinato liasa	+/-	+/-	+/-	

Área del desorden	Desorden específico	Neonatal	Infancia	Niñez	Síndrome de West
	Hiperactividad UMPH	+	+		
	Dihidropirimidina deshidrogenasa		+/-	+/-	
	Dihidropirimidinasa		+/-	+/-	
Peroxisomas	Zellweger	+	+	+	
	Adrenoleucodistrofia neonatal	+	+	+	
	Enfermedad de refsum infantil	+/-	+/-	+/-	
	Acil CoA oxidasa	+/-	+/-	+/-	
	Enzima D-bifuncional	+/-	+/-	+/-	+/-
	3-cetotiolasa	+/-	+/-	+/-	
	Condrodisplasia punctata rizomélica	+/-	+/-	+/-	
Porfirias	Todos los tipos	+/-	+/-	+	
Piridoxal 5'-fosfato	Convulsiones de respuesta a la piridoxina	+	+	+	+/-
	piridox(am)ina 5'-fosfato oxidasa	+			
	Hipofosfatasia	+	+	+	+/-
Aminoácidos azufrados	Cistationina b-sintasa	+/-	+/-	+/-	
	Sulfito oxidasa	+	+	+	
	Cofactor molibdeno	+	+	+	
	Metilenetetrahidrofolate reductasa		+/-	+/-	
	Metionina sintasa		+/-	+/-	
	Metionina sintasa reductasa		+/-	+/-	
	Defectos de la cobalamina	+/-	+/-	+/-	
	Malabsorción de folato hereditaria	+/-	+/-	+/-	

Tabla 2. Condiciones metabólico/genéticas donde se ha descrito el Síndrome de West.

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Síndrome de Aicardi-Goutieres	Encefalopatía carcaterizada por atrofia cerebral, leucodistrofia, calcificaciones intracraneales, limfocitosis crónica del LCR, LCR aumentado alfa-interferón	TREX1, RNASeH2A, RNASeH2B, RNASeH2C	(Ohtsuka, Oka, Terasaki, & Ohtahara, 1993)
Enfermedad de Alexander	Megaloencefalia en la infancia acompañada de espasticidad progresiva y demencia	GFAP	(Lee *et al.*, 2006)
Enfermedad de Alper	Retraso psicomotor, epilepsia intratable y fallo hepático en bebés y niños pequeños	POLG	(Jellinger, 1987)
Síndrome de Angelman	Retraso mental, desorden de movimiento o equilibrio, comportamientos anormales característicos y limitaciones severas en habla y lenguaje	Supresiones maternales que implican al cromosoma 15q11.2-q13; aproximadamente 2% resultado de una disomía paternal uniparental de 15q11.2-q13; y 2 a 3% resultado de defectos de impresión. Un subconjunto del restante 25% está causado por mutaciones en el gen que codifica el gen ligasa ubiquitina-proteína E3A (UBE3A)	(Cersosimo *et al.*, 2003)
Aristaless homeobox relacionado	Retraso mental y epilepsia, incluido Síndrome de West	ARX	(Kato, 2006)
Deficiencia de biotinidasa	Anomalías cutáneas y neurológicas	BTD, HLCS	(Kalayci *et al.*, 1994; Mikati, Zalloua, Karam, Habbal & Rahi, 2006)

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Síndrome Cerebro-oculo-facial-esquelético (COFS)	Microcefalia, hipotonía, retraso de crecimiento, artrogriposis, defectos oculares, nariz prominente, orejas grandes, labio superior sobresaliente, micrognatia, pezones muy separados, cifoscoliosis y osteoporosis	ERCC, 1,2, y,6	(Harden, Tuchman & Daras, 1991)
Síndrome de Cri Du Chat	Microcefalia, cara redonda, hipertelorismo, micrognatia, brida mongólica, implantación baja de las orejas, hipotonía, y severo retraso psicomotor y mental	Supresión de parto o todo el brazo corto del cromosoma 5	(Tsao, Wenger & Bartholomew 2005)
CDKL5 (dependiente de ciclina-quinasa como 5) o STK9 (serina-treonina kinasa 9)	Aparición temprana de epilepsia, presencia de espasmos infantiles, hipsarritmia en EEG y subsecuentes convulsiones tónico-clónicas generalizadas y espasmos mioclónicos refractarios a medicamentos epilépticos + forma variante del Síndrome de Rett	CDKL5/STK9	(Kato, 2006; Scala *et al.*, 2005)
Deficiencia de la proteína D-bifuncional	Desorden del ácido graso proxisomal beta-oxidación	HSD17B4	(Buoni, Zannolli, Waterham, Wanders & Fois, 2007)
Síndrome de DEND	Mutaciones activadoras en la subunidad Kir6.2 del canal de potasio adenosina trifosfato-sensitivo (KATP) son una causa de diabetes neonatal asociada a varios desórdenes neurológicos que incluyen retraso en el desarrollo, epilepsia y diabetes neonatal.	KCNJ11	(Bahi-Buisson *et al.*, 2007)
Aciduria D-glicérica	Deficiencia de D-glicerato quinasa. Retraso en el desarrollo psicomotor, retraso mental y convulsiones	Desconocido	(Topcu, Saatci, Haliloglu, Kesimer & Coskun, 2002)

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Deficiencia de Dihidropteridina reductasa	Desorden del metabolismo de la tetrahidrobiopterina	QDPR	(Mikaeloff *et al.*, 2000)
Síndrome de Door	Sordera, onicodistrofia, osteodistrofia y retraso mental	Desconocido	(Rajab *et al.*, 2000)
Síndrome de Down	Forma más frecuente de retraso mental	Aberración cromosómica, trisomía 21	(Kajimoto *et al.*, 2007)
Enfermedad de Fahr	Desconocido	Desconocido	(Origuchi, 1989)
Heterotopía periventricular familiar	Proteína de unión actina -Filamina A. MRI demuestra nódulos multiples descalcificados en las paredes laterales ventriculares.	FLNA	(Masruha *et al.*, 2006)
Deficiencia de GLUT 1 (Klepper *et al.*, 1999)	GLUT1 es un gran transportador de glucosa en la barrera hematocefálica de los mamíferos – ver texto	SLC2A1	(Klepper *et al.*, 1999)
Deficiencia de fumarasa	Deficiencia de fumarata hidratasa- encefalopatía mitocondrial, retraso mental, retraso en el habla, convulsiones	FH	(Remes *et al.*, 1992)
Histidinemia	Deficiencia de histidina amoníaco liasa – considerado un desorden benigno	HAL	(Duffner & Cohen, 1975)
Síndrome de Hurler	Mucopolisacaridosis tipo 1H – Deficiencia licosomal alfa-L-iduronidasa. Facie tosca, opacidad corneal, retraso mental, hernias, disostosis multiples, y hepatoesplenomegalia	IDUA	(Gudino *et al.*, 2002)
Hipofosfatasia	Deficiencia de fosfatasa alcalina en tejido no específico. Presente en todas las edades y provoca una mineralización deficiente de los huesos	ALPL	(Yamamoto *et al.*, 2004)

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Síndrome de Kabuki	Retraso mental congénito. Síndrome facial cuyas características recuerdan a las de los actores tradicionales japoneses de Kabuki	Desconocido	(Ito, Mori, Inoue & Kagami, 2007)
Síndrome de Leigh	Múltiple – ver texto	Múltiple – ver texto	(Tsuji *et al.*, 2003) (Tsao *et al.*, 1997)
Lisencefalia	Caracterizado por una superficie cerebral lisa o casi lisa con un espectro de malformaciones gliales.	LISI & DCX	(Kato, 2006)
Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce	Deficiencia de la cadena ramificada alfa-ceto ácido deshidrogenasa. Retraso mental y físico, problemas de alimentación y olor a jarabe de arce en la orina	BCKDHA, BCKDHB, DBT, y DLD.	(Watanabe, 1998)
Enfermedad de Menkes	Polipéptido de la alfa Cu (2+)-transportador ATPase. Retraso temprano en el crecimiento, convulsiones, cabello peculiar y degeneración cerebral y cerebelosa focal	ATP7A	(Bahi-Buisson *et al.*, 2006; Sfaello *et al.*, 2000)
Carboxilasa 3-metilcrotonil CoA	Enzima mitocondrial dependiente de la biotina que es necesaria para el catabolismo de la leucina	MCCC1 & MCCC2	(Leonard *et al.*, 1981; Friebel *et al.*, 2006).
Desórdenes mitocondriales	Múltiple – ver texto	Múltiple – ver texto	Múltiple – ver texto
Neurofibromatosis tipo 1	Mutaciones en el gen de neurofibromina. Puntos de color café con leche y tumores fibromatosos de la piel	NF1	(Fois, Tine, & Pavone, 1994; Motte *et al.*, 1993)
Encefalopatía de hiperglicemia no cetósica –glicina	Mutaciones en el sistema de división mitocondrial de la glicina, proteína P, proteína T, proteína H. Ver texto	GLDC, GCST, GCSH	(Zammarchi *et al.*, 1994) (Markand *et al.*, 1982; Dalla *et al.*, 1979)

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Enfermedad de Norrie	Desorden recesivo ligado a X caracterizado por ceguera muy temprana debida a mutaciones en el gen Norrina	NDP	(Lev *et al.*, 2007)
Síndrome de Pallister-Killian	Enfermedad dismórfica provocada por tetrasomía en mosaico del cromosoma 12p	Tetrasomía en mosaico del cromosoma 12p	(Yamamoto, Fukuda, Murakami, Kamiyama & Miyamoto, 2007)
Síndrome de PEHO	Encefalopatía progresiva con edema, hipsarritmia y atrofia del nervio óptico	Desconocido	(Riikonen, 2001)
Peroxisomal biogenesis factor 6.	Desorden defectivo peroxisomal biogenesis. Sordera sensorineural, retinitis pigmentosa, dimorfismo, retraso en el desarrollo, hepatomegalia e hipsarritmia	PEX6 (PXAAA1)	(Raas-Rothschild *et al.*, 2002)
Deficiencia fenilalanina hidroxilasa	Causa principal de PKU e hiperfenilalaninemia	PAH	(Zhongshu *et al.*, 2001)
Deficiencia de fosfoglicerato deshidrogenasa	Necesaria para la biosíntesis de la serina. Ver texto	PHGDH	(Hausler *et al.*, 2001; Pineda *et al.*, 2000)
Deficiencia de la coenzima A propionil carboxilasa	Vómitos episódicos, letargo y cetosis, neutropenia, trombocitopenia periódica, hipogammaglobulinemia, retraso en el desarrollo e intolerancia a la proteína	PCCA or PCCB	(Harris, Thompson, Wolf & Yang, 1981)
Deficiencia de piruvato carboxilasa	Ver texto	PC	(Rutledge *et al.*, 1989)
Deficiencia de piruvato deshidrogenasa (Wada et al., 2004; Naito et al., 2001)	Ver texto	PDHA1, DLD, PDHX, PDP1	(Wada *et al.*, 2004; Naito *et al.*, 2001)

Desorden	Descripción	Genes afectados	Referencia para el Síndrome de West
Síndrome de Reye	Desconocido	Desconocido	(García de Alba, Gamboa Marrufo, Valencia & Delgadillo, 1989)
Síndrome de Schinzel-Giedion	Immunodeficiencia en asociación con inestabilidad del centrómero de los cromosomas 1, 9 y 16 y anomalías faciales	Puede deberse a mutaciones en el gen DNMT3B	(Grosso *et al.*, 2003)
Deficiencia de la cadena corta deshidrogenasa Acyl-CoA	SCAD – Dos fenotipos, bebés con acidosis aguda y debilidad muscular; pacientes de media edad con miopatía crónica.	ACADS	(Mikati, Chaaban, Karam & Krishnamoorthy, 2007)
Síndrome Smith-Lemli-Opitz tipo 1	Deficiencia en esterol -delta -7- reductasa	DHCR7	(Itokazu, Ohba, Sonoda & Ohdo, 1992)
Subunidad del canal de sodio alfa I	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles	SCN1A	(Wallace *et al.*, 2003)
Síndrome de Sotos	Gigantismo cerebral	NSD1	(Ray, Malhi, Bhalla & Singhi, 2003)
Esclerosis tuberosa	Hamartomata en múltiples sistemas con órganos. Epilepsia, dificultades de aprendizaje, problemas de conducta y lesiones cutáneas	TSC1 y TSC2	(Husain *et al.*, 2000)
Deficiencia de la vitamina B12	Múltiple	Múltiple	(Erol, Alehan, & Gumus 2007)
Síndrome de Williams	Ver texto	Síndrome de supresión del gen contiguo resultante de la supresión de hemizigotos de varios genes en el cromosoma 7q11.23	(Tsao & Westman, 1997; Mizugishi, Yamanaka, Kuwajima & Kondo, 1998)

BIBLIOGRAFÍA

1. Bahi-Buisson, N., Eisermann, M., Nivot, S., Bellanne-Chantelot, C., Dulac, O., Bach, N. *et al.* (2007). "Infantile spasms as an epileptic feature of DEND syndrome associated with an activating mutation in the potassium adenosine triphosphate (ATP) channel, Kir6.2". *J.Child Neurol.,* 22*,* 1147-1150.

2. Bahi-Buisson, N., Kaminska, A., Nabbout, R., Barnerias, C., Desguerre, I., De, L. P. *et al.* (2006). "Epilepsy in Menkes disease: analysis of clinical stages". *Epilepsia,* 47*,* 380-386.

3. Baulac, S., Huberfeld, G., Gourfinkel-An, I., Mitropoulou, G., Beranger, A., Prud'homme, J. F. *et al.* (2001). "First genetic evidence of GABA(A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the gamma2-subunit gene". *Nat.Genet.,* 28*,* 46-48.

4. Baumeister, F. A., Gsell, W., Shin, Y. S., & Egger, J. (1994). "Glutamate in pyridoxine-dependent epilepsy: neurotoxic glutamate concentration in the cerebrospinal fluid and its normalization by pyridoxine". *Pediatrics,* 94*,* 318-321.

5. Baxter, P. (2005). "Pyridoxine dependent and pyridoxine responsive seizures". In P.Baxter (Ed.), *Vitamin responsive conditions in paediatric neurology.* (pp. 166-175). London: MacKeith Press.

6. Blennow, G. & Starck, L. (1986). "High dose B6 treatment in infantile spasms". *Neuropediatrics,* 17*,* 7-10.

7. Brautigam, C., Hyland, K., Wevers, R., Sharma, R., Wagner, L., Stock, G. J. *et al.* (2002). "Clinical and laboratory findings in twins with neonatal epileptic encephalopathy mimicking aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency". *Neuropediatrics,* 33*,* 113-117.

8. Brna, P. M., Gordon, K. E., Dooley, J. M., & Wood, E. P. (2001). "The epidemiology of infantile spasms". *Can.J.Neurol.Sci.,* 28*,* 309-312.

9. Bruno, C., Martinuzzi, A., Tang, Y., Andreu, A. L., Pallotti, F., Bonilla, E. *et al.* (1999). "A stop-codon mutation in the human mtDNA cytochrome c oxidase I gene disrupts the functional structure of complex IV". *Am.J.Hum.Genet.,* 65*,* 611-620.

10. Buist, N. R., Dulac, O., Bottiglieri, T., Gartner, J., Rinaldo, P., & Wolf, N. I. (2002). "Metabolic evaluation of infantile epilepsy: summary recommendations of the Amalfi Group". *J.Child Neurol.,* 17 Suppl 3, 3S98-102.

11. Buoni, S., Zannolli, R., Waterham, H., Wanders, R., & Fois, A. (2007). "D-bifunctional protein deficiency associated with drug resistant infantile spasms". *Brain Dev.,* 29, 51-54.

12. Canafoglia, L., Franceschetti, S., Antozzi, C., Carrara, F., Farina, L., Granata, T. *et al.* (2001). "Epileptic phenotypes associated with mitochondrial disorders". *Neurology,* 56, 1340-1346.

13. Cano, A., Ticus, I., & Chabrol, B. (2008). "Glucose transporter type 1 (GLUT-1) deficiency". *Rev.Neurol. (Paris),* 164, 896-901.

14. Cersosimo, R., Caraballo, R., Espeche, A., Cassar, L., Torrado, M. V., Chertkoff, L. *et al.* (2003). "Angelman syndrome: the electroclinical characteristics in 35 patients". *Rev.Neurol.,* 37, 14-18.

15. Cormier-Daire, V., Dagoneau, N., Nabbout, R., Burglen, L., Penet, C., Soufflet, C. *et al.* (2000). "A gene for pyridoxine-dependent epilepsy maps to chromosome 5q31". *Am.J.Hum.Genet.,* 67, 991-993.

16. Dalla, B. B., Aicardi, J., Goutieres, F., & Plouin, P. (1979). "Glycine encephalopathy". *Neuropadiatrie.,* 10, 209-225.

17. Darin, N., Oldfors, A., Moslemi, A. R., Holme, E., & Tulinius, M. (2001). "The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA anbormalities". *Ann.Neurol.,* 49, 377-383.

18. de Koning, T. J. (2006). Treatment with amino acids in serine deficiency disorders. *J.Inherit.Metab Dis.,* 29, 347-351.

19. de Koning, T. J., Poll-The, B. T., & Jaeken, J. (1999). "Continuing education in neurometabolic disorders--serine deficiency disorders". *Neuropediatrics,* 30, 1-4.

20. De Vivo, D. C., Trifiletti, R. R., Jacobson, R. I., Ronen, G. M., Behmand, R. A., & Harik, S. I. (1991). "Defective glucose transport across the

blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay". *N Engl J Med,* 325, 703-709.

21. De, M. L. (2002). "Defects of pyruvate metabolism and the Krebs cycle". *J.Child Neurol.,* 17 Suppl 3, 3S26-3S33.

22. Detmer, S. A. & Chan, D. C. (2007). "Functions and dysfunctions of mitochondrial dynamics". *Nat.Rev.Mol.Cell Biol.,* 8, 870-879.

23. Dhar, S. U., Scaglia, F., Li, F. Y., Smith, L., Barshop, B. A., Eng, C. M. *et al.* (2009). "Expanded clinical and molecular spectrum of guanidinoacetate methyltransferase (GAMT) deficiency". *Mol.Genet.Metab,* 96, 38-43.

24. DiMauro, S. (2001). Ottorino Rossi Award 2001. "Mitochondrial DNA: a genetic Pandora's box". *Funct.Neurol.,* 16, 103-116.

25. DiMauro, S., Andreu, A. L., & De, V. (2002). "Mitochondrial disorders". *J.Child Neurol.,* 17 Suppl 3, 3S35-3S45.

26. Duffner, P. K. & Cohen, M. E. (1975). "Infantile spasms associated with histidinemia". *Neurology,* 25, 195-197.

27. Erol, I., Alehan, F., & Gumus, A. (2007). "West syndrome in an infant with vitamin B12 deficiency in the absence of macrocytic anaemia". *Dev. Med.Child Neurol.,* 49, 774-776.

28. Estevez, A. G., Crow, J. P., Sampson, J. B., Reiter, C., Zhuang, Y., Richardson, G. J. *et al.* (1999). "Induction of nitric oxide-dependent apoptosis in motor neurons by zinc-deficient superoxide dismutase". *Science,* 286, 2498-2500.

29. Fois, A., Tine, A., & Pavone, L. (1994). "Infantile spasms in patients with neurofibromatosis type 1". *Childs Nerv.Syst.,* 10, 176-179.

30. Friebel, D., von der, H. M., Baumgartner, E. R., Fowler, B., Hahn, G., Feyh, P. *et al.* (2006). "The first case of 3-methylcrotonyl-CoA carboxylase (MCC) deficiency responsive to biotin". *Neuropediatrics,* 37, 72-78.

31. Gallagher, R. C., Van Hove, J. L., Scharer, G., Hyland, K., Plecko, B., Waters, P. J. *et al.* (2009). "Folinic acid-responsive seizures are identical to pyridoxine-dependent epilepsy". *Ann.Neurol.*

32. García de Alba, G. O., Gamboa Marrufo, J. D., Valencia, M. P., & Delgadillo, J. F. (1989). "Development of West syndrome in a patient with Reye syndrome: a case study". *Clin.Electroencephalogr.,* 20, 86-90.

33. Grosso, S., Pagano, C., Cioni, M., Di Bartolo, R. M., Morgese, G., & Balestri, P. (2003). "Schinzel-Giedion syndrome: a further cause of West syndrome". *Brain Dev.,* 25, 294-298.

34. Gudino, M. A., Campistol, J., Chavez, B., Conill, J., Hernandez, S., & Vilaseca, M. A. (2002). "Hurler's syndrome, West's syndrome, and vitamin D-dependent rickets". *J.Child Neurol.,* 17, 149-151.

35. Guevara-Campos, J., Gonzalez-Guevara, L., Parada, Y., & Urbaez-Cano, J. (2007). "Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation. Case report". *Invest Clin.,* 48, 243-248.

36. Hamosh, A. & Johnson, M. V. (2001). "Nonketotic hyperglycinemia". In C.R.Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle, B. Childs, K. W. Kinzler, & B. Vogelstein (Eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (pp. 2065-2078). New York: McGraw-Hill.

37. Harden, C. L., Tuchman, A. J., & Daras, M. (1991). "Infantile spasms in COFS syndrome". *Pediatr.Neurol.,* 7, 302-304.

38. Harkin, L. A., Bowser, D. N., Dibbens, L. M., Singh, R., Phillips, F., Wallace, R. H. *et al.* (2002). "Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus". *Am.J.Hum.Genet.,* 70, 530-536.

39. Harris, D. J., Thompson, R. M., Wolf, B., & Yang, B. I. (1981). "Propionyl coenzyme A carboxylase deficiency presenting as non-ketotic hyperglycinaemia". *J.Med.Genet.,* 18, 156-157.

40. Hausler, M. G., Jaeken, J., Monch, E., & Ramaekers, V. T. (2001). "Phenotypic heterogeneity and adverse effects of serine treatment in 3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency: report on two siblings". *Neuropediatrics,* 32, 191-195.

41. Holt, I. J., Harding, A. E., Petty, R. K., & Morgan-Hughes, J. A. (1990). "A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy". *Am.J.Hum.Genet.,* 46, 428-433.

42. Husain, A. M., Foley, C. M., Legido, A., Chandler, D. A., Miles, D. K., & Grover, W. D. (2000). "West syndrome in tuberous sclerosis complex". *Pediatr.Neurol.,* 23, 233-235.

43. Hyland, K., Buist, N. R., Powell, B. R., Hoffman, G. F., Rating, D., McGrath, J. *et al.* (1995). "Folinic acid responsive seizures: a new syndrome?" *J.Inherit.Metab Dis.,* 18, 177-181.

44. Iqbal, S. J. (1998). "Persistently raised serum acid phosphatase activity in a patient with hypophosphatasia: electrophoretic and molecular weight characterisation as type 5". *Clin.Chim.Acta,* 271, 213-220.

45. Ito, H., Mori, K., Inoue, N., & Kagami, S. (2007). "A case of Kabuki syndrome presenting West syndrome". *Brain Dev.,* 29, 380-382.

46. Itokazu, N., Ohba, K., Sonoda, T., & Ohdo, S. (1992). "Infantile spasms in monozygotic twins with Smith-Lemli-Opitz syndrome type I". *No To Hattatsu,* 24, 485-490.

47. Jaeken, J. (2002). "Genetic disorders of gamma-aminobutyric acid, glycine, and serine as causes of epilepsy". *J.Child Neurol.,* 17 *Suppl 3,* 3S84-3S87.

48. Jaeken, J., Casaer, P., de Cock, P., Corbeel, L., Eeckels, R., Eggermont, E. *et al.* (1984). "Gamma-aminobutyric acid-transaminase deficiency: a newly recognized inborn error of neurotransmitter metabolism". *Neuropediatrics,* 15, 165-169.

49. Jaeken, J., Detheux, M., Van Maldergem, L., Frijns, J. P., Alliet, P., Foulon, M. *et al.* (1996). "3-Phosphoglycerate dehydrogenase deficiency and 3-phosphoserine phosphatase deficiency: inborn errors of serine biosynthesis". *J Inherit Metab Dis,* 19, 223-226.

50. Jellinger, K. (1987). "Neuropathological aspects of infantile spasms". *Brain Dev.,* 9, 349-357.

51. Kajimoto, M., Ichiyama, T., Akashi, A., Suenaga, N., Matsufuji, H., & Furukawa, S. (2007). "West syndrome associated with mosaic Down syndrome". *Brain Dev.,* 29, 447-449.

52. Kalayci, O., Coskun, T., Tokatli, A., Demir, E., Erdem, G., Gungor, C. *et al.* (1994). "Infantile spasms as the initial symptom of biotinidase deficiency". *J.Pediatr.,* 124, 103-104.

53. Kamoshita, S., Mizutani, I., & Fukuyama, Y. (1970). "Leigh's subacute necrotizing encephalomyelopathy in a child with infantile spasms and hypsarrhythmia". *Dev.Med.Child Neurol.,* 12, 430-435.

54. Kato, M. (2006). "A new paradigm for West syndrome based on molecular and cell biology". *Epilepsy Res.,* 70 Suppl 1, S87-S95.

55. Klepper, J., De Vivo, D. C., Webb, D. W., Klinge, L., & Voit, T. (2003). "Reversible infantile hypoglycorrhachia: possible transient disturbance in glucose transport?" *Pediatr Neurol,* 29, 321-325.

56. Klepper, J., Wang, D., Fischbarg, J., Vera, J. C., Jarjour, I. T., O'Driscoll, K. R. *et al.* (1999). "Defective glucose transport across brain tissue barriers: a newly recognized neurological syndrome". *Neurochem. Res.,* 24, 587-594.

57. Knowles, R. G. & Moncada, S. (1994). "Nitric oxide synthases in mammals". *Biochem J,* 298, 249-258.

58. Kuo, M. F. & Wang, H. S. (2002). "Pyridoxal phosphate-responsive epilepsy with resistance to pyridoxine". *Pediatr.Neurol.,* 26, 146-147.

59. Kurlemann, G., Loscher, W., Dominick, H. C., & Palm, G. D. (1987). "Disappearance of neonatal seizures and low CSF GABA levels after treatment with vitamin B6". *Epilepsy Res.,* 1, 152-154.

60. Lee, J. M., Kim, A. S., Lee, S. J., Cho, S. M., Lee, D. S., Choi, S. M. *et al.* (2006). "A case of infantile Alexander disease accompanied by infantile spasms diagnosed by DNA analysis". *J.Korean Med.Sci.,* 21, 954-957.

61. Lee, Y. M., Kang, H. C., Lee, J. S., Kim, S. H., Kim, E. Y., Lee, S. K. *et al.* (2008). "Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions". *Epilepsia,* 49, 685-690.

62. Leonard, J. V., Seakins, J. W., Bartlett, K., Hyde, J., Wilson, J., & Clayton, B. (1981). "Inherited disorders of 3-methylcrotonyl CoA carboxylation". *Arch.Dis.Child,* 56, 53-59.

63. Lev, D., Weigl, Y., Hasan, M., Gak, E., Davidovich, M., Vinkler, C. *et al.* (2007). "A novel missense mutation in the NDP gene in a child with Norrie disease and severe neurological involvement including infantile spasms". *Am.J.Med.Genet.A,* 143A, 921-924.

64. Litmanovitz, Reish, O., Dolfin, T., Arnon, S., Regev, R., Grinshpan, G. *et al.* (2002). "Glu274Lys/Gly309Arg mutation of the tissue-nonspecific alkaline phosphatase gene in neonatal hypophosphatasia associated with convulsions". *J.Inherit.Metab Dis.,* 25, 35-40.

65. Low, N. L., Bosma, J. F., & Armstrong, M. D. (1957). "Studies on phenylketonuria. VI. EEG studies in phenylketonuria". *AMA.Arch. Neurol.Psychiatry,* 77, 359-365.

66. Lux, A. L. & Osborne, J. P. (2004). "A proposal for case definitions and outcome measures in studies of infantile spasms and West syndrome: consensus statement of the West Delphi group". *Epilepsia,* 45, 1416-1428.

67. MacKenzie, J. A. & Payne, R. M. (2007). "Mitochondrial protein import and human health and disease". *Biochim.Biophys.Acta,* 1772, 509-523.

68. Manfredi, G., Schon, E. A., Moraes, C. T., Bonilla, E., Berry, G. T., Sladky, J. T. *et al.* (1995). "A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene". *Neuromuscul. Disord.,* 5, 391-398.

69. Marjanovic, B., Duric, M., Zamurovic, D., Kravljanac, R., Vlahovic, G., & Komazec, D. (2006). "Aetiological aspects of West Syndrome". *Srp. Arh.Celok.Lek.,* 134 Suppl 1, 45-49.

70. Markand, O. N., Garg, B. P., & Brandt, I. K. (1982). "Nonketotic hyperglycinemia: electroencephalographic and evoked potential abnormalities". *Neurology,* 32, 151-156.

71. Masruha, M. R., Caboclo, L. O., Carrete, H., Jr., Cendes, I. L., Rodrigues, M. G., Garzon, E. *et al.* (2006). "Mutation in filamin A causes periventricular heterotopia, developmental regression, and West syndrome in males". *Epilepsia,* 47, 211-214.

72. Mercimek-Mahmutoglu, S. & Stockler-Ipsiroglu, S. (2007). "Cerebral folate deficiency and folinic acid treatment in hypomyelination

with atrophy of the basal ganglia and cerebellum (H-ABC) syndrome". *Tohoku J.Exp.Med.,* 211, 95-96.

73. Mercimek-Mahmutoglu, S., Stoeckler-Ipsiroglu, S., Adami, A., Appleton, R., Araujo, H. C., Duran, M. *et al.* (2006). "GAMT deficiency: features, treatment, and outcome in an inborn error of creatine synthesis". *Neurology,* 67, 480-484.

74. Mikaeloff, Y., Plouin, P., Dhondt, J. L., Ponsot, G., & Dulac, O. (2000). "Clinical and EEG video-polygraphic features of epileptic spasms in a child with dihydropteridine reductase deficiency. Efficiency of hydrocortisone". *Epileptic.Disord.,* 2, 213-217.

75. Mikati, M. A., Chaaban, H. R., Karam, P. E., & Krishnamoorthy, K. S. (2007). "Brain malformation and infantile spasms in a SCAD deficiency patient". *Pediatr.Neurol.,* 36, 48-50.

76. Mikati, M. A., Zalloua, P., Karam, P., Habbal, M. Z., & Rahi, A. C. (2006). "Novel mutation causing partial biotinidase deficiency in a Syrian boy with infantile spasms and retardation". *J.Child Neurol.,* 21, 978-981.

77. Mills, P. B., Struys, E., Jakobs, C., Plecko, B., Baxter, P., Baumgartner, M. *et al.* (2006). "Mutations in antiquitin in individuals with pyridoxine-dependent seizures". *Nat.Med.,* 12, 307-309.

78. Mills, P. B., Surtees, R. A., Champion, M. P., Beesley, C. E., Dalton, N., Scambler, P. J. *et al.* (2005a). "Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase". *Hum.Mol.Genet.*

79. Mills, P. B., Surtees, R. A., Champion, M. P., Beesley, C. E., Dalton, N., Scambler, P. J. *et al.* (2005b). "Neonatal epileptic encephalopathy caused by mutations in the PNPO gene encoding pyridox(am)ine 5'-phosphate oxidase". *Hum.Mol.Genet.,* 14, 1077-1086.

80. Mizugishi, K., Yamanaka, K., Kuwajima, K., & Kondo, I. (1998). "Interstitial deletion of chromosome 7q in a patient with Williams syndrome and infantile spasms". *J.Hum.Genet.,* 43, 178-181.

81. Molinari, F., Raas-Rothschild, A., Rio, M., Fiermonte, G., Encha-Razavi, F., Palmieri, L. *et al.* (2005). "Impaired mitochondrial glutamate

transport in autosomal recessive neonatal myoclonic epilepsy". *Am.J.Hum. Genet.,* 76, 334-339.

82. Motte, J., Billard, C., Fejerman, N., Sfaello, Z., Arroyo, H., & Dulac, O. (1993). "Neurofibromatosis type one and West syndrome: a relatively benign association". *Epilepsia,* 34, 723-726.

83. Muroi, J., Okuno, T., Kuno, C., Yorifuji, T., Shimizu, K., Matsumura, M. *et al.* (1996). "An MRI study of the myelination pattern in West syndrome". *Brain Dev.,* 18, 179-184.

84. Naito, E., Ito, M., Yokota, I., Saijo, T., Ogawa, Y., Shinahara, K. *et al.* (2001). "Gender-specific occurrence of West syndrome in patients with pyruvate dehydrogenase complex deficiency". *Neuropediatrics,* 32, 295-298.

85. Napier, I., Ponka, P., & Richardson, D. R. (2005). "Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease". *Blood,* 105, 1867-1874.

86. Ohtsuka, Y., Matsuda, M., Ogino, T., Kobayashi, K., & Ohtahara, S. (1987). "Treatment of the West syndrome with high-dose pyridoxal phosphate". *Brain Dev.,* 9, 418-421.

87. Ohtsuka, Y., Oka, E., Terasaki, T., & Ohtahara, S. (1993). "Aicardi syndrome: a longitudinal clinical and electroencephalographic study". *Epilepsia,* 34, 627-634.

88. Okhuijsen-Kroes, E. J., Trijbels, J. M., Sengers, R. C., Mariman, E., van den Heuvel, L. P., Wendel, U. *et al.* (2001). "Infantile presentation of the mtDNA A3243G tRNA(Leu (UUR)) mutation". *Neuropediatrics,* 32, 183-190.

89. Origuchi, Y. (1989). "A case of Fahr's disease showing West syndrome at the onset". *No To Hattatsu,* 21, 499-501.

90. Ormazabal, A., Oppenheim, M., Serrano, M., García-Cazorla, A., Campistol, J., Ribes, A. *et al.* (2008). "Pyridoxal 5'-phosphate values in cerebrospinal fluid: reference values and diagnosis of PNPO deficiency in paediatric patients". *Mol.Genet.Metab,* 94, 173-177.

91. Overweg-Plandsoen, W. C., Groener, J. E., Wang, D., Onkenhout, W., Brouwer, O. F., Bakker, H. D. *et al.* (2003). "GLUT-1 deficiency without epilepsy--an exceptional case". *J.Inherit.Metab Dis.,* 26, 559-563.

92. Palmieri, F. (2008). "Diseases caused by defects of mitochondrial carriers: a review". *Biochim.Biophys.Acta, 1777,* 564-578.

93. Pearl, P. L., Gibson, K. M., Cortez, M. A., Wu, Y., Carter, S. O., III, Knerr, I. *et al.* (2009). "Succinic semialdehyde dehydrogenase deficiency: Lessons from mice and men". *J.Inherit.Metab Dis.*

94. Pietz, J., Benninger, C., Schafer, H., Sontheimer, D., Mittermaier, G., & Rating, D. (1993). "Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6". *Epilepsia,* 34, 757-763.

95. Pineda, M., Vilaseca, M. A., Artuch, R., Santos, S., García González, M. M., Aracil, A. *et al.* (2000). "3-phosphoglycerate dehydrogenase deficiency in a patient with West syndrome". *Dev.Med.Child Neurol.,* 42, 629-633.

96. Quinzii, C. M., DiMauro, S., & Hirano, M. (2007). "Human coenzyme Q10 deficiency". *Neurochem.Res.,* 32, 723-727.

97. Raas-Rothschild, A., Wanders, R. J., Mooijer, P. A., Gootjes, J., Waterham, H. R., Gutman, A. *et al.* (2002). "A PEX6-defective peroxisomal biogenesis disorder with severe phenotype in an infant, versus mild phenotype resembling Usher syndrome in the affected parents". *Am.J.Hum.Genet.,* 70, 1062-1068.

98. Rahman, S., Blok, R. B., Dahl, H. H., Danks, D. M., Kirby, D. M., Chow, C. W. *et al.* (1996). "Leigh syndrome: clinical features and biochemical and DNA abnormalities". *Ann.Neurol.,* 39, 343-351.

99. Rajab, A., Riaz, A., Paul, G., Al-Khusaibi, S., Chalmers, R., & Patton, M. A. (2000). "Further delineation of the DOOR syndrome". *Clin.Dysmorphol.,* 9, 247-251.

100. Ray, M., Malhi, P., Bhalla, A. K., & Singhi, P. D. (2003). "Cerebral gigantism with West syndrome". *Indian Pediatr.,* 40, 673-675.

101. Remes, A. M., Rantala, H., Hiltunen, J. K., Leisti, J., & Ruokonen, A. (1992). "Fumarase deficiency: two siblings with enlarged cerebral ventricles and polyhydramnios in utero". *Pediatrics,* 89, 730-734.

102. Riikonen, R. (2001). "The PEHO syndrome". *Brain Dev.,* 23, 765-769.

103. Rinaldo, P., Matern, D., & Bennett, M. J. (2002). "Fatty acid oxidation disorders". *Annu.Rev.Physiol,* 64, 477-502.

104. Rustin, P., Bourgeron, T., Parfait, B., Chretien, D., Munnich, A., & Rotig, A. (1997). "Inborn errors of the Krebs cycle: a group of unusual mitochondrial diseases in human". *Biochim.Biophys.Acta,* 1361, 185-197.

105. Rutledge, S. L., Snead, O. C., III, Kelly, D. R., Kerr, D. S., Swann, J. W., Spink, D. L. *et al.* (1989). "Pyruvate carboxylase deficiency: acute exacerbation after ACTH treatment of infantile spasms". *Pediatr. Neurol.,* 5, 249-252.

106. Sadleir, L. G., Connolly, M. B., Applegarth, D., Hendson, G., Clarke, L., Rakshi, C. *et al.* (2004). "Spasms in children with definite and probable mitochondrial disease". *Eur.J.Neurol.,* 11, 103-110.

107. Santorelli, F. M., Shanske, S., Macaya, A., DeVivo, D. C., & DiMauro, S. (1993). "The mutation at nt 8993 of mitochondrial DNA is a common cause of Leigh's syndrome". *Ann.Neurol.,* 34, 827-834.

108. Scala, E., Ariani, F., Mari, F., Caselli, R., Pescucci, C., Longo, I. *et al.* (2005). "CDKL5/STK9 is mutated in Rett syndrome variant with infantile spasms". *J.Med.Genet.,* 42, 103-107.

109. Schlame, M., Towbin, J. A., Heerdt, P. M., Jehle, R., DiMauro, S., & Blanck, T. J. (2002). "Deficiency of tetralinoleoyl-cardiolipin in Barth syndrome". *Ann.Neurol.,* 51, 634-637.

110. Sfaello, I., Castelnau, P., Blanc, N., Ogier, H., Evrard, P., & Arzimanoglou, A. (2000). "Infantile spasms and Menkes disease". *Epileptic.Disord.,* 2, 227-230.

111. Shah, N. S., Mitchell, W. G., & Boles, R. G. (2002). "Mitochondrial disorders: a potentially under-recognized etiology of infantile spasms". *J.Child Neurol.,* 17, 369-372.

112. Shtilbans, A., Shanske, S., Goodman, S., Sue, C. M., Bruno, C., Johnson, T. L. *et al.* (2000). "G8363A mutation in the mitochondrial DNA transfer ribonucleic acidLys gene: another cause of Leigh syndrome". *J.Child Neurol.,* 15*,* 759-761.

113. Stromberger, C., Bodamer, O. A., & Stockler-Ipsiroglu, S. (2003). "Clinical characteristics and diagnostic clues in inborn errors of creatine metabolism". *J Inherit Metab Dis,* 26*,* 299-308.

114. Sue, C. M., Bruno, C., Andreu, A. L., Cargan, A., Mendell, J. R., Tsao, C. Y. *et al.* (1999). "Infantile encephalopathy associated with the MELAS A3243G mutation". *J.Pediatr.,* 134*,* 696-700.

115. Tada, K. & Hayasaka, K. (1987). "Non-ketotic hyperglycinaemia: clinical and biochemical aspects". *Eur J Pediatr, 146,* 221-227.

116. Thyagarajan, D., Shanske, S., Vazquez-Memije, M., De, V. D., & DiMauro, S. (1995). "A novel mitochondrial ATPase 6 point mutation in familial bilateral striatal necrosis". *Ann.Neurol.,* 38*,* 468-472.

117. Tohyama, J., Akasaka, N., Osaka, H., Maegaki, Y., Kato, M., Saito, N. *et al.* (2008). ·Early onset West syndrome with cerebral hypomyelination and reduced cerebral white matter·. *Brain Dev.,* 30*,* 349-355.

118. Topcu, M., Saatci, I., Haliloglu, G., Kesimer, M., & Coskun, T. (2002). "D-glyceric aciduria in a six-month-old boy presenting with West syndrome and autistic behaviour". *Neuropediatrics,* 33*,* 47-50.

119. Toribe, Y. (2001). "High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome". *Brain Dev.,* 23*,* 654-657.

120. Torres, O. A., Miller, V. S., Buist, N. M., & Hyland, K. (1999). "Folinic acid-responsive neonatal seizures". *J Child Neurol,* 14*,* 529-532.

121. Tsao, C. Y., Luquette, M., Rusin, J. A., Herr, G. M., Kien, C. L., & Morrow, G., III (1997). "Leigh syndrome, cytochrome C oxidase deficiency and hypsarrhythmia with infantile spasms". *Clin.Electroencephalogr.,* 28*,* 214-217.

122. Tsao, C. Y., Wenger, G. D., & Bartholomew, D. W. (2005). "Cri du chat syndrome and complex karyotype in a patient with infantile

spasms, hypsarrhythmia, nonketotic hyperglycinemia, and heterotopia". *Am.J.Med.Genet.A,* 134A, 198-201.

123. Tsao, C. Y. & Westman, J. A. (1997). "Infantile spasms in two children with Williams syndrome". *Am.J.Med.Genet.,* 71, 54-56.

124. Tsuji, M., Kuroki, S., Maeda, H., Yoshioka, M., Maihara, T., Fujii, T. *et al.* (2003). "Leigh syndrome associated with West syndrome". *Brain Dev.,* 25, 245-250.

125. Wada, N., Matsuishi, T., Nonaka, M., Naito, E., & Yoshino, M. (2004). "Pyruvate dehydrogenase E1alpha subunit deficiency in a female patient: evidence of antenatal origin of brain damage and possible etiology of infantile spasms". *Brain Dev.,* 26, 57-60.

126. Walker, V., Mills, G. A., Peters, S. A., & Merton, W. L. (2000). "Fits, pyridoxine, and hyperprolinaemia type II". *Arch.Dis.Child,* 82, 236-237.

127. Wallace, R. H., Hodgson, B. L., Grinton, B. E., Gardiner, R. M., Robinson, R., Rodriguez-Casero, V. *et al.* (2003). "Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms". *Neurology,* 61, 765-769.

128. Wallace, R. H., Marini, C., Petrou, S., Harkin, L. A., Bowser, D. N., Panchal, R. G. *et al.* (2001). "Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures". *Nat.Genet.,* 28, 49-52.

129. Watanabe, K. (1998)." West syndrome: etiological and prognostic aspects". *Brain Dev.,* 20, 1-8.

130. Whyte, M. P., Mahuren, J. D., Fedde, K. N., Cole, F. S., McCabe, E. R., & Coburn, S. P. (1988). "Perinatal hypophosphatasia: tissue levels of vitamin B6 are unremarkable despite markedly increased circulating concentrations of pyridoxal-5'-phosphate. Evidence for an ectoenzyme role for tissue-nonspecific alkaline phosphatase". *J.Clin.Invest,* 81, 1234-1239.

131. Wolf, N. I. & Smeitink, J. A. (2002). "Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children". *Neurology,* 59, 1402-1405.

132. Yamamoto, H., Fukuda, M., Murakami, H., Kamiyama, N., & Miyamoto, Y. (2007). "A case of Pallister-Killian syndrome associated with West syndrome". *Pediatr.Neurol., 37,* 226-228.

133. Yamamoto, H., Sasamoto, Y., Miyamoto, Y., Murakami, H., & Kamiyama, N. (2004). "A successful treatment with pyridoxal phosphate for West syndrome in hypophosphatasia". *Pediatr.Neurol., 30,* 216-218.

134. Zammarchi, E., Donati, M. A., Ciani, F., Pasquini, E., Pela, I., & Fiorini, P. (1994). "Failure of early dextromethorphan and sodium benzoate therapy in an infant with nonketotic hyperglycinemia". *Neuropediatrics, 25,* 274-276.

135. Zhongshu, Z., Weiming, Y., Yukio, F., Cheng-LNing, Z., & Zhixing, W. (2001). "Clinical analysis of West syndrome associated with phenylketonuria". *Brain Dev., 23,* 552-557.

EL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LOS ERRORES CONGÉNITOS DEL METABOLISMO QUE CAUSAN EPILEPSIA EN EL PERIODO NEONATAL

Dra. Celia Pérez Cerdá
Centro de Diagnóstico de Enfermedades Moleculares
de la Facultad de Ciencias de la Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Los Errores Congénitos de Metabolismo (ECM) son causa reconocida de enfermedad neurológica en la infancia, y en numerosos casos están asociados a epilepsia neonatal o infantil. Hay que sospechar una enfermedad metabólica como causa etiológica en la encefalopatía mioclónica precoz y en el Síndrome de West del lactante. Desde el punto de vista patogénico, las epilepsias precoces de origen metabólico se pueden clasificar según el defecto enzimático que las causa. Así, pueden ser debidas a un déficit energético cerebral o a intoxicación endógena con los metabolitos que se acumulan como consecuencia del defecto enzimático o a malformaciones cerebrales producidas prenatalmente, o a defectos en el metabolismo de la neurotrasmisión cerebral; y por último, hay un grupo de convulsiones neonatales especialmente interesantes, ya que son vitamina-sensibles y, por tanto, de tratamiento eficaz, como son la deficiencia de biotinidasa o las epilepsias dependientes de piridoxina. Para el diagnóstico de los ECM, es fundamental una adecuada orientación diagnóstica, en la que es necesaria una estrecha colaboración entre el clínico que maneja al paciente y el bioquímico que realiza el análisis y la identificación de los metabolitos alterados en fluidos fisiológicos. Hasta hace algunos años, había pocos ECM que pudiesen detectarse mediante los programas de cribado neonatal, como, por ejemplo, la fenilcetonuria, que puede dar lugar a un Síndrome de West si no es detectada y tratada desde los primeros días de vida. Sin embargo, debido al desarrollo de la técnica de la espectrometría de masas en tandem (MS-MS), en la actualidad pueden detectarse alteraciones de aminoácidos y ácidos orgánicos en una muestra de sangre impregnada en papel de un recién nacido, que pueden corresponderse con un ECM, muchos de los cuales, si no son tratados inmediatamente, cursan con graves alteraciones neurológicas.

Por tanto, el reconocimiento temprano de un ECM como causa del síndrome epiléptico en el recién nacido o en el niño es crucial, ya que algunos de ellos tienen un tratamiento efectivo y, en todo caso, al tratarse de enfermedades genéticas con patrón de herencia conocido, la confirmación diagnóstica permite ofrecer consejo genético y en muchos casos, diagnóstico prenatal y de portadores a la familia.

INTRODUCCIÓN

Las causas etiológicas de la epilepsia en el periodo neonatal son muy diversas, y una de ellas es un error congénito del metabolismo (ECM). Hay más de 500 diferentes, y la mayor parte cumplen el criterio de enfermedad rara según la definición de la Unión Europea: *enfermedades raras, minoritarias, huérfanas o enfermedad poco frecuente, incluidas las de origen genético, son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica que tienen una prevalencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes*. Los ECM son enfermedades genéticas, por tanto congénitas y hereditarias, se nace con ellas y se trasmiten a la descendencia. De la mayoría de ellas no se conoce su incidencia en la población, y aunque individualmente son enfermedades raras, en su conjunto son bastante frecuentes. Hay autores que hablan de una incidencia de un caso por cada 1.000 recién nacidos. Un ECM se define como una enfermedad causada por una alteración (mutación) en los genes que codifican proteínas, por tanto alteradas en su estructura y/o en su función. Las proteínas pueden ser estructurales, como la distrofina del músculo, o enzimas, encargadas de catalizar reacciones metabólicas. Cuando una enzima no funciona, habitualmente se acumulan en fluidos fisiológicos el sustrato y otros metabolitos derivados. Este aumento no fisiológico de sustancias, en muchos casos tóxicas, así como la disminución del producto, pueden estar implicados en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad.

Los síntomas clínicos de estas enfermedades son variadísimos. Todos los órganos y sistemas del organismo pueden estar afectados, pero las manifestaciones en el periodo neonatal pueden ser muy inespecíficas, como rechazo al alimento, falta de medro y afectación neurológica. Los síntomas neurológicos más frecuentes son hipotonía, convulsiones y depresión neurológica. El tipo de epilepsia que aparece más comúnmente en el periodo neonatal o en un lactante son la encefalopatía epiléptica precoz, asociada a un registro electroencefalográfico (EEG) característico con presencia de salvas supresión; y el Síndrome de West del lactante, asociado a espasmos infantiles y trazado hipsarrítmico del EEG. Y aunque el origen metabólico de estos dos tipos de epilepsia en niños no es el más

frecuente, es importante sospechar un ECM, diagnosticarlo y tratarlo lo antes posible, ya que se mejorará el pronóstico. Se han descrito numerosos ECMs que cursan con encefalopatía precoz (Tabla 1) o con Síndrome de West (Tabla 2). Hay enfermos que pueden debutar con una epilepsia mioclónica en los primeros días de vida y evolucionar a un Síndrome de West.

Tabla 1. ECMs que causan encefalopatía epiléptica precoz

- Déficit de la proteína transportadora de glucosa.
- Deficiencia de creatina cerebral.
- Acidosis láctica congénita por deficiencia de la cadena respiratoria mitocondrial.
- Fenilcetonuria.
- Trastornos de la biosíntesis o regeneración del cofactor tetrabiopterina.
- Déficit de la biosíntesis de serina.
- Acidurias isovalérica, propiónica, metilmalónica, 3-metilglutacónica y 3-OH-3-metilglutárica.
- Defectos congénitos de la glicosilación de proteínas.
- Deficiencia de biotinidasa.
- Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa.
- Epilepsia dependiente de piridoxina.

Tabla 2. ECMs que causan Síndrome de West en el lactante

- Trastornos del ciclo de la urea: NAGS; CPS; OTC; ASS; ASL.
- Leucinosis o enfermedad de jarabe de arce.
- Acidurias isovalérica, propiónica y metilmalónica.
- Deficiencia de sulfito oxidasa.
- Deficiencia del cofactor molibdeno.
- Hiperglicinemia no cetósica.
- Déficit de adenilosuccinato liasa.
- Trastorno generalizado de peroxisomas: Síndrome de Zellweger.
- Adrenoleucodistrofia neonatal.
- Def. de holocarboxilasa sintetasa.
- Deficiencia de Vitamina B6.

Los mecanismos patogénicos de las convulsiones neonatales causadas por un ECM son muy variables en función del defecto enzimático que las causa. Así, en términos generales, se distinguen 5 grupos. Aquellas causadas por déficit energético, como en el caso de la deficiencia de glucosa (GLUT1) o creatina cerebral o de complejos de la cadena respiratoria; o por intoxicación endógena

por acumulación de metabolitos tóxicos en las acidemias orgánicas (acidemia propiónica y metilmalónica), aminoacidopatías (fenilcetonuria); o defectos del ciclo de la urea (hiperamonemia por deficiencia de ornitina transcarbamilasa); o por un déficit en la neurotrasmisión, como en la hiperglicinemia no cetósica; o por malformaciones cerebrales, como las que se dan en los defectos de la biogénesis del peroxisoma y en los defectos congénitos de glicosilación; y por último, aquellas convulsiones dependientes de vitaminas, especialmente interesantes, ya que son muy precoces y tienen un tratamiento relativamente sencillo, como, por ejemplo, la epilepsia dependiente de vitamina B6.

El diagnóstico de estas enfermedades es un auténtico puzzle en el que hay que valorar numerosos datos clínicos y bioquímicos, por lo que es fundamental una estrecha colaboración entre el pediatra que aporta la historia clínica del paciente, que incluye sintomatología, forma y edad de presentación de la enfermedad, tratamiento, cuando se tomaron las muestras etc., y el bioquímico que, en el laboratorio, realizará los correspondientes análisis de metabolitos, enzimáticos y genéticos (Tabla 3).

Tabla 3. Pruebas básicas para el diagnóstico de ECMs que causan epilepsia

SANGRE	ORINA	LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO
Lactato/piruvato	Aminoácidos	Aminoácidos
Cuerpos cetónicos	Ácidos orgánicos	Neurotrasmisores
Glucosa	Sulfitest	Metilentetrahidrofolato
Amonio	Biopterinas	Glucosa
Aminoácidos	SAICAR	
Homocisteína	Creatina / ácido guanidinoacético	
Ácidos grasos de cadena muy larga		
Plasmalógenos		
Ácido pipecólico		
Isoformas de transferrina		
Actividad biotinidasa		

En algunos casos, el perfil metabólico en fluidos fisiológicos (suero/plasma, orina y líquido cefalorraquídeo) permite diagnosticar con bastante certeza la enfermedad, con lo que ya se puede iniciar el tratamiento. Finalmente, la enfermedad se confirma mediante estudios enzimáticos y genéticos.

ECM QUE CAUSAN EPILEPSIA/CONVULSIONES EN EL PERIODO NEONATAL SIN TRATAMIENTO EFICAZ: LA HIPERGLICINEMIA NO CETÓSICA (MIM 605899)

Es una enfermedad que cursa con encefalopatía epiléptica muy precoz con EEG característico de salvas-supresión. Se diagnostica con facilidad, pero en la actualidad no tiene un tratamiento eficaz. Se trata de un ECM de herencia autosómica recesiva causada por el defecto del complejo glicina sintasa o de ruptura de la glicina, que cataboliza el aminoácido no esencial glicina para dar CO_2 y amonio. Este complejo multienzimático está presente fundamentalmente en hígado y en cerebro, está formado por 4 proteínas (proteínas P, T, H y L) codificadas en 4 genes diferentes (GLDC; GCST; GCSH; DLD) y tiene un mecanismo de acción bastante complicado, necesitando metilentetrahidrofolato y piridoxal-fosfato para su correcto funcionamiento (Figura 1).

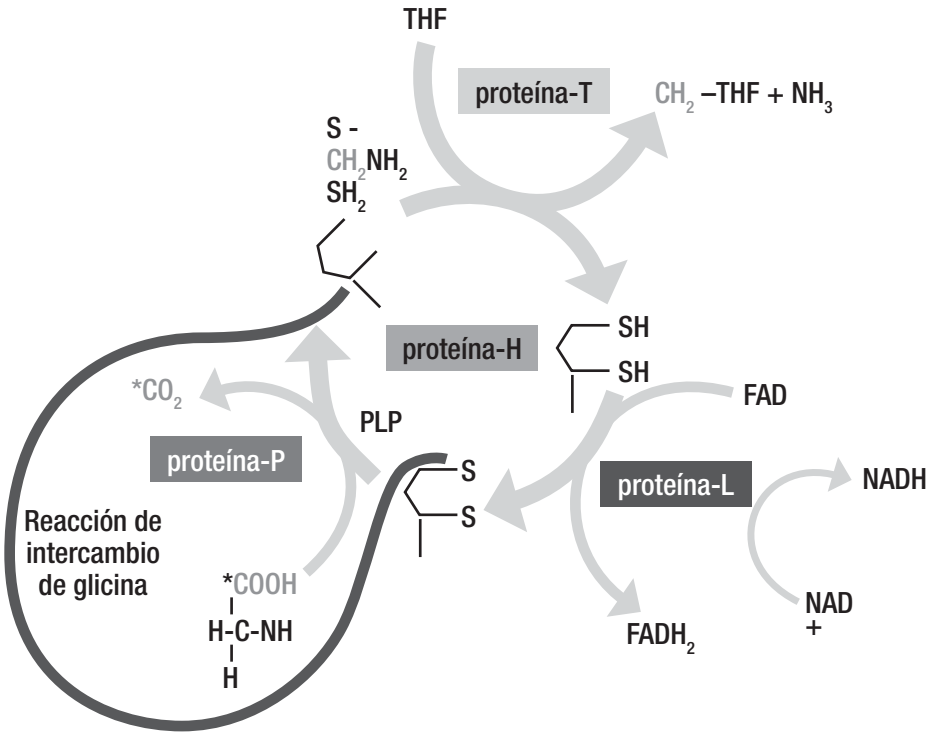


Figura 1. Complejo multienzimático glicina sintasa

En definitiva, cuando hay una mutación en alguno de los genes que codifican una de las proteínas de este complejo, los niveles de glicina suben en LCR, como resultado de su aumento en cerebro. La glicina es un neurotrasmisor que actúa como inhibidor en tallo cerebral y médula y como excitador en corteza y, por tanto, el estímulo incontrolado de los receptores inhibidores de tronco y los excitadores de cerebro dan lugar a la clínica característica en el periodo neonatal con hipotonía, apnea, hipo y crisis convulsivas precoces, a veces en las primeras horas de vida, con un perfil típico en el EEG de salvas supresión con descargas de actividad interrumpidas periódicamente por episodios de supresión. Los niveles de glicina en LCR pueden ser altísimos, más de 300 veces lo normal y también la relación de la concentración de glicina entre LCR y plasma, valor este último muy diagnóstico de la enfermedad. Hay variantes atípicas de inicio tardío en las que las convulsiones pueden aparecer en el lactante o incluso en la infancia y los niveles de glicina en LCR son inferiores. El diagnóstico se basa en la determinación de los niveles de glicina en plasma y LCR, la determinación enzimática en biopsia hepática o linfoblastos y el análisis del gen correspondiente. El diagnóstico prenatal es posible mediante la determinación de la actividad y/o análisis de mutaciones en biopsia corial. El tratamiento está orientado, o bien a retirar los niveles circulantes de glicina con restricción proteica (muchos autores dicen que esto es inoperante), o con la administración de benzoato, que conjuga la glicina para formar ácido hipúrico que se excreta en orina, o intentando bloquear con dextrometorfano los receptores NMD del glutamato, que tiene como co-agonista a la glicina, ya que la sobreseexcitación de estos receptores están asociados a daño excitotóxico y epilepsia.

ECM QUE CAUSAN EPILEPSIA/CONVULSIONES EN EL PERIODO NEONATAL CON TRATAMIENTO DIETÉTICO Y /O FARMACOLÓGICO: LA ACIDEMIA PROPIÓNICA

Hay numerosos ECM que cursan con descompensación metabólica y epilepsia que afectan al metabolismo de aminoácidos y de ácidos orgánicos, como, por ejemplo, la fenilcetonuria, las acidemias propiónica y metilmalónica y las hiperamonemias por defectos en el ciclo de la urea. El mecanismo por el que estas enfermedades dan lugar a convulsiones es por intoxicación endógena, pues en todos los casos se acumulan sustancia tóxicas para el sistema nervioso central.

La acidemia propiónica (AP; MIM 606054) es una de las acidurias orgánicas más frecuentes que afecta al metabolismo de los aminoácidos ramificados. Está causada por la deficiencia del enzima propionil-CoA carboxilasa (PCC), enzima mitocondrial dependiente de biotina que cataliza la formación de D-metilmalonil-CoA desde propionil-CoA, en el catabolismo de los aminoácidos esenciales treonina, metionina, valina e isoleucina, de los ácidos grasos de cadena impar, de la cadena lateral del colesterol y del producido por las bacterias en intestino (Figura 2).

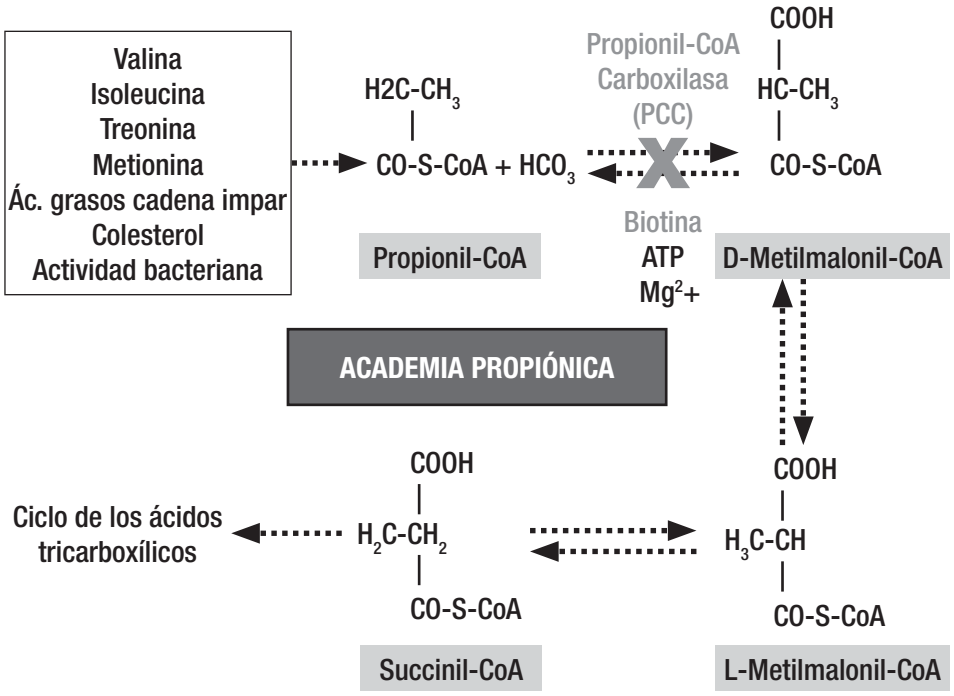


Figura 2. Metabolismo de la vía oxidación del ácido propiónico

La enzima PCC está compuesta por dos subunidades, a y b, codificadas en dos genes diferentes (*PCCA* y *PCCB*). La mayoría de los pacientes debutan en la/s primera/s semana/s de vida con cetoacidosis metabólica, hiperamonemia, dificultades en la alimentación, vómitos, somnolencia, hipotonía y convulsiones mioclónicas. Hay casos descritos de presentación más tardía con signos clínicos más insidiosos y usualmente relacionados con infecciones o problemas gastrointestinales. Muy infrecuentemente, pero posible, la

AP puede presentarse como una enfermedad eminentemente neurológica sin episodios de crisis metabólica. La enfermedad se diagnostica mediante la cuantificación en orina por cromatografía de gases-espectrometría de masas de los ácidos orgánicos característicos de la enfermedad, ácidos 3-OH-propiónico y metilcítrico. Frecuentemente los pacientes tienen también hiperamonemia, hiperglicin-emia/uria, niveles bajos de carnitina y altos de propionilcarnitina en sangre. Este último parámetro es utilizado en el cribado neonatal para la identificación de pacientes asintomáticos. La confirmación del diagnóstico se realiza midiendo la actividad PCC en linfocitos o fibroblastos de piel cultivados, y mediante análisis genético en DNA. Se puede realizar el diagnóstico prenatal midiendo metabolitos en líquido amniótico o actividad enzimática en biopsia corial o amniocitos, o bien mediante análisis de DNA de tejido fetal.

El objetivo del tratamiento en la AP es reducir la producción de ácido propiónico mediante la restricción de proteínas de alto valor biológico, la administración de antibióticos que actúan sobre la flora bacteriana productora de ácido propiónico y facilitar la eliminación de los metabolitos tóxicos, mediante la administración de carnitina. Es necesaria la administración de fármacos antiepilépticos en el caso de que con la dieta especial no se controlaran las convulsiones.

ECM QUE CAUSAN EPILEPSIA/CONVULSIONES EN EL PERIODO NEONATAL CON TRATAMIENTO EFICAZ: EPILEPSIAS VITAMINA-SENSIBLES, DE VITAMINA B6 O PIRIDOXINA Y DE VITAMINA H O BIOTINA

Hay 4 ECM que cursan con epilepsia precoz en el periodo neonatal debido a un déficit de vitamina B6: La deficiencia de piridoxal-P, la epilepsia dependiente de piridoxina, la hiperprolinemia tipo II (MIM 239510) y la hipofosfatasia (MIM 241500).

La encefalopatía epiléptica sensible a piridoxal-P (MIM 610090) está causada por un déficit de la enzima piridoxina-P-oxidasa, implicada en la biosíntesis del piridoxal-P desde la piridoxina o vitamina B6. El gen que codifica esta enzima es el PNPO y se encuentra en el cromosoma 17q21-32. Es una enfermedad muy grave, de debut neonatal e incluso antenatal, que se manifiesta con convulsiones rebeldes al tratamiento con fármacos antiepilépticos habituales

y a la piridoxina. El piridoxal-P es la forma activa de la piridoxina y es cofactor de numerosísimas reacciones enzimáticas, algunas de ellas muy importantes en el sistema nervioso central. En particular, es cofactor de la descarboxilación del ácido glutámico en la ruta de biosíntesis del GABA, cuyo déficit en el SNC es probablemente la causa de la hiperexcitabilidad neuronal responsable de las convulsiones. También es cofactor de la transaminación y descarboxilación de aminas biógenas, como la noradrenalina y serotonina, y en la degradación de la glicina y treonina, dos aminoácidos neurotrasmisores (Figura 3).

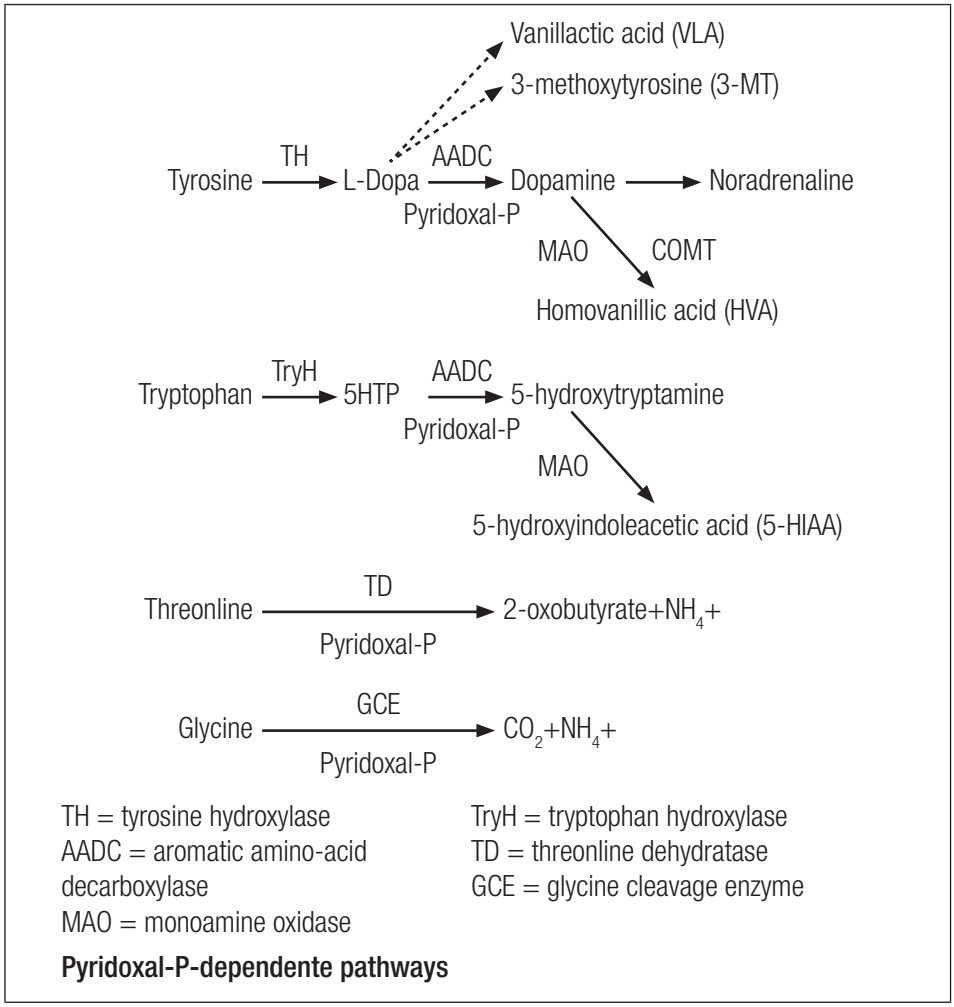


Figura 3. Rutas metabólicas dependientes de piridoxal-fosfato

Es una enfermedad difícil de diagnosticar y probablemente está infradiagnosticada. Sin embargo, tiene un tratamiento sencillo con la administración de 10-50 mg/kg/d de piridoxal-P. El diagnóstico se lleva a cabo midiendo los niveles de piridoxal–P en LCR, que habitualmente están muy deficientes en los afectados y del metabolito derivado de dopa ortometildopa o 3-metoxitirosina, que está elevado como consecuencia del defecto de la enzima aminoácido aromático descarboxilasa, dependiente de piridoxal-P.

La epilepsia dependiente de piridoxina (MIN 266100) es una entidad clínica conocida desde el año 1954, que cursa con convulsiones en el periodo neonatal, de difícil control con los anticonvulsivantes habituales y que ceden parcial o totalmente con la administración de piridoxina o vitamina B6. Fue sólo en 2006 cuando Mills y colaboradores caracterizaron el defecto enzimático a nivel del enzima alfa-aminoadípico semialdehído deshidrogenasa en la ruta de la degradación cerebral de la lisina. La lisina tiene dos rutas de degradación principales: 1) en hígado a través de la enzima sacaropina deshidrogenasa que sintetiza el ácido α-aminoadípico semialdehído que se convierte en ácido alfa α-aminoadípico mediante la α-aminoadípico deshidrogenasa; 2) o en cerebro, a través del ácido pipecólico, que se convierte en ácido piperidin-6-carboxílico o P6C, que está en equilibrio con el ácido α-aminoadípico semialdehído, de manera que el déficit enzimático en estos pacientes conduce al acúmulo de los ácidos α-aminoadípico semialdehído y pipecólico en fluidos fisiológicos. Ambos metabolitos se utilizan como biomarcadores de la enfermedad (Figura 4).

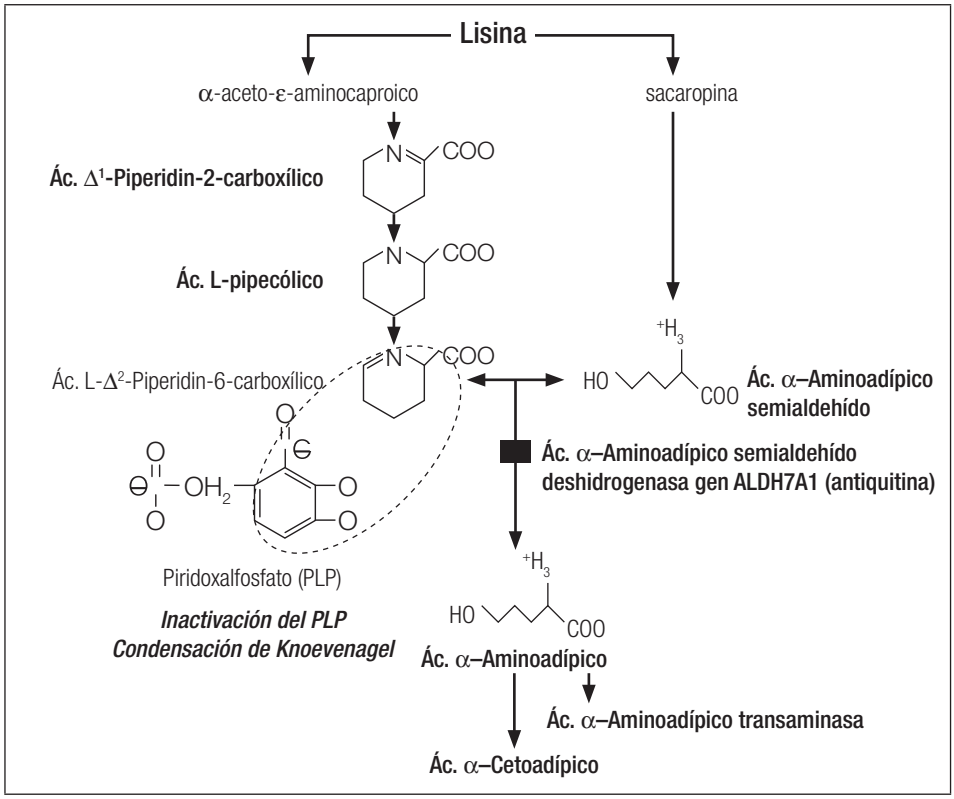


Figura 4. Ruta de degradación de la lisina

Por otro lado, el P6C elevado se condensa con el piridoxal fosfato, inactivándolo, produciendo una deficiencia de piridoxal fosfato en cerebro; el piridoxal fosfato es cofactor de varias enzimas que actúan en el sistema nervioso central, como la glutamato descarboxilasa en el metabolismo del GABA, la descarboxilasa de ácidos aromáticos en el metabolismo de la serotonina y dopamina, la glicina sintasa, la serina y la treonina deshidrogenasa, produciendo probablemente importantes alteraciones en el metabolismo de neurotrasmisores y aminoácidos cerebral, que serían la causa de la encefalopatía epiléptica que presentan estos pacientes. El gen que codifica la enzima α-aminoadípico deshidrogenasa se llama antiquitina o *ALDH7A1*, y mapea en el cromosoma 5q31. Generalmente, la enfermedad se manifiesta en forma de encefalopatía epiléptica en un recién nacido irritable, hipotónico, con pobre respuesta a estímulos y movimientos anómalos de ojos. Las primeras crisis aparecen entre los 30 minutos y las 72 horas de vida,

y el tipo de crisis es variable. Pueden ser parciales, atónicas, mioclónicas o incluso espasmos. A veces hay malformaciones crebrales asociadas, como hipoplasia del cuerpo calloso o cerebelosa. Las crisis son resistentes a todos los tratamientos antiepilépticos, aunque algunas veces hay una respuesta transitoria a diazepan o a fenobarbital. La respuesta terapéutica a la administración oral de piridoxina (15-30 mg/kg/d) es rapidísima, y si el tratamiento no es precoz, la enfermedad evoluciona hacia una encefalopatía muy severa. El diagnóstico se realiza midiendo niveles de los ácidos α-aminoadípico semialdehído y/o pipecólico en sangre; el análisis del gen antiquitina confirma la enfermedad. De este modo, se ha confirmado genéticamente en un grupo de 6 pacientes españoles de edades comprendidas entre un mes y 15 años. En todos ellos, la concentración de ácido pipecólico en sangre estaba elevada, aun en los casos que ya estaban recibiendo piridoxina; todos presentaron convulsiones en el periodo neonatal y la mayoría tenía algún grado de retraso en el desarrollo. También la mayoría de los casos había necesitado en algún momento otro antiepiléptico para el control de sus crisis. Se han identificado siete mutaciones diferentes, seis de ellas no descritas en la literatura: dos cambios afectan al procesamiento del mRNA, uno es un cambio sin sentido que provoca un codon de parada, otras dos deleciones pequeñas y una gran deleción de 23 Kb que elimina los últimos exones de la proteína. En la actualidad, la determinación de ácido pipecólico en plasma junto con el análisis del gen *ALDH7A1* (antiquitina), permite la confirmación de la epilepsia dependiente de piridoxina sin necesidad de recurrir a la prueba de retirada.

Recientemente, se ha confirmado que la epilepsia dependiente de ácido folínico es la misma entidad que la epilepsia dependiente de piridoxina. No se sabe bien qué papel juega el ácido folínico en esta enfermedad, y se recomienda la administración de ambas vitaminas en aquellos casos que se controlan peor.

Del mismo modo, con el objetivo de mejorar el pronóstico de la enfermedad, se ha propuesto probar la restricción de lisina en la dieta de estos pacientes.

Otros ECMs que causan encefalopatía epiléptica precoz y tiene un tratamiento muy eficaz son los causados por **la deficiencia sistémica de biotina o vitamina H**.

Se han descrito dos defectos genéticos del ciclo de la biotina como consecuencia de la deficiencia de las enzimas holocarboxilasa sintetasa (HLCS) y biotinidasa (BTD). En ambos casos, hay un déficit múltiple de carboxilasas, ya que éstas necesitan para su funcionamiento el cofactor biotina (Figura 5).

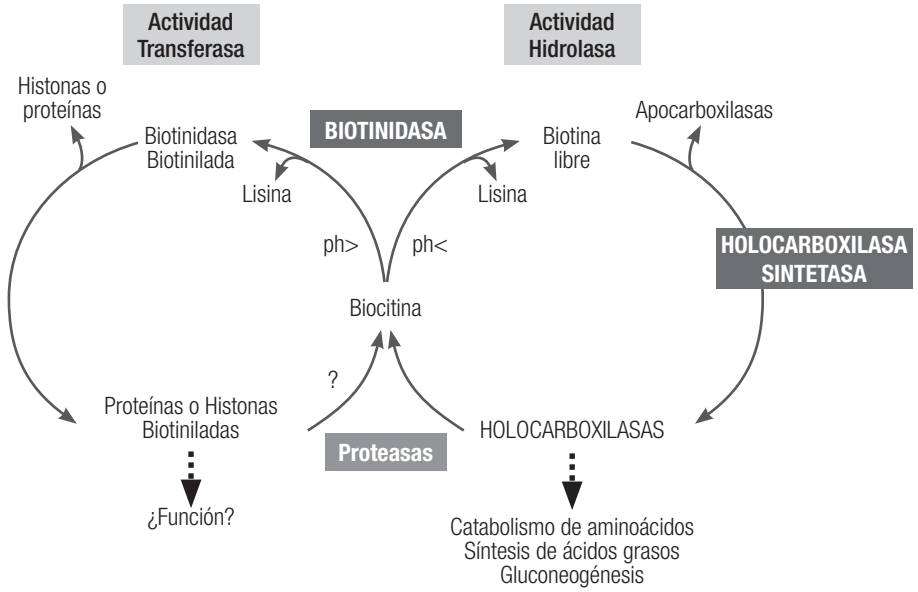


Figura 5. El bi-ciclo de la biotina, que incluye la doble actividad biotinidasa como biotinil hidrolasa y como biotinil transferasa

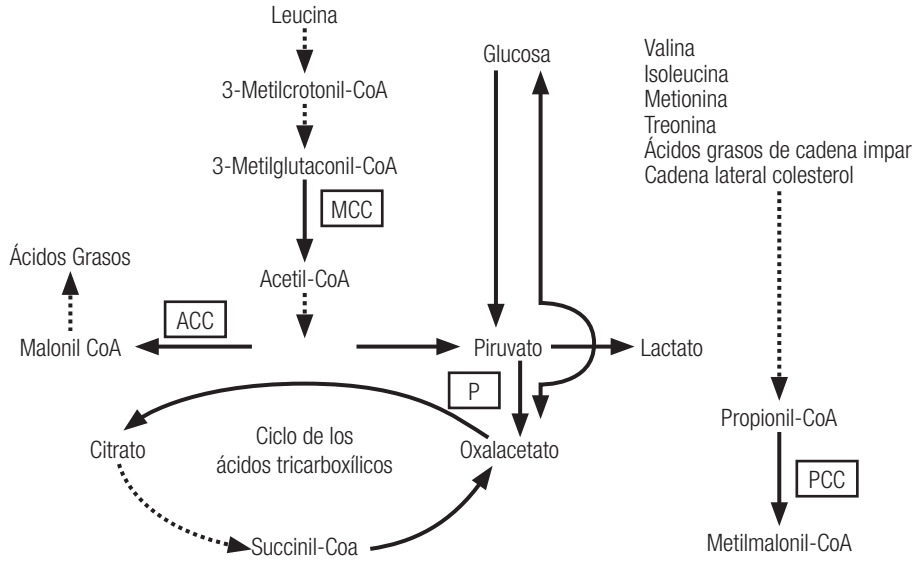


Figura 6. Rutas metabólicas en las que se encuentran implicadas las carboxilasas dependientes de biotina. ACC: acetil-CoA carboxilasa; MCC: 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa; PC: piruvato carboxilasa; PCC: propionil-CoA carboxilasa

Debido a que las carboxilasas están implicadas en gluconeogénesis, lipogénesis, síntesis de neurotrasmisores y secreción de insulina, síntesis y oxidación de ácidos grasos de cadena larga, oxidación de ácidos grasos de cadena impar y catabolismo de varios aminoácidos (Figura 6), su déficit da lugar a importantes alteraciones metabólicas, síntomas neurológicos y dermatológicos, así como a una aciduria orgánica característica y diagnóstica de la enfermedad.

LA DEFICIENCIA DE HOLOCARBOXILASA SINTETASA (MIM 253270; *HLCS*)

La HLCS cataliza la reacción de biotinilación de las apocarboxilasas para formar holocarboxilasas enzimáticamente activas. Su deficiencia produce secundariamente un déficit múltiple de las cinco carboxilasas biotina-dependiente: piruvato carboxilasa (PC), propionil-CoA carboxilasa (PCC), 3-metilcrotonil-CoA carboxilasa (MCC) y acetil-CoA carboxilasa (ACC-1 y ACC-2), con importantes consecuencias en el metabolismo intermediario. Se trata de una enfermedad con herencia autosómica recesiva, cuya incidencia sobre la población general se desconoce. El gen *HLCS* se ha clonado y asignado al cromosoma 21q22. La mayoría de los pacientes manifiestan la enfermedad precozmente durante los primeros días de vida, como una enfermedad del tipo de intoxicación aguda o progresiva por la acumulación de compuestos tóxicos. Los pacientes presentan episodios agudos de acidosis metabólica, cetosis masiva, hiperamonemia, hipoglucemia, dificultad respiratoria como taquipnea e hiperventilación, vómitos, hipotonía, convulsiones, letargia y coma. Como consecuencia de la deficiencia de biotina, pueden presentar lesiones en la piel en forma de dermatitis periorificial y alopecia. El análisis por cromatografía de gases-espectrometría de masas de la orina de los pacientes permite la detección de los ácidos láctico, 3-hidroxiisovalérico, 3-hidroxipropiónico, metilcítrico, y 3-metilcrotonilglicina. Los casos más graves presentan acidemia láctica e hipocarnitinemia. También pueden encontrarse elevados en sangre la propionilcarnitina (C3) y la 3-hidroxiisovalerilcarnitina (C5OH), lo que haría posible la detección precoz de la enfermedad en los programas de cribado neonatal. El análisis del gen *HLCS* ha permitido la identificación de una treintena de mutaciones en pacientes de diferente origen étnico. El diagnóstico prenatal de esta enfermedad se puede realizar mediante la cuantificación por análisis de dilución isotópica de los ácidos metilcítrico y 3-hidroxiisovalérico en líquido amiótico, y también midiendo directamente la actividad HLCS. Desde que

en 1999 se clonó el gen *HLCS*, el diagnóstico de portadores de la enfermedad y el prenatal pueden hacerse mediante el análisis de mutaciones en DNA. Para la mayoría de los pacientes, la administración de dosis farmacológicas de biotina entre 10-20 mg/día, es suficiente para evitar las alteraciones bioquímicas y síntomas clínicos de la enfermedad.

DEFICIENCIA DE BIOTINIDASA (MIM 253260; BTD)

La biotinidasa actúa sobre los pequeños biotinilpéptidos y la biocitina (biotinil-lisina) producidos en la degradación de las carboxilasas, liberándose biotina que puede ser reutilizada. En 1983, Wolf y cols. demostraron que el déficit de BTD era el defecto primario en los pacientes con la denominada forma tardía o juvenil de la deficiencia múltiple de carboxilasas. Es una enfermedad que se hereda de forma autosómica recesiva, y cuya frecuencia mundial estimada es de un caso cada 60.000 recién nacidos vivos. Se ha caracterizado y secuenciado el cDNA y localizado el gen *BTD* en el cromosoma 3p25. Los pacientes con deficiencia en BTD muestran una gran variabilidad, tanto en la edad de presentación como en la expresión clínica de la enfermedad. La mayoría manifiestan la enfermedad entre el segundo y quinto mes de vida, aunque hay casos muy precoces. En general, los síntomas neurológicos iniciales más comunes son convulsiones mioclónicas rebeldes al tratamiento e hipotonía en combinación con dermatitis seborreica o atópica, alopecia parcial o total, conjuntivitis y sodera sensoneuronal. La mayoría de los pacientes excretan los ácidos orgánicos característicos secundarios al bloqueo enzimático a nivel de las tres carboxilasas mitocondriales. La confirmación del defecto enzimático primario se realiza determinando la actividad BTD en suero. Debido a que la terapia con biotina es poco costosa desde el punto de vista económico y muy eficaz en la prevención de los síntomas neurológicos, desde 1984 se ha incorporado la determinación de la actividad BTD en sangre impregnada en papel a los programas de detección masiva neonatal en varios países. De este modo, además de la identificación de niños con deficiencia profunda susceptibles de desarrollar síntomas si no son tratados, se han identificado niños con deficiencia parcial, con actividad sérica entre el 10 y 30% del valor control. Estos pacientes pueden desarrollar síntomas en periodos de estrés metabólico (infección, periodos de crecimiento rápido, etc.). Hasta la fecha se han identificado más de 100 mutaciones en el gen *BTD* causantes de enfermedad en diferentes poblaciones estudiadas. El diagnóstico de portadores es posible,

bien por el análisis de mutaciones, o bien por la determinación enzimática en suero, ya que presentan una actividad BTD intermedia. El tratamiento con 5-10 mg/día de biotina parece ser suficiente para prevenir o resolver las alteraciones bioquímicas y clínicas de los pacientes.

DIAGNÓSTICO PRECOZ

El diagnóstico precoz de los ECMs debe ser una tarea prioritaria en el ámbito sanitario, y constituye una auténtica 'medicina preventiva'. Hasta hace pocos años, las técnicas de cribado neonatal de ECMs permitían hacer un análisis para identificar una enfermedad en una muestra de sangre en papel del recién nacido. En los últimos años, el desarrollo de nuevas tecnologías, particularmente la espectrometría de masas en tándem y las plataformas de "alto rendimiento" para el análisis de mutaciones, ha hecho posible que se puedan detectar más de 50 enfermedades genéticas diferentes en una única muestra. Estas enfermedades son, fundamentalmente, aminoacidopatías, acidemias orgánicas y defectos de la beta-oxidaxión de ácidos grasos, enfermedades todas ellas más o menos graves que causan sufrimiento en el niño y sus padres. En España, ya hay varias comunidades autónomas que realizan el cribado neonatal expandido, siendo Galicia y Murcia las pioneras. Es deseable que estos programas se extiendan a todas las comunidades autónomas ya que la identificación y posterior diagnóstico de un niño con uno de estos ECM antes de que aparezcan los síntomas es fundamental para mejorar el pronóstico de la enfermedad y, por tanto, la calidad de vida del paciente y su familia.

CONCLUSIONES

1. Hay que sospechar un ECM como causa etiológica en la encefalopatía mioclónica precoz y en el Síndrome de West del lactante.
2. Por tanto, ante una encefalopatía neonatal con epilepsia, se debe hacer una exploración bioquímica exhaustiva buscando un ECM.
3. Numerosas epilepsias causadas por un ECM tienen tratamiento efectivo (dieta, vitaminas, etc.).
4. En todo caso, al tratarse de enfermedades genéticas con patrón de herencia conocido, la confirmación diagnóstica permite ofrecer consejo genético y, en muchos casos, diagnóstico prenatal y de portadores a la familia.

5. El diagnóstico precoz, a ser posible cuando el niño está asintomático (cribado neonatal), es fundamental para mejorar el pronóstico de numerosos ECM.

BIBLIOGRAFÍA

1. Plecko, B., Stockler, S.: *"*Vitamin B6 dependent seizures*". Can J Neurol Sci* (2009) 36: supp2: S73-S77.
2. Pérez-Cerdá Silvestre, C., Merinero Cortés, B.: "Alteraciones del metabolismo de la biotina". En *Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias*. Ed. Pablo Sanjurjo y Antonio Baldellou. Ediciones (2009) Ergon, Madrid, pp.1062-1069. ISBN: 978-84-8473-793-3.
3. Pascual, J. M., Campistol, J., Gil-Nagel, A.: "Epilepsy in inherited metabolic disorders". *Neurologist* (2008) 14:suppl 1; S2-S14.
4. Pérez-Cerdá, C., Rodríguez-Pombo, P., Merinero, B., Desviat, L. R., Pérez, B. y Ugarte, M. (2006) "Patología del metabolismo oxidativo del propionato". En: F. Mayor Zaragoza y M. Cascales Angosto (eds). *Enfermedades Metabólicas*. Real Academia de Farmacia/Fundación Ramón Areces. pp. 269-290. ISBN:84-934430-2-6.
5. Bahi-Buisson, N., Mention, K., leger, P. L., Valayanopoulus, V., Nabbout, R., Kaminska, A., Plouin, P., Dulac, O., de Lonlay I Desguerre, P.: "Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism". *Archives de pediatrie* 13 (2006) 284-292.
6. Aparicio Hernan, A., Ortiz Movilla, R., Muro Brussi, M., Cabanillas Vilaplana, L., Lorente Jareno, M L., Ugarte, M. "Neonatal non-ketotic hyperglycinemia". *An Esp Pediatr*. (2002) 56(1):71-2.
7. Pérez- Cerdá, C., Merinero, B., Rodriguez-Pombo, P., Pérez, B., R. Desviat, B., Muro, S., Richard, E., García, M. J., Gangoiti, J., Ruíz-Sala, P., Sanz, Paz Briones, P., Ribes, A., Martinez-Pardo, M., Campistol, J., Perez, M., Lama, R., Murga, M. L., Lema-Garret, T., Verdu, A. y Ugarte, M.: "Potencial Relationship between genotype and clinical outcome in propionic acidemia patients". *Eur J Hum Genet* (2000) 8:187-194.

MARCADOR DE FOCOS EPILÉPTICOS EN EL TEJIDO CEREBRAL DE NIÑOS

Dr. Harvey B. Sarnat y Dra. Laura Flores de Sarnat
Universidad de Calgary. Facultad de Medicina.
Departamento de Neurociencias Clínicas del Hospital Infantil de Alberta.

INTRODUCCIÓN

En Medicina, un marcador es un indicador de cualquier medida normal o anormal que especifica una función del cuerpo o que identifica una célula especial. Tales marcadores pueden ser una medida sérica de una proteína o una hormona, un complejo de actividad eléctrica del corazón (ECG), del músculo (EMG) o del cerebro (EEG), un signo específico en una imagen del cerebro, o un producto de las células que se ve al examinar en el microscopio el tejido con una tinción o anticuerpo especial. Estos marcadores de los tejidos sirven para el estudio del tejido de una biopsia y distinguen la presencia de productos específicos que no se detectan con las tinciones generales.

En el caso de la epilepsia, el marcador clínico más sensible que localiza las descargas epilépicas del cerebro es el electroencefalograma (EEG). A veces, los focos paroxísticos coinciden con una lesión estructural que se puede reconocer en IRM u otras clases de la neuroimagen, pero en muchos casos el foco de las descargas eléctricas es microscópico en tamaño, así que no se observa en la imagen; o es un foco fisiológico sin anormalidades anatómicas. Si el foco que genera la epilepsia está bien localizado, y si no responde a los fármacos anti-epilépticos, se puede extirpar quirúrgicamente, a pesar de la presencia o ausencia de una lesión anatómica que se identifica en el IRM. La palabra "lesión" puede entenderse diferente entre los diferentes especialistas: el neurólogo clínico, el neurofisiólogo, el radiólogo y el neuropatólogo.

Cuando el tejido cerebral llega al laboratorio de neuropatología del quirófano, se estudia con muchos marcadores de neuronas, de células gliales, de células inflamatorias y otros, además de observar la histología con una tinción general, como hematoxilina y eosina (HyE). La mayoría de los marcadores celulares para el sistema nervioso emplean los anticuerpos específicos contra las proteínas que se hallan en ciertas células, pero no en todas. Esta técnica se

llama “inmunocitoquímica”, “inmunohistoquímica” o “inmunoreactividad”. Hasta ahora no se conocía ningún marcador del tejido cerebral que podía identificar un foco epiléptico que correspondía al sitio de la actividad anormal del EEG.

En nuestro estudio reconocemos tal marcador nuevo: alfa-B-cristalina, una proteína pequeña que pertenece a un grupo de proteínas que responden a varios tipos de estrés celular (se llaman “*heat-shock proteins*” en inglés). Esta familia de proteínas es muy antigua en la evolución, estando presente en todos los animales, hasta los gusanos más sencillos e incluso en algunas bacterias. Están distribuidos en muchos tejidos del cuerpo humano. Los tipos de estrés que puede aumentar la expresión celular de α-B-cristalina en el cerebro incluyen el calor (por ejemplo, la fiebre), la exposición a los rayos-X en alta concentración (por ejemplo, la radioterapia), la isquémia, algunas neurotoxinas (por ejemplo, la quimioterapia), la acidosis metabólica, ciertas enfermedades degenerativas del sistema nervioso (por ejemplo, Alzheimer, Parkinson) y ciertos tumores cerebrales. Ahora, por primera vez, se puede añadir a esta lista la actividad epiléptica. Las proteínas cristalinas son chaperonas, es decir, que regulan las flexiones moleculares intracelulares y la unión de los polipéptidos, sin integrarse como componentes de la estructura molecular final. La α-B-cristalina se puede mostrar en las secciones de tejido para examen microscópico al incubar las secciones con anticuerpos específicos contra esta proteína, y así, aparece como una coloración café en el citoplasma de las células que la expresan. En el sistema nervioso, estas células principales son las células gliales, astrocitos y oligodendrocitos, pero a veces se expresa también en las neuronas.

MATERIALES Y MÉTODOS

En nuestro estudio prospectivo de tres años se examinaron con α-B-cristalina y otros marcadores neuropatológicos los tejidos de resecciones de cerebro de 45 niños con epilepsia resistente a los fármacos anticonvulsivantes y con un foco identificado por el EEG de donde provenían las crisis. Todos se estudiaron con monitoreo de EEG, neuroimagen y con pruebas neuropsicológicas antes de la cirugía y con el registro intraoperatorio de la actividad eléctrica de la superficie expuesta de la corteza cerebral. Además, se estudiaron por autopsia los cerebros de tres niños con epilepsia, lo que permitió examinar otras areas cerebrales que no se pueden estudiar en los casos quirúrgicos, como el

otro hemisferio, el tallo cerebral y el cerebelo, para saber si la sobre-expresión de α-B-cristalina ocurría en las estructuras lejos del foco epiléptico. Se estudiaron también 20 fetos normales de 10 a 41 semanas de edad gestacional para saber si la sobre-expresión de esta proteína ocurre en una etapa normal del desarrollo. Ninguno de los casos quirúrgicos o de autopsia tenía las otras condiciones que pueden aumentar la expresión de α-B-cristalina.

RESULTADOS

Los resultados de este estudio indicaron que la α-B-cristalina es un marcador fiable de los focos epilépticos en los niños, y sirve como un buen marcador en el examen neuropatológico. En la cuarta parte de los casos (11 de 45) se notó un gradiente de la actividad que desapareció entre los 2,5 a 3,5 cm. alejándose del foco. Además, parece no importar la presencia o ausencia de una lesión anatómica, tal como una displasia focal cortical. No se encontraron correlaciones con alteraciones ultraestructurales en el microscopio electrónico, con la inflamación (ausente en todos los casos), con la activación de las células microgliales o con la gliosis aguda o crónica. En 9 casos de esclerosis tuberosa y en 2 casos de displasia focal cortical de tipo Taylor, las neuronas y células gliales gigantes de citología anormal y las células globo mostraron una sobre-regulación muy intensa. En los casos *post-mortem*, la expresión de α-B-cristalina se encontró en la corteza que producía la epilepsia, pero no en las estructuras profundas del cerebro, lejos de los focos epilépticos. Ninguno de los 20 fetos normales mostró sobre-regulación de α-B-cristalina.

CONCLUSIONES

La α-B-cristalina sirve de un marcador confiable de los focos epilépticos, con gradiente de intensidad desminuida que puede desaparecer alejándose del foco, así que el neuropatólogo puede decir al neurocirujano y al neurólogo/epileptólogo que la resección del foco epiléptico fue total o subtotal. Es un marcador metabólico de la actividad epiléptica, independiente de la presencia o ausencia de lesiones estructurales o de otros cambios neuropatológicos. La expresión de α-B-cristalina no es una etapa normal en el desarrollo fetal. Aunque la α-B-cristalina no es específica para la epilepsia, las otras condiciones que pueden causar su sobre-regulación se pueden descartar por los antecedentes clínicos y por el examen general neuropatológico.

¿CÓMO PUEDE AYUDAR LA α-B-CRISTALINA EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS CASOS DE SÍNDROME DE WEST?

No se sabe bien de dónde proviene la actividad epiléptica en el Síndrome de West y en varias otras epilepsias infantiles. Muchos investigadores han propuesto que el foco epiléptico primario no está en la corteza cerebral misma, sino que tiene origen en una estructura profunda del cerebro, el tálamo, los ganglios basales o la formación reticular del tallo cerebral, por ejemplo, y que la actividad epilépica se proyecta hacia la corteza donde se registra en el EEG. Las estructuras profundas no se pueden registrar con electrodos en el paciente vivo y no necesariamente muestran cambios en la neuroimagen. En los niños con Síndrome de West que fallecen, a pesar de la mejor atención médica, la autopsia presenta una oportunidad de examinar estas estructuras profundas con anticuerpos contra la α-B-cristalina y otras inmunoreactividades que sirven de marcadores de neuronas individuales y neurotransmisores específicos para localizar el origen de la epilepsia. Estos son datos valiosos que pueden aportar el paciente que fallece y el neuropatólogo que realiza un estudio cuidadoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sarnat, H. B., Flores-Sarnat, L.: "α-B-crystallin as a tissue marker of epileptic foci in paediatric resections". *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2009;36:566-574.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN EPILEPSIA

Dr. Juan Álvarez-Linera
Neurólogo y Neurorradiólogo del Hospital Rúber Internacional (Madrid)

El diagnóstico de la epilepsia se basa en criterios clínicos y neurofisiológicos, pero la imagen juega un papel fundamental en el manejo de los pacientes epilépticos, ya que es imprescindible para tratar de establecer un diagnóstico etiológico, con sólo dos excepciones: la epilepsia generalizada idiopática y la epilepsia benigna de la infancia.

El diagnóstico por imagen se basa sobre todo en la RM. El uso de la RM en un paciente con crisis refractarias condiciona significativamente el pronóstico, ya que el resultado quirúrgico es claramente mejor cuando se detecta una lesión. Sin embargo, está demostrado que de la técnica de adquisición de la RM depende la capacidad para detectar y tipificar muchas de las lesiones que se observan en pacientes epilépticos, especialmente la Esclerosis Temporal Medial (ETM) y las Alteraciones del Desarrollo Cortical (ADC).

El protocolo básico para realizar una RM en un paciente epiléptico requiere un imán de, al menos, 1.5T y el empleo de secuencias 3D-T1 isotrópicas, así como secuencias FLAIR y T2 con parámetros de alta resolución, en incidencia oblicua perpendicular al plano temporal. Cuando se trata de una epilepsia extra-temporal, hay que añadir cortes axiales con secuencias T2 y FLAIR. Las antenas de superficie y los imanes de 3T son útiles cuando la RM realizada en 1.5T es negativa, ya que detectan hasta un 40% más lesiones, sobre todo pequeñas ADC.

En pacientes con ETM, la espectroscopia de hidrógeno y los mapas de difusión pueden detectar alteraciones en el hipocampo, y pueden ser de ayuda en casos dudosos, pero no pueden utilizarse como único dato prequirúrgico. Los estudios de activación cortical, realizados con técnica BOLD pueden detectar áreas elocuentes de cara a la planificación quirúrgica, y la principal utilidad en la epilepsia es la determinación del hemisferio dominante para el lenguaje y del área motora primaria.

La técnica SISCOM es el resultado de la fusión de una RM volumétrica y el SPECT ictal sustraído del interictal, y es la más sensible en casos de estudio

estructural negativo. Es muy útil para dirigir un estudio estructural de alta resolución o para la colocación de electrodos invasivos. El empleo de protocolos adecuados es imprescindible para aumentar la eficacia y optimizar los recursos, y permite compartir información entre diferentes centros evitando la repetición innecesaria de estudios de imagen.

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA Y EPILEPSIA. DIAGNÓSTICO VÍDEO-EEG DE LOS ESPASMOS INFANTILES

Dra. Ángeles Pérez Jiménez
Unidad de monitorización vídeo-EEG en epilepsia
del Hospital Infantil Universitario "Niño Jesús" (Madrid)

El tejido vivo tiene capacidad de generar actividad eléctrica. Las células de algunos tejidos, como las neuronas, muestran características eléctricas particulares, y se denominan células excitables. **La electrofisiología** es una disciplina biológica general que se refiere al registro de diferentes actividades bioeléctricas con métodos específicos de instrumentación. **La neurofisiología clínica** es una disciplina médica neurológica en la que se aplican diferentes técnicas para valorar el estado funcional de las vías y centros nerviosos, a través del registro y análisis de las señales eléctricas derivadas de la actividad eléctrica de las neuronas.

La electroencefalografía es una disciplina neurofisiológica que se ocupa de valorar el estado funcional del cerebro mediante el registro y análisis de las señales eléctricas derivadas de la actividad eléctrica cerebral, principalmente de las neuronas de la corteza cerebral. La señal electroencefalográfica (EEG) es una mezcla de fluctuaciones de voltaje, algunas rítmicas, con un espectro de amplitud y frecuencias característico. Esta señal EEG se obtiene a través de la amplificación, filtraje selectivo, y reproducción de las señales eléctricas que corresponden a la diferencia de potencial entre pares de electrodos colocados sobre la superficie craneal (derivaciones). Los electrodos se colocan en posiciones estandarizadas, que representan las diferentes regiones de ambos hemisferios cerebrales. A través del registro simultáneo de la señal EEG de múltiples derivaciones según esquemas anatómicos lógicos (montajes), se obtiene un "mapa" de la actividad eléctrica cerebral.

En la interpretación del EEG se analizan los siguientes parámetros:

1) Actividad de fondo (ritmos y grafoelementos fisiológicos propios de la edad). Estos parámetros nos dan información sobre la maduración y función cerebral.

2) Anomalías no epileptiformes (ondas lentas no fisiológicas). Estas anomalías nos indican la existencia de una disfunción o afectación cerebral.

3) Anomalías epileptiformes. Son potenciales eléctricos de morfología aguda (puntas), que destacan de la actividad de fondo, y que indican potencial epileptógeno.

El EEG es una prueba imprescindible para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con epilepsia. El reconocimiento de los diferentes síndromes epilépticos se basa en gran medida en el reconocimiento de unos determinados tipos de crisis y de unas características EEG distintivas.

Existen diferentes tipos de registro EEG:

1) Registro de vigilia de rutina.

2) Registro de sueño (breve de siesta o prolongado nocturno).

3) Vídeo-EEG.

Las anomalías epileptiformes suelen activarse (o expresarse) en sueño, por lo que los registros de siesta son los más indicados para el estudio de niños con epilepsia o sospecha de epilepsia. Los registros de vigilia tras "deprivación de sueño" se practicaban antiguamente, pero, desde hace varias décadas (Gastaut, 1980), no se considera útil ni aceptable mantener a un niño (y a los padres) toda la noche sin dormir, ya que lo importante es poder obtener un registro de sueño, que puede conseguirse fácilmente favoreciendo que el niño se eche la siesta en el laboratorio EEG.

El vídeo-EEG consiste en el registro simultáneo del EEG y de la sintomatología clínica del paciente (a través de un registro de vídeo sincronizado con la señal EEG). Esta prueba se utiliza cuando se desea registrar los episodios paroxísticos del paciente, y suele tener una duración prolongada, incluso de varios días (monitorización continua). El análisis de los episodios paroxísticos incluye la valoración de la semiología de los episodios y del EEG crítico. Además, durante el vídeo-EEG se obtiene un trazado EEG intercrítico de larga duración. Las indicaciones del vídeo-EEG en niños son las siguientes:

1) Identificación de la naturaleza de los episodios paroxísticos, cuando es necesario definir si éstos corresponden a crisis epilépticas o a manifestaciones paroxísticas no epilépticas.

2) Clasificación del tipo de crisis y síndrome epiléptico que presenta el paciente.

3) Detección y cuantificación de crisis menores y de la actividad epileptiforme.

4) Valoración de pacientes candidatos a cirugía de la epilepsia.

ESPASMOS INFANTILES. DIAGNÓSTICO VÍDEO-EEG

Los espasmos epilépticos son un tipo de crisis epiléptica (ILAE, 2001). Este tipo de crisis es particularmente frecuente en el primer año de vida; entonces se denominan espasmos infantiles. Cuando los espasmos infantiles se asocian a anomalías epileptiformes continuas de distribución extensa se considera que el niño está afectado por una encefalopatía epiléptica del primer año de vida, o Síndrome de West. En las encefalopatías epilépticas se considera que las anomalías epileptiformes pueden contribuir a una disfunción cerebral progresiva (ILAE, 2001). La hipsarritmia se define como un patrón EEG con anomalías lentas y epileptiformes continuas, caóticas, y de amplio voltaje.

Actualmente, la hipsarritmia se observa en menos del 60% de los niños con espasmos infantiles. Los espasmos infantiles y la encefalopatía epiléptica no son una entidad única de pronóstico uniforme, sino la vía final común de diversas condiciones que muestran heterogeneidad etiológica y pronóstica. Las características electro-clínicas de los niños con espasmos infantiles varían según los espasmos sean secundarios a una lesión focal o a una patología cerebral difusa, y también en función de algunas etiologías concretas.

El diagnóstico diferencial de los espasmos infantiles mediante vídeo-EEG suele establecerse con otros tipos de crisis motoras breves, como las mioclonías epilépticas, o con manifestaciones paroxísticas no epilépticas benignas ("imitadores del Síndrome de West"), tales como el mioclono benigno del lactante o el reflujo gastroesofágico.

En los niños con sospecha de espasmos infantiles, se recomienda efectuar un vídeo-EEG inicial, con registro de crisis, antes de iniciar tratamiento, y controles evolutivos para valorar la eficacia de la medicación en el control de las crisis menores y de las anomalías EEG.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS DE LA EPILEPSIA Y DEL SÍNDROME DE WEST

Dr. Agustín Legido
Jefe de la Unidad de Neuropediatría del Hospital Infantil St. Christopher de Philadelphia
Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Drexel
de Philadelphia, Pennsylvania (EE.UU.)

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad del Sistema Nervioso Central en la que hay evidencia experimental y clínica de su relación patogénica con el sistema inmune. En modelos animales, la inyección intracerebral de antígenos o anticuerpos produce descargas epilépticas y una reacción inflamatoria importante. Otros modelos de epilepsia genética de ausencias o de convulsiones febriles se acompañan también de alteraciones inmunológicas. Algunos mecanismos patogénicos de estos modelos incluyen la alteración de los sistemas de neurotransmisores o de canales de iones. Otros modelos de epilepsia producen alteraciones en órganos inmunes sistémicos, como el timo o el bazo. A nivel clínico, pacientes con epilepsia tienen alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Ciertas enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso diseminando, la encefaloptía de Hashimoto, o la enfermedad celiaca, cursan con epilepsia posiblemente mediada por anticuerpos. Igualmente, ciertos síndromes epilépticos se acompañan de anticuerpos característicos, como es el caso de la encefalitis de Rasmussen con anticuerpos anti-GluR3, la epilepsia parcial con anticuerpos antigangliósidos, la epilepsia refractaria con anticuerpos anti-GAD (decarboxilasa del ácido glutámico), el Síndrome de Landau Kleffner, o el *status epilepticus* con anticuerpos antineuronales o anti-GAD. El cerebro de pacientes con epilepsia del lóbulo temporal muestra una reacción inflamatoria importante de microglía y macrófagos. La cirugía en casos de epilepsia refractaria ha demostrado que el cerebro tiene una función lateralizada en el control de la función inmune a nivel sistémico. Pacientes con epilepsia refractaria pueden responder al tratamiento con terapias inmunomoduladoras (ACTH, corticoesteroides, inmunoglobulina G o plasmaféresis). En el Síndrome de West, el modelo animal de inyección de NMDA sugiere que el glutamato, estrechamente relacionado con el sistema

inmune, puede jugar un papel patogénico. Se ha hipotetizado también que una alteración de la transferencia materno-fetal de IgG puede afectar la producción de ACTH en el recién nacido y hacerlo vulnerable al padecimiento de espasmos infantiles. A nivel clínico, los pacientes con Síndrome de West tienen también alteraciones de la inmunidad humoral y celular. Algunos pacientes con espasmos infantiles presentan remisiones espontáneas tras infecciones virales, sobre todo exantema súbito. Las tuberosidades y los tumores subependimarios de células gigantes de los pacientes con esclerosis tuberosa muestran una reacción inflamatoria importante de microglia y macrófagos. Los tratamientos inmunomoduladores son también eficaces en el Síndrome de West. Además, otros fármacos antiepilépticos utilizados (vigabatrina, TRH, topiramato, levetiracetam) tienen distintas relaciones con funciones inmunológicas, lo que sugiere la posibilidad de que su mecanismo terapéutico en el Síndrome de West esté mediado a través del sistema inmune. Se necesitan más estudios para aclarar el dilema de la relación entre epilepsia, o síndromes epilépticos, y el sistema inmune. La investigación debe ir dirigida a evaluar el papel patogénico de las alteraciones inmunológicas y a identificar de una forma más científica a los pacientes que pueden responder a tratamientos antiepilépticos con efectos inmunomoduladores.

Palabras clave: *epilepsia, Síndrome de West, espasmos infantiles, sistema inmune, alteraciones inmunológicas.*

El cerebro tiene unas características defensivas ante agresiones de distintos tipos de agentes: 1) Está dotado de sistemas de barrera como la calota craneal, las meninges y la barrera hematoencefálica, 2) No tiene drenaje linfático, y 3) No posee sistema de antígenos de histocompatibilidad (o HLA), el cual está determinado genéticamente y regula la producción de respuestas inmunológicas. Por todo ello, el cerebro fue inicialmente considerado un órgano privilegiado de protección inmune. Sin embargo, los avances habidos en la comprensión de cómo el sistema inmunológico participa en los procesos homeostásicos y patológicos cerebrales, han demostrado que no es así, y que, por el contrario, el cerebro tiene una gran actividad inmunológica (1-3).

La consecuencia de dicho conocimiento ha sido la investigación de la relación entre el sistema inmune y enfermedades que afectan al sistema nervioso central (SNC), entre ellas la epilepsia. Hoy en día, se piensa que existe una relación clara entre el sistema inmune y al menos ciertos tipos de epilepsia, lo cual viene apoyado por los resultados tanto de estudios experimentales como clínicos (2,3).

RELACIÓN ENTRE EL SISTEMA INMUNE Y LA EPILEPSIA

Estudios experimentales

Modelos animales de administración intracerebral de antígenos o anticuerpos

Desde principios del siglo XX, múltiples investigaciones en animales han mostrado que la administración intracerebral de antígenos (por ejemplo, suero de pato, aluminio, cobalto, etc.) o anticuerpos (por ejemplo, gammaglobulina anti-hipocampo o anti-núcleo caudado, anticuerpos anti-gangliósidos GM1, etc.) causan descargas epileptiformes y convulsiones epilépticas (4-11). En los cerebros se observan hallazgos anatomopatológicos de reacción inmunológica, con infiltración de linfocitos, producción de citocinas, proliferación y activación de microglía reactiva con expresión de la clase II del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (9, 12-16).

Los mecanismos de inducción de la epileptogénesis en dichos modelos experimentales no están claros, pero algunos trabajos han demostrado que los antígenos o los anticuerpos interfieren con los canales de Na+ o K+, los receptores glutamatérgicos o el sistema del ácido gamma amino butírico *("GABA")* (10, 17-19). Por otra parte, parece que las citocinas están directamente implicadas en la producción de las convulsiones, ya que la administración intracerebroventricular del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL-1) a ratas a las que se induce *status epilepticus* con estimulación eléctrica, disminuye la severidad de las manifestaciones clínicas de las convulsiones (16).

Otros modelos animales

Otros modelos experimentales de epilepsia o convulsiones también han comprobado la inducción de alteraciones inmunológicas. Así, ratas genéticamente predispuestas a epilepsia de ausencias, presentan una serie de alteraciones dependientes de la edad, como son aumento de IgM y CD3, activación de la respuesta inmune humoral y disminución de astrocitos positivos a GFP (*"glial fibrillary protein"*) en el tálamo y el núcleo caudado (20). Y en modelos de convulsiones febriles en ratas se ha encontrado una elevación de IL-1 beta en el hipotálamo y el hipocampo (21).

En tejido cerebral de modelos de epilepsia del lóbulo temporal en ratas, se ha demostrado amplia expresión de IL-1 beta y del receptor tipo 1 de IL-1 en astrocitos, microglía y neuronas. Los neutrófilos aparecen de forma transitoria

en el cerebro durante la epileptogénesis, mientras que los monocitos y macrófagos se observan desde las 18 horas tras la inducción de *status epilepticus* hasta que se producen convulsiones crónicas. En relación con linfocitos, se observan unos pocos de tipo B y T y células asesinas naturales o NK (*"natural killer"*) asociados con vasos sanguíneos microscópicos (22). También se ha encontrado una activación importante del complemento, lo cual contribuye a la persistencia de la respuesta inflamatoria (23).

El efecto de las convulsiones sobre el sistema inmune puede tener consecuencias no sólo en el cerebro, sino también a nivel sistémico. Así, por ejemplo, en un modelo experimental de convulsiones inducidas por ácido kaínico en ratas, los animales muestran disminución del peso del timo y del bazo y de la capacidad de los esplenocitos para producir citocinas (por ejemplo, interleucinas IL-2 e IL-10), de la función inmunológica de los linfocitos T ayudadores ("*helper*") y aumento de la actividad fagocítica de los macrófagos (24).

Un aspecto interesante de la relación epilepsia-sistema inmune es que la respuesta inmunológica de anticuerpos frente a la inducción de convulsiones puede usarse, de acuerdo con un concepto novedoso, como terapéutica. Así por ejemplo, en un modelo experimental de epilepsia producida por ácido kaínico en ratas, la vacunación con una vacuna oral contra la proteína NMDAR1 (una fracción del receptor del glutamato), desencadena una respuesta de anticuerpos que protegen contra las convulsiones inducidas por el glutamato (25).

Estudios recientes han sugerido que el sistema glutamatérgico, una de las bases fisiopatológicas de la epilepsia, tiene una estrecha relación con el sistema inmune. En particular, el receptor metabotrópico mGlu1R parece ser un mediador muy importante de la modulación glutamatérgica de la inmunidad celular T-dependiente, a través de la cual el glutamato establece una conexión entre el sistema inmune y el cerebro (26).

Estudios clínicos

Alteraciones de la inmunidad humoral o celular en pacientes con convulsiones

Los pacientes con convulsiones febriles tienen niveles sanguíneos disminuidos de IgA, Ig G, subclases de IgG, linfocitos T, cociente de linfocitos CD4/CD8 y función de linfocitos T y niveles aumentados de CD8 y neopterina, así como síntesis aumentada de IgG en el líquido cefalorraquídeo (27-32).

Los pacientes con epilepsia parcial tienen también niveles sanguíneos disminuidos de IgA y CD4 y una frecuencia menor del haplotipo HLA A1, B8, mientras que tienen niveles aumentados de IgM, linfocitos B y CD9 y fracción del complemento C3 y una mayor frecuencia del haplotipo DQ2, DR4 y DR7 (32-34).

En relación con estos hallazgos, Eeg-Olofsson sugirió el concepto hipotético de "sinapsis inmunológica" de acuerdo con el cual "habría una predisposición genética a infecciones virales, que causarían alteración de la membrana neuronal y epilepsia en un subgrupo de pacientes con epilepsia focal" (35).

Epilepsia y enfermedades autoinmunes

La relación entre el sistema inmune y la epilepsia es sugerida también por las manifestaciones epilépticas en pacientes con enfermedades autoinmunes.

En el lupus eritematoso diseminado, el cual tiene una predisposición genética (mayor incidencia de HLA DR3), la epilepsia sucede en 12% al 20% de los pacientes (2-3). Aunque la causa puede ser variable (trombosis de vasos corticales, complicaciones de hipertensión y fallo renal, o por factores inmunológicos), su incidencia está relacionada con la actividad de la enfermedad, incluyendo la presencia de síntomas neuropsiquiátricos y de anticuerpos anticardiolipina (IgG), que pueden tener un efecto antineuronal y/o antivascular (36-38). Por otra parte, la incidencia de anticuerpos antifosfolípido está aumentada en pacientes con epilepsia, en comparación con la población general (39, 40).

Los pacientes con encefalopatía de Hashimoto presentan frecuentemente convulsiones de causa no aparente y tienen anticuerpos antitiroideos, que pueden tener un efecto antineuronal (41-43).

En pacientes con enfermedad celiaca y epilepsia occipital, existe una mayor incidencia de anticuerpos IgA antiendomisio y de anticuerpos antigliadina; recientemente se ha demostrado que éstos tienen una inmuno-reactividad cruzada con la sinapsina neuronal tipo I, lo que puede estar relacionado con la patogenia de las manifestaciones neurológicas de la enfermedad, incluida la epilepsia (44-46).

Síndromes epilépticos de posible patogenia inmunológica

Ciertos síndromes epilépticos tienen alteraciones inmunológicas características. Los pacientes con encefalitis de Rasmussen (epilepsia focal intratable, atrofia cerebral focal y hemiparesia progresivas) tienen anticuerpos séricos contra la proteína presináptica munc-18 (47) y contra la fracción GluR3 del receptor del glutamato (48,49), si bien los linfocitos T citotóxicos (50) y el complemento (51) están implicados en su patogenia. La acción neurotóxica del glutamato, con la participación de otros mecanismos de activación inmunológica-inflamatoria produce destrucción neuronal, base anatomopatológica de la enfermedad. Sin embargo, no todos los autores han confirmado la presencia de anticuerpos anti-GluR3 en la encefalitis de Rasmussen (52). Además, estos anticuerpos no son específicos de esta enfermedad, pues se han descrito también en pacientes con epilepsia parcial o generalizada, especialmente en casos de comienzo temprano y de convulsiones refractarias (53-55).

Otros anticuerpos que se han encontrado en diversos tipos de epilepsia, y que se han relacionado con su patogenia, son anticuerpos contra los gangliósidos GM1 en las epilepsias parciales criptogénicas (56), contra el enzima ácido glutámico decarboxilasa (*"GAD"*) en las epilepsias refractarias (57, 58), antifosfolípido o antinucleares en convulsiones frecuentes (39, 40, 59), antiganglósido (58), anticuerpos contra los canales de voltaje regulados por potasio o calcio en algunos pacientes con comienzo de convulsiones o con epilepsia (58) y múltiples anticuerpos contra la corteza temporal en el Síndrome de Landau Kleffner (60).

También, en el *status epilepticus* se ha descrito la presencia de anticuerpos antineuronales (61) o anti-GAD (62), con una buena respuesta terapéutica a la plasmaféresis o a la ciclofosfamida, respectivamente.

En la epilepsia del lóbulo temporal, las convulsiones se siguen en el periodo postcrítico de elevación sanguínea de los niveles de leucocitos totales, neutrófilos, linfocitos totales y células asesinas naturales (*NK o "natural killer"*), mientras los linfocitos CD4+ disminuyen. Estos cambios son más pronunciados tras convulsiones complejas parciales y en pacientes con esclerosis del hipocampo (63).

El cerebro de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal sometidos a cirugía, igual que sucede en modelos experimentales en ratas, muestra astrocitos y microglía con expresión de IL-1 y de su receptor tipo 1, activación

transitoria de neutrófilos y crónica de monocitos y macrófagos, proliferación perimicrovascular de linfocitos y activación del complemento (22, 23).

Igualmente, en el cerebro de pacientes con epilepsia secundaria a malformaciones o displasias corticales, se ha comprobado una expresión importante de la familia de IL-1beta y su receptor funcional tipo 1 en neuronas y glia (64), así como una activación de la microglía, que expresa antígenos clase II (HLA-DR), y de macrófagos positivos para CD68. La densidad de las células microgliales positivas para HLA-DR se correlaciona positivamente con la duración de la epilepsia y con la frecuencia de convulsiones antes del tratamiento quirúrgico (65).

Efectos inmunológicos sistémicos del cerebro

Los estudios del sistema inmune en pacientes con epilepsia refractaria, sometidos a tratamiento quirúrgico, han demostrado que la resección del hemisferio dominante para el lenguaje reduce el número de linfocitos totales, y del tipo T y ayudadores ("*helper*") en la sangre periférica. Por el contrario, la extirpación del hemisferio no dominante aumenta el número de dichos linfocitos. La función de la inmunidad celular se ve afectada también de forma diferente en dependencia del hemisferio resecado: la respuesta a la histamina en la piel antecubital está alterada en pacientes con descargas epileptógenas en el hemisferio izquierdo y disminuye con la resección de dicho hemisferio, mientras que aumenta tras el tratamiento quirúrgico del hemisferio derecho (66).

Estos hallazgos apoyan los resultados de modelos experimentales que han encontrado alteraciones inmunológicas sistémicas tras la inducción de convulsiones epilépticas en ratas (24) y demuestran que el cerebro ejerce definitivamente un papel en el control periférico del sistema inmune. Por otra parte sugiere que el fenómeno de la lateralización cerebral es más complejo que sencillamente el concepto de lateralización del lenguaje e implica también una lateralización de la función del sistema inmune, que puede estar también relacionada con la regulación del comportamiento (66).

Tratamientos inmunomoduladores y epilepsia

La respuesta al tratamiento con terapias inmunomoduladoras, incluyendo glucocorticoides, inmunoglobulinas y plasmaféresis, en epilepsias refractarias y en algunos síndromes epilépticos específicos, apoya también la existencia de una relación entre el sistema inmune y la epilepsia (48, 56, 61, 67-72).

Relación entre el sistema inmune y el Síndrome de West

El Síndrome de West es un síndrome epiléptico caracterizado por la triada de espasmos infantiles, detención del desarrollo psicomotor e hipsarritmia. Puede clasificarse como idiopático o sintomático, es decir, secundario a una enfermedad subyacente. En este caso, es frecuentemente la primera manifestación de la esclerosis tuberosa (73-75).

La patogenia exacta del Síndrome de West es desconocida, si bien se han planteado varias hipótesis (76, 77). Además, existe evidencia experimental y clínica que sugiere la existencia de una relación entre el sistema inmune y el Síndrome de West, lo que puede tener también una importancia patogénica.

Estudios experimentales

Modelo animal de espasmos inducidos con N-metil-D-aspartato (NMDA)

Uno de los modelos animales propuestos para el Síndrome de West es el de la inyección intraperitoneal de 15-200 mg/kg de NMDA en ratas (78-80).

Aunque el modelo no produce convulsiones espontáneas, que es uno de los requisitos primordiales, induce espasmos de flexión, alteraciones difusas inespecíficas en el EEG, deterioro de la función cerebral, refractariedad a los fármacos antiepilépticos habituales y respuesta limitada al ácido valproico, toda una serie de características de un Síndrome de NMDA parecidas a los espasmos infantiles. Aunque el valor de este modelo para comprender la patogenia del Síndrome de West es limitado, puede considerarse un primer paso en el desarrollo de un modelo ideal (78).

Como hemos comentado anteriormente, estudios recientes han sugerido que el sistema glutamatérgico, en particular el receptor metabotrópico mGlu1R parece ser un mediador muy importante de la modulación glutamatérgica de la inmunidad celular T-dependiente (26). Por lo tanto, en relación con el modelo NMDA del Síndrome de West, es posible que el sistema glutamatérgico afecte al sistema inmune en los animales que desarrollan los espasmos típicos.

Transferencia materno-fetal de IgG

Se sabe que factores prenatales como infecciones se asocian con espasmos infantiles (81). También se conoce que el estrés materno disminuye el nivel de IgG y la maduración del sistema inmune en el feto (82).

La IgG materna es la única inmunoglobulina capaz de atravesar la placenta a la circulación fetal. Se ha hipotetizado que algunos factores pueden afectar negativamente dicha transferencia materna, lo cual disminuiría sus niveles en el feto y aumentaría su susceptibilidad a enfermedades, incluyendo espasmos infantiles (83).

Para probar dicha hipótesis, recientemente se ha investigado, en un modelo de espasmos inducidos en ratas con NMDA, el papel de la IgG materna en la patogenia del Síndrome de West. Los resultados han mostrado que la administración de IgG materna disminuye la severidad de los espasmos, aumenta el número de células inmunorreactivas a ACTH en la corteza cerebral de los fetos y protege las neuronas del hipocampo de las ratas recién nacidas de la lesión inducida por el NMDA en una forma dependiente de la dosis. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que, cuando algunos factores durante el embarazo afectan negativamente la transferencia materno-fetal de IgG, se altera la regulación de la ACTH y se pierde así la capacidad protectora del SNC por parte de la IgG materna, lo cual facilita el desarrollo de espasmos infantiles (83).

Estudios clínicos

Alteraciones de la inmunidad humoral o celular en pacientes con Síndrome de West

En una población de mestizos mexicanos se ha demostrado la relación patogénica del sistema HLA, funcionalmente relacionado con la función inmunológica, y el Síndrome de West. El locus DR contribuye a la susceptibilidad y el DQ a la resistencia de los espasmos (84).

Los pacientes con Síndrome de West tienen una función de la inmunidad humoral alterada, como lo demuestran los niveles séricos disminuidos de IgA, IgG, e IgM (85, 86) y de sus respectivos cocientes de cadenas ligeras kappa/lambda (87). Otros autores han encontrado niveles normales de IgA (87) y elevados de IgG e IgM (86). Se ha descrito también la presencia de anticuerpos contra el tejido cerebral (88).

La inmunidad celular está también alterada y los pacientes tienen en sangre periférica linfocitos inmaduros, disminución de CD3+ y CD4+, aumento de CD8+ y disminución del cociente CD4+/CD8+. La función de los linfocitos está también alterada, como lo demuestra una disminución de la sensibilización a dinitroclorobenzeno, de la reacción cutánea a fitohemaglutinina, y de la respuesta de los linfocitos a la estimulación blástica (86).

Los niveles séricos de algunas citocinas, (IL-2, Factor de necrosis tumoral o FNT alfa e interferón alfa) están aumentados en pacientes con Síndrome de West (89).

Relación entre espasmos infantiles e infecciones

Una serie japonesa de 29 pacientes con Síndrome de West, publicada en el año 2001, encontró una remisión de los espasmos en 86% de los casos, los cuales habían padecido previamente una variedad de infecciones virales, la más frecuente exantema súbito. Si bien los espasmos recurrieron a una media de 2 meses en el 55% de los pacientes, algunos mantuvieron una remisión permanente (90). Posteriormente se han publicado otros casos similares, asociados con infecciones virales del tipo de exantema súbito, causado por virus herpes 6 o 7, colitis por rotavirus, sarampión, parotiditis, citomegalovirus o infecciones respiratorias (91, 92).

El mecanismo de la remisión espontánea de los espasmos no está claro. Se ha relacionado con el proceso inflamatorio o con el aumento de los niveles de anticuerpos en respuesta a las infecciones virales (91, 92). Se piensa también que la activación de citocinas antiinflamatorias por las infecciones puede suprimir los procesos inmunopatológicos responsables de la producción de espasmos epilépticos (90).

Alteraciones inmunológico-inflamatorias en la esclerosis tuberosa

Recientemente, un trabajo de pacientes con esclerosis tuberosa ha estudiado la respuesta inflamatoria en las tuberosidades corticales y en los tumores subependimarios de células gigantes, las dos lesiones cerebrales típicas de la enfermedad (93). Todas las lesiones se caracterizan por la presencia prominente de células microgliales que expresan antígenos clase II (HLA-DR) y, en un menor grado, de macrófagos positivos para CD68. Se observan también linfocitos T perivasculares e intraparenquimatosos, CD3+ con un predominio de linfocitos T CD8+ citotóxicos/supresores. La microglia activada y los astrocitos reactivos que la acompañan expresan IL-1beta y su receptor IL-1RI, así como componentes de la cascada del complemento, incluyendo C1q, C3c, C3d. Se demuestra igualmente extravasación de albúmina, lo que sugiere alteración de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica secundario a la inflamación (93).

Nosotros hemos comprobado igualmente, en pacientes con esclerosis tuberosa, que las tuberosidades epileptógenas se caracterizan por la presencia de células CD68+/HLA-DR+ de tipo monocito-macrófago, morfológicamente consistentes con microglía activada (94).

Estos hallazgos demuestran la existencia de una activación compleja de vías inflamatorias en las lesiones cerebrales de la esclerosis tuberosa. No está claro si la reacción inflamatoria es causa de la epileptogénesis o consecuencia de la activación secundaria a las convulsiones. Tampoco se puede explicar, basándonos en los conocimientos actuales, el papel que dicha inflamación juega en la patogenia de los espasmos infantiles, frecuentemente asociados a la esclerosis tuberosa.

Tratamientos inmunomoduladores y Síndrome de West

ACTH y corticoesteroides

La ACTH, que estimula la secreción de corticoesteroides en la glándula suprarrenal, y los mismos glucocorticoides han sido desde siempre el tratamiento de elección del Síndrome de West (67, 75, 81, 95-98). Una de las funciones más importantes de estas hormonas es regular el sistema inmune. Los niveles de la hormona corticotropa (ACTH) y cortisol están disminuidos en el LCR de pacientes con espasmos infantiles (99). Se ha propuesto que la ACTH puede reducir la excitabilidad neuronal en los espasmos infantiles a través de dos mecanismos: 1) induciendo la secreción de corticoesteroides, y 2) directamente, por un mecanismo no dependiente de la acción esteroide, activando los receptores cerebrales de melanocortina (95, 96).

Inmunoglobulina G

La IgG intravenosa se ha usado en el tratamiento de la epilepsia refractaria, incluyendo los espasmos infantiles, desde 1977 con resultados variables (56, 67, 68-71, 100, 101). Tras su administración, los niveles de IgG aumentan en la sangre y en el LCR. Múltiples estudios en el Síndrome de West, y en espasmos juveniles (espasmos similares a los infantiles, pero que se presentan en edades más tardías), han comprobado una buena respuesta terapéutica (100, 101). Sin embargo, son escasos los datos que demuestran la existencia real

de un efecto inmunomodulador y antiepiléptico, así como los mecanismos subyacentes a dichos efectos.

Otros tratamientos antiepilépticos y Síndrome de West

Vigabatrina

La vigabatrina (VGB) es un nuevo fármaco antiepiléptico (FAE) de efecto pro-GABAérgico, que es muy efectivo en el tratamiento de los espasmos infantiles, especialmente cuando se asocian a esclerosis tuberosa (98, 99, 102). El tratamiento crónico con VGB aumenta el porcentaje y el número absoluto de linfocitos T supresores (CD8) y de las células asesinas naturales, (NK o "*natural killer*"), así como de la actividad NK. Por lo tanto, parece que la VGB interfiere con la modulación del sistema inmune, en particular con la población de células citotóxicas (103). Además, se sabe que los receptores GABA-A regulan la inhibición de la respuesta de linfocitos T, así como la producción de IL-6 e IL-12 por los macrófagos (104).

Factor estimulador de la hormona tireotropa (TSH) o TRH

El factor TRH ha sido considerado por neuropediatras japoneses como una alternativa a la ACTH para el tratamiento del Síndrome de West (105-107). Se ha propuesto que el TRH tiene un efecto anti-receptor N-methyl-D-aspartato (NMDA) al potenciar la producción de ácido kinurénico (106). Pero el TRH aumenta la secreción de TSH y prolactina (PRL), y ambas tienen una función importante en la regulación del sistema inmune PRL (108-110). La hormona TSH regula a través del sistema proteín-quinasa la producción de citocinas por los linfocitos (108). La respuesta al TRH está directamente correlacionada con los niveles basales de PRL (109). Por otra parte, se ha demostrado la existencia de receptores para el TRH en linfocitos B y T activados y no activados (111) e inhibe la capacidad proliferativa de linfocitos a estímulo con mitógenos (112). Por lo tanto, se puede hipotetizar que la acción antiepiléptica del TRH pudiera estar mediada a través de sus efectos, directos o indirectos, sobre el sistema inmune.

Topiramato

El topiramato es un nuevo FAE de amplio espectro, que ha demostrado buena eficacia en el tratamiento de los espasmos infantiles (113-116). El

topiramato aumenta la sensibilidad de los receptores glucocorticoideos en los leucocitos mononucleares (117). Por lo tanto, es posible que su acción antiepiléptica en los espasmos infantiles pudiera estar mediada a través de potenciar el efecto inmunológico de los glucocorticoides.

Levetiracetam

Trabajos recientes han demostrado que el levetiracetam puede ser útil en el tratamiento de los espasmos infantiles refractarios a otros FAEs (118, 119). Un estudio reciente ha utilizado un método de cultivo de astrocitos y microglía a los que se añade IL-1beta y lipopolisacárido, un activador bacteriano del sistema inmune, y en el que se mide la actividad inflamatoria mediante la expresión de connexina 43. Los resultados indican que la adición de levetiracetam normaliza dicha actividad inflamatoria. Ello demuestra que el levetiracetam tiene una propiedad antiinflamatoria importante como tratamiento antiepiléptico (120).

Dieta cetogénica

La dieta cetogénica ha sido recientemente resaltada como una buena alternativa terapéutica para el tratamiento de los espasmos infantiles (121-122). No hay estudios de los posibles efectos de la dieta sobre el sistema inmune.

CONCLUSIÓN

La información revisada en este trabajo sugiere que el sistema inmune puede jugar un papel en la patogenia de ciertos tipos de epilepsia y del Síndrome de West, así como en la respuesta a distintas modalidades terapéuticas. Una explicación alternativa es que las alteraciones inmunológicas encontradas en algunos pacientes simplemente reflejan la respuesta a la lesión cerebral subyacente. Sin embargo, asumiendo esta segunda hipótesis, todavía queda sin responder la pregunta de si la respuesta inmunológica en el Síndrome de West podría tener un efecto secundario en las manifestaciones clínicas. Se necesitan más estudios para aclarar el dilema de la relación entre epilepsia, o síndromes epilépticos, y el sistema inmune; la investigación debe ir dirigida a evaluar el papel patogénico de las alteraciones inmunológicas y a identificar de una forma más científica a los pacientes que pueden responder a tratamientos antiepilépticos con efectos inmunomoduladores.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE NOTAS

1. Rivest, S. "Molecular insights on the cerebral innate immune system". *Brain Behav Immun* 2003; 17:13-9.
2. Aarli, JA. "Epilepsy and the immune system". *Arch Neurol* 2000; 57:1689-92.
3. Najjar, S., Bernbaum, M., Lai, G., Devinsky, O. "Immunology and epilepsy". *Rev Neurol Dis* 2008; 5:109-16.
4. Kopeloff, N., Kopeloff, LM., Pacella, BL. "The experimental production of epilepsy in animals". *Proc Annu Meet Am Psychopathol Assoc* 1947; 36 (1 vol):163-80.
5. Mihailović, LT, Cupić, D. "Epileptiform activity evoked by intracerebral injection of anti-brain antibodies". *Brain Res* 1971; 32:97-124.
6. Karpiak, SE., Graf, L., Rapport, MM. "Antiserum to brain gangliosides produces recurrent epileptiform activity". *Science* 1976; 194:735-7.
7. Dimov, SD., Lanoir, J. "The effects of chronic occipital epileptiform lesions (cobalt-alumina) in Papio papio". *Electroecenphalogr Clin Neurophysiol* 1970; 28:88.
8. Harris, AB. "Degeneration in experimental epileptic foci". *Arch Neurol* 1972; 26:434-49.
9. Oakley, JC., Ojemann, GA. "Effects of chronic stimulation of the caudate nucleus on a preexisting alumina seizure focus". *Exp Neurol* 1982; 75:360-7.
10. Shaw, JA., Perry, VH., Mellanby, J. "Tetanus toxin-induced seizures cause microglial activation in rat hippocampus". *Neurosci Lett* 1990; 120:66-9.
11. Empson, RM., Amitai, Y., Jefferys, JG., Gutnick, MJ. "Injection of tetanus toxin in the neocortex elicits persistent epileptiform activity but only transient impairment of GABA release". *Neuroscience* 1993; 57:235-9.
12. Shaw, JA., Perry, VH., Mellanby, J. "MHC class II expression by microglia in tetanus toxin-induced experimental epilepsy in the rat". *Neuropathol* Appl Neurobiol 1994; 20:392-8.
13. Vezzani, A., Conti, M., De Luigi, A., Ravizza, T., Moneta, D., Marchesi, F., De Simoni, MG. "Interleukin 1-beta immunoreactvity and microglia are

enhanced in the rat hippocampus by focal kainate application: functional evidence for enhancement of electrographic seizures". J. *Neurosci* 1999; 19:5054-65.

14. Donnelly, S., Loscher, C., Mills, KH., Lynch, MA. "Glycerol-induced seizure: involvement of IL-1beta and glutamate". *Neuroreport* 1999; 10:1821-5.

15. Jankowski, JL., Patterson, PH. "Differential regulation of cytokine expression following pilocarpine-induced seizure". *Exp Neurol* 1999; 159:333-46.

16. De Simoni, MG., Perego, C., Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, *et al.* "Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus". *Eur J Neurosci* 2000; 12:2623-33.

17. Frieder, B., Rapport, MM. "Enhancement of depolarization-induced release of gamma-aminobutyric acid from brain slices by antibodies to ganglioside". *J Neurochem* 1981; 37:634-9.

18. Takigawa, T., Yasuda, H., Kikkawa, R., Shigeta, Y., Saida, T., Kitasato, H. "Antibodies against GM1 gagnlioside affect K+ and Na+ currents in isolated rat myelinated nerve fibers". *Ann Neurol* 1995;3 7:436-42.

19. Dambinova, SA., Granstrem, OK., Tourov, A., Salluzzo, R., Castello, F., Izykenova, GA. "Monitoring of brain spiking activity and autoantibodies to N-terminus domain of GluR1 subunit of AMPA receptors in blood serum of rats with cobalt-induced epilepsy". *J Neurochem* 1998; 71:2088-93.

20. Esen, N., Ates, N., Gurbuz, Y., Demiralp, E. "Age dependent changes in some immune system parameters and GFAP immunoreactivity in genetically absence epileptic rats". *Int J Neurosci* 2001; 109:261-72.

21. Heida, JG., Pittman, QJ. "Causal links between brain cytokines and experimental febrile convulsions in the rat". *Epilepsia* 2005; 46:1906-13.

22. Ravizza, T., Gagliardi, B., Noé, F., Boer, K., Aronica, E., Vezzani, A. "Innate and daptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures: evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy". *Neurobiol Dis* 2008; 29:142-60.

23. Aronica, E., Boer, K., van Vliet, EA., Redeker, S., Baayen, JC., Spliet, WG., *et al.* "Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy". *Neurobiol Dis* 2007; 26:497-511.

24. Kubera, M., Budziszewska, B., Basta-Kaimi, A., Zajicova, A., Holan, V., Lason, W. "Immunoreactivity in kainate model of epilepsy". *Pol J Pharmacol* 2001; 53:541-5.

25. During, MJ., Symes, CW., Lawlor, PA., Lin, J., Dunning, J., Fitzsimons, HL., *et al.* "An oral vaccine against NMDAR1 with efficacy in experimental stroke and epilepsy". *Science* 2000; 287:1453-60.

26. Pacheco, R., Gallart, T., Lluis, C., Franco, R. "Role of glutamate on T-cell mediated immunity". *J Neuroimmunol* 2007; 185:9-19.

27. Isaacs, D., Webster, AD., Valman, HB. "Serum immunoglobulin concentrations in febrile convulsions". *Arch Dis Child* 1984; 59:367-9.

28. Lenti, C., Masserini, C., Barlocco, A., Peruzzi, C., Morabito, A. "IgG2 deficiency in children with febrile convulsions: a familial study". *Ital J Neurol Sci* 1993; 14:561-4.

29. Montelli, TC., Soares, AM., Parise-Fortes, MR., Rezkallah-Iwasso, MT., Padula, NM., Peraçoli, MT. "Alterations of cell-mediated immune response in children with febrile seizures". *Arq Neuropsiquiatr* 1997; 55:193-8.

30. Caksen, H., Oner, AF., Arsian, S., Kan, MC., Cesur, Y., Uner, A. "Immunoglobulin subgroups in children with febrile seizures". *Pediatr Int* 2001; 43:58-60.

31. Zubiel, M., Wendorff, J., Zeman, K., Tosik, M. "Disorders of specific humoral immunological response in children with febrile seizures". *Neurol Neurochir Pol* 2004; 38(Suppl 1):S39-44.

32. Tartara, A., Verri, AP., Nespoli, L., Moglia, A., Botta, MG. "Immunological findings in epileptic and febrile convulsion patients before and under treatment". *Eur Neurol* 1981;20:306-11.

33. Eeg-Olofsson, O., Osterland, CK., Guttmann, RD., Ansdermann, F., Prchal, JF., Andermann, E., Janjua, NA. "Immunological studies in focal epilepsy". *Acta Neurol Scand* 1988; 78:358-68.

34. Lorigados-Pedre, L., Morales-Chacón, L., Pavón-Fuentes, N., Serrano-Sánchez, T., Robinson-Agramonte, MA., García-Navarro, ME., Bender-del Busto, JE. "Las alteraciones inmunológicas en pacientes epilépticos están asociadas con la localización del foco epiléptico". *Rev Neurol* 2004; 39:101-4.

35. Eeg-Olofsson, O. "Virological and immunological aspects of seizure disorders". *Brain Dev* 2003; 25:9-13.

36. Liou, HH., Wang, CR., Chen, CJ., Chuang, CY., Chiang, IP., Tsai, MC. "Elevated levels of anticardiolipin antibodies and epilepsy in lupus patients". *Lupus* 1996; 5:307-12.

37. Appenzeller, S., Cendes, F., Costallat, LT. "Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus". *Neurology* 2004; 63:1808-12.

38. Mikdashi, J., Krumholz, A., Handwerger, B. "Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus". *Neurology* 2005; 64:2102-7.

39. Angelini, L., Granata, T., Zibordi, F., Binelli, S., Zorzi, G., Besana, C. "Partial seizures associated with antiphospholipid antibodies in childhood". *Neuropediatrics* 1998; 29:249-53.

40. Eriksson K, Peltola J, Keränen T, Haapala AM, Koivikko M. "High prevalence of antiphospholipid antibodies in children with epilepsy: a controlled study of 50 cases". *Epilepsy Res* 2001; 46:129-37.

41. Arain, A, Abou-Khalil, B, Moses, H. "Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG". *Seizure* 2001; 10:438-41.

42. Mocellin, R, Walterfang, M, Velakoulis, D. "Hashimoto's encephalopathy: epidemiology, pathogenesis and management". *CNS Drugs* 2007; 21:799-811.

43. Tsai, MH., Lee, LH., Chen, SD., Lu, CH., Chen, MT., Chuang, YC. "Complex partial status epilepticus as a manifestation of Hashimoto's encephalopathy". *Seizure* 2007; 16:713-6.

44. Arroyo, HA., De Rosa, S., Ruggieri, V., de Dávila, MT., Fejerman, N. "Argentinean Epilepsy and Celiac Disease Group. Epilepsy, occipital

calcifications, and oligosymptomatic celiac disease in childhood". *J Child Neurol* 2002; 17:800-6.

45. Gobbi, G. "Coeliac disese, epilepsy and cerebral calcifications". *Brain Dev* 2005; 27:189-200.

46. Alaedini, A., Okamoto, H., Briani, C., Woillenberg, K., Shill, HA., Bushara, KO., *et al.* "Immune cross-reactivity in celiac disease: anti-gliadin antibodies bind to neuronal synapsin I". *J Immunol* 2007; 178:6590-5.

47. Yang, R., Puranam, RS., Butler, LS., Qian, WH., He, XP., Moyer, MB. *et al.* "Autoimmunity to munc-18 in Rasmussen's encephalitis". *Neuron* 2000; 28:375-83.

48. Rogers, SH., Andrews, PI., Gahring, LC., Whisenand, T., Cauley, K., Crain, B., *et al.* "Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis". *Science* 1994; 265:648-51.

49. Andrews, PI., McNamara, JO. "Rasmussen's encephalitis: an autoimmune disorder?". *Curr Opin Neurobiol* 1996; 6:673-8.

50. Li, Y., Uccelli, A., Laxer, KD., Jeong, MC., Vinters, HV., Tourtellotte, WW. *et al.* "Local-clonal expansion of infiltrating T lymphocytes in chronic encephalitis of Rasmussen". *J Immunol* 1997; 158:1428-37.

51. Whitney, KD., McNamara, JO. "GluR3 autoantibodies destroy neural cells in a complement-dependent manner modulated by complement regulatory proteins". *J Neurosci* 2000; 20:7307-16.

52. Watson, R., Jiang, Y., Bermudez, I., Houlihan, L., Clover, L., McKnight K., *et al.* "Absence of antibodies to glutamate receptor type 3 (GluR3) in Rasmussen encephalitis". *Neurology* 2004; 63:43-50.

53. Mantegazza, R., Bernasconi, P., Baggi, F., Spreafico, R., Ragona, F., Antozzi, C., *et al.* "Antibodies against GluR3 peptides are not specific for Rasmussen's encephalitis but are also present in epilepsy patients with severe, early onset disease and intractable seizures". *J Neuroimmunol* 2002; 131:179-85.

54. Wiendl, H., Bien, CG., Bernasconi, P., Fleckenstein, B., Elger, CE., Dichgans, J., *et al.* "GluR3 antibodies: prevalence in focal epilepsy but no specificity for Rasmussen's encephalitis". *Neurology* 2001; 57:1511-4.

55. Bernasconi, P., Cipelletti, B., Passerini, L., Granata, T., Antozzi, C., Mantegazza, R., Spreafico, R. "Similar binding to glutamate receptors by Rasmussen and partial epilepsy patient's sera". *Neurology* 2002; 59:1998-2001

56. Bartolomei, F., Boucreaut, J., Barrié, M., Kok, J., Dravet, C., Viallat, D., *et al.* "Cryptogenic partial epilepsies with anti-GM1 antibodies: a new form of immune-mediated epilepsy?". *Epilepsia* 1996; 37:922-6.

57. Peltola, J., Kulmala, P., Isojarvi, J., Saiz, A., Latvala, K., Palmio, J., *et al.* "Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy". *Neurology* 2000; 55:46-50.

58. McKnight, K., Jiang, Y., Hart, Y., Cavey, A., Wroe, S., Blank, M., *et al.* "Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders". *Neurology* 2005; 65:1730-6.

59. Peltola, JT., Haapala, A., Isojärvi, JI., Auvinen, A., Palmio, J., Latvala, K., *et al.* "Antiphospholipid and antinuclear antibodies in patients with epilepsy or new-onset seizure disorders". *Am J Med* 2000; 109:712-7.

60. Connolly, AM., Chez, MG., Pestronk, A., Arnold, ST., Mehta, S., Deuel, RK. "Serum autoantibodies to brain in Landau-Kleffner variant, autism, and other neurological disorders". *J Pediatr* 1999; 134:607-13.

61. Lousa, M., Sánchez-Alonso, S., Rodríguez Díaz, R., Dalmau, J. "Status epilepticus with neuron-reactive serum antibodies: response to plasma exchange". *Neurology* 2000; 54:2163-5.

62. Kanter, IC., Huttner, HB., Staykov, D., Biermann, T., Struffert, T., Kerling, F., *et al.* "Cyclophosphamide for anti-GAD antibody-positive refractory status epilepticus". *Epilepsia* 2008; 49:914-20.

63. Bauer, S., Koller, M., Cepok, S., Todorova-Rudolph, A., Nowak, M., Nockher, WA., *et al.* "NK and CD4+ T cell changes in blood after seizures in temporal lobe epilepsy". *Exp Neurol* 2008; 211:370-7.

64. Ravizza, T., Boer, K., Redeker, S., Spliet, AG., van Rijen, PC., Troost, D., *et al.* "The IL-1beta system in epilepsy-associated malformations of cortical development". *Neurobiol Dis* 2006; 24:128-43.

65. Boer, K., Spliet, WG., van Rijen, PC., Redeker, S., Troost, D., Aronica, E. "Evidence of activated microglia in focal cortical epilepsy". *J Neuroimmunol* 2006; 173:188-95.

66. Meador, KJ., Loring, DW., Ray, PG., Helman, SW., Vázquez, B., Neveu, PJ. "Role of cerebral lateralization in control of immune processes in humans". *Ann Neurol* 2004; 55:840-4.

67. Prasad, AN., Stafstrom, CF., Holmes, GL. "Alternative epilepsy therapies: the ketogenic diet, immunoglobulins, and steroids". *Epilepsia* 1996; 37(Suppl 1):S81-95.

68. Van Rijckevorsel, K. "Immunological mechanisms in the aetiology of epilepsy: implications for treatment". *BioDrugs* 1999; 12:115-27

69. Espinosa Zacarías, J., Gutiérrez Moctezuma, J., Villegas Peña, H., Olmos, G., de Alba, G. "Tratamiento intravenoso con inmunoglobulinas en síndromes epilépticos de difícil control". *Rev Neurol* 2002; 34:816-9.

70. Callenbach, PMC., Jol-Van Der Zijde, CM., Geerts, AT., Arst, WF., Van Donselaar, CA., Peters, AC., *et al.* "Immunoglobulins in children with epilepsy: the Dutch study of epilepsy in childhood". *Clin Exp Immunol* 2003; 132:144-151.

71. Billiau, AD., Witters, P., Ceulemans, B., Kasran, A., Wouters, C., Lagae, L. "Intravenous immunoglobulins in refractory childhood-onset epilepsy: effects on seizure frequency, EEG activity, and cerebrospinal fluid cytokine profile". *Epilepsia* 2007; 48:1739-49.

72. Young, D., During ,MJ. "Using the immune system to target epilepsy". *Adv Exp Med Biol* 2004; 548:134-44.

73. Eling, P., Renier, WO., Pomper, J., Baram, TZ. "The mystery of the Doctor's son, or the riddle of West syndrome". *Neurology* 2002; 953-5.

74. Husain, AM., Foley, CM., Legido, A., Chandler, DA., Miles, DK., Grover, WD. "West syndrome in tuberous sclerosis complex". *Pediatr Neurol* 2000; 23:233-5.

75. Riikonen, R. "The latest on infantile spasms". *Curr Opin Neurol* 2005; 18:91-5.

76. Brunson, KL., Eghbal-Ahmadi, M., Bram, TZ. "How do the many etiologies of West syndrome lead to excitability and seizures? The corticotrophin releasing hormone excess hypothesis". *Brain Dev* 2001; 23:533-8.

77. Frost, JD., Hrachovy, RA. "Pathogenesis of infantile spasms: a model based on developmental desynchronization". *J Clin Neurophysiol* 2005; 22:25-36.

78. Káboká, R., Liptáková, S., Šlamberová, R., Pometlová, M., Velíšek, L. "Age-specific N-methyl-D-aspartate-induced seizures: perspectives for the West syndrome model". *Epilepsia* 1999; 40:1357-69.

79. Stafstrom, CE., Holmes, GL. "Infantile spasms: criteria for an animal model". *Int Rev Neurobiol* 2002; 49:391-411.

80. Velísek, L., Jehle, K., Asche, S., Velísková, J. "Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain". *Ann Neurol* 2007; 61:109-19.

81. Wong, M., Trevathan, E. "Infantile spasms". *Pediatr Neurol* 2001; 24:84-98.

82. Tuchscherer, M., Kanitz, E., Otten, W., Tuchscherer, A. "Effects of prenatal stress on cellular and humoral immune responses in neonatal pigs". *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 86:195-203.

83. Zou, LP., Zhang, WH., Wang, HM., Zen, M., Chen, K., Mix, E. "Maternal IgG suppresses NMDA-induced spasms in infant rats and inhibits NMDA-mediated neurotoxicity in hippocampal neurons". *J Neuroimmunol* 2006; 181:106-11.

84. Suastegui, RA., de la Rosa, G., Carranza, JM., Fonzalez-Astiazaran, A., Gorodezky, C. "Contribution of the MHC class II antigens to the etiology of infantile spasm in Mexican mestizos". *Epilepsia* 2001; 42:210-5.

85. Montelli, TC., Mota, NG., Peraçoli, MT., Torres, EA., Rezkallah-Iwasso, MT. "Immunological disturbance in West and Lennox-Gastaut syndromes". *Arq Neuropsiquiatr* 1984; 42:132-9.

86. Montelli, TC., Soare,s AM., Peraçoli, MT. "Immunologic aspects of West syndrome and evidence of plasma inhibitory effects on T cell function". *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:731-7.

87. Haraldsson, A., van Engelen, BG., Reñiré, WO., Bakkeren, JA., Weemaes CM. "Light chain ratios and concentrations of serum immunoglobulins in children with epilepsy". *Epilepsy Res* 1992; 13:255-60.

88. Mota, NG, Rezkallah-Iwasso, MT., Peraçoli, MT., Montelli, TC. "Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes". *Arq Neuropsiquiatr* 1984; 42:126-31.

89. Liu, ZS., Wang QW., Wang, FL., Yang, LZ. "Serum cytokine levels are altered in patients with West syndrome". *Brain Dev* 2001; 23:548-51.

90. Hattori, H. "Spontaneous remission of spasms in West syndrome-implications of viral infections". *Brain Dev* 2001; 23:705-7.

91. Yamamoto, H., Yamano, T., Niijima, S., Kohyama, J., Yamanouchi, H. "Spontaneous improvement of intractable epileptic seizures following acute viral infections". *Brain Dev* 2004; 26:377-9.

92. Iwasaki, T., Nonoda, Y., Ishii, M. "Remission associated with human herpesvirus infection in West syndrome". *J Child Neurol* 2006; 21:886-90.

93. Boer, K., Jansen, F., Nellist, M., Redeker, S., van den Ouweland, AM., Spliet, WG., *et al.* "Inflammatory processes in cortical tubers and subependymal giant cell tumors of tuberous sclerosis complex". *Epilepsy Res* 2008; 78:7-21.

94. Legido, A., Valencia, I., de Chadaverian, JP., Katsetos, CD. "Microglial activation in epileptogenic tubers, focal cortical dysplasias and brain tumors in children (abstract)". *Epilepsia* 2007; 48 (Suppl 6):S51-2.

95. Baram, TZ., Mitchell, WG., Tournay, A., Snead, OC., Hanson, RA., Horton, EJ. "High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, blinded study". *Pediatrics* 1996; 97:375-9.

96. Brunson, KL., Avishai-Eliner, S., Baram, TZ. "ACTH treatment of infantile spasms: mechanisms of its effects in modulation of neuronal excitability". *Int Rev Neurobiol* 2002; 49:185-97.

97. Mackay, MT., Weiss, SK., Adams-Webber, T., Ashwal, S., Stephens, D., Ballaban-Gill, K., *et al.* "Practice parameter: medical treatment of

infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and The Child Neurology Society". *Neurology* 2004; 62:1668-81.

98. Hancock, EC., Osborne, JP., Edwards, SW. "Treatment of infantile spasms". *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Octo 8; (4):CD001770.

99. Baram, TZ., Mitchell, WG., Hanson, RA., Snead, OC 3rd, Horton, EJ. "Cerebrospinal fluid corticotropin and cortisol are reduced in infantile spasms". *Pediatr Neurol* 1995; 13:108-10.

100. Echenne, B., Dulac, O., Parayre-Chanez, MJ., Chiron, C.**,** Taillebois, L., Cognot, C., *et al.* "Treatment of infantile spasms with intravenous gamma-globulins". *Brain Dev* 1991; 13:313-9.

101. Bingel, U., Pinter, JD., Sotero de Menezes, M., Rho, JM. "Intravenous immunoglobulins as adjunctive therapy for juvenile spasms". *J Child Neurol* 2003; 18:379-82,2003.

102. Parisi, P., Bombardieri, R., Curatolo, P. "Current role of vigabatrin in infantile spasms". *Eur J Paediatr Neurol* 2007; 11:331-6.

103. Pacifici, R., Zuccaro, P., Ianetti, P., Raucci, U., Imperato, C. "Immunologic aspects of vigabatrin treatment in epileptic children". *Epilepsia* 1995; 36:423-6.

104. Reyes-García, MG., Hernández-Hernández, F., Hernández-Téllez, B., García-Tamayo, F. "GABA (A) receptor subunits RNA expression in mice peritoneal macrophages modulate their IL-6/IL-12 production". *J Neuroimmunol* 2007; 188:64-8.

105. Matsumoto, A., Kumagai, T., Takeuchi, T., Miyazaki, S., Watanabe, K. "Clinical effects of thyrotropin-releasing hormone for severe epilepsy in childhood: a comparative study with ACTH therapy". *Epilepsia* 1987; 28:49-55.

106. Takeuchi, Y., Matsushita, H., Kawano, H., Sakai, H., Yoshimoto, K., Sawada, T. "TRH increases cerebrospinal fluid concentration of kynurenine". *Neuroreport* 1999; 10:3601-3.

107. Takeuchi, Y., Takano, T., Abe, J., Takikita, S., Ohno, M. "Thyrotropin-releasing hormone: role in the treatment of West syndrome and related epileptic encephalopathies". *Brain Dev* 2001; 23:662-7.

108. Klecha, AJ., Genaro, AM., Gorelik, G., Barreiro, Arcos. ML., Silberman, DM, Schuman, M., *et al.* "Integrative study of hypothalamus-pituitary-thyroid-immune system interaction: thyroid hormone-mediated modulation of lymphocyte activity through the protein kinase C signaling pathway". *J Endocrinol* 2006; 189:45-55.

109. Matsumoto, A., Kumagai, T., Takeuchi, T., Miyazaki, S., Watanabe, K. "Factors influencing effectiveness of thyrotropin-releasing hormone therapy for severe epilepsy in childhood: significance of serum prolactin levels". *Epilepsia* 1989; 30:45-9.

110. Kelley, KW., Weigent, DA., Kooijman, R. "Protein hormones and immunity". *Brain Behav Immun* 2007; 21:384-92.

111. Mellado, M., Fernández-Agulló, T., Rodríguez-Frade, JM., San Frutos, MG., de la Peña P., Martínez, AC., Montoya, E. "Expression analysis of the thyrotropin -releasing hormone receptor (TRHR) in the immune system using agonist anti-THRH monoclonal antibodies". *FEBS lett* 1999; 28:308-14.

112. Hart, R., Wagner, F., Steffens, W., Lersch, C., Dancygier, H., Duntas, L., Classen, M. "Effect of thyrotropin-releasing hormone on immune functions of peripheral blood mononuclear cells". *Regul Pept* 1990; 27:335-42.

113. Valencia, I., Fons, C., Kothare, SV., Khurana, DS., Yum, S, Hardison, HH., Legido, A. "Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old". *J Child Neurol* 2005; 20:667-9.

114. Hosain, SA., Merchant, S., Solomon, GE., Chutorian, A. "Topiramate for the treatment of infantile spasms". *J Child Neurol* 2006; 21:17-9.

115. Korinthenberg, R., Schreiner, A. "Topiramate in children with West syndrome: a retrospective multicenter evaluation of 100 patients". *J Child Neurol* 2007; 22:302-6.

116. Zou, LP., Lin, Q., Qin, J., Cai, FC., Liu, ZS., Mix, E. "Topiramate Study Group. Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms". *Clin Neuropharmacol* 2008; 31:86-92.

117. Yehuda, R., Golier, JA., Yang, RK., Tischler, L. "Effect of topiramate on glucocorticoid receptor mediated action". *Neuropsychopharmacology* 2004; 29:433-9.

118. Lawlor, KM., Devlin, AM. "Levetiracetam in the treatment of infantile spasms". *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9:19-22.

119. Mikati, MA., El Banna, D., Sinno, D., Mroueh, S. "Response of infantile spasms to Levetiracetam". *Neurology* 2008; 70:574-5.

120. Haghikia, A., Ladage, K., Hinkerohe, D., Vollmar, P., Heupel, K., Dermietzel, R., Faustmann, PM. "Implications of anti-inflammatory properties of the anticonvulsant drug levetiracetam in astrocytes". *J Neurosci Res* 2008; 86:1781-8.

121. Kossoff, EH., Pyzik, PL., McGrogan, JR., Vining, EP., Freeman, JM. "Efficacy of ketogenic diet for infantile spasms". *Pediatrics* 2002; 109:780-3.

122. Kossoff, EH., Hedderick, EF., Turnez, Z., Freeman, JM. "A case-control evaluation of the ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms". *Epilepsia* 2008; 49:1504-9.

ESPASMOS INFANTILES

Dra. Raili Riikonen, MD, PhD
Profesora del Hospital Universitario de Kuopio (Finlandia)

I. MECANISMOS PATÓGENOS

INTRODUCCIÓN

La etiología de los espasmos infantiles es heterogénea. ¿Podemos considerar la enfermedad como una entidad única? ¿Cuál es el camino común final?

Los espasmos infantiles se dividen en tres grupos:

– sintomáticos = daño conocido o supuesto.

– criptogénicos = sin causa, "probablemente sintomáticos".

– idiopáticos = sin causa, disfunción funcional del cerebro.

La edad de aparición muy temprana es muy típica de este síndrome.

El desarrollo cerebral es muy activo en la edad en la que suelen aparecer los espasmos infantiles: la organización de los neuroblastos, la mielinización y la formación sináptica se encuentran en su punto más alto. El número de células cerebrales se dobla desde la trigésima semana de gestación hasta la edad de seis meses, y se triplica al año de vida.

PRINCIPALES TEORÍAS PARA LA PATOGÉNESIS DE LOS ESPASMOS INFANTILES

Interacción cortical-subcortical anormal (Chugani *et al.,* 1992)

Según Chugani *et al*, la anormalidad cortical ejerce una influencia nociva sobre el tronco del encéfalo, desde donde las descargas se propagan al núcleo lenticular y a la médula espinal. Esto explica la relativa simetría de los espasmos. La resección de las anormalidades focales observadas en las imágenes de EEG y PET pueden detener los espasmos infantiles.

Eje cerebro-suprarenal anormal (Baram *et al.* 1993)

Se ha sugerido que el estrés temprano (lesión o sufrimiento) durante el crítico período pre-y perinatal podría aumentar el factor de liberación, síntesis y actividad de corticotrofina (CRF), lo que tendría efectos a largo plazo. La CRF es un poderoso agente convulsivo en los primeros momentos de vida. Más recientemente, el grupo de Baram demostró que el ACTH actúa directamente para disminuir la excitabilidad del sistema límbico del cerebro, mediante la reducción del estimulante CRF. Este efecto del ACTH no necesita de esteroides, y utiliza como mediador a los receptores melanotrópicos (Brunson *et al.,* 2001). Se cree que las acciones del ACTH independientes de los esteroides explican los efectos anticonvulsivos sobre el CNS. Sin embargo, también los esteroides orales (sin el efecto regulador a la baja de la CRF) tienen un claro efecto clínico sobre el Síndrome de West. Recientemente, altas dosis de Prednisolona se han mostrado tan eficaces como el ACTH en el tratamiento de los espasmos infantiles (Lux *et al.,* 2004).

Perturbación de la sinaptogénesis cortical (Riikonen, 1983, 2007)

Alteración de la regulación neurotransmisora central en un determinado momento de la maduración cerebral.

Se han encontrado neurotransmisores de baja inhibición: ácido gamma-aminobutúrico (GABA) (Airaksinen *et al.,* 1992), adrenocorticotrofina (ACTH) (Riikonen, 1996), factor de crecimiento del nervio beta (NGF) (Riikonen *et al.,* 1997), y neurotransmisores de alta excitación, metabolitos de nitrito (Vanhatalo y Riikonen, 2001), en niños con espasmos sintomáticos, que por lo general muestran una respuesta desfavorable a las terapias en comparación con el grupo criptogénico, que suele tener una respuesta favorable.

GABA

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor de la sinapsis cerebral. Se han medido concentraciones de GABA en el líquido cefalorraquídeo de niños con espasmos infantiles y los efectos del tratamiento con ACTH (Airaksinen *et al.,* 1992).

Los pacientes han sido 37 niños con espasmos infantiles, 11 niños con ataques febriles y 23 niños con síntomas no convulsivos.

La CSF se obtuvo por la mañana, se conservó a 70º hasta el análisis, y se ensayó la liberación de GABA por triplicado utilizando el método del radioreceptor. Se midió también los metabolitos de dopamina y serotonina.

Las concentraciones de GABA en niños con espasmos infantiles fueron significativamente más bajas que en aquellos con desórdenes no convulsivos o con ataques febriles.

Sin embargo, no contamos con ningún control que se relacione con la edad. En los controles había una correlación positiva entre la edad y las concentraciones de GABA. La diferencia de valores de GABA en diferentes grupos se explicaba solamente por la edad. Las concentraciones de CSF GABA en los espasmos infantiles criptogénicos (N = 15) eran significativamente más elevados que en los sintomáticos (N = 22). Los valores de GABA con neuroradiología cerebral normal eran más altos que en aquellos casos con neuroradiología anormal, especialmente con cambios atróficos. Se observó el efecto del ACTH en un descenso casi significativo del GABA. La respuesta de CSF GABA no dependía de las respuestas clínicas al ACTH.

Esperábamos alcanzar un efecto antiepiléptico del ACTH mediante el aumento de GABA, pero obtuvimos un descenso de GABA. Sin embargo, se ha documentado que el ACTH aumenta la unión del GABA en el sistema nervioso central, lo que podría reflejarse en las concentraciones de líquido encefalorraquídeo y explicar la reducción del mismo.

¿Por qué los anticonvulsivos que afectan al sistema del GABA (VGB, valproato, piridoxina) son eficaces en los espasmos infantiles? ¿Podría haber un deterioro de las transmisiones GABAérgicas en los espasmos infantiles? Nuestros descubrimientos podrían explicar en parte por qué los medicamentos GABAérgicos, por ejemplo, la vigabatrina, son eficaces en el tratamiento de los espasmos infantiles, (especialmente en la esclerosis tuberosa). La VGB aumenta rápidamente las concentraciones cerebrales de GABA en un 200%-300%.

Hay una alteración de la sinaptogénesis.

FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO (NGF) Y ACTH

Durante el desarrollo temprano, los factores neurotrópicos desempeñan una importante función en el desarrollo neuronal y en la formación de

sinapsis. Hemos medido el NGF del líquido cefalorraquídeo (factor de crecimiento del nervio beta) en 78 niños con espasmos infantiles (Riikonen *et al.,* 1997). Las conclusiones fueron las siguientes:

1. Los niños con etiología criptogénica tenían unos niveles de NGF bastante normales.
2. Los niños con etiología sintomática tenían niveles bajos.
3. Los niños con etiología sintomática post-infecciosa tenían concentraciones muy elevadas de NGF.

El tratamiento con ACTH llevó a un mayor aumento del NGF en pacientes con una buena respuesta que en aquellos con una respuesta pobre. El efecto terapéutico del ACTH podría explicarse por una potenciación del efecto estimulador del NGF.

¿Por qué los niveles en pacientes con etiología sintomática son tan bajos? La carencia de NGF podría deberse a la falta de efectos estimuladores.

¿Qué estimula los NGFs? Sabemos, por los experimentos realizados con animales, que los esteroides estimulan los NGFs (Lindholm *et al.,* 1994, Mochetti *et al.,* 1996). Las neuronas necesitan un flujo continuo de esteroides.

El ACTH en el líquido cefalorraquídeo, medido antes de comenzar la terapia, era, de hecho, más bajo en los niños con etiología sintomática por espasmos que en los de etiología criptogénica.

El nivel bajo de ACTH en el líquido cefalorraquídeo podría deberse a un estrés crónico prematuro, tal como se sugirió también en Baram *et al.*,1991.

En la imagen histológica de Huttenlocher (1978), la corteza cerebral de un niño con espasmos infantiles difiere de la de un niño normal de la misma edad, y recuerda a la de un neonato. El ACTH podría tener un efecto de "puesta al día" sobre las dendritas.

Un NGF bajo en paciente con etiología sintomática refleja posiblemente una muerte neuronal masiva, a menudo observada en la neuroradiología como atrofia. La regresión psicomotora observada en estos niños y su pobre respuesta al ACTH podría deberse a la falta de factores de crecimiento que favorecen la supervivencia de las neuronas. Parece que un cerebro con daños importantes es incapaz de sintetizar NGF y reaccionar adecuadamente ante la lesión.

Hipótesis: La acción terapéutica del ACTH por medio de la potenciación del crecimiento nervioso favorece la actividad.

El ACTH proporcionará el equilibrio entre factores trópicos y factores excitativos. El proceso madurativo alterado explicaría probablemente por qué tantos factores etiológicos aparentemente independientes conducen a un mismo síndrome clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chugani, H., Shewmon, A., Sankar, R., Chen, B., Phelps, M.: "Infantile spasms: II Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography". *Ann Neurol* 1992; 131:212-9.
2. Baram, T.: "Pathophysiology of massive infantile spasms: perspective on the putative role of the brain adrenal axis". *Ann Neurol* 1993; 33:231-36.
3. Brunson, K., Khan, N., Aghbal-Ahmadi, M., Baram, T.: "Corticotropin acts directly on amygdale neurons to down-regulate corticotrophin releasing hormone gene expression". *Ann. Neurol*. 2001; 49: 304-312.
4. Lux, A., Edwards, S., Hancock, E. et al.: "The United Kingdom infantile spasm study comparing vigabatrin, prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomized controlled trial". *Lancet* 2004; 364: 1773-1778.
5. Riikonen, R.: "Infantile spasms: some new theoretical aspects". *Epilepsia* 1983; 24: 159-68.
6. Riikonen, R.: "Nosological aspects of West syndrome". In book: *Progress in epileptic spasms and West syndrome*. Ed Guzetta F, Dalla Bernadina B, Guerrini R. J. Libbey 2007: 4: 1-14.
7. Airaksinen, E., Tuomisto, L., Riikonen, R.: "The concentrations of GABA, 5-HIAA and HVA in the cerebrospinal fluid of children with infantile spasms and effects of ACTH treatment". *Brain Dev* 1992; 14: 386-390.
8. Vanhatalo, S., Riikonen, R.: "Nitric oxide metabolites, nitrates and nitrites in the cerebrospinal fluid in children with West syndrome". *Epillepsy Research* 2001; 46: 3-13.

9. Riikonen, R.: "How do cryptogenic and symptomatic spasms differ? Review of biochemical studies in Finnish patients". *J Child Neurol* 1996;11: 383-388.

10. Riikonen, R., Söderström, S., Vanhala, R., Ebendal, T., Lindholm, D.: "West syndrome: cerebrospinal fluid nerve growth factor and effect of ACTH". *Pediatr Neurol* 1997; 17: 224-229.

11. Mochetti, I., Spiga, G., Hayes, V., Isacksson, P., Coangelo, A.: "Glucocorticoids differentially increase nerve growth factor and basic fibroblast growth factor in the rat brain".

12. Lindholm, D., Castren, M., Hengerer, B., Leingärtner, A., Castren, E., Thoenen, H.: "Glucocorticoids and neurotrophin gene regulation in the nervous system". *Ann NY Acad Sc USA* 1994; 746: 195-02.

II. APORTACIONES MÁS RECIENTES EN TERAPIA

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO MÁS EFICAZ?

Se han llevado a cabo más de 50 ensayos acerca del tratamiento de los espasmos infantiles. Se han probado todas las nuevas medicinas con perspectivas prometedoras. El número de pacientes en alguno de estos estudios ha sido tan reducido que no permite llegar a conclusiones valiosas.

Los esteroides y la vigabatrina son los medicamentos de primera línea para los espasmos infantiles.

Hay unos pocos estudios prospectivos, de los cuales revisaremos aquí los más importantes.

¿ACTH o esteroides orales?

En un nuevo estudio prospectivo aleatorio (Lux *et al.*, 2004) sobre 107 niños del Reino Unido, se les medicó al azar con tetracosactida (ACTH sintético) 0.5 mg/d (40 IU) en días alternos o con prednisolona 40 mg/d. Las tasas de respuesta fueron 76% y 70 %, respectivamente. La diferencia no era significativa a los catorce días. Se excluyó de este estudio la esclerosis tuberosa (TS) puesto que se considera que la VGB es el medicamento de elección para esta enfermedad.

¿Dosis de ACTH?

Las dosis varían según los países: Japón 3-14 IU/d, Finlandia 18-36 IU/d y EE.UU. 80 IU/d.

No queda claro por qué los niños norteamericanos necesitan dosis considerablemente más elevadas que en Japón.

La corticotrofina, la llamada "ACTH natural" actúa durante 12-18 horas y su derivado sintético, la tetracosactrina, durante 24-48 horas.

La corticotrofina 80-100 IU es equivalente a 1 mg de tetracosactrina. Los efectos secundarios relativamente adversos de la ZN tetracosactrina se deben probablemente a su acción prolongada.

La tetracosactida se emplea en días alternos debido a su acción prolongada.

Recientemente, en una revisión crítica de los datos existentes en la literatura llevada a cabo por la Academia Americana de Neurología y Sociedad de Neurología Infantil, se analizaron nueve estudios prospectivos con un número de pacientes relativamente pequeño. Se llegó a la conclusión de que **no hay suficientes datos para recomendar una dosis y duración óptimas en los espasmos infantiles** (Mackey *et al.*, 2004).

Esta revisión no incluye dos estudios finlandeses recientes: un gran estudio que incluye 162 niños (prospectivo para mi maestra, la profesora Märta Donner, retrospectivo para mí). Las dosis elevadas (120 IU/día) administradas durante un período relativamente corto de seis semanas no resultaron más eficaces que las dosis menores (20-40 IU/día). El resultado a largo plazo fue mejor con dosis bajas. Los dos grupos fueron muy homogéneos respecto a la definición de respuesta ("todo o nada"), el número de abandonos, número de pacientes con espasmos sintomáticos o criptogénicos, intervalo y duración del tratamiento (Riikonen, 2004).

El segundo es otro estudio prospectivo que incluía a 30 niños cuya terapia se había individualizado de acuerdo a la etiología (Riikonen, 2004).

Cada paciente recibió primero piridoxina durante tres días.

El tratamiento se inició con ACTH, 3 IU/kg diario. Si la respuesta era favorable, la dosis se reducía durante dos semanas, y en los pacientes sintomáticos después de cuatro semanas de dosis completa.

Si la respuesta no era buena, se doblaba la dosis a intervalos de dos semanas hasta los 12 IE/kg. Entonces la dosis se reducía paulatinamente, dejándola en la mitad a intervalos de una semana. Posteriormente, se le administraba una sustitución adecuada del cortisol después de la terapia con ACTH y durante los períodos de estrés.

Sin embargo, a día de hoy ya no se recomiendan estas dosis elevadas (12 IU/kg/d) debido a sus efectos secundarios frecuentes.

Con una terapia que consistiese en 3 IU/kg/día, todos los espasmos criptogénicos y la mitad de los sintomáticos podrían controlarse dentro de una terapia de 2 o 3 semanas. Con este régimen, los efectos secundarios se reducirían al mínimo.

Se recomienda una dosis baja ACTH durante períodos cortos basados en nuestros propios estudios. Una nueva tanda de ACTH es eficaz en dos tercios de los casos. En los casos refractarios, se recomienda el valproato, el nitrazepam, el topiramato y la vigabatrina. La cirugía también podría considerarse en el caso de niños con una anormalidad cortical unifocal.

¿Esteroides o vigabatrina? (Riikonen, 2000)

La vigabatrina ha obtenido popularidad debido a su fácil empleo y su eficacia. En Europa, las opiniones se dividen respecto a la vigabatrina como tratamiento inicial. La dosis ha oscilado desde 40 a 120 mg/kg/día, administrada en dos dosis diarias. Elterman *et al.* 2001 ha demostrado que las dosis altas podrían ser más eficaces que las bajas.

Hay tres estudios prospectivos que comparan la eficacia del ACTH y la vigabatrina.

1. En un estudio prospectivo, abierto aleatorio de Italia, el ACTH y la vigabatrina resultaron de igual eficacia, con similares tasas de recaída.
2. En un estudio prospectivo cruzado finlandés, la vigabatrina se consideraba el medicamento de primera línea para todos los pacientes durante una a tres semanas. Once de los 42 pacientes (26%) respondieron a la vigabatrina, la mayoría de ellos durante la primera semana. A continuación se ofreció ACTH en combinación con la vigabatrina. Once de los que no habían respondido a la VGB respondieron al ACTH. La tasa total de respuesta fue del 60%. Una tasa de respuesta se definió como

el cese total de los espasmos y la ausencia de hipsarritmia y puntas multifocales en los EGGs de vídeo que incluía vigilia, sueño y despertar.

3. En el reciente estudio del Reino Unido (que excluía los pacientes con esclerosis tuberosa) (Lux *et al.,* 2004) el cese de los espasmos era más probable con un tratamiento hormonal. La VGB fue eficaz en el 54% de los casos y el tratamiento hormonal en el 70% a los 14 días de iniciado el mismo. La hipsarritmia resultó significativamente más frecuente con tratamiento hormonal. Al comparar los dos medicamentos después de la puesta en común de los datos de los siete ensayos prospectivos y retrospectivos (Riikonen, 2004), la vigabatrina era eficaz en el 49% de los casos, y después de poner en común los datos de los ocho estudios prospectivos y retrospectivos por separado, el ACTH era eficaz en el 58%.

Esclerosis tuberosa

La VGB se utiliza en la esclerosis tuberosa. La tasa de respuesta de la VGB y el ACTH son similares en más del 70%. Sin embargo, las tasas de recaída son elevadas después de los ensayos con ambos medicamentos.

Puesto que siempre se prescribe ACTH para un período específico y la VGB para un período indefinido, la VGB es una elección mejor (Riikonen, 2005).

Recaídas

Las recaídas son frecuentes después de los ensayos con ambos medicamentos. Las recaídas después de un tratamiento con ACTH es 15%-24%. No se han establecido las tasas de recaída después de la VGB.

Sin embargo, el número de pacientes que estaban libres de ataques a los 3-4 meses después de un tratamiento con ACTH o VGB es muy similar (42%-44%). En el reciente estudio del Reino Unido, el número de pacientes que no sufrían espasmos después de 14 meses era muy similar.

Administrados de forma conjunta, ambos medicamentos son eficaces. La VGB parece ser menos eficaz que el tratamiento hormonal de los espasmos infantiles a corto plazo. La respuesta suele observarse a los pocos días o semanas de iniciado el tratamiento. Las tasas de recaída son frecuentes con ambos tratamientos. Conocemos el resultado a largo plazo después de una terapia de ACTH, pero no después de una terapia con VGB.

TOLERABILIDAD (RIIKONEN, 2000, 2004, 2005)

Ambos medicamentos tienen importantes efectos secundarios.

Los efectos secundarios del ACTH son infecciones, hipertensión arterial e hipofunción suprarrenal después de la terapia.

Para niños con un historial de infecciones respiratorias frecuentes, recomiendo una terapia profiláctica de trimetoprim-sulfaxazole.

Se debería monitorizar y tratar la hipertensión. En pacientes hipertensos, se debería estudiar el corazón mediante ultrasonido para reconocer una cardiomiopatía hipertrófica.

La sustitución de hidrocortisona debería ofrecerse después de la terapia con ACTH y continuar hasta que se haya normalizado el eje suprarrenal.

Las contraindicaciones para el tratamiento son infecciones agudas, historia de infección causada por herpes o citomegalovirus y fallo cardiaco severo.

En Finlandia practicamos la terapia con la dosis eficaz mínima y durante el tiempo eficaz mínimo. Con este tratamiento no se han hallado efectos secundarios importantes.

Todos los efectos secundarios del ACTH son tratables y reversibles.

Ha surgido una gran preocupación respecto al empleo de la vigabatrina: los defectos en el campo visual concéntrico (VFDs). Los defectos en el campo visual que provoca parecen ser permanentes. Se desconoce el riesgo para los niños.

Esto ocurre en el 35% de los niños mayores (6 series).

Se han observado cifras similares en adultos: 39% (15 series) (Riikonen, 2004).

Los VFDs pueden observarse a partir de las 6-8 semanas.

Los defectos VSF son suficientes para aconsejar a una persona que no conduzca. Hay también preocupación acerca de los niños que podrían tener una función subyacente pobre como parte de sus discapacidades neurológicas generales. El riesgo aumenta con la duración y con el incremento de la dosis media. Hasta ahora no hay medio conocido para identificar el riesgo de contraer VFDs en niños con espasmos infantiles porque no son co-operativos.

Apoptosis de VGB en el cerebro animal

También resultan alarmantes algunos informes recientes sobre estudios en animales.

Los medicamentos que aumentan las concentraciones de GABA, como la VGB, pueden provocar degeneración apoptótica en el cerebro en desarrollo.

El período de vulnerabilidad coincide con el período de rápido crecimiento encefálico.

El daño se observa temprano y a bajas dosis de VGB.

La mayor preocupación es la degeneración axonal, que es reversible. Más recientemente, también se ha hallado durante la terapia con VGB un edema citotóxico de los ganglios basales.

No está claro que los avances del tratamiento con VGB compensen los riesgos potenciales (Riikonen, 2000).

Consecuencias a largo plazo

En 214 pacientes finlandeses se investigaron durante 25-30 años o hasta su fallecimiento (Riikonen, 2004).

Un tercio de los pacientes falleció. La mayoría de las muertes se debieron a malformaciones cerebrales.

El resultado intelectual fue normal o sólo ligeramente dañado en una cuarta parte.

Un tercio de los pacientes no padecieron ataques.

La EEG fue normal en el 23% de los pacientes.

Los desórdenes psiquiátricos, como el autismo infantil y el comportamiento hipercinético, aparecieron en una cuarta parte de nuestros casos.

¿PODEMOS HACER MEJORES PRONÓSTICOS?

¿Se puede predecir el resultado final (Riikonen, 2004)

En primer lugar, las anomalías estructurales influyen poderosamente en el pronóstico.

En los casos criptogénicos, se observa un desarrollo normal en más de un 70% de los casos. El resultado final fue peor en los niños con malformaciones cerebrales severas, etiología post-infecciosa y esclerosis tuberosa.

En segundo lugar, duración del tratamiento.

Encontramos resultados contradictorios en la literatura.

En un estudio se afirmaba que el resultado no estaba influido por una duración del tratamiento breve o larga o por la respuesta a la terapia. Sin embargo, en tres series grandes de pacientes con épocas de seguimiento prolongado, un tratamiento breve se ponía en relación con resultados más favorables tanto en pacientes con espasmos sintomáticos como en aquellos con espasmos criptogénicos. Más recientemente, Kivity *et al.* demostraron que el 100% de los pacientes criptogénicos tuvieron una evolución favorable cuando fueron tratados dentro del primer mes después de la aparición de los espasmos infantiles. Todos nuestros adultos con evolución favorable tuvieron duraciones de tratamiento breves (menos de seis semanas). Parece muy importante realizar el tratamiento sin demora.

¿Es importante la respuesta inicial?

Nuestro gran grupo finlandés que incluía 214 niños demostró que los pacientes con espasmos infantiles que habían respondido con ACTH tuvieron una mejor evolución cognitiva que otros grupos de tratamiento. Esto es válido tanto para pacientes con una etiología criptogénica (14/20 pacientes, 70%) como etiológica (18/78, 23%). También en el estudio del Reino Unido la tasa de respuesta se relacionó favorablemente con el desarrollo cognitivo a la edad de 14 meses (Lux *et al.*, 2005) y 4 años, en el grupo de los espasmos criptogénicos.

Parece altamente probable que la anormalidad bruta de hipsarritmia en EEG sea responsable, al menos en parte, del deterioro cognitivo, independientemente de otros tipos de ataque. El panorama mejora sensiblemente para los niños que responden al tratamiento.

CONCLUSIONES

Aún no existe consenso acerca del medicamento de primera elección para los espasmos infantiles.

1. Empleo del ACTH como primera elección para el tratamiento, porque es un medicamento seguro cuando se usa a la dosis y duración eficaces mínimas. VGB como medicamento de primera línea para la esclerosis tuberosa.
2. Los efectos secundarios del ACTH, a diferencia de los de la VGB, son bien conocidos, se pueden tratar y son reversibles.
3. ¡Comienzo del tratamiento cuanto antes!
4. Conocemos los efectos a largo plazo del ACTH.

Metas importantes para el futuro:

- Efectos a largo plazo de la VGB: epilepsia, alteraciones cognitivas y de comportamiento.
- Búsqueda de métodos predictivos para la toxicidad retinal de la VGB para los pacientes en riesgo de sufrir toxicidad retinal provocada por la vigabatrina.
- Comprensión de los principales focos de estudio de la maduración cerebral para aclarar los mecanismos patofisiológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lux, A., Edwards, S., Hancock, E. *et al.*: "The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin and prednisolone or tetracosactide at 14 days: multicentre, randomized controlled trial". *Lancet* 2004; 364:1773-1778.
2. Mackey, M., Weiss, S., Adams-Webber, T. *et al.*: "Practice parameter: Medical treatment of infantile spasm". *Neurology* 2004; 25: 1668-81.
3. Elterman, R., Shields, W., Mansfield, K., Nakagawa , J. and the US Infantile Spasms Vigabatrin Study Group: *Neurology* 2001; 57: 1416-1421.
4. Lux, A., Edwards, S., Hancock, E. *et al.*: "The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre trial". *Lancet* 2005; 4; 712-717.

5. Riikonen, R.: "The latest on infantile spasms". *Curr Opin Neurol* 2005; 18:91-95.
6. Riikonen, R.: "Steroids or vigabatrin in the treatment of infantile spasms?" *J Pediatr Neurol* 2000; 23:403-408.
7. Riikonen, R.: "Infantile spasms:Therapy and outcome". *J Child Neurol* 2004; 19: 401-404.

III. ¿PODEMOS MEJORAR EL PRONÓSTICO?

1. La anormalidad estructural influye enormemente en el pronóstico. El peor pronóstico se encontró en las malformaciones cerebrales, esclerosis tuberosa y en los casos post-infecciosos (Riikonen, 2004).
2. Algunos grupos etiológicos específicos podrían evitarse: hipoglucemia neonatal, encefalitis herpética.

Hipoglucemia neonatal

Un hijo de una madre toxémica corre un alto riesgo de desarrollar espasmos infantiles en su vida posterior. Hemos demostrado que el grupo de niños pequeños para la edad gestacional (PEG, SGA en inglés) con hipoglucemia neonatal que desarrollaron posteriormente espasmos infantiles ha disminuido. Se compararon dos períodos de tiempo, cada uno de ellos de 15 años (Riikonen, 1995). Así pues, se debería realizar cualquier esfuerzo posible para reducir el número de niños PEG y tratar la hipoglucemia neonatal de manera óptima.

Encefalitis herpética

Algunos niños con encefalitis herpética desarrollarán espasmos infantiles refractarios (Riikonen, 1993). Es esencial un tratamiento temprano de la encefalitis herpética y deben prevenirse los espasmos infantiles.

1. Se deben tratar los espasmos infantiles sin dilación, lo más pronto posible.
2. Neuroprotección. Es algo que queda para el futuro.

FACTORES NEUROTRÓFICOS

Se han depositado grandes esperanzas en el empleo de factores neurotróficos.

El propósito de nuestro estudio (Riikonen, 2007):

1. La función de los factores neurotróficos en la patogénesis de algunas enfermedades neurodegenerativas.
2. ¿Podrían usarse los factores neurotróficos como marcadores de pronóstico?
3. Preparar el camino para el tratamiento racional.

¿Qué son los factores neurotróficos?

Los factores neurotróficos son importantes durante el desarrollo cerebral para:

- El crecimiento neuronal.
- La diferenciación.
- La supervivencia de las neuronas.
- La formación sináptica.

Los factores neurotróficos más importantes son:

NGF = Factor de crecimiento nervioso.

BDNF = Factor neurotrófico derivado del cerebro.

GDNF = Factor neurotrófico derivado de línea celular glial.

NT3/4 = Neurotrofina 3/4

IGF-1 = Factor de crecimiento de tipo insulina -1

Hemos estudiado las siguientes enfermedades, tanto en fase aguda como crónica.

EL ESTUDIO FINLANDÉS

1. Asfixia neonatal	NGF, BDNF
2. Espasmos infantiles	NGF
Síndrome de PEHO	IGF-1
3. I NCL	IGF-1

4. Síndrome de Rett	NGF, BDNF, GDNF, IGF-1
5. Autismo infantil	lNGF, IGF-1

Asfixia neonatal

Hemos demostrado que el BDNF aumenta en el líquido cefalorraquídeo de neonatos que sufren asfixia neonatal severa. En contraste con el BDNF, los niveles de CSF NGF disminuyeron enormemente en estos niños.

El nivel de CSF NGF era bajo en niños con asfixia neonatal y pronóstico pobre, pero el CSF NGF era normal en pacientes con asfixia neonatal pero buen pronóstico.

Hipótesis: asfixia neonatal

El aumento de BDNF podría contrarrestar el daño neuronal.

El CSF NGF podría servir como un marcador de asfixia.

IGF-1 e IGF-2 son miembros de la familia genética de la insulina.

IGF-1 actúa específicamente sobre el cerebelo, sobre las células de la granulosa y de Purkinje.

En el cerebro, se sintetiza por medio de las neuronas y las células gliales.

El crecimiento cerebral es extremadamente sensible a niveles de IGF-1. Los ratones *knockout* del gen IGF-1 muestran microcefalia y desmielinización en todo el cerebro.

Síndrome de PEHO

Síndrome de PEHO: encefalopatía progresiva con hipsarritmia.

La atrofia óptica y el edema es un tipo específico de Síndrome de West. Se caracteriza por una atrofia progresiva temprana del cerebelo. En la corteza cerebelosa, la capa molecular es fina, las células de Purkinje están relativamente conservadas, aunque son anormalmente pequeñas, y las células de la capa granulosa interna está casi ausente (Riikonen *et al.*, 1999).

Nuestros resultados demuestran que los niveles de IGF-1 en pacientes con Síndrome de PEHO eran significativamente más bajos que en los controles o en el Síndrome similar al PEHO; son pacientes con síntomas clínicos

similares (frente estrecha, brida mongólica, nariz chata, barbilla pequeña) pero sin atrofia cerebelosa u óptica (Riikonen *et al.*, 1999, 2001).

Hipótesis: Síndrome de PEHO

Un bajo IGF-1 en el líquido cefalorraquídeo podría desempeñar una función en la atrofia cerebelosa progresiva.

¿PODRÍA RESULTAR ÚTIL LA TERAPIA CON NEUROTROFINA?

- *In Vitro:* sí.

  Mattson *et al.*, *J. Neurosci*,1989; 9: 3728-3740:

  a) Una célula dañada por glutamato.

  b) El factor neurotrófico se ha añadido a esta cultura celular piramidal.

  c) Puede observarse un número cada vez mayor de dendritas y sinapsis.

- En experimentos animales: sí.

  - Neuropatía periférica inducida por quimioterapia (Apfel *et al.*, *Ann Neurol* 1992; 31: 76-80).
  - Mielinización y crecimiento cerebral (Carson *et al.*, *Neuron* 1993; 10: 729-40).
  - Asfixia neonatal (Holzman *et al.*, *Ann Neurol* 1996; 39: 114-122).
  - Ataxia cerebelosa (Fernandez *et al.*, *Proc Nat Acad Sci USA* 1998; 95: 1253-58).
  - Retinopatía de nacimiento prematuro (Hellström *et al.*, *PNAS* 2001; 98: 5804-08).
  - Retraso cognitivo (Lupine *et al.*, *J Neurosci Res* 2003; 74: 512-23).
  - Daño ototóxico (Nakaizumi *et al.*, *Audiol Neurootol* 2004; 9; 135-143).

- *En humanos:* sí. Se han realizado muchos ensayos terapéuticos.

  Efectos positivos en:

  - Crecimiento corporal y cerebral (Laron *et al. Lancet* 1992: 339: 1258-61).
  - ALS (Lai *et al. Neurology* 1997; 49: 1621-30).

- Daño en la cabeza (Hatton *et al. Neurosurg* 1997; 86: 779-86).

- Neuropatía periférica (Apfel *et al. Neurology* 1998; 51: 662-3).

- Ulcus de córnea (Lambiase *et al. New Engl J* 1998; 338; 1222-3).

En niños: no hay datos disponibles.

En general: los problemas han sido los siguientes:

- ¿Consiguen los medicamentos cruzar la barrera hematoencefálica?

- ¿Hay efectos secundarios importantes?

- Breve acción de los medicamentos.

- ¿Podemos activar las neuronas?

FUTURO

En el futuro, podríamos utilizar en la terapia:

- Factores neurotróficos. Podríamos llevar a cabo un ensayo con IGF-1, porque es atóxico, y cuando se combina con proteína de unión ofrece niveles constantes (Norman, 2003; Riikonen, 2006).

- Medicamentos que estimulen la producción de factores neurotróficos. Hay que señalar que los datos más recientes sugieren que varios medicamentos ya en uso clínico aumentan la síntesis, liberación o la señalización de factores neurotróficos. Los medicamentos antidepresivos aumentan la síntesis de BDNF en el cerebro (Castren, 2006).

- Vectores virales que contengan factores neurotróficos exógenos.

CONCLUSIONES

1) Los factores neurotróficos podrían estar implicados en la patogénesis de algunos acontecimientos catastróficos agudos del cerebro (asfixia neonatal) y de algunas enfermedades neurodegenerativas.

2) Se ha probado la prevención y/o detención del proceso de apoptosis *in vitro* y en modelos animales, pero aún se espera confirmación procedente de ensayos clínicos.

3) Los ensayos que han sido ineficaces en adultos podrían resultar eficaces en un momento más temprano de la vida del paciente.

Esperemos que en un futuro próximo se arroje más luz sobre la cuestión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riikonen, R.: "Infantile spasms: Therapy and outcome". *J Child Neurol* 2004; 19: 401-404.
2. Riikonen, R.: "Decreasing perinatal mortality: Unchanged infantile spasm morbidity". *Dev Med Child neurol* 1995; 37: 232-238.
3. Riikonen, R.: "Infantile spasms:infectious disorders". *Neuropediatrics* 1993; 24: 274-280.
4. Riikonen, R.: "Neurotrophic factors in the pathogenesis of neurological disorders with mental retardation". *Current Pediatric Reviews*, 2007; 3: 207-213.
5. Riikonen, R., Somer, M., Turpeinen, U.: "Low insulin-like growth factor (IGF-1) in cerebrospinal fluid of children with progressive encephalopathy, hypsarrhythmia, and optic atrophy (PEHO) syndrome and cerebellar degeneration". *Epilepsia* 1999; 40: 1642-8.
6. Riikonen, R.: "The PEHO syndrome". *Brain Dev* 2001; 23:765-9.
7. Norman, P.: "SomatoKine Insmed Current Opinion in Investigational Drugs" 2003; 4: 466-471
8. Riikonen, R.: "Insulin-like growth factor delivery across the blood-brain barrier: Potential use in child neurology". *Chemotherapy* 2006; 52: 279-281.
9. Castren, E.: "Neurotrophic effect of antidepressant drugs". *Neurology* 2004; 29: 289-301.

TRATAMIENTO NEUROQUIRÚRGICO DE MALFORMACIONES DEL SNC SUSCEPTIBLES DE CAUSAR EPILEPSIAS REFRACTARIAS INFANTILES

Dr. Francisco Villarejo Ortega
Jefe del Servicio de Neurocirugía Pediátrica del Hospital Niño Jesús (Madrid)

SELECCIÓN DE PACIENTES PARA LA CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Aproximadamente el 80% de los pacientes con crisis se controlan con fármacos antiepilépticos, pero el 20% restante padece crisis intratables médicamente. Este 20% de pacientes sería candidato a ser estudiado clínicamente y mediante estudios complementarios para valorar la posibilidad de tratamiento quirúrgico.

Un 10% de los pacientes epilépticos y el 50% de los que son resistentes al tratamiento médico no son candidatos a la cirugía. En ellos podrían incluirse las epilepsias focales benignas de la infancia, la epilepsia rolándica benigna, el Síndrome de Landau-Kleffner, la epilepsia psicomotora benigna, los trastornos neurodegenerativos y metabólicos asociados con crisis y las psicosis. En cambio, otro 10% o el 50% de aquellos que no se controlan con medicación podrían beneficiarse de una intervención quirúrgica.

Las tres condiciones esenciales para realizar una cirugía son:

1) Crisis no controladas con medicación durante dos años.

2) Localización exacta del foco donde comienza la crisis.

3) Que el foco epiléptico no esté localizado en un área elocuente.

Respecto al primer punto, es un criterio general que el paciente haya sido tratado con mono y politerapia empleando los fármacos adecuados y que no responda a éstos durante dos años, aunque hay casos de epilepsia catastrófica en niños pequeños en los que el pronóstico es muy malo, y para los que no es necesario esperar este tiempo antes de indicar la cirugía.

En lo que se refiere a la localización del foco epiléptico, contamos en la actualidad con una serie de estudios complementarios que nos permiten, en la mayoría de los casos, localizar este foco. El más importante de este estudio es el vídeo EEG. El paciente es ingresado en una unidad de epilepsia y se monitoriza la actividad eléctrica del cerebro mediante electrodos epicraneales durante 24, 48 o 72 horas. Generalmente, se disminuye e incluso a veces es necesario retirar los fármacos que el paciente tiene habitualmente para registrar algunas crisis. A veces es necesario colocar electrodos subdurales o profundos para realizar esta localización.

Los estudios neuropsicológicos, resonancia magnética, nuclear PET y SPECT son los otros estudios complementarios que deben realizarse para localizar y confirmar este foco.

Para la confirmación del tercer punto, a veces es necesario realizar estimulación cerebral o incluso practicar la cirugía con anestesia local.

Existe, por otro lado, una serie de patologías que producen crisis, en las que la selección para la cirugía es muy clara y que se definen por el EEG y la RMN y que son ciertos tumores cerebrales (DNT, gangliogliomas y algunos astrocitomas I), malformaciones cerebrales como los cavernomas, displasias corticales focales, encefalitis de Rasmussen, hemimegalencefalia, Sturge-Weber, Lennox-Gastaut y algunos síndromes más.

También es necesario destacar que hay una serie de factores que nos pueden predecir que una epilepsia va a ser intratable y, por tanto, susceptible de estudio para seleccionar posibles candidatos a cirugía. Estos factores son el número de crisis, es decir, cuantas más crisis presenta el enfermo durante el día o durante la semana, más difícil será que responda al tratamiento médico. El comienzo temprano de las crisis también es otro factor en contra. En otras palabras, cuanto más joven sea el paciente, más fácil será que persistan las crisis. La generalización secundaria de las crisis, el que el paciente presente algún déficit neurológico y la presencia de lesiones orgánicas son también otros factores que facilitan la intratabilidad de las crisis con fármacos antiepilépticos.

Es importante destacar que hay otros factores que hacen que un paciente pueda ser seleccionado para cirugía. Se trata de aquellos pacientes en los que se cumplen los puntos 2 y 3, y que presentan crisis esporádicamente, pero que les imposibilitan para conducir o para llevar una vida completamente normal,

sobre todo por los efectos secundarios de los fármacos. Estos pacientes, si tienen un foco claro en una zona no elocuente, también se beneficiarían claramente de un tratamiento quirúrgico.

Cuando la cirugía está indicada, ésta se debería realizar cuanto antes; de esta forma, se evitarían los efectos de las crisis sobre el desarrollo neuropsicológico del paciente.

CIRUGÍA DE LESIONES INTRACRANEALES CAUSANTES DE EPILEPSIA

Anatomía. Fisiología

Las lesiones estructurales o anatómicas causantes de crisis epilépticas pueden localizarse en cualquier zona de la corteza cerebral pequeña o amplia, pero generalmente las más epileptógenas están en la región parietal central y en el lóbulo temporal.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se produce la epilepsia son varios: alteración de la vascularización de la corteza cerebral alrededor de la lesión, hecho comprobado con el PET; la compresión directa de la corteza en unos casos o infiltración en otros y, por último, en los trastornos del desarrollo, es la estructura de la misma corteza alterada la causante de las crisis.

Desde el punto de vista anatómico-fisiológico, habría que distinguir cuál es exactamente el origen de las crisis. Es decir, ¿es solamente la lesión?, ¿participa el tejido de alrededor?, ¿existe una localización secundaria epileptogénica alejada de la lesión?

Respecto a la primera pregunta, hay que decir que la lesión es la más importante en la producción de las crisis, ya que, al extirpar ésta, desaparecen las crisis en el 83% de los pacientes.

En cuanto a la participación del tejido de alrededor, los estudios histopatológicos del tejido que rodea las malformaciones arteriovenosas han demostrado disminución del número de neuronas, gliosis y depósito de hemosiderina que potencialmente podrían intervenir en el origen de las crisis.

Respecto a la tercera pregunta, ya en 1983 Rasmussen distinguía una localización primaria de las crisis y una localización secundaria. Pestche comprobó que crisis originadas en un foco occipital se podrían propagar al hipocampo.

Otros autores, como Olivier y Sperling, confirmaron estas localizaciones secundarias de las crisis.

Ocasionalmente puede existir una patología dual o doble, es decir, una lesión estructural más una atrofia del hipocampo.

Clasificación

Podemos clasificar las lesiones causantes de epilepsia de la siguiente forma:

1. Tumorales (gangliogliomas, DNT y gliomas fundamentalmente).
2. Vasculares (cavernomas y malformaciones arteriovenosas).
3. Trastornos de desarrollo (displasias corticales, hamartomas, facomatosis y Sturge Weber).
4. Lesiones infecciosas (tuberculosis, neurocisticercosis, encefalitis de Rasmussen).
5. Lesiones hipóxicas o isquémicas.
6. Lesiones traumáticas y postraumáticas.

Lesiones vasculares

Los dos tipos de lesiones vasculares que más frecuentemente causan epilepsia son los cavernomas y las malformaciones arteriovenosas. El problema de la indicación quirúrgica es completamente distinta en ambas.

Los cavernomas representan del 5% al 6% de todas las malformaciones vasculares intracraneales; un tercio de ellas se presentan con crisis, otro tercio con hemorragias intracraneales y el último tercio produce un cuadro de compresión debido a su tamaño. Para nosotros, está clarísima la indicación quirúrgica en todos los casos supratentoriales e infratentoriales, exceptuando los de tronco si no dan síntomas.

En cambio, las malformaciones arteriovenosas pueden debutar con hemorragias o crisis (20%). Cuando se diagnostican estas malformaciones, la indicación quirúrgica está influida en gran parte por el tamaño de la malformación. En las malformaciones muy grandes situadas en áreas elocuentes y que producen solamente crisis, su tratamiento está sometido a controversia. Nuestro punto de vista es intentar controlar las crisis con tratamientos médicos. Si

son pequeñas, de menos de 3 cm., y en áreas elocuentes, se debe intentar radiocirugía. Cuando no están en áreas elocuentes, el tratamiento es la cirugía.

Trastornos del desarrollo

Displasias corticales. Se producen por anomalías en el desarrollo de la formación de los surcos y cisuras intracraneales con trastornos en la organización de las células de la corteza cerebral, y sus formas más graves serían la esquizencefalia, polimicrogiria, paquigiria y lisencefalia. Pero estas displasias pueden ser limitadas a determinados surcos y producir clínicamente crisis, o bien existe un trastorno en la migración produciéndose heterotopias aisladas de corteza en la sustancia blanca que pueden ser aisladas o muy amplias. En estas displasias corticales limitadas y en las heterotopias aisladas que producen crisis, el tratamiento es la extirpación del área malformada.

Otro trastorno más amplio sería la hemimegalencefalia, en la que existe un hemisferio dismórfico con paquigiria, heterotopias, polimicrogiria y desaparición de la unión sustancia blanca–sustancia gris. En otros casos, existe lisencefalia o agiria. Los pacientes suelen presentar crisis multifocales y el tratamiento es la hemisfectomía funcional.

Hamartomas. Podrían incluirse dentro de los tumores, pero en realidad son una anomalía del desarrollo, durante el cual se forman pequeñas masas constituidas por diversos tipos celulares y generalmente localizados en el lóbulo temporal. Su tratamiento es quirúrgico.

Facomatosis. Formadas por la neurofibromatosis, esclerosis tuberosa y Síndrome de Sturge Weber. En los dos primeros casos, la epilepsia estaría en relación con los tumores corticales característicos de estos procesos y, por tanto, sería posible en algunos casos la extirpación de éstos para el tratamiento de la epilepsia. En cambio, en el Sturge Weber, como la malformación ocupa prácticamente la corteza de un hemisferio completo, el tratamiento sería la hemisferectomía.

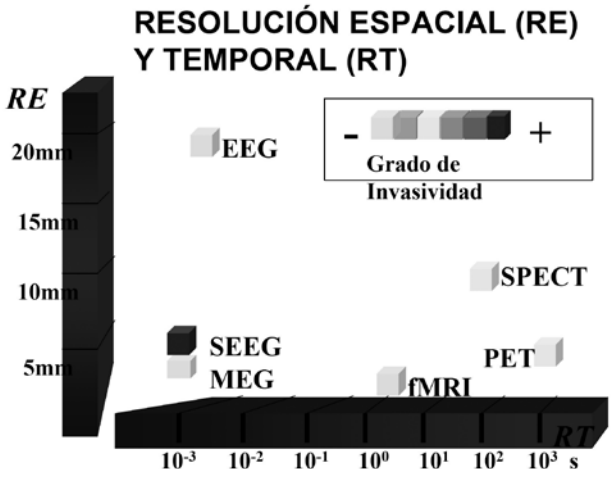
MAGNETOENCEFALOGRAFÍA: APLICACIONES CLÍNICAS

Dra. Irene García Morales
Centro de Magnetoencefalografía
Pérez Modrego
Universidad Complutense de Madrid

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más frecuentes, afectando al 1%-2% de la población y, aunque en la mayoría de los casos se controla bien con fármacos antiepilépticos (FAE), en un porcentaje de pacientes (25%-30%), los FAE no son eficaces. La cirugía ofrece una alternativa terapéutica en este grupo en el que no se logra un control adecuado con el tratamiento farmacológico. Es importante tener en cuenta que el éxito de la cirugía depende no sólo de la propia técnica en sí, sino que hay factores previos, independientes, que determinan en gran medida los resultados. Estos son, en primer lugar, la adecuada selección de los pacientes y, en segundo lugar, la correcta evaluación prequirúrgica, que permita la localización del área epileptógena y la identificación de áreas corticales elocuentes que deben preservarse durante la intervención.

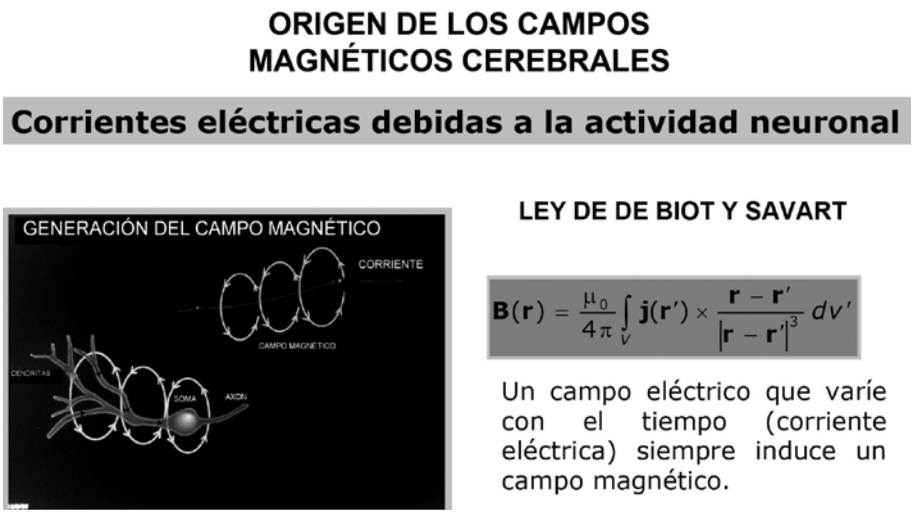
Las técnicas no invasivas de las que disponemos en la actualidad para el estudio de la actividad cerebral son la RM funcional, el PET, el EEG y la MEG. De éstas, son las dos últimas las que ofrecen una mejor resolución temporal y permiten un análisis directo de la función cerebral.

Figura 1



El EEG es una técnica neurofisiológica bien conocida y con amplia utilización en la práctica médica. Sin embargo, a pesar de que los primeros registros se realizaron ya hace más de 30 años, la MEG no tiene un uso clínico tan extendido como el EEG. La actividad cerebral que generan ambos registros está intrínsecamente relacionada, pero el registro EEG refleja principalmente la actividad generada por corrientes extracelulares, mientras que la MEG refleja los campos magnéticos que originan las corrientes intracelulares.

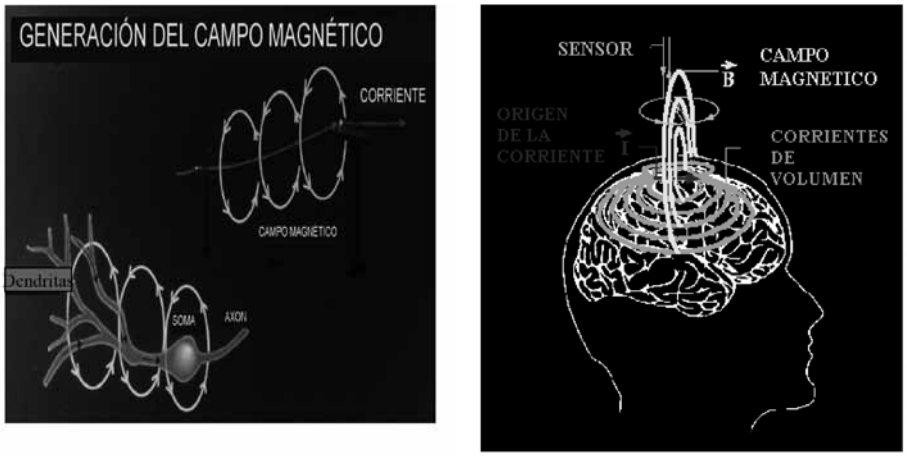
Figura 2



Esta diferencia hace que la MEG tenga ciertas ventajas, de las cuales la principal reside en que los campos magnéticos no se afectan al atravesar el cráneo o las meninges, por lo que el análisis de la señal cerebral resulta más sencillo.

Figura 3

MEG



La MEG, por tanto, puede aportar información adicional importante en el estudio prequirúrgico.

La capacidad de la MEG para la delimitación del área epileptógena y sus vías de propagación se ha confirmado en diferentes estudios. En los últimos años, se ha validado esta técnica, comparando sus resultados con los obtenidos mediante registros con electrodos intracraneales y de superficie. Así, en un estudio prospectivo de 58 pacientes intervenidos en un programa de cirugía de la epilepsia, la MEG fue considerada el método diagnóstico más eficaz después del estudio con electrodos intracraneales. En un estudio más reciente, Stefan H y col. analizaron los resultados de la MEG en 455 pacientes, encontrando que identificaba el foco epiléptico de forma correcta hasta en el 89% de los 131 casos que fueron sometidos a cirugía.

Para minimizar la morbilidad funcional asociada a la cirugía, en el protocolo de evaluación prequirúrgica, se ha incluido tradicionalmente el estudio y mapeo de las funciones cognitivas, que se realizaba mediante técnicas invasivas como el test de Wada (test de amital intracarotídeo) o la estimulación eléctrica directa de la corteza mediante la implantación de electrodos intracraneales. En la actualidad, al igual que se buscan tratamientos con riesgos mínimos, también se intenta que las técnicas empleadas en la evaluación prequirúrgica sean mínimamente invasivas, sin perder por ello precisión y exactitud en sus

análisis. La MEG es una técnica inocua que permite una evaluación precisa de las funciones corticales, por lo que está adquiriendo importancia en la fase previa a la cirugía (Figuras 4, 5 y 6).

Figura 4

- **Equipo MEG Magnes 2500 WH de 148 canales (Biomagnetic Technologies, Inc., San Diego, CA)**

Figura 5

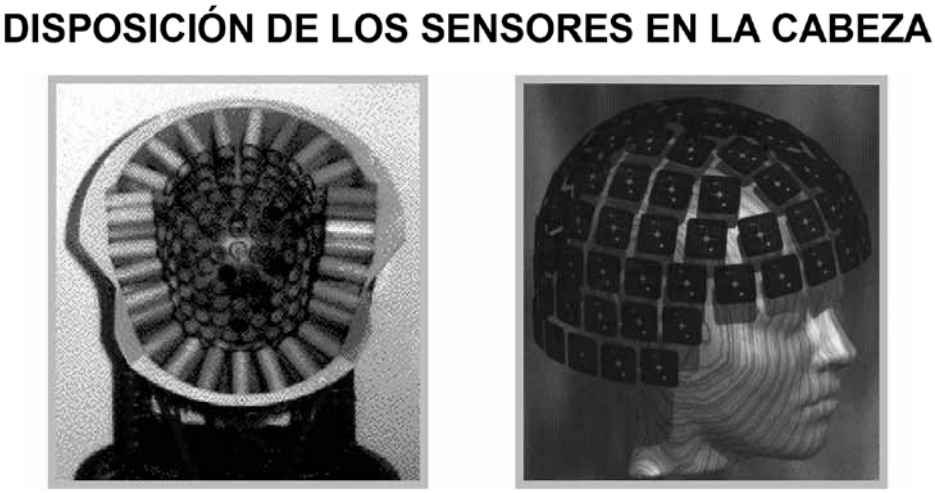
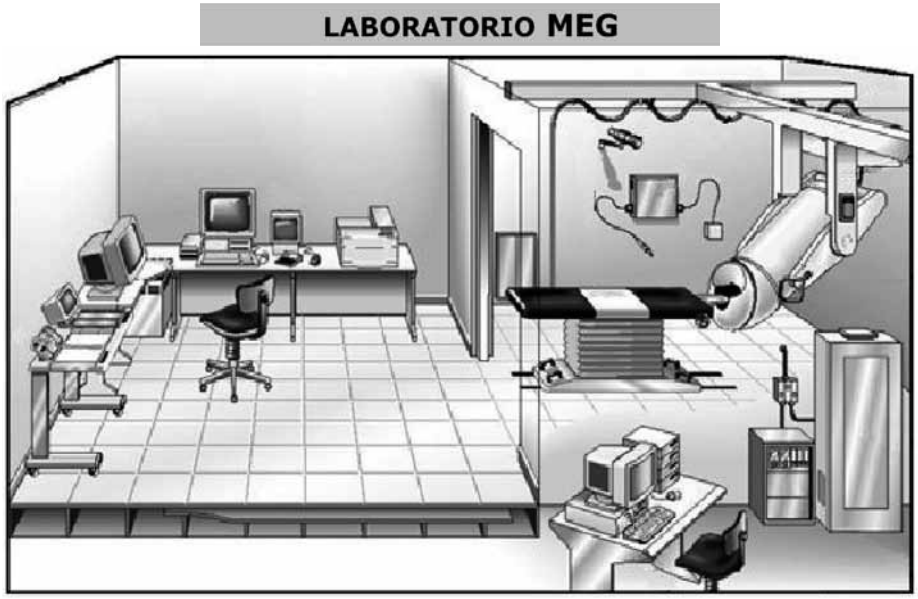


Figura 6



Ofrece mapas espacio-temporales de la actividad cerebral con error de milímetros en la localización espacial y en tiempo real, milisegundo a milisegundo, sin que esto suponga riesgos para el paciente (Figuras 7 y 8).

Figura 7

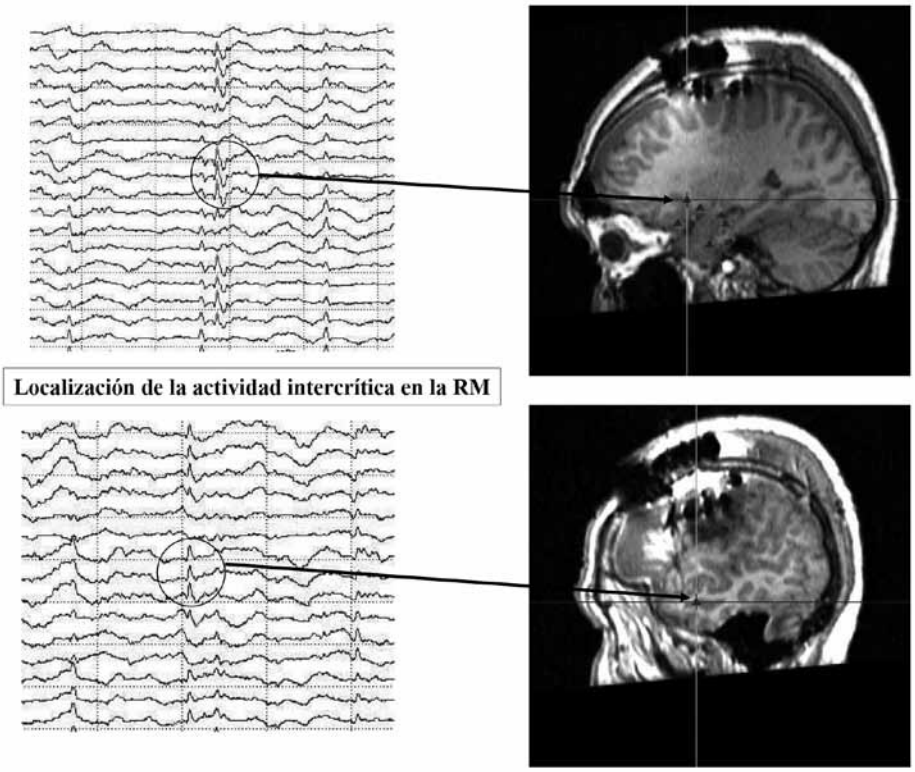
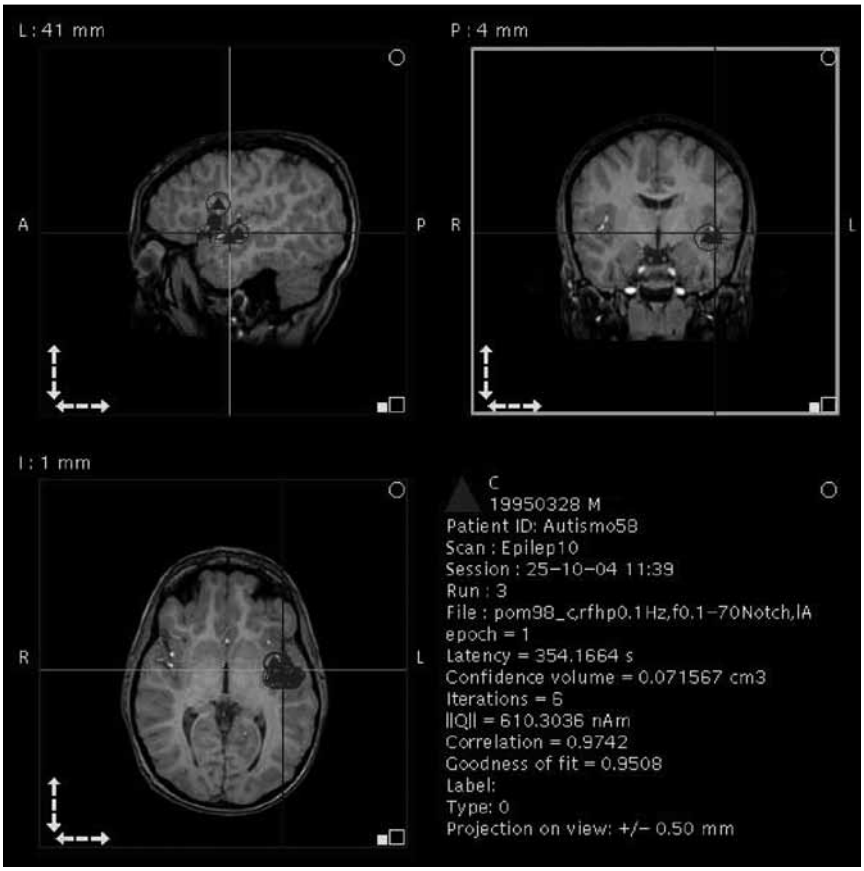


Figura 8

Ya hay varios trabajos que muestran la capacidad de la MEG para determinar la dominancia hemisférica del lenguaje, encontrando que sus resultados son similares a los del test de WADA y verificando además las zonas de activación derivadas del registro MEG mediante estimulación intraoperatoria (Figura 9).

Figura 9



También las áreas sensorimotoras pueden delimitarse bien con la MEG y, de hecho, la localización de la corteza somatomotora es una de las indicaciones más extendidas de la MEG e incluida en muchos protocolos quirúrgicos. Otro de los puntos fundamentales a considerar en el estudio prequirúrgico es la memoria, que puede quedar afectada en las resecciones, que afectan por ejemplo al lóbulo temporal medial. La MEG tiene un papel importante en este análisis, aunque son necesarios estudios que validen sus resultados.

La experiencia acumulada en los últimos años con los registros MEG sugiere que puede resultar muy interesante la combinación de los datos que aporta el EEG con los de la MEG, ya que sus registros son a menudo complementarios y pueden aportar información muy valiosa en la correcta localización del foco epileptógeno, así como también en el mapeo de áreas corticales elocuentes.

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN EL SÍNDROME DE WEST

Dra. Ángeles Pérez Jiménez
Unidad de Monitorización Vídeo-EEG
del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús (Madrid)

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA

Se considera que un paciente es candidato a cirugía de la epilepsia cuando está afectado por una epilepsia focal o hemisférica médicamente intratable, y se puede identificar una zona epileptógena localizada, cuya extirpación conlleve el control de las crisis con un riesgo bajo de déficit neurológico postquirúrgico.

La evaluación prequirúrgica de los pacientes potencialmente candidatos a cirugía de la epilepsia comprende la identificación de esta zona epileptógena responsable de las crisis, y la determinación del posible déficit asociado a su extirpación. Para ello, se realizan una serie de exploraciones que evalúan la función y la estructura cerebral, tales como la monitorización vídeo-EEG, la Resonancia Magnética (RM) craneal de alta resolución, y la evaluación neuropsicológica. Frecuentemente es necesario efectuar otras exploraciones, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), o la Tomografía por Emisión de Fotón Unico (SPECT), y, en una minoría de pacientes, pruebas invasivas, tales como la monitorización vídeo-EEG con electrodos intracraneales.

Para identificar la zona epileptógena (Luders, 1989) se busca la congruencia de los resultados de las diferentes exploraciones practicadas en la evaluación prequirúrgica. Sobre la base de estos resultados, el equipo de especialistas (de Neurofisiología, Neurología, Neurocirugía, Neuropsicología, Neuroimagen) determina en sesión clínica interdisciplinar si el paciente es o no un buen candidato a cirugía, y el tipo de resección quirúrgica a realizar. Tras la cirugía, se realiza un seguimiento protocolizado durante varios años, generalmente se reduce la medicación antiepiléptica, y se ajustan las necesidades académicas y de rehabilitación del paciente, según sus nuevas circunstancias.

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS

Se considera que la cirugía de la epilepsia en niños proporciona resultados similares a los obtenidos en adultos (Wyllie y col., 1998), si bien tiene condicionantes particulares, que en cierta medida dificultan su ejecución.

La zona epileptógena puede ser difícil de identificar o imprecisa en niños pequeños, en especial por debajo de los tres años de edad. En relación con cambios dinámicos ligados a la maduración cerebral, la expresión clínica de las crisis y de los patrones epileptiformes en el electroencefalograma (EEG) experimentan variaciones evolutivas dependientes de la edad. Así, en la infancia, una epilepsia ligada a una lesión focal puede manifestarse con descargas EEG y crisis aparentemente generalizadas, como es el caso del Síndrome de West. Por otro lado, la zona epileptógena (y lesión epileptógena) en estos pacientes es a menudo amplia, y es necesario efectuar resecciones quirúrgicas de varios lóbulos cerebrales o hemisferectomía. Además, algunas lesiones altamente epileptógenas, como las displasias corticales focales, pueden no identificarse adecuadamente en la RM hasta el segundo o tercer año de vida, cuando se completa la mielinización. El PET puede mostrar mayor sensibilidad que la RM para detectar estas lesiones (Chugani y col., 1990; Juhasz y col., 2001; Salomon y col., 2008).

El inicio precoz de las crisis y su refractariedad mantenida a fármacos antiepilépticos se asocia a deterioro psicomotor. La cirugía precoz puede reducir los efectos negativos de la epilepsia sobre el desarrollo psicomotor y social del niño. La principal ventaja con la que se cuenta en los niños respecto a los adultos es la mayor plasticidad cerebral, es decir, la capacidad para asumir el desarrollo de funciones cognitivas correspondientes a las áreas extirpadas por las áreas no operadas (por ejemplo, el lenguaje).

Los principales potenciales candidatos quirúrgicos pediátricos son los niños afectados por los siguientes síndromes epilépticos: 1) epilepsias catastróficas de inicio precoz asociadas a lesiones cerebrales localizadas, incluyendo niños con espasmos infantiles persistentes; 2) "síndromes epilépticos hemisféricos con hemiplejia", tales como los asociados a malformaciones hemisféricas del desarrollo cortical (por ejemplo, hemimegalencefalia), lesiones vasculares de origen perinatal, encefalitis de Rasmussen, o Síndrome de Sturge Weber; 3) epilepsias focales sintomáticas ligadas a tumores de bajo grado, displasias corticales focales, esclerosis tuberosa, lesiones destructivas y esclerosis temporal medial.

En algunos pacientes con múltiples crisis al día, y lesiones no totalmente resecables (por ejemplo, displasias corticales que comprometen la corteza motora primaria imprescindible), puede considerarse satisfactorio obtener una reducción de la frecuencia de las crisis, aunque no se obtenga el control total, si se consigue mejorar la calidad de vida del niño y de la familia, y las posibilidades de control farmacológico posterior.

CIRUGÍA DE LA EPILEPSIA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE WEST. ¿A QUIÉN, CÓMO, CUÁNDO?

Clásicamente, el Síndrome de West (SW) se define como la triada de espasmos infantiles, patrón de hipsarritmia en el EEG, y detección o regresión psicomotora. Conceptualmente, el SW no es una entidad clínica uniforme, sino un modo de expresión común de diversos trastornos cerebrales cuando éstos ocurren en un momento crítico del desarrollo cerebral. Estos trastornos son heterogéneos desde el punto de vista etiológico, de su expresión clínico-EEG y de su pronóstico, y pueden relacionarse tanto con patología cerebral difusa como focal.

Los espasmos epilépticos (EE) se consideran un tipo de crisis epiléptica (Gastaut, 1973; Luders *et al.*, 1989; Ángel, 2001), que se define como una breve brusca flexión-extensión o extensión-flexión de los músculos del tronco y proximales de las extremidades; pudiendo existir formas limitadas a una mueca facial o un cabeceo. Los EE ocurren frecuentemente en serie (o salvas), y se presentan de forma característica en fase de adormecimiento o tras el despertar. Los EE son el tipo de crisis más frecuente en los tres primeros años de vida (Fogarasi y col., 2001), en particular entre los 3 y 24 meses, edad en la que se denominan espasmos infantiles (EI). Los EE pueden persistir o incluso presentarse más allá de la infancia, incluso en la edad adulta, y no siempre se asocian a un trazado EEG de hipsarritmia.

La selección de niños candidatos a tratamiento quirúrgico se basa en una adecuada y precoz evaluación prequirúrgica. Los niños con SW/EI y lesión cerebral localizada, pueden mostrar signos neurológicos focales (por ejemplo, hemiplejia), y suelen mostrar hallazgos característicos en la monitorización vídeo-EEG, tales como evidencia de espasmos asimétricos o focales, crisis parciales, que pueden aparecer ligadas a los espasmos en el mismo evento crítico, descargas EEG de expresión focal o hemisférica (por ejemplo,

hemihipsarritmia), y cambios EEG críticos característicos durantes los espasmos (Dalla Bernardina y col., 1984; Gobbi y col., 1987; Ohtsuka y col., 1998; Hamer y col., 1999; Fogarasi y col., 2001; Watanabe y col., 2007; Asano y col., 2007).

Los objetivos de la cirugía en el SW/EI son los siguientes: 1) obtener el control de las crisis; 2) frenar el deterioro psicomotor, y mejorar el pronóstico cognitivo y adaptativo; 3) revertir el trazado EEG de encefalopatía epiléptica. Diversos autores han publicado resultados de cirugía de la epilepsia en SW/EI (Uthman y col., 1991; Chugani y col., 1993; Viani y col., 1994; Kramer y col., 1997; Wyllie y col., 1998; Hofman y col., 2002; Shields y col., 2002; Loddenkemper y col., 2007; Matton y col., 2008). En general, se obtienen buenos resultados en casos seleccionados, cuando en la evaluación prequirúrgica se encuentra una buena congruencia entre los hallazgos vídeo-EEG y los hallazgos de neuroimagen. Aproximadamente el 60% de los niños operados pueden quedar libres de crisis, aunque en un tercio de ellos las crisis recurren (Wheles, 2004).

En relación con el desarrollo psicomotor, se ha observado una mejoría significativa en las escalas adaptativas tras la cirugía y mejores resultados en el cociente de desarrollo si la cirugía es precoz (Arsarnow y col., 1997; Jonas y col., 2005; Loddenkemper y col., 2007), si bien menos de un 20% de los pacientes alcanzarán valores de normalidad.

La cirugía en el SW/EI debe efectuarse con cautela. El posible déficit postquirúrgico tras la cirugía debe ser anticipado y contrapuesto a la mejoría potencial en el desarrollo psicomotor y pronóstico cognitivo. Por otro lado, debe considerarse que los EI asociados a una lesión focal no siempre tienen una evolución desfavorable; en ocasiones pueden evolucionar hacia una epilepsia parcial que responde bien a tratamiento farmacológico. Además, no debe obviarse la morbi-mortalidad de la hemisferectomía en niños muy pequeños.

En los últimos años, se están produciendo importantes avances en el conocimiento de la fisiopatología de los espasmos infantiles ligados a lesiones cerebrales localizadas. Se hace necesario consolidar protocolos adecuados de selección de pacientes, perfeccionar y desarrollar nuevas técnicas multimodales que mejoren la capacidad de delimitar los márgenes de la resección de la corteza cerebral epileptógena, y establecer métodos para predecir el control postquirúrgico de las crisis a largo plazo.

ESPASMOS INFANTILES: ¿QUIÉN ES EL CANDIDATO QUIRÚRGICO IDEAL?

Dr. Harry T. Chugani M.
Profesor y Jefe de la División de Neurología Pediátrica
Director Centro de PET
Hospital Infantil de Michigan, Universidad del Estado de Wayne,
Detroit, Michigan, EE.UU.

Cuando los espasmos epilépticos siguen resistentes a tratamientos básicos, como son vigabatrina, ACTH y zonisamida, se deberían de considerar posibles intervenciones quirúrgicas. Normalmente, a estas alturas, los casos quirúrgicos más obvios se habrían reconocido, tales como desórdenes metabólicos, problemas de cromosomas y lesiones y malformaciones cerebrales serias. Se ha observado en varios casos de pacientes con espasmos infantiles que, cuando se ha extirpado quirúrgicamente el foco de la lesión cerebral, los espasmos han cesado, lo que ha sugerido que esas mismas lesiones, de alguna forma, estaban directamente relacionadas con la provocación de los espasmos. Uno de los primeros casos trataba de un niño de 7 meses quien, después de haberle extirpado un papiloma plexo coroides, dejó de tener espasmos y, después de verle en revisión un año más tarde, se estaba desarrollando con normalidad (Branch y Dyken, 1979). Otro niño, con espasmos infantiles y un astrocitoma en el lóbulo temporal derecho, dejó de tener espasmos después de haberle extirpado el tumor (Mimaki *et al.*, 1983) y, a continuación, informaron de otros tantos casos cuando operar a una lesión focal resultó en el cese de los espasmos infantiles (por ejemplo, Ruggieri *et al.*, 1989; Uthman *et al.*, 1991). La primera serie publicada trataba de diez pacientes con espasmos infantiles y quistes porencefálicos, donde la marsupalización neuroquirúrgica de los quistes y la fenestración al sistema ventricular resultaron en solución para los espasmos infantiles (Palm *et al.*, 1988).

El aumento en el tratamiento quirúrgico del Síndrome de West en las dos últimas décadas se relaciona directamente con los avances continuos de imágenes neurológicas, como es la Resonancia Magnética y la PET. Estos avances con un análisis detallado de actividad en el EEG, incluyendo el uso cuantitativo de análisis EEG, han llevado a una evolución desde los conceptos anteriores de espasmos infantiles, como crisis primarias generalizadas, hasta la

opinión actual de que los espasmos infantiles tienen un desarrollo focal con una cierta frecuencia de generalización secundaria que se determina con la edad (Chugani *et al.*, 1990; 1992). El candidato quirúrgico ideal es el niño con una única lesión de RM o hipometabolismo PET cuando no se relaciona con la corteza motora ni visual. El alcance de la corteza epileptógena o "nociva" se subestima típicamente por la Resonancia Magnética y puede que una lesionectomía sea insuficiente para conseguir un resultado óptimo de crisis y desarrollo. Incluso cuando existe una lesión de RM, el alcance de las irregularidades funcionales en la PET sirve como guía útil para el posicionamiento subdural de electrodos para asegurar una evaluación más comprensiva de posibles zonas epileptógenas (Asano *et al.*, 2005).

Sugerimos que todo paciente con espasmos infantiles criptogénicos, que sean resistentes a un método convencional de tratamiento, se haga una PET de metabolismo de glucosa. Se han observado cuatro tipos distintos de anormalidades en la PET de estos niños (Chugani & Conti, 1996). Cuando existe una sola zona de metabolismo irregular de glucosa, y se asemeja bien al foco identificado con el EEG (caracterizado por actividad epileptiforme focal interictal o ictal, o foco fondo lento), quitar quirúrgicamente la región epileptógena sirve no sólo para controlar crisis, sino también para frenar e incluso dar la vuelta al retraso asociado en el desarrollo (Chugani *et al.*, 1993; Asarnow *et al.*, 1997; Jonas *et al.*, 2005). Desgraciadamente, casi un 65% de niños con espasmos criptogénicos tienen más de una región de hipometabolismo cortical en la PET, así que no son candidatos idóneos para una intervención quirúrgica. De vez en cuando, hemos llevado a cabo una intervención cortical "paliativa" en algunos de estos niños con una epilepsia muy severa para mejorar su calidad de vida, siempre y cuando sea un único foco que cause las crisis. Sin embargo, aunque consigamos quitar estas crisis, los niños en general no suelen beneficiarse demasiado en términos de mejoría cognitiva por la intervención "paliativa", y esto se tiene que explicar a los padres antes de la cirugía. Sobre un 10% de niños con espasmos criptogénicos tendrán en su PET un hipometabolismo del lóbulo temporal bilateral. Estos niños demuestran un claro fenotipo clínico caracterizado por un severo retraso del desarrollo (especialmente en el área del lenguaje) y autismo o TGD (Chugani *et al.*,1996). La PET puede revelar, en algún caso, hipometabolismo simétrico bilateral o generalizado cortical, con o sin contar con la influencia del cerebelo. Este tipo de patrón no sugiere una etiología subyacente de lesión, sino que puede

indicar o mostrar una condición subyacente metabólica/genética y compone un grupo heterogéneo. Cuando se encuentra este patrón, se deberían de realizar estudios metabólicos y genéticos más detallados para poder abandonar la idea de la intervención cortical. Por último, es importante subrayar que la PET no se debería hacer cuando un niño sigue una dieta cetogénica, porque los resultados son difíciles de interpretar.

Un número significativo de niños con espasmos epilépticos refractarios tienen una Esclerosis Tuberosa Compleja (TSC), pero conseguir identificar al tubérculo epileptógeno entre tantos es muchas veces muy difícil. Hemos desarrollado la imagen PET con alfa-metil-L-triptofán (AMT) para indicar exactamente la región tuberosa epileptogénica en estos pacientes (Chugani *et al.*, 1998; Assano *et al.*, 2000). Como el AMT (un análogo de triptofán) se acumula en la zona del foco de los espasmos, una PET de este buscador revela una señal mayor en el estado interictal. Este dato de AMT hace que sea un buscador ideal en la PET de pacientes con lesiones múltiples, no todas tienen por qué ser epileptógenas.

En nuestra serie de cirugía, el tratamiento AMT PET se usó en una evaluación preoperatoria con 17 niños (edad media: 4,7 años) con TSC y epilepsia intratable (Kagawa *et al.*, 2005). Catorce de los 17 niños tenían monitorización intracraneal EEG de largo tiempo. La absorción aumentada de AMT se encontró en 30 tubérculos de 16 pacientes y 23 de estos tubérculos (77%) se localizaron en focos epilépticos definidos por una EEG intracraneal. En 3 de los 17 niños, se hizo una intervención "paliativa", porque una intervención óptima habría resultado en consecuencias inaceptables, como sería una hemiplejia. De los 14 pacientes restantes, 12 llegaron a estar libres de crisis. Hubo una correlación excelente entre la operación de tubérculos que mostraban un aumento en la absorción de ABT y el buen desarrollo (Kagawa *et al.*, 2005; ver Roach, 2005 para editorial).

Aunque ha habido un avance claro en la localización del foco de los espasmos en pacientes con TSC, sólo se ven zonas de aumento en la absorción de AMT en dos de cada tres candidatos. Los pacientes restantes, mientras sus espasmos se controlan malamente con medicaciones, no muestran señales de aumento en el AMT. No está claro por qué las cosas son así, pero el hecho es que, siendo posible diferenciar lesiones epilépticas de lesiones no epilépticas usando una herramienta de neuroimagen interictal, nos deja muchas razones

por investigar agresivamente otros trazadores potenciales de PET para este fin, tanto en pacientes con o sin TSC.

BIBLIOGRAFÍA

Asano, E., Chugani, D. C., Muzik, O., Shen, C., Juhász, C., Janisse, J., Ager, J., Canady, A., Shah, J. R., Shah, A. K., Watson, C., Chugani, H. T.: (2000) "Imágenes multimodales para la detección mejorada de lesiones epileptógenas en niños con un complejo esclerosis tubérculo". *Neurología* 54:1976-1984.

EL PAPEL DE LA FAMILIA DENTRO DEL PROCESO DE INTERVENCIÓN EN ATENCIÓN TEMPRANA

Alicia Palacios
Psicóloga y Coordinadora del Centro Infantil de Terapia Mª Isabel Zulueta
Fundación Síndrome de Down (Madrid)

Trabajo en el Centro Infantil de Terapia Mª Isabel Zulueta, que funciona desde el año 1980 siguiendo el camino iniciado por ella, una de las pioneras en el campo de la Atención Temprana. Hoy en día, el servicio de Atención Temprana de la Fundación Síndrome de Down de Madrid atiende a niños de 0 a 6 años con diferentes patologías, entre ellas niños con Síndrome de West. El presente trabajo muestra nuestra experiencia con las familias y cómo van participando en el proceso de intervención a lo largo del tiempo que están con nosotros.

En la actualidad, la Atención Temprana se basa en varios supuestos fundamentales:

Se considera que es una **actividad multidisciplinar y multiprofesional**, en la que los distintos profesionales y servicios que intervienen en el tratamiento han de estar coordinados para cubrir las necesidades de los niños con discapacidad en busca de un bien común.

Se ha superado la perspectiva individualista centrada de una manera exclusiva en el niño con discapacidad, para dar paso a una **concepción más global**, que considera las diferentes dimensiones de su crecimiento (afectiva, relacional, intelectual y motriz) y en relación con su entorno (atendiendo a la familia y a la escuela).

Se concibe la **familia** como uno de los más importantes contextos en donde se desarrolla el ser humano, especialmente durante los primeros años de la vida del niño. Por tanto, **se reconoce la necesidad de desarrollar los distintos programas de intervención temprana dentro de ese contexto familiar**.

ATENCIÓN TEMPRANA

NIÑO	FAMILIA	ENTORNO
• Programa de desarrollo individual. • Tratamiento multidisciplinar. • Coordinación con profesionales de otros ámbitos.	• Acogida. • Información. • Orientación. • Apoyo. • Seguimiento. • Participación activa, constructiva.	• Adaptación a distintos ambientes y personas. • Interacción. • Socialización. • Integración.

EL COMIENZO

"En lo más profundo de la noche, empieza la madrugada" (Swami Tilak)

Se ha investigado mucho sobre el bebé, sus primeros años de vida y sus primeras relaciones con sus padres. Se ha observado **la participación activa del bebé** en estas primeras relaciones y se ha reconocido la capital importancia de todo aquello que hacen los padres de forma espontánea motivados por el placer y por la pasión por su hijo: hablarle, acariciarle, acunarle, cómo calmarlo cuando llora o está inquieto, averiguar qué le pasa… Tal como afirma Winnicott, "*todos los detalles tempranos del cuidado físico constituyen cuestiones psicológicas para el niño*". Son aspectos que conforman sus primeras y más importantes relaciones, y en este marco es donde se desarrolla una serie de modalidades emocionales que condicionarán su desarrollo psíquico posterior.

Los primeros momentos son un período de tiempo necesario y maravilloso de conocimiento mutuo para el padre/madre/bebé, donde aparece la ansiada primera sonrisa, la primera mirada y el primer gorjeo, que proporciona a los padres el mejor regalo, el mejor de los estímulos para empezar a relacionarse cada vez más con su bebé y comenzar así un intercambio de sentimientos y afectos sumamente gratificante para ambos. Día a día aumentan las respuestas, se enriquecen los contactos y se va queriendo más si cabe a ese hijo que tienen entre sus brazos. Padre/madre y bebé están creando un vínculo, una unión-comunicación reforzante para todos. Contemplar estas escenas nos hace pensar qué fácil es compartir con un bebé esos instantes de "felicidad".

Pero lo cierto es que algunas veces la realidad no es ésta. La problemática aparece cuando hay algo que puede interferir en estas primeras relaciones: cuando lo que tenemos entre nuestros brazos es un niño que llora sin parar, que se muestra irritable, que no nos mira, que tiene crisis, que hay que estar pendientes de su medicación, que tenemos que sacarle las flemas, llevarle a hacer los electros, los análisis al hospital, que además le cuesta atender a los estímulos y un largo etcétera de problemas. No es aquel con el que habíamos imaginado compartir estas escenas antes descritas y supone un dolor para los padres que influye en las primeras relaciones que establecen con él: cómo le hablan, cómo le cuidan, cómo lo disfrutan… Al mismo tiempo, las dificultades del propio niño, las respuestas que da más lentamente, la lentitud de sus adquisiciones… hacen que se produzca un desencuentro padre/madre/bebé con SW que puede alterar la naturaleza de esos primeros contactos. En muchas ocasiones, los niños, en estas primeras etapas, han estado hospitalizados, intubados, alimentados por sondas, con oxígeno, en incubadoras, con tratamientos recién instaurados, etc. Por lo tanto, no es difícil imaginarse lo duro que puede resultar establecer una buena vinculación madre-hijo.

Es en estos casos donde tendremos que estar muy atentos para saber interpretar sus señales. Las respuestas van a ser más escasas, más lentas, más débiles y más pobres. No es la situación ideal ni, a veces, el entorno más favorable para crear ese vínculo.

Los padres se enfrentan a una situación desconcertante que ocasiona sentimientos confusos y actitudes contradictorias, que pueden desembocar en un bloqueo de las emociones impidiendo a veces iniciar el proceso de acercamiento a su hijo. **Estos sentimientos no son en absoluto censurables, aunque sí deben ser reconducidos en el momento que aparecen.**

Es en este punto donde, por lo general, padres y profesionales establecemos contacto. Acuden a las entidades (asociaciones, centros, fundaciones) confundidos y asustados, ansiosos, pero dispuestos a iniciar una nueva tarea. Los recibimos imaginando de antemano cómo se sienten. Los escuchamos y arropamos. **El objetivo fundamental de nuestro trabajo va a ser ofrecer un soporte a los padres para facilitar las primeras relaciones así como favorecer el desarrollo global del niño (intelectual, afectivo, motriz, etc.).**

Enfrentarse y aceptar la nueva realidad que tienen ante sí va a ser la tarea fundamental al principio. Se producen una serie de sentimientos de los

padres que los **sumergen en un estado psicológico muy doloroso y difícil** (Zulueta, 1991): ansiedad, desamparo, rabia, gran preocupación por su salud, angustia, tristeza, choque emocional y desconcierto, sentimientos de pérdida del hijo deseado, negación de la situación, reacciones de agresividad ante los profesionales, sentimiento de invalidez, pérdida de la confianza en sí mismos, dificultad para transmitir el diagnóstico a la familia, temor a no poder querer a su hijo, deseos inconscientes de muerte, culpabilidad y preocupación por su futuro, y **les ayudaremos a vivirlos apoyándolos para que logren de nuevo la estabilidad emocional de la familia que se ha visto conmocionada, y a devolverles la confianza y la seguridad en ellos mismos en su función como padres.**

Este reajuste emocional interno de los padres es necesario para facilitar unas relaciones adecuadas con el bebé al que han de responder a sus necesidades vitales y afectivas y alcanzar el equilibrio necesario para asumir la realidad.

El dolor no es sólo inevitable en estos primeros momentos, sino que se debe considerar incluso saludable. El dolor forma parte de la vida. No podemos eliminarlo, pero podemos aprender a controlarlo de un modo positivo.

Es en las sesiones de estimulación, que son individuales, donde los padres tienen ocasión de hablar. Todos los padres se sienten reconfortados cuando se les brinda la oportunidad, el espacio y el tiempo. Van elaborando todo el proceso de aceptación de su hijo, que varía según las familias en la forma, pero que presenta unas características comunes de fondo que se repiten una y otra vez:

- Comparten con nosotros sus recuerdos sobre la trayectoria del problema de su hijo: como se dieron cuenta, quién les dio el diagnóstico y de qué manera (a veces se les dice lo que no querrían oír nunca), el pronóstico que se les dio, las expectativas de futuro…
- Expresan sus reflexiones francas ("tras varios días de llorar"). Necesitan desahogarse, quejarse, enfadarse, llorar, etc. Hay que dar a la gente tiempo para estar bien y también para estar mal.
- Aceptan y verbalizan que están tristes, ansiosos y preocupados.

BASES DE LA INTERVENCIÓN: HERRAMIENTAS DEL TERAPEUTA

Observación

Desde el momento en que conocemos a la familia y al niño, vamos observando las rutinas diarias que va organizando la madre con su hijo: la alimentación, la contención de su llanto, el jugueteo, los cambios de ropa, etc. De esta manera, podemos contribuir a que los procesos de crianza se den de una forma más interactiva y cualitativa. Todos estos datos nos permiten interpretar la dinámica familiar: cómo han organizado las nuevas necesidades, quién les ayuda, etc.

Lo que buscamos es una forma de entender cómo es el niño y qué capacidades tiene de empezar a relacionarse, a su manera, con el mundo que le rodea. Sabemos que cada niño interactúa con sus padres de manera diferente y las actitudes y las conductas de los padres varían en función de las características propias del niño.

Ponemos mucha atención en observar la comunicación del niño, el contacto visual que establece, y su relación con los padres. Al igual que *"los ojos son el reflejo del alma",* el niño es el reflejo de la familia. El estado de bienestar que observamos en el niño, habitualmente se corresponde con el estado emocional de los padres (Andrés, Palacios y Villanueva, 2002).

Nos sorprende constantemente cómo los padres van reconociendo las respuestas positivas de sus hijos con su observación. Viven y observan a su hijo cada día, y la información que nos aportan sobre su rutina, desarrollo, historia, puntos fuertes y limitaciones es muy valiosa. Nosotros la necesitamos para establecer el programa más adecuado. **En todos los niños existen habilidades para poder comunicarse. El gran reto es aprender a reconocer e interpretar sus señales de comunicación** (a veces es un gruñido, un pestañeo o un atisbo de sonrisa o mueca). Sea de la forma que sea, son capaces de mostrar alguna habilidad para interactuar con su entorno. Es responsabilidad nuestra como terapeutas enseñar a los padres a conseguir estructurar el ambiente de tal modo que se propicien y se faciliten estas interacciones.

Escucha empática

Esta capacidad implica:

- **Comprender los sentimientos de los padres** sin verse envueltos en ellos. Esta es, quizás, la primera ayuda que pueda darse a los padres

por parte de los profesionales: una escucha atenta, tranquila, donde se pueda hablar de los sentimientos, verbalizarlos y admitirlos aunque sean negativos.

Comprender no significa recoger la información pasivamente, sino realizar ciertos movimientos para valorar las posibilidades de cambio, así como ir construyendo una historia alternativa que permita más posibilidades.

- **Poderse ajustar al momento evolutivo de cada niño**, tratar de entender lo que el niño está sintiendo, acompañándolo en sus vivencias; es por ello una relación pedagógica que se sitúa en las competencias del niño, tratando de darle un lugar de seguridad, de placer, de sentido y afecto lo suficientemente rico como para ayudarle a madurar por sí mismo.

  Acompañamos a los padres en la evolución del niño, compartimos con ellos los esfuerzos que hace su hijo, mostrándoles la capacidad del niño en cada momento.

  Esta empatía, mantenida a lo largo del tiempo, va a permitir el crecimiento cognitivo, una buena base para el desarrollo de todas sus capacidades sociales y le va a proporcionar una amplia variedad de experiencias.

Ofrecer información general: explicar

Por un lado, **proporcionamos información** y explicamos cuáles son los hitos evolutivos más relevantes del desarrollo normal del niño utilizando un lenguaje sencillo, con palabras adecuadas y accesibles. Explicamos cuáles son nuestros objetivos a corto y a largo plazo dentro de cada área, dónde nos vamos situando en cada momento y qué importancia tiene conseguir uno u otro objetivo para su desarrollo futuro.

Por otro, tratamos de desmitificar y deshacer prejuicios acerca del problema. Les ayudamos a tener una perspectiva normalizada de su hijo, a considerarlo como un niño al que se quiere, se cuida y se mima y que, además, tiene SW, ya que al principio sólo pueden ver la enfermedad y eso les impide acercarse a él de una manera serena y ajustada.

Tratamos de que los padres comprendan el desarrollo como algo compuesto de periodos de cambios. Crecer no es un proceso racional; es casi exclusivamente una experiencia emocional, y lo que intentamos es comprender cómo se sienten los niños a lo largo de su desarrollo, no sólo lo que piensan.

Nuestro papel como terapeutas es el de **mediadores entre los padres y el niño,** siendo el programa de estimulación un **instrumento** que sirve para favorecer y potenciar las relaciones afectivas entre ambos.

Seguir la iniciativa del niño

Siguiendo a Marci Hanson, debemos favorecer y potenciar todas aquellas conductas espontáneas, estando muy atentos a las señales que dé el niño, por muy insignificantes que parezcan, e inmediatamente interpretarlas y reforzarlas para que vuelvan a aparecer posteriormente. Con estos precursores de la **comunicación** se establece el **diálogo de turnos**, que es la base para interrelacionarse ("tú me miras y me sonríes y yo te contesto"). Observar y seguir la iniciativa del niño va a facilitar el diálogo de turnos. Poco a poco, en el niño aparece una intención comunicativa (Hanson, 2003).

Hacer partícipe a toda la familia

Desde una visión más interaccional o transaccional del desarrollo infantil, todos los miembros de la familia y los cuidadores son vistos hoy en día como parte integral del proceso de intervención temprana. Debemos, pues, motivar no solamente a los padres, sino también a aquellos miembros de la familia o personas que están más tiempo con el niño: hacerles partícipes, protagonistas secundarios, colaboradores en el proceso de intervención a través de los programas de estimulación. **Los hermanos** necesitan una información serena y adecuada a sus edades. Las reacciones y respuestas de **los abuelos** están muy ligadas a la proximidad con los padres. Sufren doblemente por su nieto y por sus hijos, y provienen de una generación anterior diferente. Hay que hacerles ver la importancia de su participación y colaboración. Es también una buena oportunidad para acercarse más a sus hijos y demostrarles su apoyo.

PARTICIPACIÓN DE LOS PADRES EN EL PROGRAMA DE DESARROLLO

"Un buen comienzo le llevará a un buen final" (Proverbio)

Teniendo en cuenta estos aspectos, y tras la valoración del desarrollo del niño, se elaboran los **Programas de Desarrollo Individual** (PDI) que van encaminados a optimizar al máximo las potencialidades del niño.

Los programas de Atención Temprana hacen hincapié en un enfoque evolutivo, utilizando materiales y estrategias escogidas y adecuadas a las etapas y patrones de desarrollo de los primeros años. Hoy en día se insiste en un enfoque individualizado, pero mirando también las interrelaciones entre áreas del desarrollo. Los objetivos son seleccionados para que sean los apropiados al nivel del desarrollo del niño. Nos planteamos metas adecuadas, funcionales, realizadas dentro de una actividad normal y dentro de la rutina familiar. Este tipo de enfoque garantiza aumentar al máximo las oportunidades que el niño tiene para aprender, mientras que, al mismo tiempo, convierte oportunidades de aprendizaje en momentos divertidos, motivadores, tanto para los padres como para el niño. Los padres aportan ideas al terapeuta, relatan los avances y retrocesos que perciben y que consiguen en casa. El objetivo último de la ayuda que se facilita a las familias es servir de guía y apoyo.

Por otro lado, no debemos olvidar que, para favorecer el desarrollo motriz, cognitivo y comunicativo del niño, es necesario afianzar el desarrollo afectivo-emocional con las figuras de apego que ayudarán al niño a sentir confianza para explorar el mundo.

Hemos recogido testimonios de muchos padres acerca de su experiencia a lo largo del proceso de intervención. Hemos realizado sesiones donde a los padres les pedíamos que hablaran sobre las siguientes ideas:

- Ponerse en contacto con un centro de atención temprana y trabajar con los profesionales ha sido algo positivo.
- Si les ha servido, para ayudar a su hijo a crecer, comunicarse, desarrollarse, aprender…
- Ha sido un buen apoyo en los primeros momentos.
- Si ha hecho sentir a la familia que mejora su calidad de vida.

De sus testimonios hemos recogido estas opiniones:

1. Los programas de Atención Temprana, desde el principio, les han introducido en un mundo nuevo que les dio esperanza e ilusión, y les ha enseñado a acercarse a sus hijos y a iniciar los primeros contactos a través de estrategias específicas, que han seguido utilizando a través de los años.

2. Les han proporcionado seguridad y confianza en sí mismos para actuar eficazmente con sus hijos, un mayor conocimiento de su evolución y desarrollo, y también de sus dificultades y tropiezos.

3. Han resultado ser un apoyo para el resto de la familia. De alguna manera, otros familiares próximos, e incluso cuidadores, se han podido involucrar y participar activamente en el proceso.

4. Han hecho hincapié en la importancia de los programas de desarrollo como un buen comienzo para asegurar el mejor desarrollo a largo plazo.

5. La toma de contacto con un centro de referencia, fundación o asociación les ha brindado la oportunidad de conocer a otros padres con circunstancias similares, con los que poder compartir sus dudas y preocupaciones.

6. Han aprendido a aprovechar momentos concretos, situaciones cotidianas e incluso materiales y objetos de manera apropiada para el desarrollo del niño.

7. Han aprendido a esperar mucho de su hijo, algo que en los primeros y difíciles momentos no habían podido imaginar.

ACTITUDES DE LAS FAMILIAS RESPECTO A LOS PROGRAMAS

"Si no puedes cambiar tu destino, cambia tu actitud" (Amy Tan)

Nos encontramos con diferentes tipos de familias:

- Familias sensatas y equilibradas que quieren y aceptan al niño tal como es: adaptándose a sus características y a su ritmo. Conciben la AT como un proceso integral encaminado a desarrollar al máximo las capacidades de su hijo a través de unos programas sencillos, que ellos han de poner en marcha en su contexto natural, siguiendo las pautas dadas por un profesional en el que depositan su confianza. Lo llevarán a cabo de una manera tranquila, relajada, aprovechando cualquier momento dentro del ambiente natural y aportando sus propias sugerencias.
- Familias a las que les cuesta más aceptar a su hijo y comunicarse con él. Para ellas, los programas son tablas de ejercicios a realizar cuantas más veces mejor, porque ello les va a mejorar notablemente. Se muestran ansiosas por recibir nuevos programas, "trabajan" incansablemente con su hijo para que alcance rápidamente los objetivos propuestos y, si no es así, se muestran frustrados y angustiados. Estas familias no están situadas en la realidad de su hijo ni en sus posibilidades. Con su actitud no favorecen el buen desarrollo del niño. El cariño y el afecto que les falta lo suplen con la sobreexigencia y la sobrecarga.

Debemos lograr que los padres se sientan bien interactuando con sus hijos, que valoren sus avances como algo positivo que ellos han contribuido a conseguir e incluyan los distintos objetivos en sus rutinas diarias, es lo ideal y a donde debemos llegar.

Es importante, también, no obsesionarse con conseguir siempre una respuesta positiva, porque, si ésta no se produce, pueden aparecer la frustración y el abandono. Los objetivos de la programación se irán variando cuando los logros del niño así lo requieran, sin plazo fijo y sin frustración si se tardan en conseguir.

Es necesario transmitir a los padres que el mejor momento para jugar es aquel en el que tanto el niño como ellos estén dispuestos, respetando los ritmos del niño sin considerar dicho programa como carga u obligación. Tampoco es una tabla de ejercicios mecánicos, sino una forma de relación e intercomunicación. No es una cuestión de cantidad, sino de calidad en la interacción.

ACTITUDES DEL TERAPEUTA DURANTE LA INTERVENCIÓN

1. Mantener una **actitud comprensiva** y de escucha, pero justa y equilibrada: ni muy rígida ni muy familiar. Escucharlos con agrado e interés. Las familias lo necesitan, y debemos atender a su demanda, porque su estado anímico va a repercutir en el niño.
2. **Lograr una empatía** que favorezca la comunicación de éstos con toda espontaneidad y sinceridad. Es importante que confíen en el profesional y seamos capaces de transmitirles bien nuestros mensajes.
3. **No mostrar enfado** ante posiciones defensivas de los padres.
4. **No adoptar posiciones de lástima y compasión**, sino mostrar comprensión y posibilidades reales de ayuda profesional.
5. Los profesionales tenemos que **creernos de verdad las posibilidades de ese niño** y transmitírselo a los padres con nuestra actitud.
6. **Dedicar el tiempo** necesario y satisfacer todas las dudas, preocupaciones e inquietudes de los padres, en un ambiente adecuado y con absoluta privacidad.
7. **Trabajar conjuntamente**. Se trabaja conjuntamente manteniéndose cada uno en su posición y valorando la del otro. Hay que hacerles ver

que su papel fundamental es el de ser padres, no profesores de su hijo. Es muy importante que las familias no pretendan hacer de profesionales y al revés. El papel de padre y madre es insustituible. Sin embargo, la información que nos aportan respecto al niño y a su desarrollo es muy importante a la hora de valorarlo y tratarlo.

8. **Respetar los valores de las familias**. Cada una tiene distintas actitudes respecto a lo que es mejor para sus hijos. Somos unos invitados y consultores para ayudar en el entorno del niño.
9. Partir de que las **familias son participantes activos** y principales tomadores de decisiones en el proceso de intervención temprana. Ser **asesores** de la familia, ayudándoles a determinar los recursos que necesitan y a conseguir sus objetivos.
10. **Reconocer la complejidad de la dinámica de la familia** y las interrelaciones entre las habilidades y las necesidades de los miembros de la familia.
11. **Posibilitar el contacto con otros padres** que hayan atravesado por situaciones similares. Favorecer encuentros.

CONCLUSIONES

En Atención Temprana contemplamos al niño dentro de una visión amplia y completa. Lo que nos permite acceder a él es **la familia,** que desempeña un papel fundamental en todo el proceso. El objetivo es que el niño participe activamente en el funcionamiento de la familia, que sea incluido e integrado en ella.

Nuestro afán de cada día es potenciar al máximo las posibilidades de los niños con trastornos en su desarrollo, apoyando a las familias desde los primeros momentos difíciles de aceptación y acercamiento a sus hijos. Nuestro tiempo caminando juntos son 6 años. Es un largo proceso en el cual los niños se van enriqueciendo de conocimientos y actitudes, valores y experiencias, situados ya en el lugar que les corresponde dentro de su familia y de su entorno. En manos de todos los que le rodeamos está el ayudar al niño a interiorizar y experimentar todo aquello que va recibiendo. A partir de los 6 años otros equipos de profesionales toman el relevo. El camino ya está iniciado.

El terapeuta es el mediador entre los padres y el niño, el que confecciona el programa de intervención más adecuado a las características y peculiaridades

de cada uno. En un principio, el programa sirve a los padres para acercarse a su hijo. Sienten que pueden hacer algo por él. Con el tiempo, los padres modifican y remodelan sus expectativas iniciales según van viendo evolucionar a sus hijos. Es fundamental que los padres continúen implicándose en los programas, en cada edad de una manera distinta. Nuestra obligación es transmitírselo de manera que no lo vivan como una carga, sino más bien como un modo de relación. Con ello llegará el día en el que se pueda recoger el fruto de nuestro empeño a lo largo de los años: ver a su hijo que se desenvuelve según sus capacidades, sabiendo que éstas se han desarrollado al máximo.

Conviene destacar, por último, la importancia de la coordinación entre los profesionales que desde distintos puntos de vista intervienen en el tratamiento (terapeutas, logopedas, fisioterapeutas, maestros, etc.). Ello va a garantizar un buen seguimiento del desarrollo del niño. Entre todos ellos se está contribuyendo a la creación de un proyecto de persona que ocupará el puesto que merece en la sociedad.

BIBLIOGRAFÍA

7. Andrés, C., Palacios, A., Villanueva, S.: "Programas de intervención en niños con Síndrome de Down", en *Manual de Atención Temprana*, actualmente en imprenta.
8. APPS (Miembro de FEAPS): Federación Catalana pro-personas con retraso mental- Área de familias, Barcelona. Documento *No estás solo*.
9. AA.VV.: Libro Blanco de la Atención Temprana. Real Patronato de Atención a Personas con Discapacidad. Madrid, 2000.
10. AA.VV.: *Sexualidad y personas con discapacidad psíquica*. Madrid. Ortega, 2000.
11. Hanson, Marci J.: *El bebé con Síndrome de Down*. En el III Congreso Internacional de Educación Especial: Síndrome de Down organizado por la Fundación Síndrome de Down de Madrid. Editorial Complutense. Madrid, 2003.
12. Hanson, Marci J. y Lynch, E.: *Early Intervention. Implementing Child and Family Services for Infants and Todlers who are al risk or disabled.* Pro-ed. Austin, Texas, 1995.

13. Navarro Góngora, J.: ¿*Qué podemos hacer? Preguntas y respuestas para familias con un hijo con discapacidad.* Salamanca. Varona, 2001.

14. Minuchin, S.: *Familias y terapia familiar*. Barcelona. Gedisa, 2003.

15. Villanueva *et al.*: "La estimulación precoz en ACIT". Asociación Infantil de Terapia. En *El futuro empieza hoy, I Jornadas sobre el Síndrome de Down*. Asociación para el Síndrome de Down de Madrid. Ediciones Pirámide, S.A. Madrid, 1993.

16. Zulueta, I.: "El proceso de aceptación del niño con Síndrome de Down". En *Síndrome de Down hoy*: *perspectivas para el futuro*. Asociación para el Síndrome de Down de Madrid, 1991.

17. Zulueta, I.: "La Atención Temprana". En *Síndrome de Down hoy: perspectivas para el futuro*. Asociación para el Síndrome de Down de Madrid, 1991.

REGULACIÓN POSTURAL EN EL AGUA

José Manuel Gómez Pascual

CRITERIOS NEUROFISIOLÓGICOS PARA LA INTERVENCIÓN EN MEDIO ACUÁTICO

FACTORES NEUROFISIOLÓGICOS	ETAPAS DEL DESARROLLO CEREBRAL
• Aparato vestibular. • Propiocepción. • Visión.	• Patrón homolateral. • Patrón cruzado. • Patrón de la marcha. • Lateralización corporal.

Factores neurofisiólogicos

Aparato vestibular

Ubicado en el oído interno. Nos informa de la posición y los movimientos de la cabeza. Lo componen:

Los **conductos semicirculares**. Son tres, cada uno orientado en un plano del espacio. Son sensibles a la aceleración angular. Informan al sistema central para que éste interprete los movimientos de la cabeza, ajuste la musculatura del tronco, cuello y músculos extrínsecos del ojo.

El **utrículo** y el **sáculo**. Los otolitos detectan las diversas posiciones de la cabeza, responden a la fuerza de la gravedad y a las aceleraciones lineales.

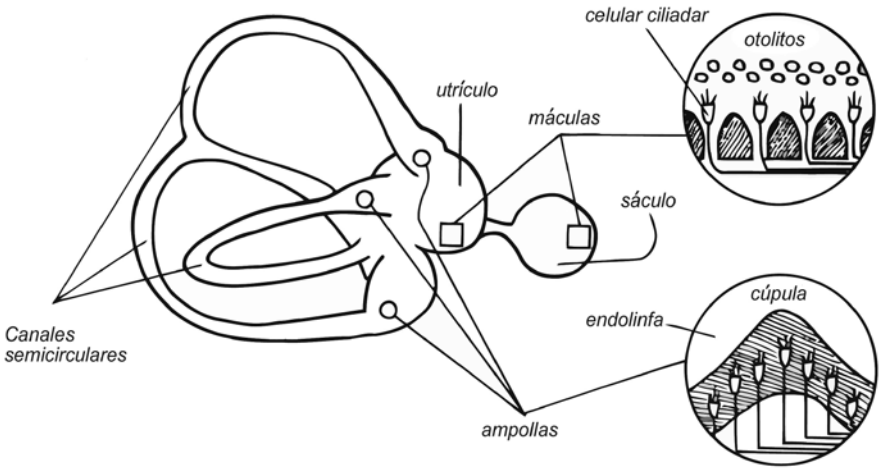


Figura 1: Los conductos semicirculares. Utrículo y sáculo. Según Vázquez, 1999

La propiocepción

Suministra información sobre los movimientos y la posición del cuerpo y permite la coordinación postural.

La mayoría de la información propioceptiva es inconsciente, se denomina "reflejo postural", y está constituidas por dos grupos de respuestas: las de enderezamiento y las de equilibrio.

Hay una gran cantidad de conexiones de los núcleos vestibulares con todo tipo de receptores sensoriales, por lo que órganos propioceptivos y aparato vestibular están estrechamente unidos al actuar.

La visión

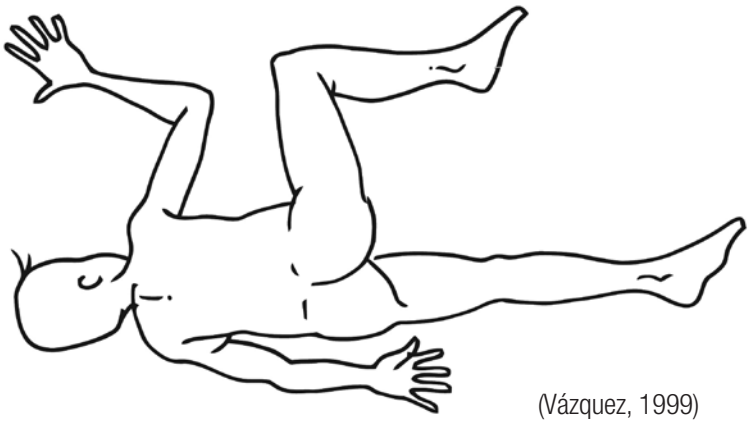
En un principio, es una actividad refleja; con el desarrollo pasa a ser una actividad directriz y coordinada de los órganos sensoriales.

- En primer lugar, se desarrolla la percepción de movimientos y de objetos y coordinación de los ojos con cabeza y brazos.
- Posteriormente, se desarrolla la coordinación entre ambos ojos, comenzando la visión espacial.
- Finalmente, se concluye con la agudeza visual.
- El equilibrio y las experiencias visuales desembocan de forma gradual en una actitud postural general del niño.

Etapas del desarrollo cerebral

Patrón homolateral

- La primera etapa trascurre durante los 6 primeros meses de vida. En ella, el niño aprende a sentir, oír y ver.
- El movimiento, la audición y la visión están estrechamente vinculados a un desarrollo normal.
- El movimiento lo realiza solamente con una parte del cuerpo. Mientras una parte está activa, la otra está en descanso, al igual que sucede con el cerebro. La cabeza gira hacia el lado activo.
- Este tipo de desplazamiento se denomina **homolateral**.



(Vázquez, 1999)

Figura 2

Patrón cruzado

- La segunda etapa se desarrolla entre los seis meses y el año.
- Utiliza los dos ojos a la vez y los dos oídos.
- El niño aprende a utilizar ambas partes del cuerpo al mismo tiempo y de forma predeterminada.
- Las manos y los ojos interactúan.
- El niño se desplaza gateando, mediante **patrón cruzado**. Los hemisferios cerebrales trabajan conjuntamente.
- En esta etapa, los niños descubren la tercera dimensión.

Patrón de la marcha

- La tercera etapa comprende desde el año hasta los dieciocho meses de vida.
- El niño **camina erguido y habla**.
- Caminar de forma coordinada es el resultado de gatear de forma coordinada, ya que ambas acciones constan de los mismos patrones básicos (**patrón cruzado**).
- El equilibrio toma importancia y está estrechamente unido a los canales visuales y auditivos del cerebro.
- La mejora del equilibrio cambia el desarrollo de los canales ojo-cerebro y oído-cerebro.

Lateralización corporal

- La cuarta y última etapa del desarrollo cerebral se completa a los 6 o 7 años.
- Se consigue la lateralidad completa. Uno de los hemisferios se hace dominante y asume el control del área del lenguaje.
- El hemisferio izquierdo asume las actividades lógicas y verbales, mientras que el hemisferio derecho toma importancia en las actividades no verbales y visoespaciales.

OBJETIVO

El objetivo de la intervención en medio acuático es integrar el esquema corporal a través de la regulación postural en los tres ejes corporales.

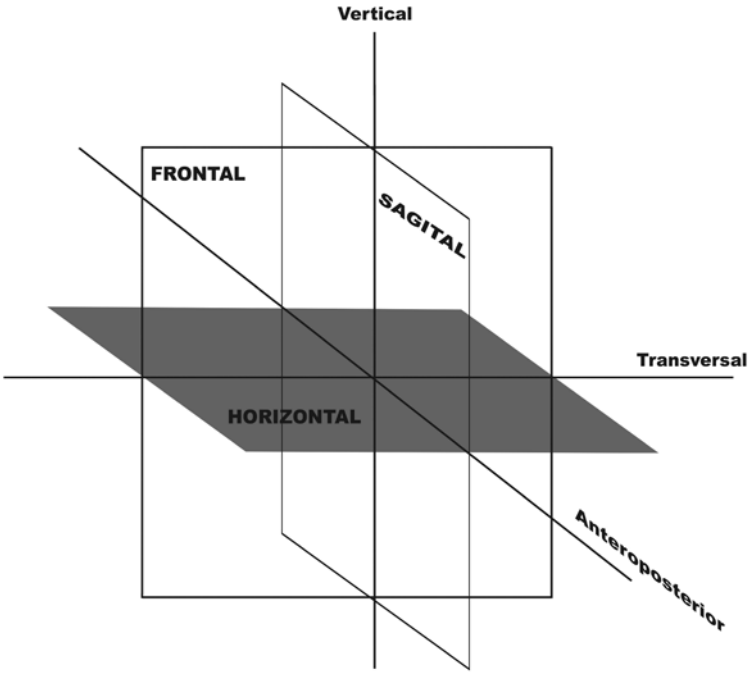


Figura 3

SECUENCIA DE LA INTERVENCIÓN

La intervención consta de tres fases:

- Tónico postural.
- Equilibrio.
- Coordinación.

Tónico postural

El criterio tónico postural, sería el primer criterio a llevar a cabo en nuestra intervención. Debemos ayudar a nuestros alumnos a adquirir el tono suficiente para poder alcanzar las diferentes posturas de forma correcta.

El tono se define como la contracción sostenida de la musculatura, y constituye la base de la postura, mientras que la postura se define como la actividad refleja del cuerpo respecto del espacio. Las funciones del tono son:

- Función antigravitatoria.
- Función de interacción con el mundo exterior para la percepción y la acción.

Ya que nuestra intervención en el agua es un trabajo de regulación postural, debemos tener en cuenta que el primer mecanismo de regulación postural es el reflejo de estiramiento que se opone a cualquier alargamiento muscular y, por ello, a cualquier desviación de la posición de los segmentos en relación a la postura inicial.

Equilibrio

El segundo criterio que hemos de considerar en nuestra intervención será el del equilibrio. Tras la pérdida del mismo, deberemos dotar a nuestros alumnos de los recursos necesarios para la recuperación de la posición inicial.

El equilibrio se define como el estado de un cuerpo cuando distintas y encontradas fuerzas que obran sobre él se compensan anulándose mutuamente.

El equilibrio se organiza en función de la propiocepción, el vestíbulo y la visión. En nuestro trabajo en el agua, será importante la información que nos llega a través de los nervios propioceptivos de las primeras vértebras cervicales, ya que la información que nos llega a través de la planta de los pies cuando estamos en la tierra se pierde, debido al cambio de posición de vertical a horizontal.

La posición de equilibrio útil en el agua será la horizontal. Tras la pérdida de dicha posición, el niño deberá recuperarla por medio de ajustes posturales, utilizando para ello los distintos ejes.

Hasta que el equilibrio no esté logrado, la información del exterior se percibirá sesgada, y la atención estará centrada principalmente en la recuperación del equilibrio.

Coordinación

La tercera pauta de intervención será la coordinación. Una vez lograda la posición de equilibrio en el agua (horizontal), podemos iniciar el trabajo de los **patrones de nado** para comenzar los **desplazamientos autónomos.**

METODO DE INTERVENCIÓN

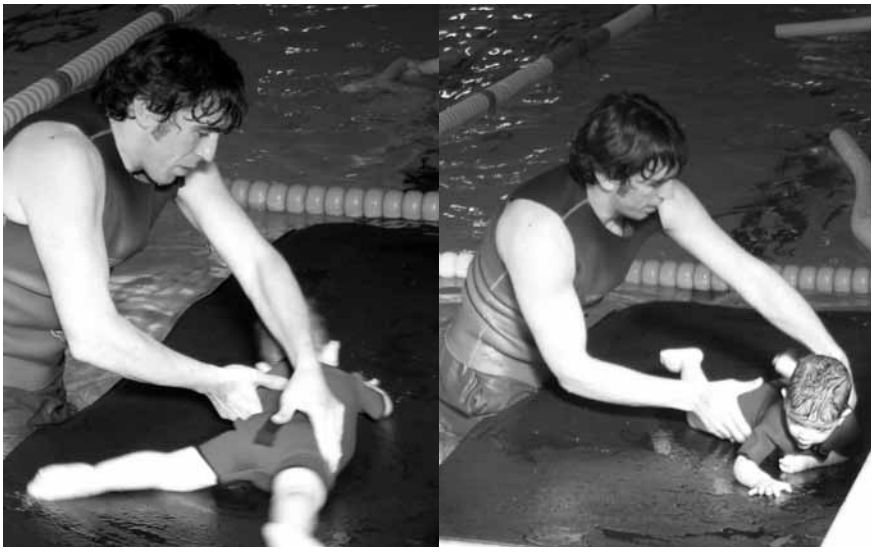
Programa de requisitos previos

- Respuestas de equilibración cefálica

  Mediante las inclinaciones laterales, así como las antero-posteriores, buscamos las respuestas que permitan al niño el equilibrio cefálico.

- Respuestas vestibulares y colchoneta

  Se busca el desarrollo de la sensibilidad vestibular mediante deslizamientos, provocando aceleraciones lineales y circulares en colchoneta.



- Respuestas extensoras en espinales

  Se trabaja la musculatura de la espalda, así como el establecimiento de relaciones con objetos.

- Respuestas tónicas equilibradoras

  Mediante la utilización de la barra, trabajaremos las respuestas tónicas equilibradoras, de manera que el niño sea capaz de pasar de posición ventral a dorsal pasando por la vertical y viceversa, siempre utilizando el eje transversal.

- Respuestas estatocinéticas

  Trabajamos la estimulación de la posición de sentado y cuadrupedia, permitiendo la distribución tensional armónica entre la musculatura de la cabeza, tronco y extremidades.

- Trabajo del eje longitudinal

  Mediante la utilización de los manguitos, iniciaremos la adaptación a la postura de espaldas utilizando el eje longitudinal.

- Sensaciones plantares

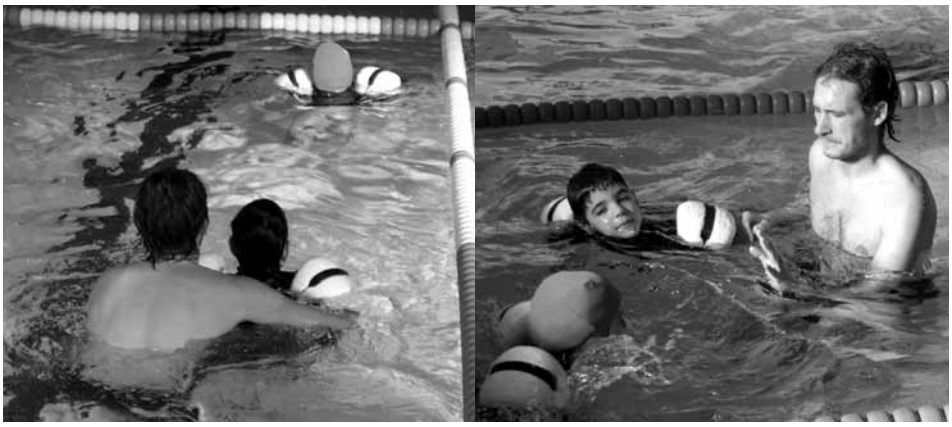
  Mediante los desplazamientos en la zona poco profunda de la piscina entrenaremos los reflejos básicos de apoyo y enderezamiento que darán paso posterior al reflejo de marcha.

Circuito primario

Una vez integrado el esquema corporal, y tomando su cuerpo como referencia, podremos iniciar el trabajo con criterios espacio-temporales.

Dicho trabajo se llevará a cabo mediante la utilización de las calles y teniendo en cuenta a los compañeros guardando las distancias y el orden.

Para progresar en el circuito, los alumnos que no tienen adquirido el lenguaje, necesitarán un lenguaje receptivo mínimo.



CONCLUSIONES

- Es importante valorar e identificar la etapa madurativa en la que el niño se encuentra.
- A partir de esta valoración, identificar el siguiente objetivo y secuenciar correctamente los contenidos.
- No someter a ningún niño a situaciones para las que no esté preparado madurativamente, ya que serán causa de bloqueo.
- Una vez superada la etapa de requisitos previos, el niño habrá integrado su esquema corporal y podrá utilizar su cuerpo como referencia para la adquisición de otros aprendizajes.

BIBLIOGRAFÍA

18. Bobath, K.: *Base neurofisiológica para el tratamiento de la parálisis cerebral.* Panamericana, 1997.

19. Calderón, J.; Legido Arce, J. L.: *Neurología aplicada al deporte.* Tébar, 2002.

20. Carlson, N. R.: *Fisiología de la conducta.* Ariel neurociencia, 1999.

21. Massion, J.: *Cerebro y motricidad.* Inde publicaciones, 2000.

22. Quirós J. B.; Schrager, O. L.: *Lenguaje, aprendizaje y psicomotricidad.* Panamericana, 1987.

23. Rigal, R.; Paoletti, R.; Portmann, M.: *Motricidad: Aproximación psicofisiológica.* Augusto E. Pila Teleña, 1987.

24. Vázquez, J.: *Natación y discapacitados. Intervención en el medio acuático.* Gymnos, 1999.

REHABILITACIÓN POR LA EQUITACIÓN

Susana Muñoz, Raquel Valero y Mercedes Jiménez
Departamento de Medicina Física y Rehabilitación
de la Universidad Complutense de Madrid
Fundación Caballo Amigo

ORÍGENES

Desde hace 3000 años, se contemplan textos de la mitología griega con referencias al efecto terapéutico de la práctica ecuestre.

En el año 460 a.C., Hipócrates ya hablaba del saludable ritmo del movimiento del caballo y aconsejaba la práctica de la equitación para mejorar el estado anímico de las personas con enfermedades incurables.

Sin embargo, es a partir de mediados del siglo XX cuando dicho concepto revive y se desarrolla hasta alcanzar hoy día el reconocimiento como método eficaz en el tratamiento de personas con discapacidad.

En el hospital de Oxford (Inglaterra), se inició durante la Primera Guerra Mundial la utilización de la práctica ecuestre en programas terapéuticos de rehabilitación de pacientes.

En los países escandinavos, la fisioterapeuta Elspet Bodker experimentó los beneficios que la práctica de la equitación podía ofrecer como tratamiento rehabilitador cuando su paciente Lise Hartel, tras padecer poliomielitis ganó la medalla de plata en la disciplina de doma en los Juegos Olímpicos de Helsinki de 1952.

En los años 50, los fisioterapeutas británicos comenzaron a explorar sus posibles aplicaciones de una forma más programada.

Pero es en los años 60 en Centroeuropa, especialmente en Alemania y Suiza, cuando nace de forma oficial la práctica de la equitación con fines terapéuticos, y a partir de ahí se expande por todo el mundo.

Fue en el año 1982 cuando se constituyó la Federación Internacional de Equitación Terapéutica (*The Federation of Riding for the Dissabled Internacional*, FRDI), con el fin de crear lazos de unión entre países y centros especializados

que utilizan la equitación como tratamiento y ayudan al desarrollo de estos programas de equitación terapéutica en otros países del mundo.

TERMINOLOGÍA

Podemos decir que la rehabilitación por la equitación es un método de tratamiento de pacientes que se encuentra en pleno desarrollo.

Por tanto, no se encuentra definida una única terminología internacional, y cada país utiliza la que mejor se adapta a sus necesidades e idioma.

De hecho, en el último Congreso Internacional de Equitación Terapéutica organizado por FRDI, celebrado en Brasil en agosto de 2006, los países miembros de dicha Federación tomaron la decisión de desarrollar un diccionario de terminología internacional.

En nuestro país, cuando los fines de una actividad ecuestre dirigida a personas con discapacidad están dentro de los programas de atención y rehabilitación de la persona, hablamos de **hipoterapia, rehabilitación por la equitación, equitación terapéutica, terapia ecuestre, terapia asistida por caballos.**

Cuando la persona con discapacidad práctica la equitación como un deporte o como una actividad de ocio y tiempo libre sin tener programada una intervención terapéutica, hablamos de **para-equitación, equitación adaptada** o **deporte ecuestre adaptado**.

En adelante, utilizaremos indistintamente la terminología **rehabilitación por la equitación** o **equitación terapéutica** para definir "un tratamiento global de las personas con discapacidad por medio de la equitación". Incluiremos en esta terminología tanto los programas de rehabilitación física y psíquica, como los programas de atención y educación de personas con discapacidad.

En los casos en que sea posible, una vez alcanzados los objetivos de la intervención terapéutica de los programas de rehabilitación a través de la equitación, podemos comenzar con los programas de **formación e integración de personas con discapacidad a través de la equitación**.

Dichos programas tienen por finalidad la formación de la persona con discapacidad en oficios relacionados con el mundo ecuestre buscando su integración en la sociedad a través del trabajo o la práctica de un deporte.

EL CABALLO

La gran pregunta es por qué el caballo como animal de terapia. La respuesta es: porque el caballo ayuda. He aquí alguna de las cualidades del *Equus Caballus*.

El caballo es un animal con eje central (cordado), lo que nos permite trabajar fácilmente algunos aspectos del desarrollo psicomotor: lateralidad, simetría coordinación y disociación.

El caballo es un animal capaz de regular su temperatura interna de forma constante (homeotermo). Para su uso terapéutico, dicha temperatura corporal constante en torno a los 38º cuando está en movimiento nos facilita respecto al jinete: relajación muscular, inhibición de la espasticidad: por su movimiento rítmico y calor, estimulación sensorial táctil, aumento del flujo sanguíneo, etc.

La inhibición de la espasticidad, sin embargo, no se debe únicamente al efecto calor, ya que es posible observar que dicha inhibición se produce tanto en miembros inferiores (en contacto directo con el calor del caballo) como en miembros superiores. Se postula que, de acuerdo a las teorías y principios del Bobath, sea el posicionamiento de las grandes articulaciones (hombros y caderas) en relación al Punto Clave Central (esternón) el que produzca una disminución generalizada de la espasticidad en todo el cuerpo.

El caballo es un animal cuadrúpedo vertebrado. Utiliza para su desplazamiento a lo largo del espacio movimientos que siguen patrones establecidos llamados "aires". Estos "aires" naturales del caballo son paso, trote y galope. Al paso el caballo se encuentra permanentemente en contacto con el suelo. Es un movimiento simétrico, ya que, para desplazarse al paso, el caballo realiza los mismos movimientos con su lado izquierdo que con su lado derecho, aunque no sea simultáneamente. Este movimiento del caballo es idéntico al de la pelvis humana. Por tanto, en una reeducación de la marcha donde precisemos que nuestro paciente recupere esa sensación de movimiento pélvico perdido, el caballo se la ofrecerá de forma natural.

Al paso, el impulso viene determinado principalmente desde el tercio posterior de forma simétrica, pero alterna. Ello origina en la columna vertebral del caballo (y, por tanto, de su jinete) oscilaciones que se adaptan a la amplitud, el ritmo y velocidad de los movimientos de sus miembros (16) (17).

De estos tres "aires" del caballo, el más utilizado para los programas rehabilitadores es el paso. Su movimiento rítmico y repetitivo del paso estimula las reacciones posturales de balance, reacciones de equilibrio, enderezamiento y de apoyo. Igualmente, ayuda en la organización general del acto motor.

El caballo posee un sistema nervioso centralizado. Posee una gran capacidad de memoria y es capaz de recordar las experiencias vividas durante toda su vida. Su memoria y la organización de su sistema nervioso hacen posible su adiestramiento por repetición de gestos y memorización de sensaciones.

Esta capacidad de aprendizaje hace que, desde la Antigüedad, el caballo se haya utilizado como animal al servicio del hombre. En un principio, era utilizado en la guerra, el transporte, el trabajo en el campo y, actualmente, se utiliza para el deporte y la terapia.

Por ultimo, el caballo es un animal doméstico que tiene muy desarrollados los órganos de los sentidos del oído y olfato.

Dichos sentidos le han permitido durante los años que vivía en estado salvaje huir del peligro de ser devorado por otros animales.

Estos sentidos le permiten reconocer fácilmente a la persona que se acerca a él por su olor, gestos y movimiento y sonidos. El caballo es capaz de reconocer el más pequeño sonido aunque se encuentre muy alejado del mismo.

Esta gran capacidad del caballo nos facilita una relación cuidador-caballo. Dicha relación es utilizada en los programas de rehabilitación donde hay trastornos de comunicación y de relación, ya que es una comunicación basada en sensaciones sensitivas, el instinto y la capacidad de memoria, que no necesitan el lenguaje verbal y que recibe una respuesta inmediata de causa-efecto.

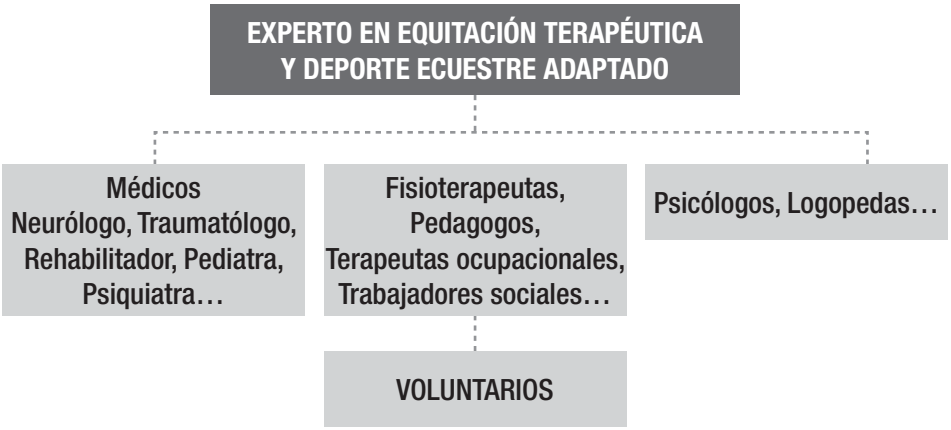
LA METODOLOGÍA DE TRABAJO

El desarrollo de la práctica de equitación dirigida a personas con discapacidad debe desarrollarse cumpliendo unas estrictas normas de seguridad por dos cuestiones fundamentales:

- La equitación es un deporte de **riesgo**, debido al instinto gregario del caballo y su gran fuerza.
- Trabajamos con personas con necesidades especiales a las que fácilmente se les puede causar **daño**.

Por tanto, para garantizar la seguridad y la eficacia de los programas de rehabilitación por la equitación, debemos garantizar dos aspectos fundamentales:

- La formación especifica del terapeuta en el área ecuestre: experto en equitación terapéutica.
- El trabajo en equipo para establecer y supervisar los objetivos de intervención en el programa de rehabilitación por la equitación.



Por tanto, son responsabilidades del equipo médico:

- Examen médico inicial.
- Enfocar los objetivos terapéuticos de las sesiones de equitación.
- Valoración médica periódica.
- Establecer las contraindicaciones médicas para el tratamiento.

Y las responsabilidades del experto en equitación terapéutica son las siguientes:

- Comprensión del examen médico inicial.
- Establecer para cada tratamiento:
  - Indicaciones.
  - Contraindicaciones.
  - Precauciones a tener en cuenta.
  - Frecuencia de las sesiones.

- Establecer para cada sesión ecuestre:
  - Duración de la sesión.
  - Tipo de sesión.
  - Material ecuestre.
- Garantizar la **seguridad** en el desarrollo de las sesiones ecuestres.
- **Observación continua** de cada situación y cada tratamiento. Siempre pensando, analizando y probando nuevas soluciones.

EL TRATAMIENTO

El caballo y la equitación aportan al ser humano múltiples beneficios que podemos utilizar como tratamiento para la rehabilitación física y psíquica de los pacientes.

Igualmente está demostrada su eficacia en programas de atención y educativos de personas con discapacidad.

En el área de la rehabilitación, podemos destacar, entre otros, los siguientes aspectos:

- Su movimiento al paso trasmite unos 90-110 impulsos rítmicos por minuto, en un movimiento que se corresponde con la anteversión y retroversión pélvica (1).
- A lo largo del tratamiento, el jinete va experimentando fuerzas opuestas, centrífugas y centrípetas, de avance y retroceso, elevación y descenso, desplazamientos laterales y rotaciones.
- Estos movimientos repercuten sobre el aparato locomotor, especialmente sobre cadera, pelvis, raquis, cintura escapular y jaula torácica, activando gran cantidad de cadenas cinéticas, y modificando la dinámica respiratoria (2). También estimulan el metabolismo global.
- El caballo puede, asimismo, reducir la espasticidad en miembros inferiores (especialmente en aductores), aumentando así el arco articular de la cadera (3).
- El movimiento continuo del caballo produce reacciones posturales en el tronco (4) que conducen a una mejora de la postura y el equilibrio (2). Esto puede mejorar la función motora, tanto en miembros inferiores

como en superiores (5, 6, 7). Así, un mayor control de tronco y un mayor equilibrio, junto con una disminución de la espasticidad en miembros inferiores, conducen a una mejora en la marcha. De igual manera, un mejor control de tronco permite que los miembros superiores queden libres para realizar su función (8). Esto puede incrementarse en las operaciones de ensillar, montar y cuidar al caballo, dirigirle y realizar acciones motóricas.

- El contacto con el caballo aporta gran cantidad de aferencias sensoriales al paciente. Se activan especialmente sistemas táctiles, propioceptivos y vestibulares.
- La posición de sedestación sobre el lomo del animal proporciona estímulos táctiles a las nalgas y a las piernas; las manos los reciben de las riendas y el agarre.
- Con el movimiento del caballo, los estímulos sensitivos se combinan con los propioceptivos. Está demostrado que un estímulo propioceptivo ayuda a tolerar un estímulo táctil.
- Además, el movimiento del caballo activa, durante todo el tiempo que dura la sesión de equitación, el sistema vestibular (2). Estimula las reacciones corporales de enderezamiento y los reflejos laberínticos. Esta activación puede aumentarse haciendo que el animal se mueva en círculos, subiendo o bajando pendientes en el campo o cuando aumenta y disminuye el ritmo del paso del caballo.
- Inhibe los reflejos adversos tónico-cervicales.
- Por ultimo, posiblemente no haya otra terapia que estimule de igual manera el sistema olfatorio, el sistema auditivo y el sistema visual.

Los movimientos del caballo activan también los *Generadores del Patrón Central* de la médula espinal, dando lugar a una actividad motora rítmica, por ejemplo, caminar.

Todas estas activaciones tienen un efecto muy importante sobre la plasticidad cerebral (9), lo que puede ser utilizado para el tratamiento de distintas patologías, neurológicas o del aparato locomotor.

En el campo de la rehabilitación física, pueden aplicarse los conceptos de distintos métodos operativos que habitualmente utilizamos. Por ejemplo,

el concepto de estabilización rítmica de Kabat para mejorar el control de tronco y cuello, o los principios del concepto Bobath (10, 2). Según este último, el caballo puede permitir alcanzar distintos *items* en el desarrollo. Por ejemplo, en un paciente afectado de una hemiparesia, puede permitirle alcanzar el estadio simétrico de desarrollo, utilizando ambas manos en la línea media; puede permitir el agarre con la mano afecta; un mejor reparto del peso y, por tanto, una mejora en el equilibrio; puede potenciar las reacciones de equilibrio del tronco. Permitiría utilizar la información que aporta el *biofeedback*: estimulando fuertemente el lado hemipléjico de forma asimétrica, podemos disminuir la influencia del lado sano. En este sentido, la hipoterapia controlada actúa como una "hiperterapia" en el concepto general del tratamiento (11).

El movimiento conjunto con el caballo crea una unión hombre-caballo y una cadena de movimientos beneficiosa desde el caballo hacia el jinete y su espalda (12). El caballo se mueve a la misma velocidad que los humanos y sus patas delanteras se mueven de forma idéntica a nuestros miembros. Un paso es un ciclo completo del miembro. Este movimiento se transfiere a la pelvis y a la columna vertebral del jinete (13).

Desde el punto de vista psicológico y social de la rehabilitación psíquica, la rehabilitación por la equitación (2):

- Ayuda al sujeto a asumir discapacidades.
- Incrementa los deseos de superación.
- Refuerza la personalidad.
- Restaura y realza la seguridad y confianza en sí mismo.
- Proporciona estímulos emocionales.
- Es útil para la modificación de pautas de conducta indeseables, impulsivas, especialmente en el campo del autocontrol.
- Desarrolla sentimientos afectivos.
- Enseña a comunicarse con el caballo a través de códigos no verbales, lo que facilita el desbloqueo emocional y la activación de los mecanismos del habla.
- Incrementa las relaciones sociales.
- Crea sentimientos de independencia, iniciativa, autogestión, autocuidados y alerta psíquica.

- Proporciona sensaciones generales de bienestar.
- Rompe la rutina de la vida diaria.

En el campo de la atención y educación de personas con discapacidad, la rehabilitación por la equitación nos ayuda por la situación única que vive el paciente sobre el lomo del caballo. Además, se trata de una situación de dependencia respecto al terapeuta que facilita la comunicación con el mismo y aumenta los tiempos de relación y atención.

Gracias a su motivación por el hecho de montar a caballo, el niño está activo durante la sesión y el éxito del aprendizaje está basado en la participación espontánea del niño en la terapia, en la facilitación de la conducta anticipatoria y comprensión de las leyes de causa-efecto, memorización y automatización de gestos.

Recientemente, Exner ha recogido los resultados de hipoterapia, durante un periodo de 18 meses, en un grupo de 67 pacientes afectos de paraplejia, con efectos positivos sobre la espasticidad, destreza de movimientos y motivación psicológica (14). Barolin se refiere a mejoras sobre la espasticidad y ataxia en pacientes con esclerosis múltiple (15). Otros estudios muestran las mejoras en secuelas de accidentes cerebrovasculares, traumatismos craneoencefálicos y distrofias musculares.

Las posibilidades en el campo de la rehabilitación infantil, parálisis cerebral infantil, retrasos psicomotores, deficiencia mental, autismo, Síndrome de West, polio, espina bífida, etc., han sido puestas de manifiesto por diversos autores.

APLICACIÓN CLÍNICA ESPECÍFICA EN EL SÍNDROME DE WEST

Los beneficios que el caballo puede aportar al Síndrome de West estarían enfocados a:

- **Retraso psicomotor**: Enfocado a la adquisición de control de tronco, patrones motores correctos, lateralidad, equilibrio, manipulación fina de las manos, prensión, seguimiento visual, mejora de la hipotonía, de la propiocepción, reacciones de apoyo y enderezamiento, trabajo sobre cadenas musculares, vocabulario, etc.
- **Estimulación sensorial múltiple**: visual, auditiva, táctil, olfativa, etc.

- **Rasgos autistas**: mayor integración y comunicación con el medio a través de la empatía con el animal.
- **Trastornos de conducta**: Potenciando la conducta anticipatoria, la naturaleza emocional, las relaciones sociales, la personalidad, la confianza, la comunicación y la atención.

BILBIOGRAFÍA SOBRE LAS NOTAS

1. MacKinnon, J. R, *et al.*: "Therapeutic horseback riding: A review of the literature". *Phys. Occup. Ther. Pediatr.*, 15:1-15, 1995.
2. De la Fuente, Manuel: "La hipoterapia, una alternativa en rehabilitación". *Rev. Iberoam. Rehab. Med.* 1996. 49. 53-55.
3. Makoto Watakabe *et al.*: *Biomechanical Analysis of the Therapeutic Effects of Horseback Riding.* Procedings for FRDI XI International Congress.
4. MacPhail, J. *et al.*: "Trunk postural reactions in children with and without cerebral palsy during therapeutic horseback riding". *Pediatr. Phys. Ther.*, 10: 143-147. 1998.
5. McGibbon, N. H. *et al.*: "Effect of an equine-movement therapy program on gait, energy expenditure, and motor function in children with spastic cerebral palsy: A pilot study". *Develop. Med. Child Neurol*, 40: 754-762 1998.
6. MacKinnon, J. R. *et al.*: "A study of therapeutic effects on horseback riding for children with cerebral palsy". *Phys. Occup. Ther. Pediatr*, 15: 17-34 1995.
7. Sterba, J. A. *et al.*: "Horseback riding in children with cerebral palsy: effect on gross motor function". *Develop. Med. Child Neurol.*:301-308, 2002.
8. Brean, J. & Spangler, W. (3/31/98): *Therapeutic Horseback Riding: An overview*. (Online)
9. Bushnell, E. W. y J. P.: "Motor development and the mind: The potential role of motor abilities as a determinant of aspects of perceptual development". *Child Development*, 64, 1993.

10. Bens, Daniel: *Biofeedback and hippotherapy, from the Bobath Concept, as Hypertherapy with congenital hemiparesis*. Procedings for FRDI XI International Congress.

11. Strauss, Ingrid: "Hippotherapy, Neurophysiological Therapy on the Horse". *Hippocrates Verlag*, Stuttgart, 1991.

12. Mattila-Rautiainen, Sanna: "Biomechanical aspects to study riders' lumbar and spinal area movements in therapeutic riding". *Scientific and Educational Journal of Therapeutic Riding*. 2000.

13. Heipertz-Hengst, C.: "Das Wechselspiel zwischen Reiter- und Pferderucken in der Bewegung". *Zusammen Rücken*, Edition Schürer, Kirchheim, 1994.

14. Exner, G. *et al.*: *Grundlagen und Wirkungen der Hippotherapie im Koncept der umfassenden Behandlung querschnittgelahter Patienten*. Rehabilitation (Stuttg). 33 (1). P 39-43. Feb 1994.

15. Barolin, G. S.: "Das Pferd als Helfer in der Therapie". *Wien Med. Wochenschr*. 141 (20). P. 476-81. 1991.

16. Miro, Francisco. "Los aires naturales del caballo". *Locomoción del caballo*. Universidad de Córdoba. Servicio de Reprografía. 2000.

17. López Rivero, José Luis. *Locomoción y medicina deportiva equina*. Locomoción del caballo. Universidad de Córdoba. Servicio de Reprografía. 2000.

EPÍLOGO

AUTISMO Y EPILEPSIA

Dr. Agustín Legido
Jefe de la Unidad de Neuropediatría del Hospital Infaltil St. Christopher de Philadelphia
Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Drexel
de Philadelphia, Pennsylvania (EE.UU.)

RESUMEN

La asociación de autismo y epilepsia se conoce desde hace muchos años. El autismo se diagnostica frecuentemente en niños con epilepsia, aunque la evidencia sugiere que es sólo frecuente en aquellos pacientes epilépticos con dificultades del aprendizaje u otra patología. La epilepsia, por otra parte, ocurre frecuentemente en niños con autismo, típicamente en un 25% de casos, si bien se ha publicado una tasa de incidencia variable del 5%-38%. La relación entre autismo y epilepsia ha sido objeto de mucho debate. El objetivo de este trabajo es contestar las siguientes preguntas:

1. ¿Existe una relación entre el autismo y la epilepsia?
2. ¿Cuáles son las bases fisiopatológicas de dicha relación?
3. ¿Cuáles son las implicaciones terapéuticas?

¿Puede el autismo causar epilepsia? El autismo rara vez juega un papel causal en el desarrollo de la epilepsia.

¿Puede la epilepsia originar síntomas autistas? La respuesta a esta pregunta es claramente "sí". En muchos casos, la epilepsia precede al autismo, planteando la cuestión sobre el efecto de las convulsiones *per se* sobre el cerebro en desarrollo y, específicamente, sobre las habilidades cognitivas y sociales. La epilepsia del lóbulo temporal, los espasmos infantiles y el Síndrome de Landau-Kleffner son ejemplos en los cuales dicha asociación es más evidente.

¿Puede una determinada causa predisponer a ambos, al autismo y a la epilepsia? Parece muy posible. Se puede pensar en dos escenarios para explicar la presencia de autismo, epilepsia y el fenotipo autismo-epilepsia. El primero es la existencia de una conectividad aberrante entre neuronas que,

por otra parte, tienen una función normal. El otro es un defecto intrínseco de la función neuronal en el contexto de circuitos operacionales normales. En cualquier caso, las anomalías celulares/moleculares de las neuronas evolucionarían a la epileptogénesis o a alteración de funciones cognitivas y socio-comunicativas, mediante la alteración del balance entre excitación e inhibición en el cerebro.

El estudio de las bases fisiopatológicas de dicha relación requiere analizar lo siguiente: 1. Afectación de estructuras anatómicas y neuropatológicas específicas (por ejemplo, lóbulos temporales, minicolumnas corticales). 2. Disfunción de los sistemas de neurotransmisores. 3. Alteración de los factores de crecimiento. 4. Mutación de genes del desarrollo sináptico.

Las implicaciones terapéuticas son claras: 1. Tratamientos antiepilépticos. diagnóstico precoz y eficaz de las epilepsias infantiles, investigación de tratamientos antiepilépticos para mejorar el pronóstico autista de estos pacientes. 2. Tratamientos fisiopatológicos. Es lógico considerar tratamiento con fármacos con actividad antiglutamatérgica, proGABAérgica, serotoninérgica, con factores de crecimiento o tratamientos genéticos. En el futuro, todo ello permitirá entender mejor y tratar de forma más eficaz el fenotipo "autismo-epilepsia".

INTRODUCCIÓN

El autismo es un trastorno complejo del neurodesarrollo que se presenta en los primeros 30 meses de vida y altera el desarrollo normal del cerebro, que se encarga de las habilidades sociales y de comunicación. Las características comunes de los pacientes autistas son: deterioro de las relaciones sociales, comunicación verbal y no verbal anormal, dificultad en el proceso de información sensorial y patrones de conducta restringidos y repetitivos (1-5).

La epilepsia es un trastorno paroxístico caracterizado por una actividad eléctrica cerebral anormal asociada con una variedad de manifestaciones motoras y de alteración del comportamiento (1, 6).

El autismo y la epilepsia no son enfermedades únicas. No hay una sola causa para el autismo o la epilepsia. Es por ello más apropiado, de acuerdo con Tuchman y cols. (6), hablar de autismos y de epilepsias. La relación entre estas dos entidades ha sido objeto de mucho debate (1-4, 6-10).

El objetivo de este trabajo es contestar las siguientes preguntas:

I. ¿Existe una relación entre el autismo y la epilepsia?
II. ¿Cuáles son las bases fisiopatológicas de dicha relación?
III. ¿Cuáles son las implicaciones terapéuticas?

I. ¿EXISTE UNA RELACIÓN ENTRE EL AUTISMO Y LA EPILEPSIA?

Una asociación entre epilepsia y autismo se ha conocido desde hace muchos años. El trabajo de Turk y cols. (7) indica que uno de los casos originales de autismo publicados por Kanner en 1942 tenía epilepsia e, incluso antes, en 1932, Chritchley y Earl describieron un niño con esclerosis tuberosa que tenía epilepsia y probablemente autismo (4).

El autismo y la epilepsia no son enfermedades raras, ya que la prevalencia actual de autismo se estima que ha aumentado hasta el 11 por 1000 (11) y la de la epilepsia es de 7 por 1000 (6). Aproximadamente el 30% de niños con autismo padecen epilepsia (1, 6) y el 30% de los niños con epilepsia tienen autismo (12). El riesgo de padecer autismo en pacientes con epilepsia aumenta cuando ésta se asocia a retraso mental, y mucho más si el paciente padece retraso mental y parálisis cerebral (13, 14).

Respecto a la relación autismo-epilepsia, se plantean las siguientes tres preguntas lógicas:

¿Puede el autismo causar epilepsia?

El autismo rara vez juega un papel causal en el desarrollo de la epilepsia (4, 6, 9).

¿Puede la epilepsia originar síntomas autistas?

La respuesta a esta pregunta es claramente "sí". En muchos casos, la epilepsia precede al autismo, planteando la cuestión sobre el efecto de las convulsiones *per se* sobre el cerebro en desarrollo y, específicamente, sobre las habilidades cognoscitivas y sociales (1-10, 14). Los siguientes tipos de epilepsia, en particular, resaltan dicha relación.

Epilepsia del lóbulo temporal

Muchas series han relacionado las descargas epilépticas de los lóbulos temporales, en el caso de epilepsias del lóbulo temporal, con las manifestaciones

autistas de los pacientes, sobre todo en aquellos con descargas temporales derechas, cuya epilepsia comenzó en los dos primeros años de la vida. Ello resalta la importancia de estas estructuras anatómicas en la patogenia del autismo (3, 9, 10).

En efecto, la epilepsia del lóbulo temporal se asocia con déficit de las funciones cognitivas y sociales (3). En una serie de niños con epilepsia del lóbulo temporal, se encontró que la patología neuropsiquiátrica más frecuente eran los trastornos del espectro autista (TEA) (38% de los casos), frente al déficit de atención/hiperactividad (22%), el trastorno oposicional desafiante (22%), las alteraciones del estado de ánimo (2%) y la psicosis (2%). La gran mayoría de los pacientes tenían TEA no especificados (50%) o autismos (40%), mientras que los síndromes de Asperger eran menos frecuentes (10%) (15).

Espasmos infantiles

La incidencia de espasmos infantiles, o Síndrome de West, es 1 por cada 4,000-6,000 recién nacidos vivos, afectando más a varones (60%). Un 75% de los casos comienzan entre los 3 y 7 meses, y un 93% lo hace antes de los 2 años. La triada clínica característica incluye espasmos, retraso psicomotor e hipsarritmia en el electroencefalograma (EEG) (16, 17). Además, un porcentaje significativo de pacientes desarrollan autismo (18, 19).

La prevalencia del autismo en niños con espasmos infantiles oscila entre el 12,5% y el 17,6%, cifras que exceden la incidencia de TEA en la población general, si bien se han encontrado rangos del 9% al 35% (18-21). Los espasmos infantiles son un factor predictivo de alto riesgo de TEA, pero ello está en gran parte explicado por la asociación de TEA con una causa sintomática de las convulsiones (20, 21). Las descargas epilépticas paroxísticas en pacientes con espasmos infantiles en las zonas de la corteza cerebral que tienen una maduración rápida (por ejemplo, frontal, temporal) pueden ser responsables del desarrollo de sintomatología autista (22).

La importancia de los lóbulos frontales en el desarrollo del autismo en pacientes con epilepsia viene resaltada también por el trabajo de Hashimoto y cols. (23), quienes encontraron alteraciones paroxísticas frontales mesiales en el EEG de superficie en el 43% de los niños autistas (sin espasmos infantiles). Por otra parte, la importancia de los lóbulos temporales en la patogenia de autismo en pacientes con espasmos infantiles viene apoyada también por el trabajo de

Chugani y cols. (24), quienes encontraron un 71% de incidencia de autismo en un grupo de pacientes con espasmos infantiles, los cuales presentaban un patrón de hipometabolismo de la glucosa a nivel temporal bilateral.

Síndrome de Landau-Kleffner

Este síndrome, también denominado "afasia epiléptica adquirida", se caracteriza por un deterioro del lenguaje hacia los 4-5 años de edad, convulsiones parciales o generalizadas, y un EEG intercrítico con descargas focales o generalizadas. La monitorización continua del EEG durante 24 horas muestra el patrón de *status epilepticus* electrográfico durante la fase de sueño de onda lenta (ESES en inglés) o punta onda lenta en la fase de sueño de onda lenta (CSWS en inglés) (16, 25). CSWS y el Síndrome de Landau-Kleffner se consideran dos encefalopatías epilépticas distintas con manifestaciones clínicas comunes, incluyendo convulsiones, regresión y anomalías epilépticas activadas por el sueño. En el Síndrome de CSWS hay una regresión global de las habilidades del desarrollo, mientras que en el Síndrome de Landau-Kleffner se produce principalmente una regresión del lenguaje. Ambos se asocian a un fenotipo comportamental autista. La epilepsia es más severa en el Síndrome de CSWS, y tiene más frecuentemente un origen frontal de las descargas epilépticas, mientras que en el Síndrome de Landau-Kleffner se encuentra un origen temporal. La hipótesis es que las convulsiones o la actividad epileptiforme intercrítica son la causa del deterioro cognitivo, del lenguaje y del comportamiento (25).

El tratamiento de las descargas epilépticas en el Síndrome de Landau-Kleffner puede hacerse con fármacos antiepilépticos (ácido valproico, levetiracetam), inmunomoduladores (corticoesteroides, inmunoglobulina G) o cirugía (resecciones subpiales). La desaparición de la actividad epiléptica continua durante el sueño puede resultar, en algunos casos, en una mejoría dramática del lenguaje, de la capacidad cognitiva y de la interacción social (4, 25).

Algunos pacientes con autismo pueden presentar regresión antes de los 24 meses. En el diagnóstico diferencial hay que considerar el "trastorno de desintegración", que generalmente sucede después de los tres años y se caracteriza por regresión motora y pérdida del control urinario y fecal (25).

No obstante, la presencia de CSWS o ESES en niños con regresión autista es rara. En el momento actual, no existe evidencia clara de una relación causal entre epilepsia o anomalías epileptiformes y regresión autista. Es posible que

nuevos conocimientos futuros de biología molecular y genética aclaren las diferencias entre encefalopatías epilépticas, como Síndrome de Landau-Kleffner y CSWS, y fenotipos comportamentales, como autismo y regresión autista con un EEG epileptiforme (1, 9, 10, 25).

Muñoz-Yunta y cols. (26) publicaron recientemente un trabajo sobre los hallazgos de magnetoencefalografía en niños autistas. Esta es una técnica no invasiva de neuroimagen funcional que registra la actividad cerebral y permite estudiar las relaciones entre las estructuras cerebrales y sus funciones. La mayor resolución espacial que proporciona la MEG frente al EEG y su capacidad de registro de la actividad eléctrica primaria mediante la captación de campos magnéticos, ha permitido el estudio más preciso de la actividad epileptiforme en el autismo. Los autores resaltaron el posible papel patogénico que las descargas epileptiformes sin convulsiones pueden tener en niños con autismo. Los 36 niños con autismo de comienzo temprano incluidos en su trabajo presentaban anomalías en la magnetoencefalografía, específicamente actividad epileptiforme subclínica en las regiones perisilvianas, pero la mayoría de ellos no tenían alteraciones en el EEG de superficie.

A pesar de estos hallazgos tan interesantes (26), no existe hoy evidencia científica para apoyar el uso rutinario de fármacos antiepilépticos en niños autistas que presentan descargas epileptiformes, en el EEG o en la magnetoencefalografía, con o sin signos de regresión (1, 9, 10, 25).

¿Puede una determinada causa predisponer a ambos, al autismo y a la epilepsia?

Parece muy posible (4). Se puede pensar en dos escenarios para explicar la presencia de autismo, epilepsia y el fenotipo autismo-epilepsia (6). El primero es la existencia de una conectividad aberrante entre neuronas que, por otra parte, tienen una función normal. El otro es un defecto intrínseco de la función neuronal en el contexto de circuitos operacionales normales (27). En cualquier caso, las anomalías celulares/moleculares de las neuronas evolucionarían a la epileptogénesis o a alteración de funciones cognitivas y socio-comunicativas, mediante la alteración del balance entre excitación e inhibición en el cerebro (28).

En el siguiente apartado se describen las distintas causas de los mecanismos fisiopatológicos comunes del autismo y de la epilepsia.

II. ¿CUÁLES SON LAS BASES FISIOPATOLÓGICAS DE DICHA RELACIÓN?

Afectación de estructuras anatómicas y neuropatológicas específicas

Lóbulos temporales

Los circuitos neuronales implicados en la percepción social son muy complejos e implican estructuras cerebrales muy diversas, como las áreas prefrontales, orbitofrontales, mesolímbicas y temporales laterales (29). El cerebro social se define como la red neuronal necesaria para el mantenimiento de las funciones sociales. Diversas estructuras, como el giro fusiforme, la amígdala y el surco temporal superior, se han asociado con funciones como el reconocimiento de caras (giro fusiforme), identificación de situaciones sociales (amígdala) y percepción de la voz humana y el movimiento (surco temporal superior). La disfunción de estas estructuras anatómicas y de los circuitos neuronales en los que participan se ha relacionado con la etiopatogenia de TEA (3).

Dentro de las estructuras del lóbulo temporal, hay que destacar la amígdala por su relación con el autismo, como lo demuestra la semiología de TEA en pacientes con lesiones estructurales de la misma (3, 30). Los hallazgos neuropatológicos más frecuentes con técnica Golgi en las regiones mesiales de cerebros autistas son un aumento de la densidad celular local en relación con acúmulos neuronales y gliales focales (en todas áreas CA del hipocampo), menor número de arborizaciones dendríticas (campos CA1 y CA4), y una disminución del tamaño de las neuronas en el hipocampo (región CA4) (31, 32). El surco temporal superior es también una estructura importante del lóbulo temporal, que controla ciertos niveles de interacción social. Además, esta estructura está estrechamente conectada con otras regiones del "cerebro social", incluyendo el área fusiforme derecha, el córtex órbito frontal y la amígdala (3). Según Zilbovicius y cols. (33), las alteraciones del surco temporal superior en un cerebro en desarrollo serían el primer paso para provocar una mala organización de las conexiones asociativas que constituyen el cerebro social disfuncional de los autistas.

Algunas de dichas estructuras anteriormente mencionadas son también muy epileptógenas, y ya hemos resaltado anteriormente la posible implicación de los lóbulos temporales en la patogenia del autismo en niños con epilepsia (3, 22, 24). La importancia patogénica de esta estructura cerebral viene

apoyada también por el trabajo de Bolton y cols. (34), los cuales encontraron en un grupo de pacientes con esclerosis tuberosa que la localización de las tuberosidades en el lóbulo temporal se asociaba con TEA. Asano y cols. (35) también demostraron con PET una hipofunción temporal del metabolismo de la glucosa en pacientes con TEA, si bien también encontraron hipermetabolismo de los núcleos cerebelosos profundos. Estos datos sugieren que la epilepsia durante etapas críticas del desarrollo puede afectar la maduración del lóbulo temporal y del cerebelo, e interferir con el desarrollo de sistemas cerebrales implicados en inteligencia social, habilidades cognitivas y movimientos estereotipados (34, 35).

Minicolumnas corticales

Las minicolumnas son la unidad básica anatómica y fisiológica de la corteza cerebral. Contienen 80-100 neuronas. La distancia intercolumnar se denomina neuropilo. En pacientes autistas, existe un incremento del número total de minicolumnas y un tamaño más reducido de las mismas, particularmente en las áreas cerebrales 9, 21 y 22 de Brodman. El centro de las minicolumnas lo comprenden neuronas de proyección piramidal orientadas radialmente. En el centro y en la periferia de las minicolumnas, una serie de interneuronas inhibitorias GABAérgicas se encargan de modular la información de entrada y salida a las células piramidales. Las minicolumnas se congregan en estructuras más grandes o macrocolumnas (36, 37). El aumento del número de minicolumnas en el cerebro de los pacientes autistas sería responsable de un mayor proceso de crecimiento cerebral, lo que explicaría su mayor tamaño (37).

La reducción del tamaño de las minicolumnas se traduce en una disminución del espacio del neuropilo periférico de las minicolumnas, donde se localizan las proyecciones inhibitorias. Cada respuesta de las minicolumnas a la información talámica de entrada se modula por la actividad de las interneuronas GABAérgicas en dicho espacio, la cual está disminuida en los cerebros de pacientes autistas. Esta pérdida de la actividad inhibitoria podría explicar alguna sintomatología del autismo, como el aumento de la incidencia de convulsiones y la hipersensibilidad auditiva-tactil. Secundariamente se favorecería la presencia de islas de células piramidales con actividad excitatoria coordinada, lo cual afectaría la actividad de áreas corticales de asociación, favoreciendo una focalización en conceptos particulares en lugar de generales (36).

Los hallazgos neuropatológicos fundamentales de los cerebros autistas son: macrocefalia, conectividad anormal y neuroinflamación. Estos cambios pueden ser el resultado de una minicolumnopatía que se manifiesta como redes de células piramidales agrupadas (36).

Disfunción de los sistemas de neurotransmisores

Disminución de la actividad inhibidora GABA-érgica

El apartado anterior resalta la importancia de la disminución de la actividad GABAérgica inhibitoria en la disfunción cortical de los pacientes autistas (36, 37).

Las malformaciones del desarrollo cortical, en las que las lesiones estructurales focales indican la alteración de la organización y circuitos corticales normales, son ejemplos de lesiones estructurales que frecuentemente originan epilepsia. Estas anomalías pueden producir también autismo, como sucede en la esclerosis tuberosa, en la cual ambos, el autismo y la epilepsia, coexisten. Nosotros estudiamos la inmuno-reactividad de las proteínas ligadoras de calcio parvalbúmina y calbindina-D28K en interneuronas inhibitorias de tuberomas corticales de pacientes con esclerosis tuberosa. La expresión de dichas proteínas está disminuida y es aberrante, lo que denota la presencia de circuitos inhibitorios disfuncionales, no efectivos para ejercer su función excitoprotectora (38).

En cerebros de pacientes con autismo, Fatemi y cols. (39) estudiaron la distribución cerebral de los receptores GABA. Los autores observaron una reducción significativa de las subunidades GABRA1, GABRA2, GABRA3 y GABRB3 en la corteza parietal (área 40 de Brodman), mientras que las subunidades GABRA1 y GABRA3 estaban significativamente disminuidas en el cerebelo, y la GABRA1 también en la corteza frontal superior (área A9 de Brodman). Estos resultados demuestran que existe una disfunción GABAérgica difusa en regiones corticales relacionadas con la patogenia del autismo. Dicha disfunción GABAérgica podría también estar en relación con la epilepsia que frecuentemente se asocia al autismo.

En modelos animales del Síndrome de Frágil-X (ratones sin la proteína del gen retraso mental del frágil X o *Fmr1*), se ha demostrado igualmente una disminución cerebral de los receptores GABA (40), una alteración de las enzimas implicadas en el metabolismo del GABA (41), reducción de la densidad

cortical de interneuronas inhibitorias secretoras de GABA (42) y una disminución de las corrientes tónicas GABAA dependientes en el subiculum (43). En conjunto, todos estos hallazgos demuestran una deficiencia en la función del sistema GABAérgico en modelos animales Frágil X, lo cual contribuiría a crear un desequilibrio entre las funciones excitadora e inhibidora en el sistema nervioso central, en la dirección de un aumento del comportamiento neuroexcitatorio (44, 45).

Aumento de la actividad excitadora glutamatérgica

En cerebros de pacientes con autismo, Purcell y cols. (46) estudiaron la expresión de genes, y sus correspondientes RNA mensajeros y proteínas reguladas, que estaban llamativamente aumentados o disminuidos. Los RNA mensajeros de dos miembros del sistema de glutamato se encontraron significativamente elevados en los cerebros de pacientes autistas, en comparación con los controles. Estos miembros fueron el transportador 1 de aminoácido excitador y el receptor AMPA del glutamato. Posteriormente, se encontraron también alteraciones de distintas proteínas ligadoras de los receptores del glutamato. La densidad del receptor AMPA del glutamato AMPA se encontró disminuida en el cerebelo.

En modelos animales del Síndrome de Frágil-X, se ha demostrado también la importancia del sistema glutamatérgico en la patogenia de la enfermedad. La proteína del gen *Fmr1* funciona normalmente disminuyendo la producción de proteínas encargadas de la internalización del receptor ionotrópico del glutamato AMPA en la superficie postsináptica, importante para una función sináptica normal. En ausencia de dicha proteína, no hay internalización del receptor AMPA y ello crea disfunción de las sinapsis. Este proceso puede estimularse por el receptor metabotrópico del glutamato (mGluR5) (44, 45).

En conclusión, las alteraciones de los sistemas glutamatérgico y GABAérgico, con un desequilibrio a favor de la neuroexcitación, pueden contribuir directamente a la patogenia del autismo. Hay que tener en cuenta que el desequilibrio excitación/inhibición es también clave en la patogenia de la epilepsia (47).

Disfunción del sistema serotoninérgico

Schain y Freedman fueron los primeros en publicar los hallazgos de alteraciones de la función serotoninérgica en pacientes con autismo o retraso

mental (48). Otros trabajos posteriores han confirmado estos resultados, incluyendo la demostración de elevación de la serotonina sanguínea en familiares cercanos de pacientes autistas. Sin embargo, la relación entre los niveles de serotonina en la sangre y en el cerebro no se comprende muy bien (49).

Se ha planteado la hipótesis de que alteraciones del metabolismo y/o transporte de la serotonina (o del tritptófano) durante la época prenatal pueden regular etapas clave del desarrollo cortical (49). Se ha demostrado que fibras serotoninérgicas inervan las células de Cajal Retzius, las cuales son necesarias para el desarrollo de las minicolumnas corticales. El tratamiento con agonistas de la serotonina durante el periodo fetal origina alteraciones de la reelina, una glicoproteína producida por las células de Cajal Retzius (50). Como hemos comentado anteriormente, los cerebros de pacientes autistas muestran una estructura anormal de las minicolumnas (36, 37) y también se ha comprobado que tienen niveles disminuídos de reelina (51).

Durante la infancia, en niños no autistas, la capacidad de síntesis cerebral de serotonina medida con Tomografía de Emisión de Positrones (TEP) durante los primeros 5 años de vida es superior al 200% de los valores en cerebros adultos, y luego disminuyen progresivamente hasta los niveles normales de adultos. En niños autistas, la capacidad de síntesis de serotonina aumenta gradualmente entre los 2 y los 15 años hasta valores 1,5 veces los niveles normales del adulto. Es decir, a una determinada edad antes de los 5 años, la capacidad de síntesis cerebral de serotonina es mucho menor en un niño autista que en uno normal (49, 52).

Chugani y cols. (49) han propuesto que la presencia de minicolumnas más pequeñas y agrupadas en el cerebro de niños autistas (36, 37) puede desencadenar cambios compensatorios en la síntesis cortical de serotonina durante el periodo postnatal, cuando la serotonina regula la formación de aferentes tálamo-corticales. Por ejemplo, la disminución de la serotonina puede normalizar el número de minicolumnas por macrocolumnas inervadas por un grupo determinado de aferentes tálamo-corticales, disminuyendo la arborización del axón tálamo-cortical (49).

La serotonina es un neurotransmisor que también parece estar implicado en la patogenia de la epilepsia, particularmente asociada a malformaciones cerebrales. Los focos epilépticos cerebrales tienen una mayor concentración de metabolitos de la serotonina (5-HIAA o ácido 5-hidroxi-indol-acético)

(53), la captación de serotonina con TEP es mayor en cerebros con resonancia magnética mostrando displasias corticales (54). Como se ha comentado anteriormente, las fibras tálamo-corticales aferentes contienen serotonina durante el desarrollo cerebral debido a la expresión transitoria del transportador de serotonina (55). Chugani y cols. (49) han sugerido que estas fibras continúan expresando el transportador de serotonina en el tejido displástico, en lugar de disminuir a medida que el desarrollo cerebral continúa. Dichas fibras tienen a concentrarse en la periferia de las displasias corticales, quizá debido a la falta de un objetivo específico dentro de la displasia.

El estudio de la relación serotonina-epilepsia también ha sugerido que, al menos en algunos casos, el mecanismo de la epileptogénesis puede estar en relación con el aumento del metabolismo del triptófano a través de la vía de la kinurenina, que produce metabolitos pro-convulsivantes endógenos. Ello reduce también la disponibilidad del triptófano para la síntesis de la serotonina (49).

En conclusión, las alteraciones del neurotransmisor serotonina pueden explicar al mismo tiempo mecanismos patogénicos del autismo y de la epilepsia, justificando su frecuente asociación.

Alteración de los factores de crecimiento

Como hemos descrito anteriormente, un aumento del número de neuronas corticales excitadoras puede ser la causa, en niños autistas, del mayor tamaño cerebral, de la alteración de las minicolumnas, y de la actividad excitatoria excesiva de los circuitos cerebrales, todo lo cual origina hiper-reactividad sensorial y convulsiones (36, 37, 45-47, 56).

Algunos autores han sugerido que la familia de genes de los Factores de Crecimiento Fibroblástico (FGF) regulan el tamaño cortical y la conectividad neuronal (56). Existen cuatro genes de receptores de FCF, *Fgfr1-Fgfr4*, de los cuales *Fgfr1*, *Fgfr2* y *Fgfr3* se expresan en el cerebro en desarrollo (56). La alteración de todos los receptores de Fgf durante el desarrollo cerebral mediante la sobre-expresión de un receptor Fgf inactivo, origina una corteza cerebral más pequeña, con pérdida de neuronas piramidales glutamatérgicas en las regiones frontales y temporales, resaltando la importancia de la señalización celular por parte de los Fgf para un desarrollo neuroexcitatorio normal (57). Datos recientes sugieren que el *Fgfr2* puede ser el receptor crucial en este sentido (56).

Riikonen (58) estudió el factor de crecimiento nervioso Beta en el líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con Síndrome de Rett, el cual se encontró significativamente disminuido en comparación con controles normales y pacientes con retraso mental o con epilepsia. Por otra parte, el nivel de glutamato estaba significativamente elevado. La autora concluyó que este desequilibrio factor neurotrófico/glutamato podría ser responsable, al menos en parte, de la alteración del desarrollo dendrítico que se observa en el Síndrome de Rett. Recientemente, Schaevitz y cols. (59) han comprobado también, en un modelo animal de Síndrome de Rett, una disminución en el hipocampo, de los niveles del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), del factor de crecimiento parecido a la insulina IGF-1 y del factor de crecimiento nervioso (NGF).

En otro estudio, Riikonen y cols. (60) estudiaron en el LCR los niveles de IGF-1 e IGF-2 en niños con autismo en comparación con un grupo control. Sólo los niveles de IGF-1 se encontraron significativamente disminuidos en el grupo de pacientes con autismo, particularmente en aquellos de menos de 5 años de edad. Los niveles de IG-1 se correlacionaron significativamente con el perímetro cefálico en el grupo de pacientes con autismo, pero no en el grupo control. Los autores concluyeron que los niveles bajos de IGF-1 en el LCR a una edad temprana pueden estar relacionados con la patogenia del autismo, ya que IGF-1 es importante para la supervivencia de las células de Purkinje en el cerebelo (61).

En conclusión, en niños autistas, el equilibrio entre crecimiento y regresión es críticamente importante en el desarrollo cerebral y puede estar desequilibrado en favor del crecimiento, particularmente durante el primer año de vida. Una alteración de la expresión de los genes de los factores neurotróficos puede ser responsable del aumento del tamaño cerebral y de la proporción anormal de los distintos subtipos de neuronas, lo que se traduciría en una estructura y función sináptica cortical anormal (56).

Mutación de genes del desarrollo sináptico

Los defectos de genes pueden afectar numerosos procesos en el desarrollo cerebral, como, por ejemplo, la formación molecular de los canales de iones, la neurogénesis cortical (originando malformaciones corticales), o la síntesis de proteínas estructurales específicas (por ejemplo, proteínas de la estructura

sináptica), todo lo cual se ha relacionado con el desarrollo de autismo y epilepsia. Los siguientes son ejemplos de los genes más significativos, cuyas mutaciones pueden afectar el desarrollo sináptico (56, 62-64):

- *MECP2*, responsable del Síndrome de Rett. Las mutaciones de este gen alteran el desarrollo sináptico, lo cual explica la alta incidencia de autismo y epilepsia en estos pacientes.
- *Gen del Síndrome X-Frágil*, cuyas mutaciones producen disfunción de las sinapsis, que probablemente explica el típico fenotipo autismo-epilepsia.
- *El gen MET* regula la formación de circuitos neuronales corticales. Sus mutaciones alteran la formación y el desarrollo de interneuronas en la corteza y en el cerebelo, lo cual contribuye a la fisiopatología de los síntomas de autismo y epilepsia.
- *El gen GABRB3* regula el desarrollo del sistema GABAérgico. Su mutación afecta el desarrollo de las interneuronas inhibidoras, que es un punto de convergencia de autismo y epilepsia.
- *Genes de las proteínas sinápticas como el SHANK 3 (synaptic scaffolding gene)* y los *genes de las Neuroliginas* son importantes para la función sináptica. Sus mutaciones afectan la formación de las sinapsis y así pueden facilitar el desarrollo del autismo y la epilepsia.
- *El gen ASMT* es crucial para la síntesis de la melatonina y participa en la regulación de los ritmos circadianos. Estos modulan la síntesis de complejos protéicos importantes para el desarrollo sináptico y para un equilibrio normal entre excitación e inhibición en los circuitos cerebrales. Los niveles bajos de melatonina son un factor de riesgo para el desarrollo del autismo.
- *El gen PTEN*, asociado con macrocefalia y autismo, en un modelo de ratón, se relaciona con anomalías de los ritmos circadianos, convulsiones y déficit de la interacción social.
- *El gen CDKL5* participa también en el desarrollo sináptico y sus mutaciones causan alteración sináptica y se asocian con epilepsia de comienzo precoz, retraso mental y fenotipo autista.
- *Los defectos de genes del metabolismo mitocondrial* necesitan más investigaciones para determinar si existe una relación entre la disfunción mitocondrial y el autismo.

III. ¿CUÁLES SON LAS IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS?

Basados en el conocimiento hasta aquí resumido, se pueden discutir las siguientes implicaciones terapéuticas.

Tratamientos antiepilépticos

El efecto de la epilepsia en el desarrollo del autismo, como se ha discutido anteriormente, es controvertido (1, 4, 9, 10, 25). Sin embargo, los estudios de Muñoz-Yunta y cols. (26) sugieren la hipótesis de que descargas epileptiformes frecuentes, incluso subclínicas, durante los primeros años pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de TEA. Por otra parte, es bien conocido que el pronóstico de los niños con Síndrome de West está en relación directa con la precocidad de inicio del tratamiento de los espasmos. De ello se puede concluir que, aunque no exista una evidencia clara, la epilepsia durante los primeros meses y años de la vida, debe diagnosticarse precozmente y tratarse agresivamente, especialmente los síndromes asociados al autismo. Por otra parte, el diagnóstico de autismo debe hacerse lo antes posible y la sospecha de epilepsia asociada debe investigarse también precozmente. De forma ideal, debería pensarse tratar las epilepsias precoces de la vida, no sólo con el objetivo de suprimir la actividad epiléptica, sino de evitar la progresión al autismo.

Es particularmente interesante que, en una serie de pacientes con esclerosis tuberosa, el tratamiento con Vigabatrina aumentó de forma importante el cociente intelectual. Estos niños tienen un alto riesgo de desarrollar retraso mental y autismo. Es, por lo tanto, razonable asumir que la Vigabatrina evitó algunos casos de autismo (65).

El trabajo de Prats y cols. (66) es también informativo en este sentido. Un grupo de 42 niños con espasmos infantiles, tratados con dosis altas de ácido valproico, sólo presentó autismo en 2% de los casos, frente a 22% de un grupo de 45 pacientes tratados con ACTH. Estos resultados vienen apoyados por el trabajo de Hollander y cols. (67), los cuales encontraron que 70% de 14 niños autistas respondieron con una mejoría persistente de sus síntomas de TEA.

Estos resultados sugieren las siguientes preguntas: ¿Hay fármacos antiepilépticos que tienen un efecto "neuroprotector" para el desarrollo de autismo?, ¿Deberían hacerse estudios clínicos con bi- o politerapia antiepiléptica en pacientes con Síndrome de West para probar o no la hipótesis de que dicha estrategia mejoraría el pronóstico intelectual y de autismo?

La estimulación del nervio vago (ENV) es una terapia alternativa de la epilepsia que, según algunos autores, mejora los síntomas autistas en algunos pacientes.

Murphy y cols. (68) publicaron una serie de 6 pacientes con hamartomas hipotalámicos y epilepsia, que fueron tratados con ENV. Tres pacientes mostraron una mejoría importante en el control de las convulsiones. Además, en cuatro de ellos, los rasgos autistas que presentaban mejoraron significativamente. Park (69) estudió la calidad de vida en 6 pacientes con Landau Kleffner y 59 con autismo, todos ellos con epilepsia refractaria, por la cual fueron tratados con ENV. Un 58% de los pacientes tuvieron una respuesta de más del 50% de control de las convulsiones. Todos los aspectos de la calidad de vida considerados mejoraron en un porcentaje variable: nivel de alerta (>60%), capacidad de hacer cosas (>45%), estado de ánimo (>40%), habilidades verbales (>35%), memoria (>30%). En nuestra experiencia, hemos observado también una mejoría de estos aspectos clínicos y de los rasgos autistas en pacientes con epilepsia refractaria tratados con ENV (70). Sin embargo, Danielsson y cols. (71), en un estudio piloto de 8 pacientes con epilepsia refractaria y ETA, no encontraron ningún efecto positivo del tratamiento con ENV sobre el comportamiento autista.

Se necesitan más estudios prospectivos, incluyendo un mayor número de pacientes, para aclarar la pregunta de si el ENV es eficaz o no en el tratamiento de los pacientes con autismo, con o sin epilepsia.

Tratamientos fisiopatológicos

Tratamientos farmacológicos

El tratamiento de los mecanismos fisiopatológicos comunes que producen el fenotipo autismo epilepsia es lógico. En este sentido, se han comenzado a hacer estudios clínicos de la utilidad de fármacos con efecto antagonista frente al receptor metabotrópico del glutamato (mGluR5), como Fenobam (72) y Litio (73), en el tratamiento de pacientes con el Síndrome de Frágil X. Se ha sugerido que fármacos GABA agonistas, que tienen efecto anticonvulsivante, como el neuroesteroide Alopregnanolona y el análogo Ganaxolona, deberían ser probados también en el tratamiento de estos pacientes (45). Los moduladores serotoninérgicos, como la Buspirona, tienen un efecto positivo en el tratamiento de niños con autismo (74). Teniendo en cuenta los resultados de los estudios de Riikonen y cols. (58, 60) sería razonable el plantear un estudio clínico con factores de crecimiento en niños con autismo, con o sin epilepsia.

Tratamientos genéticos

El uso de modelos animales ha permito valorar el potencial de los tratamientos genéticos de enfermedades asociadas al autismo. Guy y cols. (75), utilizando un modelo de ratón de Síndrome de Rett, demostraron la posibilidad de revertir el fenotipo clínico tras la activación de la expresión del gen MeCP2 (ausente en el modelo del síndrome), tanto en animales inmaduros como adultos. Por su parte, Ehninger y cols. (76) estudiaron un modelo de ratón con esclerosis tuberosa mediante inactivación del gen Tsc2. Este gen regula la producción de tuberina, que es una proteína activadora de G-TPasa, la cual controla la síntesis de una proteína G pequeña llamada Rheb, que a su vez es una activadora potente de mTOR. Por lo tanto la pérdida de tuberina resulta en desinhibición de la señalización a través de mTOR. Los animales presentan déficit de aprendizaje y memoria. Conociendo la vía metabólica-genética regulada por el gen Tsc2, los autores trataron los animales con Rapamicina, un inhibidor de mTOR. Ello resultó en una mejoría de los déficits cognitivos y de la plasticidad sináptica.

El desarrollo de modelos animales con déficits genéticos específicos, relacionados con el autismo y la epilepsia, es un área de investigación actual muy activa (77-80). Los conocimientos que ella proporcione, probablemente en un futuro no muy lejano, permitirán entender mejor y tratar de forma más eficaz el fenotipo "autismo-epilepsia".

CONCLUSIONES

Existe una clara relación entre el autismo y la epilepsia: algunas epilepsias se asocian al desarrollo de TEA y causas comunes pueden producir el fenotipo "autismo-epilepsia".

Las bases fisiopatológicas de dicha relación incluyen: afectación de estructuras anatómicas concretas (lóbulo temporal), lesiones neuropatológicas específicas (minicolumnas corticales), disfunción de neurotransmisores, incluyendo desequilibrio "excitación/inhibición" y alteración del sistema serotoninérgico, afectación de los factores de crecimiento y mutaciones de genes que regulan proteínas importantes para el desarrollo y función sináptica.

Las implicaciones terapéuticas de dichos conocimientos son: diagnóstico precoz y eficaz de las epilepsias infantiles, investigación de tratamientos antiepilépticos para mejorar el pronóstico autista de estos pacientes y tratamiento

de las causas que son la base fisiopatológica del fenotipo "autismo-epilepsia", incluyendo tratamientos genéticos.

En el futuro, la investigación clínica de fármacos, incluyendo factores neurotróficos, y el estudio fisiopatológico en modelos animales permitirá entender mejor y tratar de forma más eficaz el fenotipo "autismo-epilepsia".

BIBLIOGRAFÍA SOBRE LAS NOTAS

1. Tuchman, R., Rapin, I. "Epilepsy in autism". *Lancet Neurol* 2002; 1:352-8.
2. Rapin, I., Tuchman, RF. "Where we are: overview and definitions". *In R Tuchman and I Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development*. ICNA Series. London: Mac Keith Press 2006:1-18.
3. García-Peñas, JJ. "Autismo, epilepsia y patología del lóbulo temporal". *Rev Neurol* 2009; 48 (Supl 2):S35-45.
4. Besag, FMC. "The relationship between epilepsy and autism: a continuing debate". *Acta Paediatrica* 2009; 98:618-20.
5. Markram, H., Rinaldi, T., Markram, K. "The intense world syndrome – an alternative hypothesis for autism". *Front Neurosci* 2007; 1:77-96.
6. Tuchman, R., Moshé, SL., Rapin, I. "Convulsing toward the pathophysiology of autism". *Brain Dev* 2009; 31:95-103.
7. Turk, J., Bax, M., Williams, C. *et al*. "Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: impact on social functioning and communication". *Acta Paediatrica* 2009; 98:675-81.
8. Kelley, KR., Moshé, SL. "Electrophysiology and epilepsy in autism". *In: Tuchman R, Rapin I, eds. Autism: a neurological disorder of early brain development*. ICNA Series. London: Mac Keith Press 2006:160-73.
9. Roulez-Pérez, E., Deonna, T. "Autism, epilepsy and EEG epileptiform activity". In: Tuchman R, Rapin I, eds. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. ICNA Series. London: Mac Keith Press 2006:174-88.
10. Deonna, T., Roulet, E. "Autistic spectrum disorder: evaluating a possible contributing or causal role of epilepsy". *Epilepsia* 2006; 47(Suppl 2):79-82.
11. Kogan, MD., Blumberg, SJ., Schieve, LA., *et al*. "Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007". *Pediatrics* 2009; 124:1395-403.

12. Clarke, DF., Roberts, W., Daraksan, M., *et al*. "The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic". *Epilepsia* 2005; 46:1970-7.

13. Tuchman, RF., Rapin, I., Shinnar, S. "Autistic and dysphasic children. II: epilepsy". *Pediatrics* 1991; 88:1219-25.

14. Steffenburg, S., Gillerg, C., Stefenburg, U. "Psychiatric disorders in children and adolescents with mental retardation and active epilepsy". *Arch Neurol* 1996; 53:904-12.

15. McLellan, A., Davies, S., Heyman, L., *et al*. "Psychopathology in children with epilepsy before and after temporal lobe resection". *Dev Med Child Neurol* 2005; 47:666-72.

16. Kothare, SV., Khurana, DS., Madsen, J., Papasnatassiou, A. "Epilepsy". En: A Legido, J Piatt, eds. *Clinical pediatric neuroscience for primary care*. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2009:267-301.

17. Riikonen, R., Donner, M. "Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976: a population study in Finland". *Dev Med Child Neurol* 1979; 21:333-43.

18. Riikonen, R. "Long-term outcome of patients with West syndrome". *Brain Dev* 2001; 23:683-7.

19. Riikonen, R., Amnell, G. "Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms". *Dev Med Child Neurol* 1981; 23:747-60.

20. Saemundsen, E., Ludvigsson, P., Rafnsson, V. "Risk of autism spectrum disorders after infantile spasms: a population-based study nested in a cohort with seizures in the first year of life". *Epilepsia* 2008; 49:1865-70.

21. Askalan, R., Mackay, M,. Brian, J., *et al*. "Prospective preliminary analysis of the development of autism and epilepsy in children with infantile spasms". *J Child Neurol* 2003; 18:165-70.

22. Kayaalp, L., Dervent, A., Saltik, S., *et al*. "EEG abnormalities in West syndrome: correlation with the emergence of autistic features". *Brain Dev* 2007; 29:336-45.

23. Hashimoto, T., Sasaki, M., Sugai, K., *et al*. "Paroxysmal discharges on EEG in young autistic patients are frequent in frontal regions". *J Med Invest* 2001; 48:175-80.

24. Chugani, HT., Da Silva, E., Chugani, DC. "Infantile spasms. III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on Positron Emission Tomography". *Ann Neurol* 1996; 39:643-9.

25. Tuchman, R. "CSWS-related autistic regression versus autistic regression without CSWS". *Epilepsia* 2009; 50(Suppl 7):18-20.

26. Muñoz Yunta, JA., Ortiz, T., Palau-Baduell, M., *et al*. "Magnetoencephalographic pattern of epileptiform activity in children with early-onset autism spectrum disorders". *Clin Neurophysiol* 2008:119:626-34.

27. Wong, M. "Mechanisms of epileptogenesis in tuberous sclerosis complex and related malformations of cortical development with abnormal glioneuronal proliferation". *Epilepsia* 2008; 49:8-21.

28. Rubenstein, JL., Merzenich, MM. "Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neuronal systems". *Genes Brain Behav* 2003; 2:255-67.

29. Rapin, I. "Atypical sensory/perceptual responsiveness". In: R Tuchman and I Rapin I, eds. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. ICNA Series. London: Mac Keith Press 2006:202-30.

30. Sweeten, TL., Posey, DJ, Shekhar, A., McDougle, CJ. "The amygdala and related structures in the pathophysiology of autism". *Pharmacol Biochem Behav* 2002; 3:76-81.

31. Kemper, TL., Bauman, M. "Neuropathology of infantile autism". *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57:645-52.

32. Raymond, GV., Bauman, ML., Kemper, TL. "Hippocampus in autism: a Golgi analysis". *Acta Neuropathol* 1996; 91:117-9.

33. Boddaert, N., Chabane, N., Gervais, H., *et al*. "Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study". *Neuroimage* 2004; 23:364-9.

34. Bolton, PF., Park, RJ., Higgins, JN., *et al*. "Neuro-epileptic determinants of autism spectrum disorders in tuberous-sclerosis complex". *Brain* 2002:125:1247-55.

35. Asano, E., Chuan, DC., Music, O., *et al*. "Autism in tuberous sclerosis complex is related to both cortical and subcortical dysfunction". *Neurology* 2001; 57:1269-77.

36. Casanova, MF., van Kooten, IAJ., Switala, AE., *et al*. "Minicolumnar abnormalities in autism". *Acta Neuropathol* 2006; 112:287-303.

37. Casanova, MF. "Neuropathological and genetic findings in autism: the significance of a putative minicolumnopathy". *Neuroscientist* 2006:12:435-41.

38. Valencia, I., Legido, A., Yelin, K., *et al*. "Anomalous inhibitory circuits in cortical tubers of human tuberous sclerosis complex associated with refractory epilepsy: aberrant expression of parvalbumin and calbindin-D_{28k} in dysplastic cortex". *J Child Neurol* 2006; 21:1058-63.

39. Fatemi, SH., Reutiman, TJ., Folsom, TD., Thuras, PD. "GABA A receptor downregulation in brains of subjects with autism". *J Autism Dev Disorders* 2009; 39:223-30.

40. Gantois, I., Vandesompele, J., Speleman, F., *et al*. "Expression profiling suggests underexpression of he GABA(A) receptors subunit delta in the fragile X knockout Mouse model". *Neurobiol Dis* 2006; 21:346-57.

41. D'Hulst, C., Heulens, I., Brouwer, JR., *et al*. "Expression of the GABAergic system in animal models for fragile X syndrome and fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS)". *Brain Res* 2009; 1253:176-83.

42. Selby, L., Zhang, C., Sun, QQ. "Major defects in neocortical GABAergic inhibitory circuits in mice lacking the fragile X mental retardation protein". *Neurosci Lett* 2007; 412:227-32.

43. Curia, G., Papouin, T., Seguela, P,. Avoli, M. "Downregulation of tonic GABAergic inhibition in a Mouse model of fragile X syndrome". *Cereb Cortex* 2009; 19:1515-20.

44. Hagerman, RJ., Rivera, SM., Hagerman, PJ. "The fragile X family of disorders: a model for autism and targeted treatments". *Curr Ped Rev* 2008; 4:40-52.

45. Hagerman, PJ., Stafstrom, CE. "Origins of epilepsy in fragile X syndrome". *Epilepsy Curr* 2009; 9:108-12.

46. Purcell, AE., Jeon, OH., Zimmerman, AW., *et al*. "Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism". *Neurology* 2001; 57:1618-28.

47. Moult, PR. "Neuronal glutamate and GABAA receptor function in health and disease". *Biochem Soc Trans* 2009; 37(Pt 6):1317-22.

48. Schain, RJ., Freedman, DX. "Studies on 5-hydroxyindole metabolism in autistic and other mentally retarded children". *Disabil Rehabil* 1961; 58:315-20.

49. Chugani, DC. "Serotonin in autism and pediatric epilepsies". *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2004;10:112-6.

50. Janusonis, S., Gluncic, V., Rakic, P. "Early serotonergic projections to Cajal-Retzius cells: relevance for cortical development". *J Neurosci* 2004; 24:1652-9.

51. Fatemi, SH., Stary, JM., Halt, AR., Realmuto, GR. "Dysregulation of reelin and BCl-2 proteins in autistic cerebellum". *J Autism Dev Disorders* 2001; 31:529-35.

52. Chugani, DC., Muzik, O., Behen, M., *et al*. "Developmental changes in brain serotonin synthesis capacity in autistic and nonautistic children". *Ann Neurol* 1999; 45:287-95.

53. Trottier, S., Evrard, B., Vignal, JP. *et al*. "The serotonergic innervation of the cerebral cortex in man and its changes in cortical dysplasia". *Epilepsy Res* 1996; 25:79-106.

54. Fedi, M., Reutens, D., Ozakawa, H., *et al*. "Localizing value of alpha-methyl-L-tryptophan PET in intractable epilepsy of neocortical origin". *Neurology* 2001; 57:1629-36.

55. Lebrand, C., Cases, O., Adelbrecht, C., *et al*. "Transient uptake and storage of serotonin in developing thalamic neurons". *Neuron* 1996; 17:823-35.

56. Vaccarino, FM., Grigorenko, EL., Smith, KM., Stevens, HE. "Regulation of cerebral cortical size and neuron number by fibroblast growth factors: implications for autism". *J Autism Dev Disord* 2009; 39:511-20.

57. Shin, DM., Korada, S., Raballo, R., *et al*. "Loss of glutamatergic pyramidal neurons in frontal and temporal cortex resulting from attenuation of FGFR1 signaling is associated with spontaneous hyperactivity in mice". *J Neurosci* 2004; 24:2247-58.

58. Riikonen, R. "Neurotrophic factors in the pathogenesis of Rett syndrome". *J Child Neurol* 2003; 18:693-7.

59. Schaevitz, LR., Moricuhi, JM., Nag, N., *et al*. "Cognitive and social functions and growth factors in a mouse model of Rett syndrome". *Physiol Behav* 2010 Jan 5 [Epub ahead of print].

60. Riikonen, R., Makkonen, I., Vanhala, R., *et al*. "Cerebrospinal fluid insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in infantile autism". *Dev Med Child Neurol* 2006; 48:751-5.

61. Torres-Aleman, I., Villalba, M., Nieto-Bona, MP. "Insulin-like growth factor-1 modulation of cerebellar cell population is developmentally stage-dependent and mediated by specific intracellular pathways". *Neuroscience* 1998; 88:321-34.

62. Acosta, MT., Pearl, PL. "Genetic aspects of autism". In: R Tuchman and I Rapin I, eds. *Autism: a neurological disorder of early brain development*. *ICNA Series*. London: Mac Keith Press 2006:93-114.

63. Gupta, AR., State, MW. "Recent advances in the genetics of autism". *Biol Psychiatry* 2007;61:429-37.

64. Freitag, CM., Staal, W., Klauck, SM., *et al*. "Genetics of autistic disorders: review and clinical implications". *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19:169-78.

65. Camposano, SE., Major, P., Halpern, E., Thiele, EA. "Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsy: a retrospective chart review of efficacy and safety profile". *Epilepsia* 2008; 49:1196-91.

66. Prats, JM., Garaizar, C., Rúa, MJ., *et al*. "Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up". *Dev Med Child Neurol* 1991; 33:617-25.

67. Hollander, E., Dolgoff-Kaspar, R., Cartwright, C., *et al*. "An open trial of divalproex sodium in autism spectrum disorders". *J Clin Psychiatry* 2001; 62:30-4.

68. Murphy, JV., Wheless, JW., Schmoll, CM. "Left vagal nerve stimulation in six patients with hypothalamic hamartomas". *Pediatr Neurol* 2000; 23:167-9.

69. Park, YD. "The effect of vagus nerve stimulation therapy on patients with intractable seizures and either Landau-Kleffner syndrome or autism". *Epilepsy Behav* 2003; 4:286-90.

70. Khurana, DS., Reumann, M., Hobdell, EF., *et al*. "Vagus nerve stimulation in children with refractory epilepsy: unusual complications and relationship to sleep-disordered breathing". *Childs Nerv Syst* 2007; 23:1309-12.

71. Danielsson, S., Viggedal, G., Gillberg, C., Olsson I. "Lack of effects of vagus nerve stimulation on drug-resistant epilepsy in eight pediatric patients with autism spectrum disorders: A prospective 2-year follow-up study". *Epilepsy Behav* 2008; 12:298-304.

72. Berry-Kravis, EM., Hessl, D., Coffey, S., *et al*. "A pilot open-label single-dose trial of fenobam in adults with fragile X syndrome". *J. Med Genet* 2009; 46:266-71.

73. Berry-Kravis, E., Sumis, A., Hervey, C., *et al.* "Open-label tgreatment trial of lithium to target the underlying defect in fragile X syndrome". *J. Dev Behav Pediatr* 2008; 29:293-302.

74. Chugani, H. Comunicación personal. III Congreso Internacional de la Fundación Síndrome de West. Madrid, 5-6 Noviembre, 2009.

75. Guy, J., Gan, J., Selfridge, J., *et al*. "Reversal of neurological defects in a mouse model of Rett syndrome". *Science* 2007; 315:1143-7.

76. Ehninger, D., Han, S., Shilyansky, C., *et al*. "Reversal of learning deficits in a Tsc2+/- mouse model of tuberous sclerosis". *Nat Med* 2008; 14:843-8.

77. Gilby, KL. "A new rat model for vulnerability to epilepsy and autism spectrum disorders". *Epilepsia* 2008; 49(Suppl 8):108-10.

78. Gibson, JR., Bartley, AF., Hays, SA., Huber, KM. "Imbalance of neocortical excitation and inhibition and altered UP states reflect network hyperexcitability in the mouse model of fragile X syndrome". *J Neurophysiol* 2008; 100:2615-26.

79. Gant, JC., Thibault, O., Blalock, EM., *et al*. "Decreased number of interneurons and increased seizures in neuropilin 2 deficient mice: implications for autism and epilepsy". *Epilepsia* 2009; 50:629-45.

80. Price, MG., Yoo, JW., Burgess, DL., *et al*. "A triplet repeat expansion genetic mouse model of infantile spasms syndrome, $Arx^{(CGC)10+}$, with interneuronopathy, spasms in infancy, persistent seizures, and adult cognitive and behavioral impairment". *J Neurosci* 2009; 29:8752-63.

APÉNDICE

EL PAPEL DEL FACTOR DE CRECIMIENTO INSULÍNICO (IGF-1) EN EL DETERIORO COGNITIVO FRUTO DE LOS ESPASMOS INFANTILES

Dra. Raili Riikonen MD, PhD
Profesora de Neurología Infantil de la Universidad de Kuopio (Finlandia)
Dra. Ursula Turpeinen, PhD
HUSLAB, Helsinki (Finlandia)
Dr. Jarmo Jääskeläinen, MD, PhD
Universidad de Kuopio y Hospital Universitario de Kuopio (Finlandia)

El análisis estadístico fue dirigido por Jarmo Jääskeläinen

Búsqueda de conceptos: espasmos infantiles [79], endocrino [148], desórdenes del desarrollo [228], EEG [62], valoración de los desórdenes cognitivos/demencia [38]

AGRADECIMIENTOS

Este estudio recibió el apoyo financiero de la Fundación Síndrome de West, de España, y del Hospital Universitario de Kuopio (Finlandia).

RESUMEN

Objetivo

Los mecanismos moleculares de los espasmos infantiles que provocan consecuencias a largo plazo no son suficientemente comprendidos. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 (siglas inglesas IGF-1) es crucial para el desarrollo temprano del cerebro. Los objetivos del presente estudio eran estudiar el papel del IGF-1 en el deterioro cognitivo, y su posible correlación con la función del eje HPA, el daño cortical y los factores tempranos de estrés.

Métodos

Estudiamos las concentraciones de IGF-1 en el líquido cefalorraquídeo (siglas inglesas CSF) en siete bebés con espasmos infantiles criptogénicos

(siglas inglesas CIS), 18 niños con espasmos infantiles sintomáticos (siglas inglesas SIS) y en 14 niños de control. Las concentraciones de ACTH en CSF se estudiaron en 5 niños con CIS y en 18 niños con SIS.

Resultados

Los bebés con CIS tenían concentraciones de IGF-1 en CSF similares a los niños de control, pero los niños con SIS tenían concentraciones sensiblemente inferiores de IGF-1 en CSF. Los niños con SIS también presentaban concentraciones de IGF-1 en CSF bastante más bajas que aquellos con CIS. Las concentraciones normales de IGF-1 en CSF estaban asociadas a una etiología criptogénica, ausencia de factores de estrés prematuro (pre- o perinatal), estudios de imagen cerebral normales, buena respuesta a la terapia con ACTH y evolución cognitiva favorable. Los pacientes con bajas concentraciones de IGF-1 en CSF tenían en todos los casos SIS y una gran cantidad de factores de estrés prematuros, atrofia cerebral neuro-radiológica, respuesta pobre a la terapia y escasa evolución cognitiva. Estos pacientes tenían también bajas concentraciones de ACTH en CSF.

Conclusiones

El estrés prematuro provoca una interrupción de señalización de IGF-1. Un cerebro muy dañado no puede producir esteroides, que estimulan la secreción de IGF-1, un factor de crecimiento esencial para la supervivencia de sinopsis. Un IGF-1 bajo también podría desempeñar una función en la reducción de ciertas funciones cognitivas.

Introducción

Se considera que los espasmos infantiles (IS) son un prototipo de "encefalopatía epiléptica", un término que implica que la propia actividad epiléptica contribuye a las consecuencias de comportamiento y desarrollo, tanto durante el período de actividad epiléptica como, de manera permanente, después de que haya remitido la actividad epiléptica.

Se desconoce el mecanismo de los IS y la acción terapéutica de la hormona de adrenocorticotrofina (ACTH) utilizada como la primera opción para el tratamiento. Según Baram *et al.*, el estrés prematuro puede causar IS (1).

El factor de liberación de corticotrofina (CRF) es un poderoso neuropéptido convulsivo durante el desarrollo temprano del cerebro. Aunque el CRF estimula intensamente la secreción hipofisea de ACTH, las concentraciones crónicamente elevadas de CRF en el cerebro acaban reduciendo la liberación de ACTH debido a la insensibilización de los receptores de CRF. La administración de ACTH regula a la baja la expresión de CRF y otras hormonas de estrés. Se cree que el ACTH actúa directamente sobre los receptores melanotróficos en la amígdala (1-4). En un reciente modelo animal de IS prenatales, la exposición a betametasona sensibiliza a las ratas a los espasmos inducidos por ácido N-metil-D-aspártico y, lo que es más importante, hace que los espasmos sean sensibles a la terapia con ACTH (5). Hay un consenso general con respecto a las consecuencias de un estrés vital temprano para la epilepsia o la epileptogénesis (6).

En nuestro estudio finlandés, hemos encontrado bajos niveles de líquido cefalorraquídeo (CSF) y factor de crecimiento neuronal (NGF) en pacientes con espasmos infantiles sintomáticos (SIS) (pacientes con estrés temprano), mientras que las concentraciones en aquellos pacientes con espasmos infantiles criptogénicos (CIS) no diferían de las de los pacientes de control (7). Las bajas concentraciones podrían deberse a una carencia de factores estimulantes. Los experimentos animales han demostrado que los glucocorticoides estimulan los factores de crecimiento nervioso (8,9). Las neuronas requieren un flujo de entrada continuo de esteroides. Los pacientes con una buena respuesta al tratamiento con ACTH mostraron altas concentraciones de NGFs, pero los pacientes con una pobre respuesta tenían concentraciones muy bajas (7). Un cerebro muy dañado podría ser incapaz de sintetizar NGF y reaccionar adecuadamente al estrés, incapaz de experimentar una maduración normal con reducción de sinapsis.

Baram *et al*. ha documentado bajo CSF ACTH en pacientes con IS antes de la terapia con ACTH (1). Hemos encontrado resultados similares, pero solo en aquellos pacientes con SIS (10-12).

IGF-1 y 2 son miembros de la familia genética de la insulina y estimulan la proliferación y la diferenciación celular durante el desarrollo embrionario y postnatal. IGF-1 e IGF-2 están relacionados con seis proteínas de unión. Estas proteínas tienen funciones en la modulación de la acción del IGF y en que los IGFs se concentren en determinados tejidos. Tanto el

IGF-1 como el IGF-2 ejercen sus efectos mitogénicos a través del receptor de IGF-1 de la tirosina-kinasa con dirección a la membrana. IGF-1 e IGF-2 están ampliamente expresadas en el sistema nervioso central. IGF-1 es el principal factor trófico en el CNS, mientras que el IGF-2 está más expresado en tejidos no neuronales. El IGF-1 influye en todo el proceso de neurogénesis, estimula la síntesis de ADN, la proliferación celular, extensión de neuritas, sinaptogénesis, crecimiento axonal y mielinización, y mejora la secreción de varios neurotransmisores. El sistema IGF es importante como factor trófico durante el desarrollo cerebral temprano (13). La carencia de IGF-1 provoca apoptosis. El IGF-1 también produce el enfoque mamario de la rapamicina (mTOR) para prevenir la muerte celular durante el estrés celular (14).

El IGF-1 actúa específicamente sobre el cerebelo, células granulosas y de Purkinje, y sobre el hipocampo. En el cerebro es sintetizado por las neuronas y las células gliales. El crecimiento cerebral es extremadamente sensible a los niveles de IGF-1. Los ratones KO de genes IGF-1 presentan microcefalia y desmielinización en todo el cerebro (15), mientras que una sobreexpresión de IGF-1 provoca macrocefalia. Las concentraciones de IGF-1 en CSF tienen relación directa con el crecimiento cerebral en niños autistas (16,17). Se han documentado niveles bajos de IGF-1 en varias enfermedades neurológicas infantiles serias (18). En una fase posterior de la vida, la hormona de crecimiento y el IGF-1 representan un papel importante en la función cognitiva (19).

El propósito del presente estudio era evaluar la función del IGF-1 en pacientes con espasmos infantiles en las siguientes situaciones:

1. ¿El IGF-1 en el líquido cefalorraquídeo es bajo en pacientes con pobre evolución mental?
2. ¿Podría una alta concentración de IGF-1 ser un factor de protección contra una pobre evolución cognitiva?
3. ¿Hay alguna relación directa con la función del eje HPA?
4. ¿Hay alguna relación directa con el daño cortical?
5. ¿Hay alguna relación directa con la severidad del estrés prematuro?

MATERIALES Y MÉTODOS

Pacientes

El protocolo de estudio fue aceptado por los Comités Éticos de los Hospitales Universitarios de Helsinki y Kuopio. Se obtuvo un consentimiento informado de los pacientes o de los cuidadores de cada paciente.

El grupo de estudio consistió en 30 niños con espasmos infantiles. También se analizaron las concentraciones de IGF-1 y ACTH en CSF en tres niños mayores con Síndrome de Encefalopatía Progresiva, atrofia óptica e hipsarritmia (PEHO). Todos los pacientes fueron cuidadosamente examinados respecto a la etiología específica y la infección del sistema nervioso central. El examen incluyó recuento sanguíneo de células, linfocitos vacuolados, glucosa en plasma/suero, anticuerpos de TORCH, proteína C-reactiva, sodio, potasio, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, ácidos aminourinarios, glucosaminaglicanos y oligosacáridos, y, cuando estaba indicado clínicamente, también ácidos orgánicos y análisis cromosómico. También se realizaron tomografías cerebrales y/o resonancias magnéticas nucleares, así como exámenes oftalmológicos. Los datos clínicos de los pacientes pueden verse en la Tabla 1. Siete bebés (edad media, 7,3 meses, SD + 1,3 meses) tenían CIS (normal antes del desarrollo, imagen normal y ausencia de factores etiológicos), y 23 bebés (edad 7,8 ± 3,3 meses) y tres niños mayores con PEHO (edad 6,2 ± 3,9 años) tenían SIS (se pueden identificar historia pre-, peri- o postnatal de una enfermedad y una etiología propensa). Estas etiologías aparecen enumeradas en la Tabla 1.

El estrés prematuro (daños o lesiones en el sistema nervioso central) se puntuó según una escala de tres grados (Tabla 1). Se evaluaron los hallazgos neuroradiológicos, se catalogó la terapia de primera línea para IS, y se registró la respuesta terapéutica (tanto espasmos como EEG), así como la evolución cognitiva (en diagnóstico y en seguimiento) (Tabla 1).

Para las concentraciones de IGF-1 en CSF tuvimos 14 niños de control (edad 12,6 ± 8,6 meses) con enfermedades neurológicas definidas. Los diagnósticos de estos pacientes pueden verse en la Tabla 2. Ninguno de estos niños padecía diabetes, infección actual, enfermedad del hígado o cirugía antes de extraer las muestras.

Tabla 1. Datos clínicos y concentraciones de IGF-1 y ACTH en el fluido cerebroespinal en 33 pacientes con espasmos infantiles

CASO	EDAD/MESES	ETIOLOGÍA	ESS
1	8	Criptogénica	1
2	6	Criptogénica	1
3	8	Criptogénica (craneosinostosis)	1
4	9	Criptogénica	1
5	6	Criptogénica	1
6	6	Criptogénica	1
7	8	Criptogénica	1
8	2	Encefalitis adenoviral	1
9	6	Activación del complemento, hematuria, anemia	1
10	6	MCAD	2
11	10	Síndrome de Down	2
12	9	Síndrome de Down Retraso de la terapia con ACTH (108 días)	3
13	10	Síndrome de Down	2
14	10	Encefalopatía hipoxico-isquémica (después de invaginación intestinal)	3
15	6	Leucodistrofia congénita, SGA, hipoglucemia neonatal	3
16	5	Encefalopatía progresiva	3
17	6	Infartos cerebrales prenatales	3
18	3	Asfixia perinatal severa	3
19	5	Distrofia muscular (aparición prenatal)	3
20	8	Síndrome Cornelia de Lange, asfixia perinatal	3
21	6	Esclerosis tuberosa, retraso de la terapia con ACTH (347 días)	3
22	16	Encefalopatía progresiva	3
23	5	Asfixia perinatal severa, hemorragia intracerebral	3
24	10	Hidrocéfalo severo (aparición prenatal)	3
25	5	Hemorragia intrauterina	3
26	13	Múltiples malformaciones, sospecha de enfermedad mitocondrial	3
27	10	Encefalopatía epiléptica (aparición neonatal)	3
28	10	Neurodegeneración progresiva (aparición prenatal), SGA	3
29	11	Encefalitis herpética (neonatal)	3
30	7	Nacimiento prematuro a las 30 semanas, RDS moderado	3
31	20	Síndrome de PEHO	NA
32	7 años	Síndrome de PEHO	NA
33	9 años	Síndrome de PEHO	NA

ESS= Puntuación de estrés prematuro; 1= ninguno, 2= estrés que requiere investigaciones o tratamiento, 3= estrés que requiere tratamiento en la unidad de cuidados intensivos o estrés intrauterino severo. Respuesta= Respuesta terapéutica a los espasmos / EGG. Resultado cognitivo antes/después de la terapia; 1= normal, 2= retraso ligero, 3= retraso evidente.

IMAGEN NEURO-RADIOLÓGICA	IGF-1 µg/L	ACTH ng/L	TERAPIA	RESPUESTA	RESULTADO COGNITIVO
Normal	0,87	22,1	ACTH	+/+	1/1
Normal	0,74	8,5	ACTH	+/+	1/1
Normal	0,74	-	Cirugía	+/+	1/1
Normal	0,62	8,7	VGB	+/+	1/1
Normal	0,62	14,4	ACTH	+/+	1/1
Normal	0,39	21,0	ACTH	+/+	1/1
Normal	0,31	-	ACTH	+/+	1/1
Normal (US y PET)	0,91	13,0	ACTH	+/+	1/3
Hipodensidad occipital	0,91	-	ACTH	+/+	1/2
Normal	0,63	13,8	ACTH	-/-	2/3
Dilatación ventricular	0,44	23,0	ACTH	+/+	2/2
Normal	0,26	5,0	ACTH	+/+	3/3
Normal (solo US)	0,37	7,8	ACTH	+/+	2/2
Infartos corticales y cerebelares	0,29	6,6	ACTH	-/-	2/3
Atrofia de sustancia blanca	0,21	-	ACTH	+/-	3/3
Atrofia cortical progresiva, de la sustancia blanca y cerebelar, retraso en la mielinización	0,18	-	ACTH	-/-	3/3
Infartos cerebrales (lóbulo temporal derecho)	0,18	-	ACTH	-/-	3/3
Atrofia central severa	0,17	-	BA	-/-	3/3
Retraso en la mielinización, atrofia cortical y central	0,17	-	ACTH	-/-	1/3
Anomalía de la línea media, agenesia del cuerpo calloso, microcefalia	0,17	-	ACTH	+/-	3/3
Hipodensidades periventriculares múltiples	0,17	-	ACTH	-/-	1/3
Atrofia cortical severa	0,16	5,6	Valproato	-/-	1/3
Hemorragia (hemisferio derecho)	-	5,0	ACTH	+/-	3/3
Atrofia cortical severa, hidrocéfalo	-	5,0	ACTH		3/3
Atrofia ventricular y cerebelar	-	5,1	ACTH	+/-	3/3
Atrofia cortical, hipoplasia del cuerpo calloso	-	5,0	ACTH		3/3
Atrofia temporal y frontal	-	5,0	ACTH	-/-	3/3
Atrofia cortical y cerebelar	-	5,0	ACTH	-/-	1/3
Necrosis cortical (lóbulo temporal)	-	5,0	ACTH		2/3
Leucomalacia periventricular	-	5,0	ACTH	-/-	3/3
Atrofia severa del cerebelo, retraso en la mielinización	0,19	5,8	ACTH	-/-	3/3
Atrofia de la fosa posterior y del vermis, cambios periventriculares	0,24	10,8	ACTH	-/-	3/3
Atrofia severa del cerebelo, vermis casi inexistente	0,19	8,7	ACTH	-/-	3/3

MCAD= Deficiencia Acil-CoA deshidrogenasa de cadena media; US= ultrasonografía; PET= Tomografía por emisión de positrones; VGB= vigabatrina; BA= anestesia con barbitúricos; SGA= pequeño para la edad gestacional; RDS= Síndrome de dificultad respiratoria; PEHO= síndrome de encefalopatía progresiva, hipsarritmia y atrofia óptica.

Tabla 2. Concentraciones de IGF-1 en el fluido cerebrospinal (CSF) en 14 niños de control.

CASO	EDAD MESES	IGF-1 µg/L	DIAGNÓSTICO
1	4	0,45	Enfermedad de Werding-Hoffman
2	5	0,77	Albinismo ocular, ceguera
3	6	0,51	Retraso psicomotor
4	7	0,56	Sospecha de infección citomegalovírica
5	11	0,64	Epilepsia por sobresalto, quiste pineal
6	15	0,59	Síndrome de Angelman
7	18	0,40	Fatiga aguda
8	23	0,53	Retraso mental, macrocefalia
9	23	0,31	Hemiplegia congénita
10	24	0,22	Migraña hemiplégica
11	26	0,40	Sospecha no confirmada de encefalitis
12	8	0,59	Variante del Síndrome de Rett
13	3	0,75	Convulsiones neonatales, desarrollo motórico lento
14	4	0,45	Desarrollo motórico lento

Muestras y análisis de laboratorio

Las muestras de CSF fueron extraídas por la mañana como parte de una evaluación de la etiología del IS. Ningún paciente estaba recibiendo terapia de ACTH en el momento del procedimiento. Las muestras se mantuvieron congeladas a -70º C. No todos los pacientes pudieron ser estudiados tanto para IGF-1 como para ACTH a causa de las pequeñas cantidades de muestras. El IGF-1 se pudo estudiar en 25 niños, y el ACTH en 23 niños con IS. Se llevaron a cabo estudios simultáneos de IGF-1 y ACTH en 15 niños (5 con CIS, 10 con SIS, incluidos 3 niños con PEHO). El IGF-1 se determinó mediante radioinmunoensayo con un kit disponible comercialmente (Mediagnost, Alemania) siguiendo las instrucciones del fabricante. La sensibilidad del ensayo es 0,02 µg/l. El ACTH se ensayó mediante el inmunoanalizador automático Immulite 2000 (Siemens, Gran Bretaña). La sensibilidad del ensayo es 5 ng/l (1.1 pmol/L).

Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el *software* SPSS 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). A menos que se indique lo contrario, los resultados están expresados como media ± SD. Puesto que las concentraciones de IGF-1 y ACTH no estaban distribuidas normalmente, se llevaron a cabo comparaciones mediante el Test de Mann-Whitney. La correlación de ACTH e IGF-1 se comprobó mediante el Test de correlación de Spearman. Tres niños con PEHO no fueron incluidos en los análisis estadísticos.

Resultados

Los principales hallazgos aparecen enumerados en la Tabla 1. Los siete bebés con CIS tenían concentraciones de IGF-1 en CSF similares a las de los niños de control (0.62 ± 0,02 *vs.* 0,51 ± 0,16 µg/l; NS). Los 15 niños con SIS tenían concentraciones de IGF-1 en CSF significativamente más bajas (0,35 ± 0,26 µg/l; P=0,011). La diferencia entre los niños con CIS y SIS también era significativa (P = 0,026). También cinco pacientes en el grupo SIS tenía concentraciones normales de IGF-1 en CSF. Dos de ellos tenían Síndrome de Down y ambos tenían imagen normal en la resonancia magnética. Otro paciente fue diagnosticado con una deficiencia *Acil-CoA* deshidrogenasa de *cadena media* (ACADM, en inglés MCAD), y un paciente con encefalitis causada por adenovirus. El primero de ellos tenía un TAC cerebral normal en el diagnóstico. El otro tenía una ultrasonografía cerebral normal y hallazgos PET normales y episodios tempranos normales. El último paciente con concentraciones normales de IGF-1 en CSF tenía una enfermedad autoinmune con activación del complemento, hematuria y anemia. Sin embargo, este paciente presentaba hipodensidades en MRI. No tuvimos un grupo de control para las concentraciones de ACTH en CSF, y la comparación se llevó a cabo entre los pacientes con CIS y SIS. Los pacientes con CIS tenían un ACTH más elevado que aquellos con SIS (14,9 ± 6,5 *vs.* 7,7 ± 5,1 ng/l). En 12 niños con mediciones simultáneas de IGF-1 y ACTH, éstas tenían una correlación positiva (r^2 0,585; P=0,046).

La respuesta al ACTH (espasmos e hipsarritmia) fue buena a la terapia con ACTH en 9/10 pacientes con concentraciones de IGF-1 en CSF mayores de 0,30 µg/l. Sólo un paciente, el que padecía MCAD, tuvo una respuesta pobre a la terapia. En el momento del diagnóstico, tenía un desarrollo cognitivo bastante bueno. Sin embargo, más tarde sufrió un retraso severo. Un paciente

con IGF-1 elevado fue tratado con éxito utilizando vigabatrina, y otro paciente con craneosinostosis sagital (etiología criptogénica) no sufrió ningún espasmo ni hipsarritmia después de la craneotomía y la anestesia con barbitúricos.

La evolución (seguimiento durante más de cinco años) mostró un desarrollo normal en los siete niños con CIS, un retraso ligero en tres correspondientes a su nivel de síndrome: dos de ellos con Síndrome de Down y uno con una enfermedad autoinmune (activación del complemento, hematuria y anemia). Estos tres pacientes tenían concentraciones normales de IGF-1 en CSF. Todos los pacientes con SIS tenían un pronóstico pobre a largo plazo en términos de evolución cognitiva. Como norma, los registros de estrés prematuro eran bajos en pacientes con concentraciones normales de IGF-1 en CSF (Tabla 1).

Todos los pacientes con concentraciones bajas de IGF-1 en CSF tenían espasmos sintomáticos y patología cerebral severa (Tabla 1).

En el momento de la aparición de los espasmos, tres de los diez pacientes con concentraciones de IGF-1 por debajo de 30 µg/l eran normales, uno padecía un retraso medio, y seis tenían un retraso evidente. Todos los pacientes de este grupo habían sufrido un estrés prematuro severo (Tabla 1): shock e hipoxia durante la cirugía para la invaginación, perforación intestinal y sepsis (1), asfixia perinatal severa (2), encefalopatía progresiva iniciada antes del nacimiento (2), un evento prematuro desconocido (prenatal) (1), retraso muy prolongado en el tratamiento (2), infarto cerebral prenatal (1) y Síndrome de malformación con encefalopatía progresiva (1). Todos los pacientes con bajos niveles de IGF-1 en CSF desarrollaron posteriormente retraso mental, siendo severo en la mayoría de los casos.

Los tres niños con PEHO tenían bajas concentraciones de IGF-1 en CSF 0,21 ± 0,03 µg/L, pero su ACTH en CSF era del mismo nivel que el de los pacientes con CIS 8,43 ± 2,51 ng/L.

Discusión

El principal y más novedoso hallazgo de nuestro estudio fue que los pacientes con SIS, respuesta pobre a la terapia y elevados factores de estrés prematuro tenían niveles bajos de IGF-1 en CSF. Todos estos pacientes tenían también una pobre evolución cognitiva. En contraste, los pacientes con CIS, hallazgos radiológicos normales en el cerebro y bajos factores de estrés prematuro tenían niveles normales de IGF-1 en CSF. Estos pacientes también

mostraban concentraciones normales de ACTH en CSF, lo que indica un eje adrenal hipopituitario intacto. Las bajas concentraciones de IGF-1 podrían deberse a una carencia de estimulación por medio de esteroides. Los mecanismos moleculares que derivan en consecuencias a largo plazo en los espasmos infantiles aún son poco comprendidos. Un mediador implicado en la respuesta al estrés en los primeros momentos de vida que provoca encefalopatía epiléptica y diferencias en las conexiones sinápticas podría ser el IGF-1.

Los espasmos infantiles podrían estar asociados con la disfunción pituitaria. El estrés prenatal o perinatal, y también el estrés crónico en pacientes con espasmos sintomáticos podría dar lugar a una hiperactividad del eje HPA, aumentando las concentraciones de plasma basal ACTH y corticoesteroides, regulando al alza la gluconeogénesis hepática y aumentando la resistencia a la insulina (20). El estado hipercortisolémico inducido por CRF viene acompañado por la expresión genética central, cambios en animales neonatales, pero estas alteraciones se normalizan en un momento vital posterior (21). El estrés vital temprano y los niveles elevados de esteroides aceleran la epileptogénesis y un umbral más bajo de ataques en varios modelos animales de epilepsia (22).

Por tanto, el estrés crónico afectará al cierre de la respuesta al estrés, la nivelación del ritmo cardiaco, en particular del ACTH (23). Algunas áreas del cerebro tienen un efecto excitador sobre la secreción de ACTH, y otras lo tienen inhibidor. Las grandes lesiones corticales provocan una disminución en la secreción de corticotrofina y cortisol (24). Los niños con retraso de nuestro estudio tenían grandes lesiones corticales, lo que podría ser la causa de sus menores concentraciones de ACTH. Esto podría explicar por qué los pacientes de nuestro estudio con lesiones corticales tenían niveles bajos de ACTH en CSF, mientras que el paciente con Síndrome de PEHO sin lesión cortical tenía niveles normales.

Se ha documentado que los niveles de ACTH en CSF en pacientes con IS tienen correlación con una etiología criptogénica (10,11), etiología sintomática (25) o con ambas etiologías (1,26). Los niveles de ACTH en CSF de los pacientes del estudio de Baram *et al.* (1,26) eran notablemente menores que en los de control. En contraste con este estudio, nuestros pacientes no tenían bajo nivel de ACTH en CSF cuando la etiología era criptogénica y el estrés más limitado. Un bajo nivel de ACTH en CSF es consistente con un elevado *factor* de liberación de corticotrofina (siglas inglesas CRF) en el cerebro (26, 27). El estrés severo, pre- o perinatal podría afectar a la actividad de HPA, y la función

neuronal a través de interacciones complejas con factores genéticos y acontecimientos de los primeros momentos de vida. Esto sucede en el momento en el que el eje HPA es especialmente sensible a la mayoría de estímulos estresantes. Este breve período de estrés en la vida puede afectar de inmediato a la función neuronal y a la supervivencia. También puede conducir a una neurotoxicidad progresiva y a cambios a largo plazo en la excitabilidad neuronal y la cognición. El estrés agudo suprime el nacimiento celular en el hipocampo (28). Cuando se experimenta estrés de manera repetida, se inicia una cascada de procesos que acaban por llevar a profundas alteraciones en regiones específicas en la morfología dendrítica y espinal, y a una normalización inadecuada de la actividad cerebral (22). Esto está asociado con la atrofia dendrítica y con una reorganización sináptica en la que el IGF-1 desempeña una función crucial.

El gen KO IGF-1 afecta a la mielinización del sistema nervioso central y al número de neuronas en determinadas regiones cerebrales (15). El crecimiento encefálico en bebés con espasmos infantiles podría reducirse temporalmente con la aparición de los mismos, y "se pone al día" durante la remisión de los espasmos en los casos favorables (29). La circunferencia craneal por debajo de la décima parte del percentil tras la aparición de los espasmos infantiles ha sido claramente asociada con un posterior retraso mental. El IGF-1 podría ser importante en la regulación del crecimiento encefálico.

El IGF-1 circulante está bajo el control de la hormona del crecimiento (siglas inglesas GH). Todavía resulta desconocido el mecanismo exacto que hay detrás de la asociación entre la actividad de la GH, el eje IGF-1 y las medidas de la función cognitiva (30). Tanto los receptores de la GH como del IGF-1 están ampliamente distribuidos en el cerebro (31,32). Se encuentran en varias áreas cerebrales como el hipocampo, que es conocido por desempeñar una función esencial en las funciones cognitivas, en particular la memoria y el aprendizaje. El IGF-1 podría actuar directamente sobre algunas estructuras neuronales concretas del cerebro. La GH tiene emplazamientos de unión en el hipocampo.

Algunos informes recientes sostienen que la hormona del crecimiento/eje IGF-1 podrían desempeñar un importante papel importante en las funciones cognitivas. El IGF-1 circulante podría tener una función en la reducción, ligada a la edad, de ciertas funciones cognitivas. El IGF-1 es bajo en la enfermedad de Alzheimer (19, 33-36). Algunas funciones cognitivas específicas podrían mejorar aumentando los niveles de la hormona del crecimiento y del IGF-1.

La manipulación de la vía de señalización del IGF-1 podría ser un tratamiento para las enfermedades neurodegenerativas (37-39). Los factores de crecimiento están bajo el control de esteroides (8, 9). Cuando los niveles del IGF-1 circulante son elevados en pacientes con bajos niveles cerebrales, el IGF-1 circulante puede cruzar la barrera hematoencefálica e influir en la biología cerebral, posiblemente previniendo la apoptosis neuronal (40). Un estudio reciente daba cuenta del efecto beneficioso del tratamiento con hormonas del crecimiento sobre la capacidad de atención en niños con retraso de crecimiento intrauterino, como se podía observar mediante mediciones psicológicas específicas (41). El mayor nivel de IGF-1 observado en pacientes con derrame cerebral con una mejor evolución sugiere una posible función neuroprotectora del IGF-1 (42). Además, hemos observado bajos niveles de IGF-1 en CSF en TODOS los pacientes con terapia de inducción (43). Un estudio reciente ha demostrado la utilidad del tratamiento con hormonas del crecimiento para el estatus psicológico en adultos jóvenes que han sobrevivido a una leucemia infantil (44). El aumento en IGF-1 después del tratamiento con hormonas del crecimiento se ha asociado con un aumento en la capacidad cognitiva a los 12 y a los 24 meses.

Puede que el aumento de los niveles de GH o IGF-1 sea un tratamiento para mejorar determinadas funciones cognitivas en pacientes con espasmos infantiles. A menudo, la encefalopatía epiléptica desemboca en retraso mental incluso en niños que, en un principio, eran normales desde el punto de vista cognitivo. El IGF-1 se tolera bien, y no se han documentado efectos adversos en ningún ensayo clínico publicado hasta la fecha (45). Sin embargo, en pacientes con espasmos infantiles, no se sabe si la terapia afectaría positivamente a la epilepsia.

BIBLIOGRAFÍA SOBRE NOTAS

1. Baram, T., Mitchell, W., Snead, III O., Hornton, E., Saito, M.: "Brain-adrenal axis hormones are altered in the CSF of infantile spasms". *Neurology* 1992; 42: 1171-1175.
2. Brunson, K., Khan, N., Eghbal-Ahmadi, M., Baram, T.: "Corticotropin acts directly on amygdala neurons to down-regulate corticotrophin-releasing hormone gene expression". *Ann Neurol* 2001; 49: 304-312.
3. Rho, J.: "Basic science behind the catastrophic epilepsies". *Epilepsia* 2004; 45 (suppl 5): 5-11.

4. Baram, T.: "Models for infantile spasms: An arduous journey to the holy grail". *Ann Neurol* 2007: 61: 89-90.

5. Velisek, L., Jehle, K., Asche, S., Veliskova, J.: "Model of infantile spasms induced by N-methyl-D-aspartic acid in prenatally impaired brain". *Ann Neurol* 2007; 61: 109-119.

6. Joels, M.: "Stress, the hippocampus, and epilepsy. Critical review and invited Commentary". *Epilepsia* 2008; 1-12 (Epub ahead of publication).

7. Riikonen, R., Söderström, S., Vanhala, R., Ebendal, T., Lindholm, D.: "West`s syndrome: Cerebrospinal fluid nerve growth factor and effect of ACTH". *Pediatr Neurol*, 1997; 17: 224-229.

8. Lindholm, D., Castren, M., Hengerer, B., Leingärtner, A., Castren, E., Thoenen, H.: "Glucocorticoids and neurotrophin gene regulation in the nervoussystem". *Ann NY Acad Sci USA* 1994; 746: 195-202.

9. Mochetti, I., Spiga, G., Hayes, V., Isacksson, P., Coangelo, A.: "Glucocorticoids differentially increase nerve growth factor and basic fibroblast growth in rat brain". *J Neurosci* 1996; 16: 214-218.

10. Riikonen, R., Gupta, D.: "Effect of ACTH treatment on CSF ACTH, IgG index and serum: CSF albumin ratio in children with infantile spasms: preliminary observations". *Neuroendocrinology Lett*. 1988; 10: 355-362.

11. Riikonen, R.: "How do cryptogenic and symptomatic infantile spasms differ? A review of biochemical studies in Finnish patients". *J Child Neurol*, 1996; 11: 383-388.

12. Heiskala, H.: "CSF ACTH and beta-endorphin in infants with West syndrome and ACTH therapy". *Brain Dev* 1997; 10: 339-342.

13. Leventhal, P., Russel, J., Feldman, E.: "IGFs and the Nervous System". In: Rosenfeld R, Roberts C Jr. Eds. *The IGF system: Molecular biology, physiology, and clinical applications*. Totowa, NJ: Humana Press, Inc; 1999, pp 425-444.

14. Popowski, M., Ferguson, H., Sion, A., Koller, E., Knudsen, E., van den Berg, C.: "Stress and IGF-1 differentially control cell fate through mammalian target of rapamycin (mTOR) and retinoblastoma protein (oRB)". *J Biol Chem* 2008; 283: 28265-28273.

15. Beck, K., Powell-Braxton, L., Widmer, H., Valverde, J., Hefti, F.: "Igf1 gene disruption results in reduced brain size, CNS hypomyelination, and loss of hippocampal granule and striatal parvalbumin-containing neurons". *Neuron* 1995; 14: 717-730.

16. Riikonen, R., Makkonen, I., Vanhala, R., Kokki, H., Turpeinen, U., Kuikka, J.: "Cerebrospinal fluid insulin-like growth factors IGF-1 and IGF-2 in infantile autism". *Dev Med Child Neurol* 2006; 48: 751-755.

17. Riikonen, R.: "Insulin-like growth factors as neurobiological regulators of head growth in autism". In Book *Autism: Current theories and evidence*, ed A Zimmerman. Humana Press, 2008: 233-244.

18. Riikonen, R.: "Neurotrophic factors in the pathogenesis of neurological disorders with mental retardation". *Current Pediatric Reviews*, 2007; 3: 207-213(7). Bentham Science Publishers.

19. Aleman, A., Verhaar, H., de Haan, E., de Wries, W., Samson, M., Drent, M., Van der Veen, W., Koppeschaar, H.: "Insulin-like growth factor-1 and cognitive function in healthy older men". *J Clin Endocrinol and Metabolism* 1999; 84: 471-475.

20. Buhl, E., Neschen, S., Yonemitsu, S., Rossbacher, J., Zhang, D., Morino, K., Flyvbjerg, A., Perret, P., *et al.:* "Increased hypothalamic-pituitary-adrenal axis in low-birth weight rats". *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E 1451- 1458.

21. Schmidt, M., Sterlemann, V., Wagner, K., *et al.*: "Postnatal glucocorticoid excess due to pituitary glucocorticoid receptor deficiency: differential short- and long-term cosequences". *Endocrinology* 2009; Feb 12 (Epub ahead of publication)

22. Joels, M., Karst, H., Krugers, H., Lucassen, P.: "Chronic stress: implications for neuronal morphology functions and neurogenesis". *Front Neuroendocrinol* 2007; 28: 72-96.

23. Gallagher, B., Flanigin, H., King D., Littleton, W.: "The effect of electrical stimulation of medial temporal lobe structures in epileptic patients upon ACTH, prolactin, and growth hormone". *Neurology*; 37: 299-303.

24. Mangili, G., Motta, M., Martini, L.: *Neuroendocrinology*. Ed. L. Martini y WF Gannong. Vol 1. Academic Press, New York 1966; 298.

25. Nalin, A., Facchinetti, F., Galli, V., *et al.*: "Reduced ACTH concentrations in cerebrospinal fluid of children affected by cryptogenic infantile spasms and hypsarrhythmia". *Epilepsia* 1985; 26: 446-449.

26. Baram, T., Mitchell, W., Hanson, R., Snead, O. 3rd, Horton, E.: "Cerebrospinal fluid corticotrophin and cortisol are reduced in infantile spasms". *Pediatr Neurol* 1995; 13: 108- 110.

27. Avishai-Eliner, S., Brunson, K., Sandman, C., Baram, T.: "Stressed-out, or in (Utero)?" *Trends in Neurosci* 2002; 25: 518-529.

28. Heine, V., Maslam, S., Zanero, J., Joels, M., Lucassen, P.: "Suppressed proliferation and apoptotic changes in the rat dentate gyrus after acute and chronic stress is reversible". *Eur Neurosci* 2004; 19: 131-144.

29. Rener-Primec, Z., Lozar-Krivec, J., Krivec, U., Neubauer, D.: "Head growth in infants with infantile spasms may be temporarily reduced". *Pediatr Neurol* 2006; 35: 197-203.

30. Van Nieuwpoort, C., Drent, M.: "Cognition in the adult with childhood-onset growth hormone deficiency". *Eur J Endocrinol* 2008;159 Suppl 1 S53-7.

31. Lai, Z., Roos, P., Zhai, Q., *et al.*: "Age-related reduction of human growth hormone-binding sites in the human brain". *Brain Res* 1993; 621: 195-266.

32. Le Roith, D., Werner, H., Beitner, J., Roberts, C.: "Molecular and cellular aspects of the insulin-like growth factor 1 receptor". *Endocrinol Rev* 1995; 16: 143-163.

33. Arwert, L., Deijen, F., Drent, M.: "The relation between insulin-like growth factor 1 levels and cognition in healthy elderly: a meta-analysis". *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 416- 422.

34. Rivera, E., Goldin, A., Fulmer, N., Travares, R., *et al.*: "Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer`s disease: link to brain reduction in acetylcholine". *J Alzheimer`s disease* 2005; 8: 247-268.

35. Steen, E., Terry, B., Rivera, E., Cannon, J., *et al.*: "Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signalling mechanisms in Alzheimer`s disease- -Is this type 3 diabetes?" *J Alzheimers`s disease* 2005; 7: 63-80.

36. Torres-Aleman, I.: "Minireview: Mouse models of Alzheimer`s dementia: Current concepts and new trends". *Endocrinology* 2008; 149: 5952-5957.

37. Dore, S., Kar, S., Quirion, R.: "Rediscovering an old friend; IGF-1: potential use in the treatment of neurodegenerative diseases". *Trends Neurosci* 1997; 20: 326-331.

38. Cohen, E., Dillin, A.: "The insulin paradox: aging, proteotoxicity and neurodegeneration". *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 759- 767.

39. Le Roith, D., Werner, H., Beitner, J., Roberts, C.: "Molecular and cellular aspects of insulin-like growth factor 1 receptor". *Endocr Rev* 1995; 16: 143-163.

40. D`Ercole, A., Ye, P.: "Minireview: Expanding the mind: Insulin-like growth factor I and brain development". *Endocrinology* 2008; 149: 5958-5962.

41. Van der Reijden-Lakeman, I., de Sonneville, L., Swaab-Barneveld, H., Slijper, F., Verhulst, F.: "Evaluation of attention before and after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth retarded children". *J Clin Exp Neuropsychol* 1997; 19: 101-118.

42. Bondanelli, M., Ambrosio, M., Onofri, A., Bergonzoni, A., Lavezzi, S., Zatelli, M., Valle, D., Basaglia, N., Degli Uberti, E.: "Predictive value of circulating insulin-like growth factor levels in ischemic stroke outcome". *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3928- 3934.

43. Riikonen, R., Vettenranta, K., Riikonen, P., Turpeinen, U., Saarinen-Pihkala, U.: "Cerebrospinal fluid insulin-like growth factor (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-3) in children with acute lymphoblastic leukaemia". *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 1-5.

44. Huisman, J., Aukema, E., Deijen, J., van Coeverden, S., Caspers, G., van der Pal, H., Delemarre-van de Waal, H.: "The usefulness of growth hormone treatment for psychological status in young adult survivors of childhood leukaemia: an open-label study". *BMC Pediatr* 2008; Jun 20; 8:25.

45. Nagano, I., Shiote, M., Murakami, T., Kamada, H., Hamakawa, Y., Matsubara, E., Yokoyama, M., Moritaz, K., Shoji, M., Abe, K.: "Beneficial effects of intrathecal IGF-1 administration in patients with amyotrophic lateral sclerosis". *Neurological Res* 2005; 27: 768-772.