

# Epilepsias de difícil control en la infancia

M. Nieto

## Introducción

La epilepsia es un grupo heterogéneo de síndromes que difieren por su origen, idiopático o sintomático, su expresión clínica, generalizada o parcial, y su respuesta a la terapéutica médica. Algunos de estos síndromes remiten espontáneamente, como las epilepsias parciales idiopáticas, otros sometidos al tratamiento médico mejoran o se hacen silentes, como las epilepsias generalizadas idiopáticas, y otros no responden o responden parcialmente como las epilepsias generalizadas secundarias y las epilepsias parciales sintomáticas.

Varios estudios prospectivos (1, 2) han demostrado que en el 70-80% de los pacientes con la medicación adecuada se logra un control completo de las crisis. En el 20-30% restante hay dificultades, cuando no imposibilidad, para ello. A este grupo se le ha denominado de diversas maneras para expresar su escasa o nula respuesta terapéutica: epilepsia intratable, refractaria, rebelde, incurable, fármaco-resistente o de difícil control.

El concepto de intratabilidad o de epilepsia de difícil control (EDC) en el niño es fácil de establecer en muchos casos cuando a pesar de diversos ensayos terapéuticos, aparentemente correctos y prolongados en el tiempo, persisten las crisis, por ejemplo la epilepsia mioclónica severa implica una cierta relatividad en función del diagnóstico

sindrómico formulado, la evolución de la enfermedad y de los tratamientos recomendados, como en las epilepsias generalizadas secundarias; por último en algunos casos es más aparente que real en relación con diagnósticos erróneos o tratamientos inadecuados.

En el niño, la recurrencia de crisis de forma esporádica, en brotes o periódicas, a pesar de la medicación, con remisión meses o años más tarde, es la expresión del genio evolutivo de algunos síndromes epilépticos; por ejemplo, la epilepsia parcial benigna de Aicardi presenta crisis, a veces en racimos, durante días que recurren con independencia del tratamiento, con intervalos libres de semanas o meses, durante tres o cuatro años, para una vez silenciada no recurrir más. Cada síndrome epiléptico tiene su propia historia natural, que a veces es plural en relación con la causa subyacente, que sólo puede ser relativamente modificada por la medicación; por ejemplo, el síndrome de West asociado a la Neurofibromatosis tiene mejor pronóstico que el asociado a la Esclerosis Tuberosa o a una malformación cerebral. No se pueden establecer los mismos criterios de intratabilidad en las epilepsias generalizadas secundarias que en las epilepsias parciales sintomáticas; en las primeras, podemos tener establecido el difícil control a las semanas o meses de iniciarse, en las segundas habrá que esperar años. Al margen de estas conside-

Palabras clave: Epilepsias refractarias. West. Lennox-Gastaut. Epilepsia mioclónica severa. Seudo-epilepsias. Vigabatrina. Lamotrigina. Felbamato. Gabapentina. Inmunoglobulinas.

Fecha de recepción: Febrero 1999.

raciones, se ha estimado que, habitualmente, el pronóstico a largo plazo de la epilepsia está establecido a los dos años de tratamiento, es decir que si en un epiléptico no se han conseguido controlar las crisis a los dos o tres años de tratamiento las posibilidades de que aquéllas se muestren en su evolución intratables son muy elevadas (3). En los últimos años, al valorar una epilepsia como de difícil control, se tiene en cuenta no sólo la frecuencia y severidad de las crisis, sino también el impacto del trastorno epiléptico y de la medicación empleada sobre el funcionamiento social y nivel de bienestar del paciente (4, 5). El ideal sería conseguir el control crítico sin producir efectos adversos que comprometan las funciones cognitivas y la integración social del niño. Los pacientes que responden al tratamiento pero al costo de excesivos efectos adversos también se pueden considerar como de difícil control (6). SCHMIDT, 1986 (7), ha propuesto una escala de intratabilidad en función del número y dosis de los fármacos prescritos, es decir de la «agresividad» del tratamiento seguido. JANZ, 1989 (8), ha valorado la severidad de la epilepsia a tres niveles: subjetivo, o manera de vivir cada paciente sus crisis, social, en relación con la interferencia de las crisis en la vida diaria, y médico en el que la frecuencia de crisis es el elemento fundamental en el manejo del paciente. Tratar con corrección es obtener el mejor control de las crisis preservando las facultades psíquicas y las aptitudes sociales que el paciente tenía antes de la aparición de aquéllas. Ahora bien, en pediatría es difícil proponer, y más difícil aún que los padres acepten la propuesta, que es preferible en ocasiones dejar que el paciente tenga crisis parciales breves y esporádicas a incrementar el tratamiento, en dosis o fármacos, con el riesgo de obtener efectos secundarios neurotóxicos.

Teniendo en cuenta lo expuesto se puede definir la epilepsia de difícil control como aquella cuyas crisis no responden satisfactoriamente en dos años, a los diversos ensayos terapéuticos realizados con la medi-

cación antiepiléptica adecuada, en prescripción y dosis, y/o interfiere con la integración socio-escolar-familiar del niño.

#### Factores de riesgo de epilepsia de difícil control

Existen una serie de factores que condicionan la respuesta de la epilepsia a la medicación (4, 9-11). Muchos de ellos se han señalado como predictores de difícil control. (Tabla I). Más de uno coinciden con frecuencia en el mismo paciente. Cuanto más factores estén presentes en un mismo paciente más difícil va a ser el control crítico; por ejemplo, un síndrome de Lennox-Gastaut secundario a síndrome de West sintomático a displasia cortical, que cursa con crisis tónicas y crisis atónicas y en su evolución presenta estados de mal con relativa fre-

**Tabla I. Factores predictivos de epilepsia de difícil control**

Comienzo de las crisis en los 3 primeros años.
Determinados tipos de crisis (tónicas, atónicas, mioclónicas, crisis parciales complejas).
Status epilepticus.
Crisis muy frecuentes.
Dos o más tipos de crisis en el mismo paciente.
Síndromes epilépticos concretos (West, Lennox-Gastaut, EMS, esclerosis mesial temporal, Rasmussen).
Mala respuesta inicial al tratamiento antiepiléptico.
Lesión cerebral objetivable.
Anormalidad neurológica.
Anormalidad intelectual.
Deterioro actividad fundamental en el EEG.

cuencia es muy, muy difícil que responda al tratamiento médico más correcto.

SILLANPÄÄ, 1993 (12), ha prestado especial atención a la detección de factores que independientemente predecirían refractariedad encontrando que la resistencia a un tratamiento antiepiléptico a largo plazo está significativamente asociada a etiología sintomática antigua definida o probable, estado o desarrollo neurológico anormal, frecuencia elevada de crisis al principio de la epilepsia, aparición de un estado de mal epiléptico y respuesta insuficiente a corto plazo al tratamiento antiepiléptico.

Para facilitar su exposición vamos a reseñar por separado los factores de predicción de la EDC, aun siendo conscientes de que algunos no son más que diferentes formas de presentación del mismo problema; por ejemplo, los espasmos infantiles son casi en

su totalidad la expresión clínica del síndrome de West. De hecho, a una edad dada se presentan unos tipos concretos de crisis que se observan preferentemente en determinados síndromes epilépticos. (Tabla II).

#### Edad de comienzo

Los estudios epidemiológicos indican que hay dos épocas en las que las epilepsias intratables se concentran: en los primeros años y en la adolescencia y adulto joven. En el niño, en los tres primeros años, el cerebro inmaduro es especialmente susceptible a presentar crisis, debido probablemente, entre otras cosas, a una combinación de incremento de la excitación, disminución de la inhibición, y a diferencias en el desarrollo de los diferentes circuitos subcorticales, con inmadurez del sistema de supresión crítica mediado por la sustancia nigra (13). Como

**Tabla II. Factores de riesgo de epilepsia de difícil control**

Edad de comienzo	Crisis epilépticas	Síndromes epilépticos	Etiología preferente
RN-3 meses	Mioclónicas Parcelares Tónicas Sutiles	AICARDI/OHTAHARA	Displasias corticales Metabopatías hereditarias Criptogénicos
3 meses-3-5 años	Espasmos Infantiles	WEST	Criptogénico Esclerosis tuberosa Malformaciones cerebrales Otros
	Tónico-axiales Ausencias atípicas Atónicas. Mioclono-atónicas	LENNOX-GASTAUT	Criptogénico Encefalopatías adquiridas Displasias corticales Otros
	Unilaterales. Generalizadas Mioclónicas Ausencias. Parciales	Epilepsia Mioclónica Severa	Criptogénico
5 años/Pubertad	Parciales Generalizadas tónico-clónicas	RASMUSSEN	Encefalitis crónica progresiva
	Parciales Hemigeneralizadas Generalizadas tónico-clónicas	KOJEWNIKOW	Criptogénico Lesiones cerebrales adquiridas
	Mioclónicas Tónico-clónicas generalizadas	Epilepsias Mioclónicas Progresivas	Genética
	Parciales Complejas	Esclerosis Mesial Temporal	Incisuritis

expresión clínica de esta susceptibilidad crítica, existen tres síndromes epilépticos de difícil control, que han sido agrupados bajo la denominación de Encefalopatías epilépticas edad-dependientes (14), pero que cada uno de ellos posee una personalidad clínica muy definida: la encefalopatía epiléptica infantil precoz con paroxismos supresión o síndrome de Otahara, encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia o síndrome de West y la encefalopatía infantil severa de la infancia con complejo punta-onda lento o síndrome de Lennox-Gastaut. A partir de los 3-4 años de edad la susceptibilidad crítica ha disminuido sensiblemente y las epilepsias que se van a presentar tienen un buen manejo terapéutico. No obstante, a cualquier edad, lesiones más o menos importantes pueden originar trastornos en el normal proceso madurativo cerebral y condicionar crisis que presentan dificultades al control crítico.

#### **Crisis epilépticas**

Es bien sabido que hay algunos tipos concretos de crisis que presentan más dificultades al control terapéutico que otros. Sin embargo, en cualquier tipo de crisis nos podemos encontrar crisis tratables e intratables en proporción variable (15, 16). OLLER y OLLER, 1985 (15), en una revisión de 3.000 epilépticos, encuentran un no control crítico, consideradas las diferentes crisis aisladamente, en el 9,3% de ausencias típicas, el 7,8% de crisis de Gran Mal, el 6,7% de crisis mioclónicas (mioclonias de la epilepsia generalizada primaria), 47,8% de espasmos infantiles, el 55,4% de crisis tónicas y/o atónicas y/o ausencias atípicas, el 16,4% de crisis unilaterales, el 25% de crisis parciales elementales o simples, el 26,5% de crisis parciales complejas y el 2,9% de crisis parciales con generalización secundaria. Vamos a mencionar las crisis epilépticas que presentan mayores dificultades al tratamiento farmacológico.

#### Espasmos infantiles

Es la crisis característica del síndrome de West. La manifestación clínica del espasmo

infantil puede variar ampliamente, pudiendo ser parcial, asimétrico o unilateral, o con contracción tónica sostenida que puede confundirse con una crisis tónico-axial. El espasmo infantil típico se presenta en salvas y consiste en una contracción brusca, breve, de la musculatura axial y proximal de los miembros. Se puede observar también en la Encefalopatía Epiléptica infantil precoz de Otahara, y en el síndrome de Aicardi, que se considera como una variante del síndrome de West. Típico del primer año, en ocasiones persiste durante años en niños con severo daño cerebral.

#### Crisis unilaterales

De carácter clónico, tónico-clónico, o con menos frecuencia tónico, suelen ser de larga duración repitiéndose con frecuencia variable. Frecuentes como expresión clínica de los estados de mal hipertérmicos, pueden dejar como secuela una hemiplejía (síndrome HH) e incluso meses o años más tarde crisis epilépticas, con frecuencia parciales complejas (síndrome HHE). Otras veces se presentan sin causa desencadenante aparente. Se observan también en el síndrome de Rasmussen, síndrome de Sturge-Weber y hemimegalencefalia. Su pronóstico va unido al de la enfermedad causal.

#### Crisis tónico-axiales

Se observan casi exclusivamente en el síndrome de Lennox-Gastaut, habiéndose considerado su ausencia como un criterio de definición de las epilepsias mioclónicas (17), a pesar de haberse encontrado esporádica y ocasionalmente en algunas de aquéllas (18), y en fases tardías de epilepsias con crisis mioclono-atónicas (19). Son crisis que no responden a tratamiento antiepiléptico alguno, salvo contadas excepciones.

#### Crisis atónicas

Forman parte de la semiología crítica característica del síndrome de Lennox-Gastaut o pueden también presentarse aisladas o asociadas a crisis mioclónicas formando

parte de una «epilepsia mioclónica con otros tipos de crisis breves repetidas» (18).

#### Status epilepticus

Se ha señalado que la epilepsia que se inicia con un estado de mal tiene pronóstico peyorativo. También lo tienen aquéllas que presentan en su evolución un estado de mal (11). Por otra parte, la aparición de una crisis prolongada o status puede tener mayores consecuencias psico-sociales que la frecuencia de crisis (5).

#### Crisis parciales complejas sintomáticas

La expresión clínica consiste habitualmente en afectación parcial de la conciencia con automatismos orales y/o gestuales, con menos frecuencia automatismos verbales o de deambulación, y a veces sintomatología motora versiva. En los primeros años son secundarias a síndrome hipóxico-isquémico del recién nacido, post-encefalitis, displasias corticales y, muy características, las que aparecen en la evolución de una esclerosis tuberosa que se inició con espasmos infantiles. Las convulsiones febriles prolongadas pueden dar lugar a crisis parciales complejas por incisure del lóbulo temporal (asta de Ammon).

#### Múltiples tipos de crisis

Entendiendo como tal la asociación de dos o más tipos de crisis, que pueden ser generalizadas/generalizadas (crisis tónicas y crisis atónicas o mioclónicas) generalizadas/parciales o parciales/parciales. Se observan en las Encefalopatías Epilépticas –Neonatal, West y Lennox-Gastaut– en la Epilepsia Mioclónica Severa, en las Epilepsias Mioclónicas Progresivas y en Epilepsias debidas a lesiones cerebrales importantes (Encefalopatías Connatales, Malformaciones cerebrales, etc.). Siempre que un epiléptico presenta más de un tipo de crisis las dificultades para el control crítico aumentan aun con crisis de aparente buen pronóstico (15).

#### Alta frecuencia de crisis

Si exceptuamos las epilepsias ausencias infantiles, las epilepsias o síndromes epilépticos que cursan con crisis diarias son síndromes epilépticos severos, criptogénicos o sintomáticos. Frecuentes son los espasmos infantiles, o las crisis atónicas, tónicas o ausencias atípicas, o las crisis mioclónicas. Las crisis parciales complejas pueden también en algunos casos presentar alta frecuencia (por ejemplo en los casos de esclerosis tuberosa).

#### Epilepsias y síndromes epilépticos

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos (20) permite establecer la historia natural de un síndrome concreto, si conocemos los criterios exigidos en aquélla. Un síndrome epiléptico se caracteriza por la asociación de signos y síntomas que se presentan simultáneamente; por ejemplo, la asociación de salvas de complejos punta-onda a 3 c/s. e interrupción total de la conciencia que caracteriza a la epilepsia-ausencia infantil. Los criterios para clasificar un síndrome incluyen el tipo de crisis, edad de comienzo de los síntomas, causa, factores precipitantes, hallazgos EEG críticos e intercríticos y localización anatómica del comienzo de la crisis.

Hay algunos síndromes epilépticos muy severos que cursan con crisis epilépticas de difícil control y retraso mental, debidos en parte al agente causal; otros síndromes rebeldes al tratamiento, repercuten sobre las funciones cognitivas o la conducta de forma discreta o moderada. Como escribimos con respecto a las crisis epilépticas, hay síndromes de fácil y otros de difícil control pero en cualquier síndrome hay casos que obedecen a la medicación y otros que no en proporción variable. OLLER y OLLER, 1985 (15), en sus 3.000 epilépticos, clasificados por epilepsias o síndromes epilépticos, no encuentran control crítico en el 24,6% de la epilepsia-ausencia infantil, 8,9% de epilepsia Gran Mal, 18,2% de la epilepsia-au-

sencia mioclónica, 48,5% del síndrome de West, 52% del síndrome de Lennox-Gastaut, 1,8% de la epilepsia parcial benigna con paroxismos rolándicos, 16,9% de epilepsias parciales extratemporales y 45,6% de la epilepsia parcial compleja del lóbulo temporal. Vamos a reseñar los síndromes que evolucionan con frecuencia como EDC.

### Encefalopatía Epiléptica Neonatal con Paroxismos-supresión

En esta rúbrica encuadramos a dos cuadros descritos el mismo año, 1976, incluidos en el Grupo 3 de la clasificación internacional de epilepsias y síndromes epilépticos propuesta en 1989 por la ILAE, la Encefalopatía epiléptica infantil precoz descrita por OTAHARA y cols. (21), y la Encefalopatía Mioclónica Neonatal descrita por Goutieres-Aicardi (22), pero que nosotros consideramos como la forma tardía y precoz del mismo síndrome. Se inicia generalmente durante el primer mes, con mioclonias parcelares (Aicardi) o crisis tónicas (Otahara) y crisis sutiles y/o mioclonias masivas (ambos síndromes). Algunos casos son de origen desconocido y otros reconocen diversos agentes causales preferentemente displásicos (Aicardi) o metabólicos (Otahara). El patrón EEG se caracteriza por paroxismos-depresión. La evolución es muy desfavorable con un alto índice de mortalidad. Los niños que sobreviven cursan hacia los tres meses como un síndrome de West o una epilepsia multifocal.

### Síndrome de West (SW)

Se caracteriza por espasmos infantiles, hipsarritmia y retraso mental. Se inicia habitualmente entre los 3 y 12 meses de edad; un 2-5% con posterioridad al año. El retraso mental no siempre está presente al principio de las crisis y en un 10% aproximadamente nunca lo estará. Es importante distinguir si el SW es idiopático, criptogénico o sintomático. El SW idiopático se presenta en niños con desarrollo psicomotor normal, espasmos infantiles simétricos, EEG con

hipsarritmia recurrente en una salva entre los espasmos, neuroimagen normal y buen pronóstico crítico y psíquico (23). En el SW criptogénico o de causa sospechada pero no identificada el desarrollo psicomotor y la exploración neurológica es aparentemente normal hasta la aparición de los espasmos; el pronóstico es variable. En el SW sintomático el pronóstico viene dado por la causa subyacente, y no siempre es malo; por ejemplo, el SW asociado a la neurofibromatosis tipo 1 tiene una evolución favorable. Recientemente, la vigabatrina ha demostrado ser eficaz en los SW sintomáticos, especialmente en los originados por la Esclerosis tuberosa. En cualquier caso, si el tratamiento con antiepilépticos no suprime los espasmos infantiles se aconseja instaurar tratamiento con ACTH.

### Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)

Se caracteriza por crisis tónico-axiales, ausencias atípicas y crisis de caída brusca que pueden ser atónicas, tónicas muy breves o mioclono-atónicas. El 10% de los pacientes presentan crisis mioclónicas. El desarrollo psíquico puede ser normal al comienzo de las crisis aunque con posterioridad, en la mayoría de los SLG, se observa retraso mental. Cuanto mas precoz es el comienzo de las crisis más se afectan las funciones cognitivas aunque el retraso mental se establece en años (26). El EEG intercrítico se caracteriza por actividad fundamental lentificada y complejos punta-onda lentos. El EEG crítico muestra un ritmo reclutante de baja amplitud durante las crisis tónico-axiales y complejos punta-onda lentos durante las ausencias.

Las crisis se inician entre los 2 y 8 años con edad media de 26 meses, y edad media para los hallazgos EEG de 44 meses (24). El pronóstico varía según que el SLG sea criptogénico o sintomático (25). Aproximadamente el 20% de los SLG han sido precedidos por espasmos infantiles. Las crisis del SLG son muy resistentes a la medicación. Recientemente se han publicado resultados bastante

favorables con la lamotrigina y el felbamato (27,28).

### Epilepsia Mioclónica Severa del Niño (EMS)

La epilepsia mioclónica severa (EMS) descrita por DRAVET et al. 1981 (29), se ubica en la ICE, 1989 (20), en el grupo de las epilepsias y síndromes epilépticos sin determinación focal o generalizada. Aunque en este grupo no se precisa el carácter idiopático, criptogénico o sintomático, se considera a la EMS como un síndrome epiléptico criptogénico (30). La EMS se inicia durante el primer año, frecuentemente entre los 4 y 8 meses con crisis epilépticas unilaterales, alternantes o no, o convulsiones generalizadas desencadenadas habitualmente por fiebre alta o moderada. En la evolución, las crisis descritas recurren cada vez con mayor frecuencia, con o sin elevación térmica, y entre los 2 y 4 años aparecen crisis mioclónicas y/o crisis parciales y/o ausencias atípicas. El desarrollo psicomotor normal al comienzo se retrasa a partir del segundo año. El EEG normal al inicio presenta a partir del segundo año anomalías focales y complejos punta-onda o polipuntas generalizadas, fotosensibles y acentuadas por el sueño. No se recogen antecedentes personales patológicos. Existen antecedentes familiares de epilepsia en el 25-40% de los casos (17,31). Se estima su incidencia en 1 por cada 40.000 niños menores de 7 años (32). Este síndrome no suele responder a los antiepilépticos clásicos y nuevos, aunque se haya notificado que el valproato sódico ha sido eficaz en algunos casos (33). Venimos utilizando desde 1.994 inmunoglobulinas intravenosa habiendo obtenido supresión o mejoría importante de las crisis en el 33% de los casos.

### Epilepsia Mioclónica en Encefalopatías No Progresivas (33)

Se inicia en el primer año de la vida con mioclonias breves que pueden ser diagnosticadas incorrectamente. Los episodios críticos

consisten en movimientos anormales polimorfos que combinan movimientos distónicos con sacudidas mioclónicas de cara y músculos distales, hipotonía y afectación del nivel de conciencia. El EEG muestra una actividad fundamental lentificada con salvos breves de complejos punta-onda lentos, difusos, que son la expresión gráfica de las mioclonias presentes tanto en vigilia como en sueño. En la evolución se observan períodos de larga duración de estados de mal mioclónicos con empeoramiento del tono remediando una encefalopatía progresiva. Como agentes causales se han reconocido, anoxia pre-perinatal, malformaciones cerebrales, cromosomopatías (el síndrome de Angelman entre ellas).

### Epilepsia Parcial Continua

Se distinguen dos tipos:

-Tipo I, corresponde al síndrome de Kojewnikow clásico. Se caracteriza por crisis parciales motoras localizadas en facies o en un segmento de miembro, subnitantes durante días, semanas o meses, que pueden extenderse abarcando la totalidad de un hemicuerpo. Se aprecia hemiparesia persistente. En el EEG se observan anomalías paroxísticas focales contralaterales. La edad de comienzo se sitúa en la segunda década de la vida. Puede estar originado por Encefalopatías fijas o evolutivas o sin causa aparente. La cirugía es efectiva.

-Tipo II, o enfermedad de Rasmussen. Cursa clínicamente en tres estadios. El primero se inicia con crisis generalizadas o crisis parciales, que van a persistir como manifestación crítica principal, del tipo de crisis parciales simples o complejas, aisladas o en la mitad de los casos en forma de epilepsia parcial continua. En el segundo estadio se observa una hemiparesia de instauración lenta que afecta más al miembro superior y deterioro mental. En el tercer estadio se aprecia una detención del deterioro y disminución de las crisis (34). El EEG muestra una actividad fundamental lentificada con anomalías paroxísticas difusas y focales. Se estima que la Enfermedad de

Rasmussen es una encefalitis crónica progresiva. Se inicia entre los 1 y 14 años, con edad media de 7 años. La mitad de los pacientes tiene una historia de un proceso infeccioso o inflamatorio previo al inicio de las crisis. Se han recomendado con resultados desalentadores los fármacos antiepilépticos, corticosteroides, inmunoglobulina y fármacos antivíricos (35). El tratamiento quirúrgico puede ser útil.

#### Epilepsias Mioclónicas Progresivas

Comprende un grupo de enfermedades poco frecuentes condicionadas genéticamente que tienen en común cursar con crisis mioclónicas y deterioro psico-neurológico progresivo. Se incluyen en ellas:

–Enfermedad de Lafora.

Se inicia entre los 6 y 19 años de edad con crisis clónicas generalizadas asociadas con frecuencia con crisis parciales con síntomas visuales y mioclonias segmentarias o masivas que se acentúan por los movimientos. Con posterioridad, deterioro psico-neurológico con éxitus a los 5-10 años de evolución. El EEG con actividad fundamental normal y anomalías paroxísticas difusas al principio muestra una lentificación progresiva con incremento de los complejos punta-onda y polipunta-onda rápidos que se acentúan con la foto-estimulación.

–Epilepsia mioclónica progresiva de tipo báltico o enfermedad de Unverricht-Lundborg.

Enfermedad autosómica recesiva que ha sido localizada en el cromosoma 21q22 mediante análisis de ligamento genético (36). La EMP tipo mediterráneo es probablemente debida a la misma mutación.

–Ceroidlipofuscinosis neuronales (CLFN). Existen cuatro CLFN principales: la infantil o Enfermedad de Hagberg-Santavuori, la infantil tardía o Enfermedad de Jansky-Bielschowsky, la juvenil o Enfermedad de Batten-Spielmeyer-Vogt, y la del adulto o Enfermedad de Kuf. Todas ellas se transmiten por herencia autosómica recesiva. Todas, excepto la CLFN1 cursan con mioclonias

(37). La CLFN juvenil se ha localizado en el brazo largo del cromosoma 16 (38) y la forma infantil se ha localizado en el brazo corto del cromosoma 1 (38).

–Enfermedad de Gaucher Juvenil o tipo 3. Originada por déficit de glucocerebrosidasa, se transmite por herencia autosómica recesiva. Se inicia entre los 4 y 10 años de edad con mioclono de intención y movimientos horizontales sacádicos oculares. Posteriormente aparecen crisis diversas, hepatoesplanomegalia y deterioro psico-neurológico. El gen para la glucocerebrosidasa ha sido mapeado en la región q21-q31 del cromosoma 1 (38).

–Sialidosis tipo 1 o síndrome Mioclono-Mancha rojo cereza.

Producida por déficit de alfa-N-acetilneuraminidasa sigue un patrón de herencia autosómica recesiva. Comienzan los síntomas clínicos entre los 8 y 15 años de edad con mancha rojo cereza en el fondo ocular y clonias masivas, sincronas y simétricas muy sensibles a los estímulos táctiles y a los movimientos pasivos y/o activos, y mioclonias parciales de facies. La enzima deficitaria es codificada en parte por el cromosoma 10 y en parte por el cromosoma 20 (38).

–Epilepsia Mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF).

Es una encefalopatía mitocondrial que se transmite por herencia materna no mendeliana. Se ha encontrado una mutación puntual en el gen codificador del RNA de transcripción, tRNA lys, consistente en un cambio de adenina por guanina.

#### Celiaquia, Epilepsia y Calcificaciones

##### Occipitales

Cursa con crisis parciales con o sin generalización secundaria y ocasionalmente crisis tónicas, que no responden al tratamiento antiepiléptico. El EEG intercrítico muestra complejos punta-onda lentos de proyección occipital uni o bilateral (40).

### Síndrome de Esclerosis Mesial

#### Temporal (41)

La esclerosis mesial temporal suele ser secundaria a convulsiones febriles, habitualmente de larga duración, uni o bilaterales. Esta esclerosis origina años más tarde, en la segunda mitad de la primera década de la vida, crisis parciales complejas que siguen un curso bifásico con remisión aparente inicial, en algunos casos remisión real, y recurrencia posterior con marcada resistencia a los tratamientos antiepilépticos. Las crisis se inician con sensación de temor y síntomas autonómicos, y prosiguen con automatismos con excepcional generalización secundaria. En el EEG se observan, no constantemente, anomalías paroxísticas, tipo punta u onda aguda, proyectadas sobre la región temporal anterior. En la RMN y en T2 se aprecia atrofia e hiperseñal en el hipocampo ipsilateral. El tratamiento quirúrgico es muy eficaz.

#### Epilepsia Severa Multifocal

Es un hallazgo frecuente en pacientes con historia previa de síndrome de West. KOTAGRAL y cols. 1989 (43), observan que este tipo de epilepsia es más frecuente que el SLG en la evolución de SW sintomático preferentemente a encefalopatía hipóxico-isquémica, trastornos displásicos o esclerosis tuberosa.

#### Otros síndromes

Además de los síndromes expuestos, que casi todos reúnen unos criterios de definición universalmente aceptados, existen otras EDC, generalmente sintomáticas, de difícil ubicación sindrómica que cursan con varios tipos de crisis y déficits neurológicos y psicológicos más o menos severos.

#### Agentes causales

Los recientes avances en los estudios bioquímicos, los exámenes de neuroimagen y la biología molecular están haciendo que los agentes causales adquieran cada vez mayor importancia en el determinismo del pro-

nóstico en epilepsia. Muchas de las EDC son sintomáticas a agresiones cerebrales antiguas –pre, peri y post-natales– o a trastornos progresivos, metabólicos o degenerativos, que pueden iniciar su expresión clínica por crisis epilépticas. La mayoría de estas causas se acompañan también de detención o retraso en el desarrollo psicomotor en los primeros años o trastornos de las funciones cognitivas con posterioridad y/o signos neurológicos permanentes o progresivos de anormalidad. Algunas EDC son criptogénicas, como la EMS o las formas criptogénicas de los SW y SLG. Por último, en algunos casos las crisis están entretenidas o sostenidas, por los cambios originados por las crisis iniciales en la sinaptogénesis neuronal que dan lugar al desarrollo de determinados circuitos que se hacen posteriormente autónomos (25).

#### Lesión Cerebral Adquirida

Las epilepsias sintomáticas a lesiones cerebrales adquiridas, meses o años antes del inicio de las crisis, presentan con frecuencia dificultades para ser controladas. El daño cerebral puede ser prenatal, debido a infecciones u otras causas, perinatal, originado por un síndrome hipóxico-isquémico del recién nacido, meningo-encefalitis neonatales, etc. o postnatal, tras traumatismo craneoencefálico, deshidratación, semiahogamiento, meningo-encefalitis, etc. Las crisis epilépticas se asocian a déficits neurológicos y/o retraso mental. Muchos otros factores de riesgo de EDC pueden estar presentes, algunos de ellos inherentes a la propia lesión –tipo de crisis, frecuencia, duración, trastornos psico-neurológicos, alteraciones EEG– en relación a su localización y extensión, y otros a la edad de comienzo de las manifestaciones críticas (1-3, 12, 44, 45).

#### Enfermedades Metabólicas y Degenerativas Progresivas

Muchas enfermedades originadas por un error innato del metabolismo de los ami-

noácidos o de los lípidos, así como enfermedades degenerativas de origen desconocido cursan con crisis epilépticas rebeldes. Algunas, han sido mencionadas entre las EMP (CLFN, sialidosis, Gaucher, MERRF). Otras muchas, cursan también con crisis epilépticas de diversa tipología, en relación con la edad de presentación, como síntomas iniciales o en el curso evolutivo. En el período neonatal las aminoacidopatías, durante el primer año las gangliosidosis, la enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher. Con posterioridad a los dos o tres años presentan crisis el síndrome de Rett, las poliodistrofias, etc.

#### Cromosomopatías

Las alteraciones cromosómicas pueden cursar con crisis epilépticas que no siempre obedecen al tratamiento. El síndrome de Down presenta en ocasiones espasmos infantiles que la mayoría de las veces responden bien a la medicación, pero otras no. El síndrome de Angelman cursa con crisis atónicas, ausencias atípicas y crisis tónico-clónicas generalizadas; el EEG muestra una actividad rítmica, de ondas lentas generalizadas e intercaladas entre ellas puntas, que ha sido considerada como característica de este síndrome (46).

#### Malformaciones Cerebrales

Toda una amplia variedad de malformaciones cerebrales desde la holoprosencefalia hasta una displasia cortical localizada pueden ser responsables de EDC. Las más frecuentes son:

–Malformaciones de la línea media cerebral, preferentemente la agenesia del cuerpo calloso aislada o formando parte de un síndrome más complejo, originan con relativa frecuencia espasmos infantiles (47).

–Trastornos de la migración neuronal como la agiria, paquigiria, polimicrogiria, esquizencefalia, hemimegalencefalia y heterotopias, cursan con frecuencia con crisis durante el primer año de la vida en forma de síndrome de West o epilepsia multi-

focal, y con posterioridad como un síndrome de Lennox-Gastaut, o crisis parciales complejas con o sin generalización secundaria (48).

#### Enfermedades Neurocutáneas

Son varias las enfermedades neurocutáneas que cursan con crisis epilépticas, algunas de ellas con EDC. La Esclerosis Tuberosa presenta diversos tipos de crisis, predominando los espasmos infantiles en el primer año, y crisis parciales complejas a partir del segundo-tercer año. El síndrome de Sturge-Weber puede cursar con crisis parciales, con o sin generalización secundaria, severas y de difícil control (49). El nevus sebáceo de Jadahson es causa también de espasmos infantiles. Crisis que obedecen mejor al tratamiento se observan en la Incontinentia Pigmenti, Nevus Acrómico y neurofibromatosis tipo 1.

#### Tumor Cerebral

La existencia de un tumor cerebral debe ser tenida en cuenta en pacientes con EDC y lesiones «dudosas» en la RMN sin otros síntomas o signos asociados. Una larga historia de crisis recurrentes sin empeoramiento, con examen neurológico normal y sin cambios en las lesiones, a veces discretas, encontradas en neuroimagen no excluye un tumor. El tratamiento quirúrgico facilita el control crítico y reduce la posibilidad de malignización (50).

#### Alteraciones Vasculares

La patología vascular más frecuente en la infancia es el infarto isquémico, habitualmente en el territorio de una arteria cerebral media que puede originar déficit motor y con frecuencia crisis epilépticas no siempre de difícil control. Las malformaciones arteriovenosas pueden originar crisis así como los cavernomas que cursan con EDC y responden al tratamiento quirúrgico.

### **Otros factores de riesgo**

Además de los factores de riesgo expuestos, se han estimado como signos predictivos de mala respuesta terapéutica otros, que en gran parte derivan de los anteriores, relacionados con los hallazgos en la exploración clínica, EEG y tiempo de evolución de la epilepsia sin tratamiento adecuado.

### ***Déficit Neurológico y/o déficit Intelectual***

En pacientes con déficit neurológico y/o déficit mental severo asociado a crisis epilépticas, el control de la epilepsia es sensiblemente más bajo que en los que no tienen déficit alguno. La coexistencia de varios déficits psico-neurológicos severos parece tener un efecto multiplicador sobre el déficit global psico-social que vamos a observar en el paciente (51). Esto es lógico si tenemos en cuenta que tanto el déficit motor como el déficit mental severo son debidos a lesiones cerebrales importantes.

### ***Anomalías Electroencefalográficas***

La lentificación progresiva de la actividad fundamental condiciona mal pronóstico. Puede ocurrir que el deterioro de la actividad de base esté originado por pautas terapéuticas inadecuadas en fármaco(s) y dosis. Se ha considerado también como hallazgos con valor predictivo de difícil control la persistencia de anomalías generalizadas en el EEG del tipo de complejos punta-onda irregulares.

### ***«Tiempo Perdido»***

Se ha llamado así el tiempo que transcurre desde el inicio de las crisis hasta que se instaura un tratamiento correcto. Se ha estimado que un largo tiempo de evolución de la enfermedad y/o alto número de crisis antes de instaurar tratamiento eran criterios pronósticos desfavorables (15, 44).

Aunque esta observación no ha sido ratificada en otros estudios (3, 45), en algunos síndromes epilépticos del niño no deja de ser una realidad clínica evidente; en otros muchos síndromes epilépticos, la respuesta

viene dada por el origen; la mayoría de las epilepsias idiopáticas responden bien al tratamiento aunque haya habido demora en su instauración (por ejemplo la epilepsia ausencia infantil o la epilepsia mioclónica juvenil) mientras que hay epilepsias criptogénicas como la EMS o sintomáticas que se resisten a cualquier tipo de terapéutica por muy precoz que sea su administración.

### ***Bajas concentraciones intraparenquimatosas de fármacos antiepilépticos***

Se ha encontrado en muestras de cerebro obtenidas de resecciones corticales quirúrgicas en 11 de 19 pacientes, 3 de ellos niños, con epilepsia intratable niveles de MDR1 (múltiple drug resistance gene) 10 veces más altos que en cerebros normales. El MDR1 codifica P-glicoproteína que expulsa de las células moléculas hidrofóbicas, entre ellas los FAEs. Esto sugiere que la falta de respuesta de estos pacientes a la medicación puede ser debida a una inadecuada concentración intraparenquimatosas de los FAEs (52).

### **Seudo-epilepsias de difícil control**

En ocasiones se formula el diagnóstico de EDC en presencia de crisis cerebrales diagnosticadas erróneamente de epilépticas sin serlo o ante crisis epilépticas no bien identificadas y/o inadecuadamente tratadas (Tabla III). Se estima que del 15 al 25% de los pacientes admitidos en centros antiepilépticos no tienen epilepsia. JEAVONS, 1983 (53), señala que el 25% de los pacientes que le son remitidos como epilépticos no son tales; de ellos, el 44% tienen síncope, el 20% trastornos psíquicos, el 11% espasmos del sollozo, el 6% terrores nocturnos, el 6% migraña y el resto otros procesos. METRICK y cols. 1991 (54), encuentran que 27 (12%) de 222 niños menores de 16 años, referidos a un centro de Epilepsia en Minnesota para la evaluación y tratamiento de crisis refractarias al tratamiento médico, presentaban crisis no epilépticas comprobadas por monitorización vídeo-EEG: 5 tienen crisis

**Tabla III. Causas de pseudo-epilepsia de difícil control**

<p>1. <i>Error de diagnóstico.</i></p> <p>1.1. Crisis cerebrales no epilépticas: Crisis psicógenas. Síncope. Espasmos del sollozo. Fenómenos paroxísticos motores. Trastornos del sueño.</p> <p>1.2. Diagnóstico incorrecto del tipo de crisis y/o epilepsia.</p> <p>1.3. No detección del agente causal: –Crisis epilépticas iniciales asociadas a deterioro psico-neurológico. –Crisis epilépticas como único síntoma durante años.</p> <p>1.4. No detección agentes desencadenantes.</p> <p>2. <i>Errores en el tratamiento.</i></p> <p>2.1. Incumplimiento total o parcial.</p> <p>2.2. Antiepiléptico inadecuado.</p> <p>2.3. Dosis inadecuadas.</p> <p>2.4. Ritmo inadecuado de tomas diarias.</p> <p>2.5. Forma galénica.</p> <p>2.6. No empleo de todos los fármacos.</p> <p>2.7. Politerapia inadecuada.</p> <p>2.8. Interacción con otros fármacos.</p> <p>2.9. Enfermedades intercurrentes.</p> <p>2.10. Estilo anárquico de vida.</p>
---

psicógenas puras, 3 crisis psicógenas mas crisis epilépticas, 5 crisis «fisiológicas» (ensimismamiento, estereotopías, movimientos anormales) y 14 crisis «fisiológicas» más crisis epilépticas.

Por otra parte, estudios realizados en centros antiepilépticos han mostrado que un importante número de pacientes, con epilepsia considerada como intratable, se benefician significativamente, de un programa de reevaluación diagnóstica y terapéutica (55, 56).

Vamos a tratar someramente las causas que con mayor frecuencia aparentan u originan una EDC. (Tabla III).

## Errores de diagnóstico

### *Crisis Cerebrales no Epilépticas*

Son episodios de aparición brusca, de breve duración, originados por una disfunción cerebral de origen diverso que tienen en común el carácter excluyente de no ser epilépticos (57). La frecuencia de estos procesos es superior a la del conjunto de las crisis epilépticas ocasionales y recurrentes, estimándose su prevalencia en un 10% de la población infantil. Las causas que originan estas crisis son muchas y variadas. Las crisis psicógenas y los síncope son los trastornos que con mayor frecuencia se confunden con crisis epilépticas (53,54). Accidentalmente, los espasmos del sollozo, los trastornos paroxísticos del movimiento y los trastornos del sueño, pueden también confundirse.

–Crisis psíquicas.

Son raras en los primeros años, aumentando su frecuencia a partir de la pubertad. En los niños pueden exteriorizarse como: Rabieta, o llantos airados con gritos, patateo tirándose al suelo o revolcándose con movimientos desordenados, no respondiendo a las sollicitaciones del medio y terminando a veces en un estado de somnolencia. Habitualmente desencadenadas por una frustración.

Crisis de pánico, ante una riña, discusión violenta, etc., el niño siente miedo con sensación de opresión en pecho y fenómenos vegetativos, palidez, sudoración, náuseas, y puede llegar a la pérdida de conciencia con emisión de orina.

Crisis de hiperventilación, se observan en niños con trastornos de la personalidad y se caracterizan por respiraciones rápidas, irregulares, como «tragando aire» con disnea, parestesias en segmentos distales, cefaleas, palpitaciones, y a veces aparente estado de ausencia.

Crisis histéricas de tipología muy variable, desde aparente pérdida de conciencia con inmovilidad hasta crisis con movimientos desordenados de tronco y miembros. En ocasiones, niños que sufren crisis epilépti-

cas pueden presentar también crisis psíquicas que remedan aquéllas. A veces las crisis psíquicas se repiten con tanta frecuencia que constituyen un verdadero estado de mal, que puede tener graves consecuencias para el paciente por el empleo para intentar controlarlo de dosis excesivamente altas de diacepan.

Todas estas crisis pueden ser mal diagnosticadas de crisis epilépticas y tratadas como tales con nulos resultados.

–Síncopes.

La mayoría de los observados en los niños son de origen vasovagal reflejo en relación con una hipervagotonía constitucional y factores desencadenantes muy diversos, físicos o psíquicos. Cursan con sensación de malestar, ansiedad, náuseas, trastornos visuales o zumbidos de oídos, parestesias, flacidez, palidez y pérdida de conciencia. En ocasiones la fase premonitoria es muy breve o la isquemia es muy brusca y se asocia a una contracción tónica generalizada, seguida o no de sacudidas clónicas (síncope convulsivo) y puede ser confundido con una crisis epiléptica. Los síncopes cardiogénicos son raros en la infancia aunque hay que tenerlos presentes.

–Los espasmos del sollozo no suelen presentar dificultades diagnósticas a no ser que presenten un componente convulsivo y el médico poco advertido lo confunda con crisis epilépticas.

–Los terrores nocturnos y las pesadillas pueden ser considerados como crisis parciales complejas, pero la secuencia de hechos clínicos difiere en una y otra condición.

–Algunos fenómenos paroxísticos motores como la distonía paroxística nocturna se pueden mal diagnosticar de crisis epilépticas. El EEG intercrítico y crítico es normal.

#### Diagnóstico incorrecto del tipo de crisis y/o epilepsia

Las crisis epilépticas pueden ser mal clasificadas o identificadas. El ejemplo habitual,

y con mayor repercusión terapéutica, es la afectación del nivel de conciencia con o sin automatismos, que puede ser una ausencia atípica o una crisis parcial compleja. Es relativamente frecuente también considerar algunas crisis parciales con generalización secundaria inmediata como crisis generalizadas, con repercusión a veces sobre la investigación etiológica.

En pacientes con varios tipos de crisis, a veces uno de ellos pasa desapercibido o es infravalorado al instaurar un fármaco que es efectivo sobre algunas de las crisis pero puede incrementar la frecuencia de otras; por ejemplo en epilepsias generalizadas que cursan con crisis mioclónicas la carbamacepina puede ser efectiva sobre las crisis tónico-clónicas pero no sobre las mioclónicas, que pueden incrementarse.

#### No Detección del Agente Causal

Hay enfermedades cuyos primeros síntomas son crisis epilépticas a las que se asocian posteriormente otros síntomas de deterioro psico-neurológico, como suele ocurrir en las Encefalopatías evolutivas, enfermedades degenerativas e incluso intoxicaciones crónicas. Otros procesos presentan crisis inicialmente y con frecuencia durante años sin otra sintomatología acompañante, como en algunos tumores de crecimiento lento. En ambos casos la causa puede no ser sospechada y la persistencia de crisis considerada como una EDC.

#### No Detección de Factores Desencadenantes

La presencia de factores que precipitan las crisis puede pasar desapercibida y por consiguiente se mantienen éstas. Ejemplo raro pero demostrativo son las crisis auto-inducidas por desplazamiento rápido, alejando una mano ante los ojos (11). Ejemplos relativamente frecuentes son la privación de sueño, la ingesta de alcohol, o la exposición a la fotoestimulación producida por la reverberación del sol en el mar o en la nieve, etc.

## Errores en el tratamiento

### Incumplimiento Total o Parcial

La correcta toma de la medicación es fundamental para un buen tratamiento de cualquier tipo de epilepsia. Se estima, sin embargo, que un tercio de los epilépticos no realizan un buen cumplimiento (11). Algunos pacientes pueden conscientemente disminuir la dosis diaria del fármaco; otros están lo bastante confusos para no saber si toman la medicación con regularidad; otros alternan períodos de incumplimiento con otros de toma regular de la medicación sobre todo cuando se aproxima la visita al médico; por último, los hay que intentan terapias alternativas por su propia cuenta, introduciendo medicamentos que le han recomendado amigos o «enemigos», o asociando, alternando, cambiando los fármacos recomendados por dos o más médicos. Hay que señalar también que no todos los pacientes con mal cumplimiento muestran una EDC, sino que algunos pueden incluso mejorar durante algún tiempo (11).

### Antiepiléptico inadecuado

El uso de un fármaco antiepiléptico (FAE) inadecuado está con frecuencia en relación con un diagnóstico incorrecto del tipo de crisis o de epilepsia o de síndrome epiléptico; por ejemplo, aconsejar carbamacepina en el tratamiento de ausencias, con el consiguiente incremento de éstas, al ser erróneamente diagnosticadas de crisis parciales complejas.

### Dosis inadecuadas

La prescripción de dosis diarias demasiado bajas o la persistencia en la parte inferior del rango terapéutico sin intentar alcanzar niveles medios o altos e incluso, si se observa mejoría y no se aprecian efectos adversos, incrementar aún más la dosis, impide que obtengamos el máximo provecho terapéutico del fármaco y permite la persistencia de las crisis. Con menos frecuencia, dosis excesivas

o demasiado altas pueden aumentar la frecuencia de las crisis (benzodicepinas).

### Ritmo inadecuado de tomas diarias y formas galénicas

La mala distribución de las tomas durante el día pueden dificultar el control crítico. Menos importancia tiene la forma galénica del FAE, que no obstante hay que tener en cuenta en ocasiones; hay niños que toleran mal las soluciones, vomitándolas inmediatamente o minutos después de su administración quedando siempre la duda de lo que ha podido retener. Por otra parte, niños con varias deposiciones en el día pueden eliminar con facilidad parte de la medicación dada.

### No empleo de todos los fármacos

En ocasiones se considera una epilepsia como de difícil control cuando sólo se han ensayado dos o tres de los fármacos existentes.

### Politerapia inadecuada

La asociación de dos o más fármacos con interacciones farmacológicas entre ellos, produce modificaciones en los niveles que facilitan la persistencia de crisis. No es raro observar que adición de un tercer fármaco en lugar de mejorar el proceso epiléptico puede agravarlo.

### Interacciones con otros fármacos

Los FAEs presentan interacciones con otros fármacos que puede estar tomando el paciente para un proceso intercurrente, agudo o crónico (isoniacida, dicumarínicos, etc.) y que pueden disminuir sus niveles o incrementar sus efectos secundarios, repercutiendo en el control crítico.

### Enfermedades intercurrentes

El padecimiento por el epiléptico de determinados procesos intercurrentes puede afectar la eficacia del FAE o los FAEs que está tomando. Los trastornos gastrointestinales crónicos pueden dificultar la absorción de

la medicación. Las enfermedades hepáticas o renales pueden alterar la farmacocinética de los FAEs con modificación de los niveles plasmáticos que conlleva pérdida del efecto terapéutico y/o la aparición de efectos adversos.

### *Estilo anárquico de vida*

Así como una vida ordenada facilita el control crítico, una vida desordenada lo dificulta, sobre todo si se acompaña de trastornos del sueño con disminución del número de horas o con ritmo nictameral irregular. Un estilo anárquico de vida se asocia con frecuencia al incumplimiento terapéutico y a no evitar los factores desencadenantes.

### **Conducta a seguir**

Ante un niño con «crisis cerebrales» que no obedecen aparentemente a la medicación, presente o no trastornos de adaptación psico-social, habrá que considerar si se trata de una EDC real o aparente (pseud) mediante: 1.º Revisión o reevaluación del tipo de crisis. 2.º Revisión del tratamiento.

### **Revisión de las crisis y/o epilepsia**

Hay que comprobar: 1.º Si las crisis son epilépticas o no epilépticas. 2.º Si el diagnóstico del tipo de crisis o epilepsia es o no correcto. 3.º Si no ha pasado desapercibido un agente causal «remediable».

### *Naturaleza epiléptica o no de las crisis*

Se basa en la anamnesis con el apoyo de los diferentes métodos EEG y en ocasiones, según la sospecha diagnóstica, la realización de alguna maniobra clínica o analítica no rutinaria. El diagnóstico diferencial se plantea fundamentalmente con las crisis psíquicas y síncope.

El diagnóstico de crisis cerebral es fundamentalmente clínico, basado en las modificaciones de carácter brusco y transitorio de cualquier tipo de conducta del paciente. Se debe obtener la descripción de la crisis del mismo paciente, si tiene edad y capaci-

dad para ello, o de los observadores cercanos, habitualmente familiares, teniendo en cuenta las circunstancias en que tuvo lugar el episodio crítico, los primeros signos o síntomas observados, el nivel de conciencia, desarrollo de los síntomas, terminación y existencia o no de estado post-crítico. El diagnóstico de crisis epiléptica o no epiléptica en la mayoría de los casos puede ser formulado con una anamnesis minuciosa, y ratificado con frecuencia por el EEG. El comienzo de la crisis histérica suele ser menos brusco que el de la crisis epiléptica, ocurre en vigilia cuando el sujeto está acompañado, se precede de sensación de malestar, mareo o parestesias con frecuencia, el curso clínico es menos estereotipado, de mayor duración y final feliz sin confusión post-crítica y excepcionalmente emisión de orina. Estas crisis se desencadenan con facilidad por sugestión. El EEG intercrítico o crítico no muestra anomalías. La determinación de prolactina en sangre en el período post-crítico está aumentada en las crisis tónico-clónicas generalizadas, menos en las crisis parciales complejas y muestra valores normales en las psíquicas (58).

En el síncope existen factores desencadenantes, a veces los mismos que en una crisis epiléptica, y cursan habitualmente con síntomas vegetativos importantes. La compresión ocular enlentece el ritmo de fondo en el EEG intercrítico. El EEG crítico muestra ondas lentas generalizadas y en el EKG una bradicardia.

A pesar de las características diferenciales señaladas entre crisis epilépticas, crisis psíquicas y síncope, el diagnóstico seguro del tipo de crisis es, en ocasiones, difícil de establecer y hay que recurrir a la monitorización EEG que cumple varios objetivos (5): 1.º Correlacionar la descripción de la crisis con los cambios simultáneos en el EEG para confirmar el diagnóstico de epilepsia. 2.º Localizar el comienzo de la crisis y estudiar su difusión. 3.º Localizar y cuantificar las descargas interictales. La monitorización EEG permite al clínico determinar si los síntomas del paciente son ictales, pos-

tictales o sin relación con las anomalías EEG. En la tabla IV se recogen los resultados de las pruebas a realizar para diferenciar las crisis epilépticas de las que no lo son.

*Revisión del Diagnóstico de Crisis Epiléptica y de Epilepsia o síndrome Epiléptico*

Una vez identificadas las crisis como epilépticas hay que clasificarlas con arreglo a la ICES, 1981 (59) y si es posible hay que integrarlas dentro de un síndrome epiléptico, ICE 1989 (20). Los errores que se cometen en este paso suelen ser escasos pero cuando los hay conducen a una terapéutica inadecuada. Identificado el síndrome epiléptico o la epilepsia se evalúa si es idiopática, criptogénica o sintomática en función de los antecedentes personales, familiares, desarrollo psicomotor, exploración clínica minuciosa, probables anomalías generalizadas o focales en el EEG, estudios de neuroimagen, etc. A veces hay que repetir los exámenes y valorar de nuevo discretas alteraciones a las que en un principio no se les concedió valor especial.

**Revisión del tratamiento**

La revisión del tratamiento o de los tratamientos seguidos desde el inicio de las cri-

sis es esencial antes de considerar a una epilepsia como de difícil control. Para comprobar la eficacia de un fármaco antiepiléptico se tendrá en cuenta que la prescripción haya sido correcta, la dosis recomendada óptima y la duración del tratamiento suficiente. La prescripción debe ajustarse al tipo de epilepsia. Como hemos visto anteriormente, es infrecuente que un diagnóstico erróneo motive un tratamiento inadecuado.

La dosis recomendada debe estar en función de la respuesta. No debe nunca retirarse un FAE sin agotar sus posibilidades, es decir, sin administrar las dosis más altas que el paciente pueda tolerar sin sufrir efectos adversos que disminuyan su calidad de vida, con independencia de los teóricos niveles plasmáticos terapéuticos o tóxicos (60, 61); el margen terapéutico de los niveles plasmáticos debe considerarse únicamente como una guía algo grosera de la tolerancia del paciente (62); el nivel plasmático óptimo para un paciente concreto es el que controla las crisis sin producir efectos adversos. Hay síndromes epilépticos como el síndrome de West, el síndrome de Lennox-Gastaut y la Epilepsia Mioclónica Severa de la Infancia, en los que por su especial severidad hay que emplear los fármacos a las dosis máxi-

**Tabla IV. Circunstancias y estudios complementarios en crisis epilépticas y no epilépticas**

Maniobras y examen	Crisis epilépticas	Seudo-crisis	Síncope
Factores Desencadenantes	Raros	Constantes	Constantes
Sugestión	Negativa	Positiva	Negativa
Prolactina/suero	Postcrisis: Elevada	Normal	Normal
Estudio poligráfico • EEG intercrítico • EEG crítico • Compr. Globos oculares • EKG	Anomalías paroxísticas Anomalías paroxísticas Negativa Habitualmente normal	No anomalías paroxísticas No anomalías paroxísticas Negativa Habitualmente normal	No anomalías paroxísticas Lentificación Lentificación Hab. trastornos del ritmo
Monitorización EEG	Hab. anomalías paroxísticas	Normal	Normal
Estudio Psicopatológico	Poco significativo	Trastornos personalidad	Poco significativo

mas toleradas que, con frecuencia, alcanzan niveles «supraterapéuticos».

El tiempo que se mantiene el tratamiento debe ser suficiente para comprobar su eficacia. La duración de este tiempo varia, de caso a caso, en función de la frecuencia de las crisis o de la vida media del fármaco. Se ha estimado un intervalo de 5-10 veces el tiempo intercrisis como el tiempo mínimo de observación para determinar la eficacia de un FAE (63). Esto es válido para las crisis semanales (de 1 a 5) o mensuales (de 1 a 3) pero no cuando son varias en el día; en este caso preferimos esperar hasta 15 días después de haber conseguido el nivel estable de la dosis máxima tolerada.

Si a pesar de lo expuesto no se consigue el control crítico se procede a sustituir el FAE administrado por otro. Deben ensayarse dos o tres fármacos en monoterapia, siguiendo las normas señaladas, antes de proceder a asociar dos de ellos.

Como hemos visto en la introducción, se ha propuesto una escala de intratabilidad desde las epilepsias que no responden a niveles terapéuticos de un solo FAE, hasta las que permanecen incontrolables a pesar de niveles máximos tolerados de dos o tres FAEs mayores (7). Estas últimas serían las verdaderas epilepsias intratables o de difícil control. Esto quiere decir: 1.º, que no se puede haber de intratabilidad hasta que no se ha realizado una escalada razonable con varios fármacos en monoterapia y politerapia, 2.º, que todas las epilepsias de difícil control han estado o están en politerapia. El valor de la politerapia ha sido muy discutido al estimarse que los efectos tóxicos de varios fármacos son tanto o más aditivos que los efectos terapéuticos. Se ha comprobado, no obstante, que el 20-25% de los pacientes que no se controlan con monoterapia lo hacen con bi o, excepcionalmente, triterapia (64). SCHMIDT (65) observa al añadir un segundo FAE una reducción superior al 75% en el 13%, e inferior al 75% en el 37% de los pacientes. MATTSON (66) obtiene con biterapia en crisis parciales complejas y crisis parciales secundariamente generaliza-

das supresión o disminución de las crisis en el 11% y 40% de los pacientes respectivamente. Siempre que se utilice politerapia, para conseguir el máximo efecto de los fármacos que se asocian es necesario controlar los niveles plasmáticos, por las frecuentes interacciones que existen entre ellos. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que se han utilizado inicialmente como medicación añadida en epilepsias de difícil control, habitualmente crisis parciales y, en la actualidad se están recomendando en mono o politerapia, con mayor o menor fortuna, en síndromes epilépticos especialmente severos. Como medicación añadida en pacientes con epilepsia intratable sometidos a ensayos clínicos controlados, a pesar de la euforia inicial, solamente del 5 al 10% se han visto libres de crisis (4).

La vigabatrina (VGB) ha sido empleada como fármaco añadido en crisis parciales con o sin generalización secundaria, con reducción de al menos el 50% de la frecuencia de crisis en el 50-60% de los casos (67, 68, 69). En el síndrome de West, como medicación añadida, fue eficaz con supresión de los espasmos en el 80% de los casos de esclerosis tuberosa, en el 33% del resto de los sintomáticos y el 33% de los criptogénicos (70); en monoterapia, cesaron los espasmos en 4 de 11 casos, con recaída en 1 (71).

La lamotrigina (LTG) administrada como medicación añadida en 100 niños con epilepsia resistente, induce una reducción en la frecuencia de crisis superior al 50% en 40 niños (72). Con posterioridad se ha demostrado su eficacia sin notables efectos adversos en politerapia y en algunos casos en monoterapia, en las crisis de ausencias típicas o atípicas y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias o secundariamente generalizadas. Si nos atenemos a los síndromes los que mejor responden son las Epilepsia-ausencias, el síndrome de Lennox-Gastaut y otras epilepsias generalizadas sintomáticas y epilepsias parciales criptogénicas (72). En el SLG un tercio de los pacientes están libres de crisis y un 50% con una disminución en su frecuencia de al me-

nos el 50% (27,73). Se ha estimado que un 30% de los niños con EDC mejoran con LTG (74).

El felbamato (FBM), tras la cuarentena sufrida por los efectos adversos de hepatotoxicidad y anemia aplásica, ha sido autorizada su introducción para la indicación exclusiva del SLG en el que ha demostrado ser eficaz con una reducción de la frecuencia de crisis del 50% o más en el 50% de los pacientes tratados. Los mejores resultados se obtuvieron en las ausencias atípicas y las crisis atónicas con supresión en el 22% y 15% respectivamente. Las crisis tónico-clónicas generalizadas que aparecen en la evolución del SLG remiten totalmente en el 40% (28). La gabapentina (GBP) ha sido empleada como fármaco añadido en epilepsia parcial refractaria en adultos con una reducción del número de crisis superior al 50%, del 18% al 26% de los casos en relación con la dosis administrada (75).

La flunarizina, como todos los antagonistas del calcio, es un inhibidor de la P-glicoproteína que puede ser útil en el tratamiento de la epilepsia rebelde (52). Sin embargo los resultados obtenidos, como medicación añadida, en crisis parciales complejas no han sido muy concluyentes (76).

Los nuevos fármacos han mostrado una eficacia notable en dos de los síndromes severos de la infancia, SW y SLG, y una eficacia moderada o discreta en las epilepsias parciales sintomáticas. Tanto en los casos de estas epilepsias o síndromes epilépticos que no responden a los nuevos fármacos, como en el resto de las EDC se han intentado otras opciones terapéuticas generalmente como apoyo de los FAEs.

#### Otras opciones terapéuticas

En EDC se han aconsejado varios medios o métodos, dietas, fármacos, intervenciones diversas, etc., con objeto de disminuir el número de crisis y/o mejorar la calidad de vida. En la tabla V se recogen las opciones que se pueden añadir al tratamiento con fármacos antiépilépticos, excepto en aque-

llos casos en los que se estime la indicación quirúrgica como la mejor solución.

#### Dieta cetógena

LIVINGSTON y cols. 1959, diseñan las pautas de la dieta cetógena, que debe iniciarse siempre en medio hospitalario, y que consiste en una fase previa de ayuno, en la que el niño sólo ingiere una cantidad limitada de agua hasta que ha perdido peso y el análisis de orina revela una marcada cetosis. Conseguida ésta se administra entonces la dieta cetogénica en proporción 4:1; es decir, la cantidad –peso– de grasas en ella contenida es cuatro veces superior al peso de la asociación de hidratos de carbono y proteínas. Una vez instaurada y comprobada su tolerancia, se prosigue en medio extrahospitalario.

Su efectividad está condicionada por una serie de factores: la edad óptima es de 2 a 5 años, ya que con anterioridad o posterioridad es menos efectiva; el tipo de crisis, siendo las que más se benefician las que se acompañan de complejos punta-onda lentos; la cooperación de los padres para llevar a cabo un control rígido de la dieta, pesando los alimentos cuidadosamente y administrándola con regularidad, cosa no siempre fácil, dado que, por lo desagradable de su sabor, es rechazada con frecuencia. Cuando los resultados son favorables, se observa una supresión o reducción del número de crisis, así como una mejoría del comportamiento global del niño.

#### ACTH y corticoides

El ACTH ha sido el tratamiento de elección en el SW desde 1957 (78). Las dosis recomendadas y la duración del tratamiento varían sensiblemente de uno a otro autor. Dosis media de 30-60 UI/día, son las más empleadas (57, 79). La duración del tratamiento ha variado entre 3 semanas y 6-10 meses; nosotros lo mantenemos durante 4 meses (57).

Los corticoides han demostrado también su efectividad sobre los espasmos infantiles. Los más recomendados han sido la Predni-

**Tabla V. Otras opciones terapéuticas**

Epilepsia o síndrome	Antiepiléptico de base	Opción terapéutica
West	Vigabatrina Valproato	ACTH Inmunoglobulinas i.v.
Lennox-Gastaut	Lamotrigina Felbamato Topiramato	Dieta cetógena Inmunoglobulinas i.v. ACTH/corticoides
EMS	Valproato	Inmunoglobulinas i.v.
Rasmussen	Vigabatrina	Inmunoglobulinas i.v. Cirugía
Parcial Sintomática	Carbamacepina Vigabatrina Topiramato	Estimulación vagal Cirugía

sona (2-5 mg/kg/día), la Prednisolona (2-10 mg/kg/día), la Hidrocortisona (5-20 mg/kg/día) y la Dexametasona (0'3-0'5 mg/kg/día). Aún se desconocen, si los tienen, los efectos de estas hormonas sobre el desarrollo cerebral. Presentan con frecuencia efectos adversos más o menos severos pero si se tiene experiencia y se saben manejar no plantean grandes problemas. El ACTH, biológico o sintético, y los corticoides se han empleado también con resultados menos brillantes que en SW, en el SLG, la encefalitis de Rasmussen, y el síndrome de Landau-Kleffner.

#### Inmunoglobulinas (Ig)

Los primeros resultados favorables en el tratamiento de epilepsias severas fueron obtenidos con Ig por vía intramuscular. ARIZUMI y cols., en 1983 (80), emplean la Ig por vía intravenosa en 16 niños con epilepsia intratable obteniendo la remisión completa de crisis en 4 (25%) y una disminución del número de crisis superior al 50% en otros 4 (25%); la respuesta está aparentemente relacionada con una duración de la enfermedad inferior a 2 años y a niveles de IgA por debajo de 60 mg/dl. Desde entonces la Ig i.v. se ha utilizado en varios síndromes epilépticos con resultados prometedores. En el SW y en el SLG se ha observado supresión o disminución importante de crisis entre el 45% y 75% de los

casos (81, 82). En la EMS se ha obtenido buenos resultados en el 60% de casos (83). En el síndrome de Rasmussen se ha logrado disminución en la frecuencia de las crisis en 8 de 9 pacientes tratados (84). Excepto dos estudios, uno simple ciego (85) y otro doble ciego (86), todos los demás han sido abiertos. No obstante, y con raras excepciones, los resultados aportados son muy similares.

El mecanismo de acción de la Ig i.v. en las epilepsias se desconoce aunque se ha sugerido que puede actuar como modulador de la respuesta biológica, como terapéutica sustitutiva o como fuente de anticuerpos antivirales, hipótesis que no son excluyentes entre sí (87).

#### Estimulación del nervio vago

La estimulación repetida del nervio vago izquierdo en adultos con crisis parciales intratables produce una mejoría del control de las crisis que se incrementa con el tiempo. En 12 niños con EDC, con uno o varios tipos de crisis habitualmente parciales con o sin generalización secundaria o crisis tónico-clónicas generalizadas, se obtuvo una reducción en el número de crisis superior al 90% en 3 (25%) y superior al 50% en 5 (40%), en el primer mes de activación (88). Su eficacia se ha comparado a la de la vigabatrina (89) e inferior al obtenido con cirugía. La mejoría puede objetivarse trans-

curridos varios meses sin que se observe tolerancia posterior. Algunos pacientes se quejan de ligeros espasmos laríngeos o de ronquera pero estos efectos secundarios desaparecen con el tiempo. Los efectos del tratamiento son reversibles y en el caso hipotético de empeoramiento puede pararse el estimulador voluntariamente.

#### Técnicas de modificación de conducta (90)

Su situación dentro del manejo de la EDC no está bien definida. Para que sea eficaz el paciente debe identificar las situaciones que provocan las crisis y tener experiencia de las maniobras a realizar para abortarlas; con estas condiciones, la técnica puede ser útil en pacientes muy seleccionados y, con registro video-EEG de las crisis.

#### Técnicas de relajación

PUSKARICH et al., en 1992 (91), han demostrado una eficacia significativa de este método en la disminución de la frecuencia de crisis. Teniendo en cuenta su simplicidad y bajo coste, un ensayo con estas técnicas sería aconsejable en algunas EDC en preadolescentes o adolescentes.

#### Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico debe ser contemplado, previa minuciosa evaluación prequirúrgica, en parte de las EDC. La finalidad de este tratamiento es suprimir las crisis y prevenir el deterioro cerebral que puede producir la patología subyacente responsable de las crisis, las mismas crisis y la medicación antiepiléptica (35). Por ello, en los pacientes que son candidatos potenciales a la cirugía debe considerarse esta opción a los 2 ó 3 años de crisis no controladas. Se ha señalado la efectividad de las diferentes intervenciones -resección lóbulo temporal, resección cortical extratemporal, hemisferectomía y callosotomía- con crisis parciales con o sin generalización secundaria, crisis unilaterales, crisis tónicas, atónicas, otras crisis de «caída», e incluso espasmos infantiles (35). Refiriéndonos a síndromes epilépticos, en epilepsias parciales sinto-

máticas, síndrome de Sturge-Weber, epilepsia parcial continua, Kojewnikow y Rasmussen, y algunos casos de síndrome de West y síndrome de Lennox-Gastaut.

Teniendo en cuenta los fármacos antiepilépticos y las opciones complementaria, HAUSER, en 1993 (92), considera que sólo el 5-10% de los epilépticos sufren una verdadera epilepsia intratable cuando se instaura un tratamiento antiepiléptico óptimo, se evitan los factores de pseudo-intratabilidad y se considera el tratamiento quirúrgico apropiado.

#### Conclusiones

Como EDC se considera aquella que presenta escasa respuesta a la terapéutica y/o repercute sobre la calidad de vida del paciente. Una evaluación minuciosa es fundamental para no considerar como EDC aquellas en las que la persistencia de crisis es debida a errores en el diagnóstico o tratamiento. La EDC está constituida por un grupo heterogéneo de epilepsias y síndromes epilépticos que presentan factores de riesgo comunes y factores de riesgo específico para cada uno. En la infancia, la EDC es más frecuente en los 3-4 primeros años. Cursan como epilepsias generalizadas secundarias, epilepsias multifocales y epilepsias parciales, en frecuencia decreciente. Algunas EDC son criptogénicas, otras, la mayoría, sintomáticas a agentes causales diversos, adquiridos o, en menor proporción, progresivos. Se asocian con frecuencia a signos neurológicos y/o psíquicos deficitarios. Los nuevos fármacos han conseguido una notable disminución de las crisis en algunos de los síndromes epilépticos severos en la infancia. En ocasiones, otras opciones terapéuticas, como el tratamiento hormonal, las inmunoglobulinas o la estimulación vagal, pueden ser útiles. Por último, el tratamiento quirúrgico debe ser considerado en algunas EDC especialmente en las epilepsias parciales. ◀

---

Manuel Nieto Barrera, Sección de Neuro-pediatria. Hospital Infantil Universitario «Virgen del Rocío». Sevilla.

---

---

## Bibliografía

---

1. ANNEGERS, JF; HAUSER, WA., and ELVEBACK, LR.: «Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy». *Epilepsia*, 1979; 20: 729-737.
2. BEHGI, E.; TOGNONI, G.: «Prognosis of epilepsy in newly referred patients: A multifactors prospective study». *Epilepsia*, 1988; 29:236-243.
3. ELWES, RDC.; JOHNSON, AL.; SHORVON, SD.; REYNOLDS, EH.: «The prognosis for seizure control in newly diagnosed epilepsy». *N. Eng. J. Med.*, 1984; 311:944-947.
4. ALVING, J.: «What is Intractable Epilepsy?». In *Intractable Epilepsy*, de S.I. Johannessen, L. Gram, M. Sillampää and Tomson. Wrightson Biomedical Publ. London, 1995; págs. 1-12.
5. SCHATE, SC.: «Advances in the assessment of refractory epilepsy». *Epilepsia*, 1993; 34: (suppl. 5) S24-S30.
6. BLUME, WT.: «Uncontrolled, epilepsy in children. In surgical treatment of epilepsy de WH. Theodore». *Epilepsy Res.*, 1992; suppl. 5:19-24.
7. SCHMIDT, D.: «Diagnostic and therapeutic management of intractable epilepsy». In: Schmidt D. and Morselli PL. (eds.) *Intractable Epilepsy. Experimental and Clinical Aspects*, L.E.R.S. Monograph Series, vol. 5, Raven Press, New York, 1986; págs. 237-257.
8. JANZ, D.: «How does one assess the severity of epilepsy?». In: Trimbl M. (de.), *Chronic Epilepsy, Its Prognosis and Management*, Wiley, Chichester, 1989; págs. 21-36.
9. SHORVON, SD., and SANDER, JWAS.: «Temporal patterns of remission and relapse of seizures in patients with epilepsy». In: Schmidt D. and Morselli PL. (eds.) *Intractable Epilepsy. Experimental and Clinical Aspects*, L.E.R.S. Monograph Series. Vol. 5, Raven Press, New York. 1986; págs. 13-24 .
10. SHAFER, SQ.; HAUSER, WA.; ANNEGERS, JF., and KLASS, DW.: «EEG and other early predictors of epilepsy remission: a community study». *Epilepsia*, 1988; 29:590-600.
11. SILLANPAA, M.: «Epidemiology of intractable epilepsy in children». In: *Intractable Epilepsy*. (ed.) S.I. Johannessen, L. Gram, M. Sillampää and Tomson. Wrightson Biomedical Publ. London, 1995; págs. 13-23.
12. SILLAMPÄÄ, M.: «Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up». *Epilepsia*, 1993; 34:930-936.
13. MOSHÉ, SL.: «Seizures in the developing brain». *Neurology*, 1993; 43 (Suppl. 5): S3-S7.
14. OHTAHARA, S.; OHTSUKA Y.; YAMATOGLI, Y.; OKA, E., and INOUE, H.: «Early-infantile epileptic encephalopathy with supression-bursts». In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE., Perret a. and Wolf P. (eds.). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. John Libbey, London, 1992; págs. 25-34.
15. OLLER DAURELLA, L.; OLLER FERRER-VIDAL, L.: «¿Qué se puede lograr en el tratamiento del epileptico? Pronóstico de la epilepsia a largo plazo y posibilidad de supresión del tratamiento. Barcelona. Geigy, 1.985; págs. 22-62.
16. NIETO BARRERA, M.: «Neuroepidemiología en las epilepsias». *An. Esp. Pediatr.*, 1988; 29, S 33:59-63.
17. DRAVET, CH.; BUREAU, M.; ROGER, J.: «Epilepsie myoclonique severe du Norrison». In: J. Roger, C. Dravet, M. Bureau, FE. Dreifuss, P. Wolf, *Les Syndromes Epileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London-París: John Libbey Eurotext, 1.984; págs. 58-66.
18. AICARDI J.: *Epilepsy in children 2nd. ed.* Raven Press. New York, 1994.
19. GASTAUT, H.; BROUGHTON, R.: *Epileptic seizures*. CC Thomas Springfield, 1972.
20. 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.
21. OHTAHARA, S.; ISHIDA, T.; OKA, E.; YAMATOGLI, Y.; INOUE, H.: «On specific the agedependent epileptic syndrome: the early-infantile epileptic encephalopathy with supression-burst». *Brain Dev.*, 1976; 8:270-280.
22. AICARDI, J.; GOUTIERES, F.: «Encephalopathie Myoclonique Neonatale». *Rev. EEG. Neurophysiol*, 1978; 8,1:99-101.
23. DULAC, O.; PLOUIN, P.; JAMBAQUE, Y., et al: «Spasmes infantiles epileptiques benigns». *Rev EEG Neurophysiol Clin.*, 1986; 16:371-382.
24. CHEVRIE, JJ.; AICARDI, J.: «Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 cases». *Epilepsia*, 1972; 13:259-271.
25. DREYFUSS, FE.: *Prognosis of childhood seizure disorders. Present and future Epilepsia*, 1994; 34 (Suppl. 2): S30-S34.
26. FARREL, K.: «Classifying epileptic syndromes: problems and a neurobiologic solution». *Neurology*, 1993; 43 (Suppl. 5): S8-S11.

27. SCHLUMBERGER, E.; CHAVEZ, F.; PALACIOS, L., y col.: «Lamotrigine in the treatment of 120 children with epilepsy». *Epilepsia*, 1994; 35: 359-367.
28. FELBAMATE STUDY GROUP IN LENNOX-GASTAUT SYNDROME: «Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut S.)». *N. Engl. J. Med.*, 1993; 328:29-33.
29. DRAVET, C.; ROGER, J.; BUREAU, M.; DALLA BERNARDINNA, B.: «Myoclonic epilepsies in childhood». In: *Advances in Epileptology: the XIII th Epilepsy International Symposium*. Akimoto H., Kazamatsuri H., Seino M., Ward A. (eds.) New York: Raven Press, 1982; págs. 135-140.
30. FEJERMANN, N.: «Myoclonics et epilepsies chez l'enfant». *Rev Neurol.*, 1991; 147:782-797.
31. NIETO, M.: «Epilepsia mioclonica severa de la infancia (epilepsia polimorfa de la infancia)». *Rev Neurol*, Barcelona, 1994; 22(114):143-146.
32. HURST, DL.: «Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy». *Epilepsia*, 1990; 31(4):397-400.
33. DULAC, O.: «Epileptic Syndrome in infancy and childhood». *Recent Advances Epilepsia*, 1995; 36 (Suppl. 1): S51-S57.
34. BANCAUD, J.; ROGER, J., and BUREAU, M.: «Update». In: Roger J., Bureau M., Dravet C., Dreifuss FE., Perret A. and Wolf P. (eds.). *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. John Libbey. London, 1992; págs. 374-379.
35. HOLMES, GL.: «Surgery for intractable seizures in infancy and early childhood». *Neurology*, 1993; 43 (Suppl. 5): S28-S37.
36. LEHESKOKI, A-E.; KOSKINIEMI, M.; SISTONEN, P., et al.: «Localization of a gene for progressive myoclonus epilepsy to chromosome 21q22». *Proc. Natl. Acad. Sci., USA*, 1991; 88: 3.696-3.699.
37. BERKOVIC, SF.; ANDERMANN, F.; CARPENTER, S.; WOLFE, LS.: «Progressive myoclonus epilepsies: specific causes and diagnosis». *N. Engl. J. Med.*, 1.986; 315:296-305.
38. DELGADO-ESCUelta, AV.; SERRATOSA, SM.: «Mapping Epilepsy Genes: Impact on Classification and Genetics Counselling». *Rev. Neurol.* (Barcelona), 1994; 22:92-105.
39. SHOFFNER, JM.; LOTT, MT.; LEZZA, AMMS., et al.: «Myoclonic epilepsy and red ragged fibers disease is associated with a mitochondrial DNA tRNA lys mutation». *Cell.*, 1990; 61:931-937.
40. GOBBI, G.; BOUQUET, F.; GRECO, L., et al.: «Coeliac disease, epilepsy and cerebral calcifications. The Italian Working Group on Coeliac Disease and Epilepsy». *Lancet*, 1992; 340:439-443.
41. ENGEL, J. Jr.: «Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy». *Acta Neurol. Scand.*, 1992; 86 (Suppl. 140):71-80.
42. TIEN, RK.; FELSBURG, GJ.; DE CASTRO, CC.; OSUMI, AK.; LEWIS, DV.; FRIEDMAN, AH.; CRAIN, B., and RADTKE, RA.: «Complex partial seizure and mesial temporal sclerosis: evaluation with fast spin-echo MR imaging». *Radiology*, 1993; 189:835-842.
43. KOTAGAL, P.; WILLIE, E.; MALIK, S., et al.: «Syndrome of multifocal independent spikes. Relationship to hypsarrhythmia and the slow spike-wave (Lennox-Gastaut syndrome)». *J. Clin. Neurophysiol.*, 1989; 6:347.
44. RODIN, EA.: *The prognosis of patients with epilepsy*. Thomas, Springfield, Illinois, 1986.
45. OKUMA, T.; KUMASHIRO, H.: «Natural history and prognosis of epilepsy: report of a multi-institutional study in Japan». *Epilepsia*, 1981; 22:35-53.
46. HERSH, JH.; BLOOM, AS.; ZIMMERMAN, AW., et al.: «Behavioral correlates in the happy puppet syndrome: a characteristic profile?». *Dev. Med. Child. Neurol.*, 1981; 23:792-800.
47. NIETO, M.; RUFO, M.; RODRÍGUEZ, T.; TORO, J.: «Esclerosis tuberosa de Bourneville y síndrome de West». *Arch. Pediatr.*, 1976; 27:107-120.
48. RODRÍGUEZ CRIADO, G.; NIETO, M.; SIERRA, J.; ARDUAN, J.; GÓMEZ DE TERREROS, I.: «Disturbances in neuronal migration and epileptic crises. A magnetic resonance imaging study». *Epilepsia*, 1995; 36 (Suppl. 3): S235.
49. ANDRIOLA, M.; STOLFI, Y.: «Sturge-Weber syndrome». *Am. y Dis. Child.*, 1972; 123:507-510.
50. MORRIS, HH.; ESTES, ML.; GILMORE, R.; VAN NESS, PC.; BARNETT, GH.; TURNBULL, J.: «Chronic intractable epilepsy as the only symptom of primary brain tumor». *Epilepsia*, 1993; 34:1.038-1.034.
51. BECKUG, E.; UVEBRANT, P.: «Motor and sensory impairments in children with intractable epilepsy». *Epilepsia*, 1993; 34:924-929.
52. TISHLER, DM.; WEINBERG, KJ.; HINTON, DR., et al.: «MDR1 Gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy». *Epilepsia*, 1995; 36:1-6.
53. JEAVONS, PM.: «Non-epileptic attacks in childhood». En Rose FC. (de.) *Research progress in epilepsy*. London, Pitman, 1.983.
54. METRICK, ME.; RITTER, FJ.; GATES, JR., et al.: «Non epileptic events in childhood». *Epilepsia*, 1991; 32:322-328.
55. ALVING, J.; SAHLHOLDT, L., and ULDALL, P.: *Evaluation of the Danish Epilepsy Center: Children (Abstract) Seizure*, 1992; 1 (Suppl. A): P9/01.
56. THEODORE, WH.; SCHULMAN, EA., and PORTES, RJ.: «Intractable seizures: long-term follow-up

- after prolonged impatient treatment in an epilepsy unit». *Epilepsia*, 1983; 24:336-343.
57. NIETO, M.; PITA, E.: «Epilepsia y síndromes epilepticos en el niño». De. Universidad de Granada, 1993.
  58. TRIMBLE, MR.: «Serum prolactin in epilepsy and hysteria». *BMJ.*, 1.978; 2:1682.
  59. COMMISSION ILAE: «Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures». *Epilepsia*, 1981; 22:489-501.
  60. LESSER, RP; PIPPENGER, CE.; LÜDERS, H.; DINNER, DS.: «High-dose monotherapy in the treatment of intractable seizures». *Neurology*, 1984; 34:707-711.
  61. DASHIEFF, RM.; MCNAMARA, D.; DICKINSON, LV.: «Efficacy of second line antiepileptic drugs in the treatment of patients with medically refractive complex partial seizures». *Epilepsia*, 1986; 27:124-127.
  62. PORTER, RJ.; PENRY, JK.; LACY, JR.: «Diagnostic and therapeutic reevaluation of patients with intractable epilepsy». *Neurology*, 1977; 27: 1.006-1.011.
  63. BOURGEOIS, BFD.: «Establishment of pharmacoresistance». En: *Epileptic seizures and syndromes*. Peter Wolf, (ed.). John Libbey & Company Ltd., 1994; 591-597.
  64. RICHENS, A.; PERUCCA, E.: «Clinical pharmacology and medical treatment». In: J. Laidlaw, A. Richens, D. Chadwick. *A text-book of Epilepsy* (4.ª de) London. Churchill, Livingstone, 1993; págs. 495-560.
  65. SCHMIDT, D.: «Two antiepileptic drugs for intractable epilepsy with complex partial seizures». *J. Neurol. Neurosur. Psychiatr.*, 1982; 45:1.119-1.124.
  66. MATTSON, RH.; CRAMER, JA.; COLLINS, JF., and the Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study no. 264 Group: «A comparison of valproate with Carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults». *N. Engl. J. Med.*, 1992; 327:765-771.
  67. LIVINGSTON, JH.; BEAUMONT, D.; ARZIMANOGLU, A., et al.: «Vigabatrin in the treatment of epilepsy in children». *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, 1989; 27 (Suppl. 1): S109-S112.
  68. GIBBS, JM.; APPLETON, RE.; ROSENBLOOM, L.: «Vigabatrin in intractable childhood epilepsy: a retrospective study». *Pediatric Neurol.*, 1992; 8:338-340.
  69. DULAC, O.; CHIRON, C.; LUNA, D., et al.: «Vigabatrin in childhood epilepsy». *J. Child. Neurol.*, 1991; 6:30-37.
  70. CHIRON, C.; DULAC, O.; BEAUMONT, D., et al.: «Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms». *J. Child. Neurol.*, 1991; 6 (Suppl. 2): S52-S59.
  71. APPLETON, RE.: «The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes». *Neurology.*, 1993; 43 (Suppl. 5): S21-S23.
  72. DULAC, O.: «The use of lamotrigine in children». *Rev. Contemp. Pharmacother.*, 1994; 5: 133-139.
  73. OLLER, LFV.; RUSSI, A.; OLLER DAURELLA, L.: «Lamotrigine in the Lennox-Gastaut syndrome». *Epilepsia*, 1991; 32 (Suppl. 1):58.
  74. HERRANZ, JL.; ARTEAGA, R.; ARMIJO, JA.: «Three year efficacy and tolerability of add-on lamotrigine in treatment resistant epileptic children». *Clin. Drug. Invest.*, 1996; 11 (4): 214-223.
  75. GABAPENTIN STUDY GROUP: Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group study.
  76. ALVING, J.; KRISTENSEN, O.; TSIROPOULOS, Y., et al.: «Double-blind, placebo-controlled evaluation of flunarizine as adjunct therapy in epilepsy with complex partial seizures». *Acta Neurol. Scand.*, 1989; 79:128-132.
  77. LIVINGSTON, S.; EISNER, V.; PAULI, L.: «Minor motor epilepsy: diagnosis, treatment and prognosis». *Pediatrics*, 1958; 21:916-928.
  78. SOREL, L.; DASAUCY-BAULOYE; «A propos de 21 cas d'hypsarythmie de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH». *Acta Neurol. Bel.*, 1958; págs. 130-141.
  79. RIKONEN, R.; DONNER, M.: «ACTH therapy in infantile spasms: Side effects». *Arch. Dis. Child.*, 1980; 55:664-672.
  80. ARIHIZUMI, M.; BABA, K.; SHIHARA, H., et al.: «High dose gammaglobulin for intractable childhood epilepsy (Letter)». *Lancet*, 1983; ii: 162-163.
  81. ARIHIZUMI, M.; BABA, K.; HIBIO, S., et al.: «Immunoglobulin therapy in the West syndrome». *Brain Dev.*, 1987; 9:422-425.
  82. UGAZIO, AG.; DUSE, M.; PLEBANI, A., et al.: «Intravenous immunoglobulin: prevention and treatment of disease». *NIH Consensus Development Conference*, 1990; págs. 147-150.
  83. NIETO, M.; CANDAU, R.; RUFO, M.; RUIZ DEL PORTAL, L.: «Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Tratamiento con gammaglobulina humana». *Rev. Neurol.*, Barcelona, 1995; 23 (124):1.250-1.270.
  84. HART, YM.; CORTEZ, M.; ANDERMANN, F.; HWANG, P.; FISH, DR.; DULAC, O., et al.: «Medical treatment of Rasmussen's syndrome (chronic encephalitis and epilepsy): effect of high-dose steroids and immunoglobulin in 19 patients». *Neurology*, 1994; 44:1.030-1.036.

85. ILLUM, N.; TAUDORE, K.; HEILMANN, C., et al.: «Intravenous immunoglobulin: a single-blind trial in children with Lennox-Gastaut syndrome». *Neuropediatrics*, 1990; 21:87-90.
86. VON RIJKEVORSEL-HARMANT, K.; DELIRE, M.; RUCQUOY-PONSAR, M.: «Treatment of idiopathic West and Lennox-Gastaut syndromes by IV administration of human polyvalent Ig». *Eur. Arch. Neurol. Scii.*, 1986; 236:119-122.
87. DUSE, M.; NOTARANGELO, LD.; TIBERTI, S.; MENEGATI, E.; PLEBANI, A.; UGAZIO, AG.: «Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy». *Clin. Exp. Immunol.*, 1996; 104 (Suppl. 1):71-76.
88. MURPHY, JV.; HORNIG, G.; SCHALLERT, G.: «Left vagal nerve stimulation in children with refractory epilepsy». *Arch. Neurol.*, 1995; 52: 886-889.
89. MUMFORD, JP., and DAM, M.: «Meta-analysis of European placebo controlled studies of vigabatrin in drug resistant epilepsy». *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1989; 27 (Suppl. 1): S101-S107.
90. DAHL, J.: «A behavioural approach to the treatment of epilepsy». In: Sillampää M., Johannessen SI., Blennow G. and Dam M. (eds.). *Paediatric Epilepsy, Wrightson Biomedical Publishing*, Petersfield, 1990; págs. 285-294.
91. PUSKARICH, CA.; WHITMAN, S.; DELL, J.; HUGHES, JR.; ROSEN, AJ., and HERMANN, BP.: «Controlled examination of effects of progressive relaxation training on seizure reduction». *Epilepsia*, 1992; 33:675-680.
92. HAUSER, AW.: «The natural history of seizures». In: Wyllie E. (de.). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice*. Lea & Fibiger. Philadelphia, 1993; págs. 165-170.