

REVISTA CHILENA DE EPILEPSIA

Publicación Oficial de la Sociedad de Epileptología de Chile

Capítulo Chileno de la ILAE

<http://www.epilepsiadechile.com> / E-mail: socepchi@tie.cl

Año 14, N° 1, Junio 2014

ISSN 0717-5337



Editorial / Editorial

Indización de revistas universitarias

Indexing of Academic Journals

3

Trabajos Originales / Original Works

- Epilepsia con Retardo Mental en Mujeres. Una nueva mirada.

Epilepsy and mental retard in women.

Marcelo Devilat, Mónica Troncoso

4

- Validación en castellano de un cuestionario breve y útil para cribado epidemiológico de Epilepsia en España: Cuestionario EPIBERIA

Spanish validation of a brief and useful questionnaire for epidemiologic screening of epilepsy in Spain

Pedro Serrano

14

Actualizaciones / Updates

- Epilepsias frontales.

Frontal epilepsies.

Florencia Alamos, Perla David, Verónica Julio, Antonia Mena

25

- Trastornos paroxísticos asociados al sueño: diagnósticos diferenciales.

Paroxysmal sleep-related disorders: Differential diagnosis.

María Elena Mazzola

32

- Espectro clínico de la Epilepsia Rolándica de la Niñez, con espigas centro temporales.

Clinical spectrum of the Rolandic Epilepsy of Childhood with central temporal spikes.

María Fernanda Silva, Perla David

38

Crónica / Chronicle

- Memoria Año 2013

43

- Cursos, Congresos y Actividades 2014

46

- Programa XIV Jornadas Invernales de Epilepsia 2014

47

- Declaración de Intereses

49

- Sugerencias para las contribuciones a los autores / *Suggestions to authors of contributions*

52

SOCIEDAD DE EPILEPTOLOGÍA DE CHILE

Capítulo Chileno de la Liga Internacional contra la Epilepsia

Fundada el 13 de Marzo de 1999

Directorio de la Sociedad de Epileptología de Chile

Presidente

Dr. Darío Ramírez

Vicepresidente

Dr. Cayetano Napolitano

Secretaria General

Dra. Carolina Gallegos

Tesorero

Dr. Juan Moya

Director

Dr. Marcelo Devilat

Past President

Dra. Perla David

Editoras de Publicaciones

Dra. Perla David

Dra. Ledia Troncoso

Delegados ANLICHE

Dr. Tomás Mesa

Dr. Jorge Foster

Comité Editorial

Dr. Marcelo Devilat

Dr. Fernando Ivanovic Zuvic

Dr. Cayetano Napolitano

Dr. Juan Salinas

Dra. Ledia Troncoso

Dra. Julia Santin

Dra. Alejandra Hernández

Dra. Verónica Burón

Dr. Juan Moya

Dra. Francisca López

Dra. Scarlet Witting

Dra. Loreto Ríos

Comité Internacional

Prof. Dr. Roberto Caraballo, Argentina

Prof. Dr. Carlos Medina, Argentina

Prof. Dr. Pedro Serrano, España

Prof. Dr. Eduardo Barragán, México

Prof. Dr. Jaderson Da Costa, Brasil

Prof. Dra. Magda Lahorges, Brasil

Prof. Dra. Elza Yacubian, Brasil

Comité Revisión de Pares

Dra. Ledda Aguilera

Dr. Jaime Godoy

Dr. Rodrigo Salinas

Directorio ILAE 2013 - 2017**President**

Emilio Perucca

Vice President

Tatsuya Tanaka

Secretary- General

Helen Cross

Treasurer

Sam Wiebe

Past President

Salomon Moshé

IBE President

Athanasios Covanis

IBE Secretary-General

Sari Tervonen

IBE Treasurer

Robert Cole

Dirección:

Av. Providencia 2315, Of. 215

Fonos: 2231 0172, 2235 1470, Fax: 2234 0671

Providencia, Santiago, Chile.

E-Mail: socepchi@tie.cl ó draperladavid@gmail.com

Diseño Gráfico:

Juan Silva / jusilva2@gmail.com / 9799 5964

Indización de revistas universitarias

En el mundo académico el acceso oportuno, adecuado y actualizado a los avances científicos, tecnológicos o a la discusión de las humanidades es esencial para el desarrollo económico-social de una nación, en especial para apoyar los procesos de toma de decisión en la planificación, formulación y aplicación de políticas públicas o para apoyar el desarrollo y las prácticas profesionales.

El resultado de las investigaciones es difundido y validado, tanto en los países desarrollados como en los en vías del desarrollo, principalmente, a través de su publicación en revistas, libros o separatas de circulación restringida o masiva. Sin embargo, las publicaciones impresas especializadas de los países en vías de desarrollo enfrentan graves problemas en el área de la distribución, producto de los problemas propios de los costos asociados. Por otra parte, la falta de reconocimiento de este tipo de publicaciones por sus pares como medios de difusión prestigiosos -que cumplen con las normas vigentes de edición tanto nacional como internacional- limita el acceso y el uso de los avances de las disciplinas generados en estas zonas del mundo y publicados en ellas.

Chile y los países latinoamericanos no están ajenos a esta realidad, incorporándose a su vez otro factor de relevancia, a saber, la escasa existencia de revistas con prestigio reconocido internacionalmente en ciertas áreas del conocimiento, en especial en la línea de las humanidades. La excepción a este fenómeno se da tan sólo en el ámbito de las ciencias exactas, agropecuarias, forestales o de la medicina, donde el número de publicaciones reconocidas nacional o internacionalmente es significativo, ocupando un buen lugar a nivel latinoamericano.

En el caso de Chile el Estado ha jugado un rol importante en el impulso y difusión de la investigación científica y tecnológica, concretado a través de organizaciones tales como Conicyt o a través del propio Ministerio de Educación. Dicho apoyo se ve expresado en cuanto un porcentaje del Aporte Fiscal directo que el Estado chileno realiza a las instituciones de educación superior, tanto del Consejo de Rectores como privadas, es otorgado por los índices de productividad académica efectiva manifestada y, en un considerable porcentaje, por las publicaciones de los resultados de las investigaciones realizadas en revistas electrónicas, o de la indexación de artículos de los académicos sobre sus investigaciones en revistas de prestigio internacional.

En sus dos formas de aparición, papel o digital, las revistas especializadas de nuestro país son objeto de medición y aprobación por parte de sistemas, tanto nacionales como internacionales, quienes, luego de su evaluación, las incluyen en sus catálogos. Las revistas reconocidas por estos sistemas -como Latindex, SciELO o ISI- o la publicación de artículos en las revistas ya indexadas, pasan a formar parte del 33% de Aporte Fiscal Directo que el Estado chileno entrega a las universidades, tanto del Consejo de Rectores como privadas, constituyendo las publicaciones en revistas indizadas parte del indicador de productividad en las universidades nacionales.

De esta forma la aceptación y publicaciones de artículos de docentes universitarios -provenientes de universidades estatales o privadas- aporta, además de prestigio tanto al autor como a la institución a la que pertenece, recursos económicos para la nación.

Trabajo Original

Epilepsia con Retardo Mental en Mujeres. Una nueva mutación.

Dr. Marcelo Devilat, Dra. Mónica Troncoso*

Servicio de Neurología y Psiquiatría. Centro de Epilepsia Infantil. Hospital Luis Calvo Mackenna. Santiago. Chile

ABSTRACT

Epilepsy with mental retardation in women is due to a mutation in the PCDH19 gene located in the Xq22.1 chromosome, which encodes for protocadherin 19.

A 5 year old girl is presented who initiated her disease at 1 year 5 months of age with complex febrile seizures and generalized epilepsy. Developmental delay was noted. Magnetic resonance and electroencephalogram (EEG) were normal. Valproic acid (VA) was initiated. Five months later she presented tonic-clonic generalized seizures (TCGS), atypical absences, hemigeneralized, tonic, myoclonic and complex focal seizures, all without fever completing 75 critical episodes in a period of 16 days. Dravet syndrome diagnosis was proposed.

Therefore, DNA genetic study was requested and topiramate (TPM) was added to therapy.

By 3 years 1 month of age, secondary to an acute bronchitis, she presented 36 seizures of various types, with and without fever, in a 13 day lapse similar to previous ones. She still remained with developmental delay especially in language area. VA and TPM were suspended because of adverse effects, indicating levetiracetam (LEV), whereupon she remained 2 years and 4 months without seizures.

At 4 years of age genetic test revealed a mutation of c701A>G/ p.Asn234Ser in a heterozygous state in exon 1 of PCDH19 gene. DNA exam of both parents did not reveal a mutation, hence the patient presented a "de novo" mutation.

Clinically an early beginning of manifestations was appreciated, with various types of epileptic seizures, with and without fever, recognized in temporal clus-

ters of difficult management and neuropsychiatric comorbidity. Molecular analysis is essential for diagnosis, genetic counseling and differential diagnosis with Dravet Syndrome. Genetic analysis should be considered in every woman with epilepsy of difficult management, even in the absence of familiar history, intellectual disability and women with Dravet Syndrome and negative SCN1A.

RESUMEN

La epilepsia con retardo mental en mujeres es la consecuencia de una mutación del gen PCDH19 ubicado en el cromosoma Xq22.1, que encoda la protocaderina 19.

Se presenta una niña de 5 años que inició su enfermedad al 1 año 5 meses con convulsiones febriles complejas y epilepsia con crisis generalizadas. Se constató atraso en el desarrollo psicomotor (DSM). La resonancia magnética y el EEG fueron normales. Se indicó ácido valproico (AV).

Cinco meses después presentó crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), hemigeneralizadas, hipertónicas, ausencias atípicas, mioclonías y crisis parciales complejas, todas afebriles completando 75 episodios críticos en un lapso de 16 días. Se planteó un síndrome de Dravet, diagnóstico con el cual se envió a estudio genético de ADN y se agregó topiramato (TPM).

A la edad de 3 años 1 mes con motivo de una bronquitis aguda presentó con y sin fiebre, en un lapso de 13 días, 36 variados tipos de crisis similares al período anterior. Continuaba con atraso del DSM especialmente en el área del lenguaje. Por efectos adversos se retiró el AV y TPM, indicándose levetiracetam (LEV), con lo cual cumplió 2 años 4 meses sin crisis.

A los 4 años de edad el examen genético reveló

* Servicio de Neuropsiquiatría. Hospital San Borja-Arriarán. Santiago-Chile.

que el DNA muestra una mutación de c.701A>G / p.Asn234Ser en estado heterocigoto en exón 1 del gen PCDH19. El examen de DNA de ambos progenitores no reveló mutación por lo que la mutación de la paciente resultó ser “de novo”.

Clínicamente se aprecia que el cuadro es de inicio precoz, con crisis epilépticas de variados tipos, con y sin fiebre, que se organizan en racimos temporales, de manejo difícil y con comorbilidades neuropsiquiátricas. El estudio molecular es clave para el diagnóstico, el consejo genético y su diferenciación con síndrome de Dravet. El análisis genético debería ser considerado en toda mujer con epilepsia de difícil manejo, aun en ausencia de antecedente de epilepsia familiar y/o retardo mental y en mujeres con síndrome de Dravet y SCN1A negativo.

INTRODUCCION

La epilepsia con retardo mental en mujeres (ERMM) es la consecuencia de una mutación del gen PCDH19 ubicado en el cromosoma Xq22.1, que encoda la protocaderina 19 descrita por primera vez por Dibbens et al. (1) y Scheffer et al. (2), ambos en 2008. Los reportes de mutaciones de PCDH19 están rápidamente aumentando y es la segunda mutación epiléptica genética más frecuente después del síndrome de Dravet en niñas con epilepsia (3). La (ERMM) forma parte del grupo de síndromes epilépticos idiopáticos con genes identificados que incluye también al síndrome de Dravet, a la epilepsia-ausencia con crisis febriles y a la epilepsia genética (generalizada) con crisis febriles plus (GEFS+) (4).

Clínicamente el cuadro se manifiesta por una amplia variedad fenotípica en el que las crisis se inician tempranamente entre los 6 a 36 meses en pacientes de sexo femenino con desarrollo psicomotor (DSM) normal (5), con crisis epilépticas febriles y afebriles, mayoritariamente tónico-clónicas generalizadas y focales, pero también con crisis tónicas, atónicas, ausencias y mioclónicas (4, 6). Característicamente las crisis se organizan como arracimadas (6) o en status epilépticos y posteriormente las pacientes presentan un déficit intelectual de rango variable y frecuente comorbilidad psiquiátrica (7).

Este fenotipo varía de suave a severo en términos de tipo de crisis y severidad (2) y este espectro clínico puede sobreponerse al síndrome de Dravet (2, 6, 8,

9, 10). Por lo demás, se ha reportado una relativa alta proporción de pacientes con ERMM comprobada genéticamente que tienen en forma fenotípica un síndrome de Dravet (8, 10). Sin embargo también se han determinado (8) algunas diferencias fenotípicas de ERMM con Dravet como inicio más tardío, baja tasa de status epilépticos, de crisis mioclónicas y ausencias y raramente fotosensibilidad.

Genéticamente la ERMM corresponde a una mutación del gen que encoda a la protocaderina 19, localizado en el cromosoma Xq22.1 (MIM 300088) (1, 2, 3, 7, 8). La mayoría de las mutaciones son de novo y envuelven al exón 1, aunque también se han identificado mutaciones truncadas y deleciones en otros exones (8, 9, 10). Las mujeres mutadas son severamente afectadas, mientras los hombres que llevan la mutación son fenotípicamente no afectados, tienen una cognición normal y no presentan crisis epilépticas (1, 8). La protocaderina 19 está ampliamente expresada en tejidos neurales en diferentes etapas del desarrollo (8). Su función no está clara pero se piensa está expresada en el cerebro humano y de la rata participando en el desarrollo del cerebro, estableciendo conexiones neuronales y señales de transducción en la membrana sináptica (6). Se ha observado una alta expresión de protocaderina en el hipocampo y la amígdala, aunque también en zonas frontales y temporales, lo puede explicar la variada signología y sintomatología focal de la crisis (3, 8). Los resultados de las investigaciones han confirmado que las mutaciones están asociadas a una pérdida de la función de la protocaderina 19 en células que tienen inactivado el cromosoma X normal (9). El modo de herencia es “notable” pues las mujeres sufren el desorden y los hombres no afectados la transmiten (5). El mecanismo involucrado en lo anterior se ha denominado como “interferencia celular” y está basado en la presencia de afectados hombres mosaico (6, 8), pero una gran mayoría de pacientes corresponde a mutaciones de “novo” (3, 5, 6, 7, 8, 9). Las variaciones clínicas pueden deberse a interacción de otros genes o a factores epigenéticos (5, 9). Recientemente se ha mostrado que el espectro clínico asociado a ERMM puede sobreponerse al síndrome de Dravet (9).

Desde el punto de vista epidemiológico no existe información acerca de su incidencia y prevalencia. Un análisis de los casos publicados hasta la fecha, con confirmación genética, revela que al año 2012 se habían reportado 109 mujeres y un varón mosai-

co afectado (6). A este grupo de pacientes habría que agregar 8 nuevas enfermas (7) más 15 pacientes nuevas (3), lo que daría hasta la publicación del presente manuscrito de 132 pacientes con exclusión del presente caso. Está establecido que las mutaciones en SCN1A se mueven en un amplio espectro clínico desde las convulsiones febriles al síndrome de Dravet típico o atípico (11).

El objetivo de esta presentación es presentar la historia de una paciente portadora de ERMM con confirmación genética y comentar sus características en base a la literatura. Hasta donde sabemos, éste sería el primer caso publicado en la literatura nacional.

Metodológicamente se presentará el caso clínico y los exámenes destacando la pesquisa de la mutación en gen PCDH19, realizada por Dra. Christel Depienne y la Dra. Eric Leguern del Centro Molecular y Cromosómico del Grupo Hospitalario Pitié-Salpêtrière de París. Se revisará la literatura disponible a propósito del cuadro clínico de la paciente. Existe consentimiento informado escrito por parte de los padres de la paciente para el estudio genético, el EEG video y la publicación del caso.

LA PACIENTE

Los antecedentes de la paciente corresponden a un primer embarazo normal y controlado, un parto normal de término ocurrido el 4 de Junio de 2008, de 40 semanas con Apgar 9-9 y un peso de nacimiento de 3.505gr. Hasta el inicio de su enfermedad tenía un desarrollo psicomotor (DSM) normal y ningún antecedente de enfermedades previas. Sus padres no son consanguíneos, no tiene hermanos y no hay convulsiones febriles o epilepsia entre sus familiares.

Tenía 1 año 5 meses cuando presentó fiebre de 38° C y horas después tuvo clonías de extremidades superiores con hipertonia de miembros inferiores, retroversión ocular y palidez, episodio que duró pocos segundos, el cual se repitió 3 horas después, por lo que se hospitalizó. Al ingreso al Servicio de Urgencia tenía 38° C, presentó 2 crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) de corta duración que remitieron con diazepam y fenitoína endovenosa, en tanto que una punción lumbar y otros exámenes descartaron signos de infección y el examen neurológico fue normal. Al día siguiente presentó, estando afebril, 2 crisis tónicas generalizadas, con retroversión

ocular e inconciencia con duración de menos de 1 minuto, que cedieron con lorazepam endovenoso, iniciándose un tratamiento oral con fenobarbital a 5 mg por kilo. Un EEG estándar en sueño no REM hasta etapa 2 no reveló alteraciones pero una tomografía axial computada cerebral (TAC), realizada en otro hospital informó “una masa quística selar y supraselar que puede corresponder a hamartoma hipotalámico o craneofaringeoma”. Días después una resonancia magnética cerebral con protocolo de epilepsia y espectroscopía realizada en el Instituto de Neurocirugía Asenjo no reveló lo anterior, fue informada como normal y se trasladó al hospital Luis Calvo Mackenna donde se constató un atraso del desarrollo psicomotor y un examen neurológico normal, un peso de 10 kilos, una presión arterial de 92/57, diagnosticándose “convulsiones febriles complejas y epilepsia con crisis generalizadas” y se dio de alta con ácido valproico (AV) a 30mg/k/día.

A la edad de 1 año 10 meses, había estado sin crisis por 5 meses y, en sueño, durmiendo con su madre, con fiebre no controlada presentó clonías generalizadas, versión cefálica y ocular a izquierda, sialorrea, inconciencia, hipertonia de 4 extremidades, episodio que duró 3 minutos, repitiéndose a los pocos minutos con las mismas características y con un período post ictal prolongado. Al hospitalizarse se detectó una parainfluenza, el examen neurológico resultó normal, así como los test destinados a descartar una enfermedad metabólica (ácido láctico, pirúvico, amonio en sangre y espectroscopía de masas) y se indicó ácido valproico a 33mg/k/día.

Continuó hospitalizada y 3 días después de las crisis anteriores, estando afebril, en sueño y en presencia de su médico tratante, presentó un episodio de sobresalto generalizado, versión ocular a derecha, inconciencia, flexión de miembros superiores y extensión de los inferiores con temblor fino generalizado, episodio que duró 30 segundos, con recuperación de 2 a 3 minutos. Se practicó un EEG con sueño inducido con hidrato de cloral que reveló un sueño fisiológico no REM hasta etapa 2-3, observándose un evento consistente en apertura ocular espontánea, elevación de ambos brazos, de corta duración asociado a actividad lenta a 2 ciclos por segundo, de alto voltaje, seguido de complejos de espiga-onda en región tèmpero-occipital derecha seguido de una generalizada disminución de voltaje. Independientemente se inscribieron en zona frontocentroparietal izquierda complejos de espiga-lenta en 2 ocasiones.

Dos días después, un nuevo EEG realizado en similares condiciones reveló ocasionalmente, escasos complejos de espiga onda en región temporal posterior y occipital derecha. Cinco días después, presentó 17 crisis en 24 horas, en sueño y vigilia. Eran CTCG, hipertónicas, ausencias atípicas y mioclonías, todas con compromiso de conciencia, de 30 hasta 120 segundos y sin fiebre. En los siguientes 7 días continuó presentando mioclonías, crisis parciales complejas, CTCG, hemigeneralizadas e hipertónicas que duraban menos de 2 minutos con 30 segundos, en vigilia y en sueño, presenciadas por enfermería, por los padres y por los médicos. Eran crisis sin fiebre, algunas con descenso de saturación hasta de 68%, a veces aisladas, otras arracimadas, que suman un total de 17 episodios. Se aumenta AV a 34 g x3 y L carnitina 10% 3cc x3. Pesa 10, 8 kilos.

Las crisis de los variados tipos descritos continuaron presentándose durante la hospitalización, a pesar de las medidas habituales en estos casos, siempre afebriles, en sueño y vigilia, aisladas y arracimadas, con una duración de menos de 2 minutos totalizando 29 episodios en 5 días. Por entonces se suspendió la amikacina indicada por una infección urinaria pesquisada unos días antes. La ecotomografía renal de control resultó normal. Dieciséis días después de reiniciada su epilepsia y de haber completado 75 variados episodios epilépticos, en un lapso de 16 días, tratados con AV a 80 mg al día para 10,5 kilos de peso y con la sospecha de un síndrome de Dravet, se decidió agregar topiramato (TPM) en un plan ascendente por 6 días hasta una dosis de 8 mg/k/día.

Después de 4 días sin crisis y con una edad de 1 año con 10 meses, se dio de alta y al 8º día, de ella se controló ambulatoriamente: había estado 8 días sin crisis y cumplía 6 días de estar ingiriendo TPM 80mg al día, continuaba ingiriendo además AV a 720mg al día y L-carnitina al 10% 3cc por 3 veces al día. El EEG standar en sueño no Rem hasta etapa 2-3 resultó normal.

A los 3 años de edad, (4.06.11) pesaba 15 kilos, cumplió 1 año 1mes sin crisis de ningún tipo y recibía Topiramato en monoterapia a 5,4 mg/k/día (81 mg al día). El AV se había suspendido hacía 6 meses pues presentó anemia macrocítica y trombocitopenia, valores que volvieron a la normalidad 3 meses después de un tratamiento con fierro. Por entonces camina y come sola, sube y baja escaleras dice va-

rias palabras con intención, hace algunas frases de 2 palabras, no hay signos de déficit o liberación piramidal, los pares craneanos y el fondo de ojo resultaron normales, va al jardín infantil con aceptable sociabilidad y el EEG con privación parcial sueño, inscribe sueño no Rem hasta etapa 1 a 2, que resultó normal.

Un mes después, tenía 3 años 1 mes, presentó fiebre de 39° C, tos seca y un episodio de mirada fija con desconexión ambiental que duró menos de 1 minuto, tenía bronquitis aguda.

Al día siguiente seguía febril y tuvo nueva crisis similar a la anterior, la que se repitió a las pocas horas pero sin fiebre, por lo que la dosis de TPM se aumentó a 120 mg al día, (8 mg/k/d), y se hospitalizó. En los días siguientes continuó con crisis parciales complejas iniciadas con mirada fija, algunas con mioclonías con y sin generalización secundaria, con una duración de menos de 2 minutos. Las crisis continuaron diariamente hasta el 17.07.11, es decir 13 días después de iniciada esta serie de 36 crisis, con las que completó 117 crisis epilépticas contabilizadas desde el inicio de su enfermedad. En la fecha señalada se suspendió el TPM por nefrolitiasis bilateral (es inhibidor de la anhidrasa carbónica) y se introdujo, sin escalamiento levetiracetam (LEV) a 53 mg/k/día con lo cual dejó de tener crisis diarias y fue dada de alta. Al examen se apreciaba una hipotonía central, con atraso en el DSM y un EEG con privación parcial sueño, que inscribió sueño no Rem hasta etapa 1 a 2, que resultó normal. La TAC cerebral fue informada como normal

A los 4 años de edad continuaba ingiriendo levetiracetam a la dosis señalada, cumplía 11 meses sin ningún tipo de crisis, a pesar de haber tenido fiebres en ese lapso, el EEG en sueño post privación de sueño hasta etapa no Rem 1 a 2, inscribió ocasionales "sharp waves". La ecotomografía abdominal reveló normalidad y sin compromiso renal. La TAC cerebral sin contraste fue normal. Concurría a jardín infantil y la evaluación del Test de Desarrollo Psicomotor 2-5años (TEPSI) a los 4 años 1 mes de edad, revelaba 1 año de atraso global con predominancia del lenguaje. A los 4 años 6 meses se realiza una Evaluación Integral de Necesidades Especiales Educativas Especiales que reveló un trastorno específico de lenguaje que afecta la comprensión y expresión, TEL mixto, por lo cual ingresó al primer nivel de transición de escuela de lenguaje. Con

este tratamiento especial se ha observado progreso cognitivo y conductual. A esta edad los siguientes diagnósticos se habían planteado:

- 1 Crisis mioclónicas, crisis parciales complejas, CTCG, ausencias, tónicas generalizadas, febriles y afebriles.
- 2 Epilepsia mixta, resistente, criptogénica.
- 3 Crisis arracimadas y status epilépticos.
- 4 Probable etiología genética: Probable epilepsia mioclónica severa del lactante (síndrome de Dravet)
- 5 Atraso del desarrollo psicomotor con predominio del lenguaje, mixto.
- 6 Efectos adversos a AV y TPM.

A los 4 años de edad llegó el resultado del examen genético de ADN para Dravet enviado hacía 1 a 2 meses con diagnóstico de síndrome de Dravet, que revela “que el DNA muestra una mutación de c.701A >G / p.Asn234Ser en estado heterocigoto en exón 1 del gen PCDH19”. El examen de DNA realizado a ambos progenitores no reveló mutación.

A los 5 años 4 meses de edad, cumplía 2 años 4 meses sin crisis, pesaba 19 k, recibía levetiracetam 750 mg al día (40 mg/k/día) y concurría a escuela de lenguaje. Tenía un sueño y un apetito normal. Clínicamente se apreciaba un atraso en el desarrollo psicomotor con énfasis en el lenguaje configurando un TEL mixto, es decir un trastorno específico del lenguaje que afecta la comprensión y expresión. El examen neurológico no reveló signos piramidales o déficits motores o sensitivos, pares craneanos y fondo de ojo eran normales, aunque se advirtieron signos finos, actitud pueril y conexión con el medio interferida por el compromiso del lenguaje. El EEG con privación parcial de sueño, en vigilia y sueño hasta etapa 1-2 reveló normalidad del trazado.

COMENTARIO

Los signos iniciales de nuestra paciente y sus exámenes no predijeron una posterior evolución a ERMM, ya que el comienzo del cuadro se presentó como convulsiones febriles. Sin embargo es la evolución posterior o período de estado el que marcará el diagnóstico (7, 9). Se ha descrito una “luna de miel” de 6 meses de duración después del inicio de las convulsiones febriles (3), lapso en el cual no aparecen las crisis arracimadas ni déficits de funciones cerebrales superiores. En nuestra paciente dicho lapso fue de 5 meses, durante el cual se comportó

como una convulsión febril compleja.

Desde el punto de vista clínico fenotípico, los signos de ERMM son altamente variables (5, 9), variabilidad que puede deberse a interacción con otros genes o a factores epigenéticos (5, 9). Los elementos del diagnóstico son muy similares a los del síndrome de Dravet (8, 7, 9) y sugiere que el cuadro es “like Dravet” (12), o bien una “variante del síndrome de Dravet” (13). Lo anterior ocurrió en nuestra paciente en un primer diagnóstico catalogado como síndrome de Dravet hasta que el análisis molecular confirmó la ERMM.

La variabilidad clínica se manifiesta en la riqueza fenomenológica con que pueden presentarse las crisis epilépticas, que pueden ser en vigilia y/o en sueño lo que origina que las pacientes puedan presentar numerosos tipos de crisis que deben ser muy bien descritas en sus historias, hecho que también es observable en el síndrome de Dravet (14). Es así como la paciente presentó en distintos momentos de su historia CTCG, crisis tónicas, crisis focales complejas, hemigeneralizadas, mioclónicas y ausencias, aunque estas dos últimas con menor frecuencia que las anteriores, lo que también se ha reportado en otras series (5, 7, 8). Las crisis focales que según algunos autores (3) serían una característica preeminente del cuadro por su frecuente presentación, lo que no ocurrió en esta paciente. La ubicación de la fiebre como desencadenante de las crisis es un elemento relevante pues ella no sólo puede presentarse al inicio del cuadro, sino que además 1 a 2 años después, como ocurrió con nuestra paciente que recayó con crisis febriles 18 meses después de la anterior crisis febril. Lo anterior también ha sido comunicado en la literatura (5, 8), aunque en otras series refieren hasta los 2 años la sensibilidad a la fiebre (9). No obstante, la variabilidad clínica de las crisis es necesario destacar la alta frecuencia de presentación de los siguientes signos: temprana (7) asociación de crisis febriles y afebriles que en nuestra paciente ocurrió de manera casi concomitante a los 16 meses de vida, una organización temporal de las crisis muy característica, es decir, se presentan tan frecuentemente arracimadas que en nuestra paciente es posible diferenciar claramente 3 episodios de prolongados racimos de crisis, como lo han observado otros (3, 5, 7, 8, 9).

Como se aprecia en la descripción del caso, hubo un período de inicio de crisis con 6 episodios, un

segundo período, al 1 año 10 meses con 75 episodios críticos en 16 días y por último a los 3 años 1 mes un tercer período de 13 días que marcó 36 crisis epilépticas, constituyendo en total 117 episodios epilépticos. Cabe señalar que la mayoría de los eventos ocurrieron en el hospital donde los profesionales llevaban un registro por escrito de la observación de las crisis, lo mismo que ocurría cuando los episodios críticos acontecían en domicilio, donde la madre instruida por nosotros llevaba un calendario de crisis.

Otro elemento constitutivo del diagnóstico y también similar al síndrome de Dravet es el retardo del lenguaje y del desarrollo psicomotor observados en nuestra paciente, especialmente después de haber tenido un período inicial de normalidad cognitiva (3). Es importante señalar que los déficits cognitivos y del lenguaje son de gravedad variable de leve a severo (5, 6, 8) e incluso se han comunicado excepcionalmente pacientes con CI normal (5). Desde el punto de vista cognitivo y conductual las pacientes (8) pueden presentar trastornos conductuales (3, 5, 7, 9), signos de autismo, síndromes fóbicos u otros, que no fueron observados en nuestra paciente, probablemente porque se instalan o se detectan en etapas más tardías de la enfermedad (3, 5, 6, 7, 9).

El diagnóstico definitivo se realiza en base al análisis molecular del ADN de la paciente, sus hermanos y sus padres. En nuestro caso, carente de hermanos, el resultado del examen, que había sido negativo para síndrome de Dravet (SCN1A (-)), resultó positivo con mutación PCDH19, pero negativa para ambos progenitores, lo que indica que la paciente es una portadora de una mutación de "novo" (3, 5, 6). Por último y como ha sido reconocido en la literatura, el estudio genético orientado, probablemente primero a Dravet y en su negatividad a PCDH19, dará como en nuestra paciente el diagnóstico definitivo (8). En consideración a que las mutaciones genéticas en PCDH19 pueden causar una temprana y severa encefalopatía que simula al síndrome de Dravet es que en mujeres con signos clínicos de éste síndrome y mutación en SCN1A negativo se hace necesario, como se realizó en nuestra paciente, estudiar la mutación en PCDH19 (3, 8).

Desde el punto de vista del diagnóstico diferencial la similitud en la presentación clínica, especialmente durante los primeros años de la EMRR, con el síndrome de Dravet ha sido destacado (3, 8, 7, 9) en

la literatura y claramente el estudio genético dará el diagnóstico definitivo como ocurrió con nuestra paciente. Sin embargo, durante el curso de la evolución temprana, a excepción de la edad de inicio que es más tardía en la EMRR, el mejor control de las crisis, las comparativas más escasas crisis mioclónicas y ausencias, menos status epilépticos y alta frecuencia de crisis arracimadas, así como el CI y el atraso del lenguaje no tan bajos y la nula o escasa fotosensibilidad fueron características observadas en nuestra paciente, que hicieron la diferencia clínica con el síndrome Dravet (6,8). Sin embargo, no fuimos capaces de detectar estas diferencias y formular un diagnóstico clínico de EMRR previo al resultado del análisis molecular. En lo anterior estamos acompañados de numerosos casos similares mencionados en la literatura (6, 7, 9). Al examen físico a diferencia de los pacientes con síndrome de Dravet, las pacientes con EMRR, como ocurrió en nuestro caso, no presentan ataxia ni signos piramidales (7, 14). Las pacientes con EMRR tienen una edad de inicio de las crisis que es más tardía que en los pacientes con síndrome de Dravet. En efecto, nuestra paciente inició su enfermedad a los 17 meses y se describe que la pueden iniciar hasta los 38 meses (5) e incluso hasta la edad de 5 años (9). Se ha mencionado que la GEFS+ puede ser en algunos casos de EMRR un diagnóstico diferencial a considerar (6, 9) sin embargo, no es aplicable a nuestra paciente por cuanto no había antecedentes de epilepsia en su familia. También se ha aludido (6) a la epilepsia relacionada a infección febril, FIRES, como diagnóstico diferencial, pero no es atinente a las características de nuestra paciente (5, 15).

Durante el primer episodio, al inicio de su cuadro, el EEG estándar reveló sólo una leve lentitud del ritmo basal, el que repetido a los pocos días resultó normal, ambos fueron interictales y sin actividad epiléptica, como ha sido comunicado en las mismas condiciones en otros pacientes (3), aunque en otras enfermas se han podido obtener alteraciones del ritmo basal y actividad epiléptica interictal (5, 15). A pesar de lo anterior en algunos casos, cuando al inicio de la enfermedad se practican EEGs ictales se pueden apreciar descargas epilépticas focales, especialmente frontotemporales migrantes (3, 15). Durante el segundo episodio, en el seguimiento, en el que la paciente presentó numerosas crisis en pocos días, un EEG video demostró una crisis parcial y dos focos epilépticos, multifocalidad ictal observada también en otras enfermas (5, 7) y con

preeminencia en zonas temporales, como en nuestra paciente, aunque otros autores han comunicado actividades epilépticas “frontotemporales límbicas o actividad migrante” (3, 15). Algunas casuísticas también han revelado en algunos de sus pacientes, sin poder determinar las condiciones del EEG, lentitudes del ritmo basal y actividad epiléptica preponderantemente focal (3, 5, 6, 7, 9). Posteriormente nuestra enferma no ha presentado alteraciones del ritmo basal ni actividad epiléptica a pesar de haberse practicado otros 5 EEGs interictales, realizados durante el último episodio crítico y después de él.

De acuerdo al comportamiento eléctrico interictal de la paciente, pareciera ser que la presencia de actividad epiléptica en los trazados podría estar en relación a la severidad y frecuencia de las crisis epilépticas y con negatividad eléctrica epiléptica en los períodos sin crisis o en aquellos con crisis menos frecuentes, independientemente de las condiciones en las que se efectuó el examen (5, 6, 7, 9, 3). Sin embargo, existen pacientes con la enfermedad quienes nunca han tenido actividad epiléptica interictal en sus EEGs (3).

Es destacable que de los EEGs tomados a nuestra paciente en ninguno se haya expresado una fotosensibilidad, lo que diferencia a la ERMM del síndrome de Dravet (14), a pesar de las opiniones que expresan que la mutación de PCDH19 es un “like Dravet” (9). Por otra parte, dentro de los casos publicados existen escasas referencias a fotosensibilidad en estas pacientes (3, 7). En la paciente presentada los EEGs patológicos que presentó correspondieron a actividad epiléptica focal y multifocal en las que la zona temporal derecha fue en la que se expresó más frecuentemente la actividad epiléptica, aunque otras zonas también la exhibieron. Lo anterior también ha sido observado en otras publicaciones (7, 15) en las que focalidad epiléptica se expresó en temporal y frontal a izquierda o derecha. Del análisis de los casos publicados pareciera que no existe un patrón eléctrico característico para este cuadro y que a la variabilidad clínica de las crisis sigue una variabilidad en la presentación del EEG (5). A pesar de lo anterior, de acuerdo a los casos publicados pareciera ser que el signo eléctrico más frecuente podría corresponder a una focalidad epiléptica frontotemporal (3, 5, 6, 7). Pero el EEG no parece ser lo suficientemente específico para que sirva como “screening” o como biomarcador del cuadro (5). Por último, las comparaciones de los

resultados de la literatura están sesgados por cuanto los EEGs de las pacientes no fueron tomados a las mismas edades ni con condiciones de la toma de manera uniforme. Es posible también que la variabilidad observada en los EEGs de estos pacientes pueda estar en relación a una eventual diferente distribución topográfica del déficit de protocaderina 19 originada por la mutación.

La Liga Internacional contra la Epilepsia ha ubicado al síndrome como “epilepsia con retardo mental en mujeres” como una epilepsia genética idiopática (4). Las imágenes, por tanto, tienen una alta probabilidad de presentarse como normales, lo que ocurrió con la resonancia magnética cerebral y la tomografía axial cerebral computada de esta paciente, lo que también ha sido comunicado por otros (3, 9), aunque algunos han referido alteraciones inespecíficas leves como atrofia cerebral (7). Es posible que sea necesario someter a estas enfermas a resonancias de 3 tesla o superiores o a apoyos como la espectrometría, la tractografía, la resonancia funcional u otras técnicas más avanzadas a objeto de obtener imágenes que puedan orientar a una alguna alteración estructural cerebral.

Desde las primeras comunicaciones (1, 2) la epilepsia con retardo mental limitada a mujeres se asoció a una falla cognitiva, lo cual ha sido comunicado en numerosas publicaciones (5, 6, 7, 8, 13, 12) tal como se observó en nuestra paciente. Llama la atención que la falla cognitiva que le otorga el nombre al cuadro no está presente en todas las pacientes con la mutación positiva y que la falla presenta una amplia variabilidad en relación a su severidad (3, 5, 6, 7, 8, 9). En algunas series, por ejemplo con 6 pacientes, (5) el CI fue normal en el 16% y limítrofe en el 32%. En totalidad de los casos publicados hasta 2011 (6) se determinó que el 24,6% de las pacientes publicadas no tenían falla cognitiva. En otra comunicación (3) el 30% de las pacientes no tenía falla cognitiva. Todo lo anterior revela que en cerca de un tercio de las pacientes no hay compromiso intelectual y aunque no sabemos la razón, podrían factores epigenéticos estar desempeñando algún papel. Por otra parte, la denominación del cuadro debería ser revisada y la falla cognitiva podría corresponder más bien a una comorbilidad (16). Los trastornos del lenguaje, como fue observado en nuestra paciente, también de variados tipos, expresados como atraso del lenguaje, trastornos específicos del lenguaje, patologías del complejo autístico, parecieran

ser una característica comórbida en estas pacientes como ha sido comunicado en la literatura (3, 5, 7, 8, 9). Los trastornos conductuales o “neuropsiquiátricos” no fueron observados en nuestra paciente, pero dada su corta edad hasta la que ha sido controlada, un poco más de 5 años, no permite una evaluación definitiva. A pesar de lo anterior, existe información que pueden llegar a ser tan altos como 55%, aun sin incluir pacientes con psicosis, trastornos obsesivos, de la personalidad y retiro social (5, 6, 9). La frecuente comorbilidad neurológica y psiquiátrica en los niños con epilepsia pareciera ser una característica propia de la enfermedad epiléptica (12, 17, 18) y no debería ser una excepción en la ERMM, pero en ellas la falla cognitiva, presentada por nuestra paciente, constitutiva del cuadro o comorbilidad alcanza proporciones de alta frecuencia. Los trastornos del lenguaje también presentados por nuestra paciente son una frecuente comorbilidad en niños con epilepsia que se ha comunicado en pacientes con ERMM (8).

El resultado del análisis del DNA mostró en la paciente una mutación c.701A>G / p. Asn234Ser detectada en estado heterocigoto en el exón 1 del gen PCDH19 de tipo “missense”.

El examen del DNA a ambos padres resultó negativo por lo cual se deduce que la mutación es “de novo”. Es relevante que el análisis de DNA se realice a ambos padres y a los hermanos del probando portador como se hizo con esta paciente, que no tenía hermanos. En ambos padres, que eran sanos y no consanguíneos, sin fallas cognitivas y que no tenían epilepsia ni convulsiones febriles, el examen de DNA resultó negativo, por lo que se dedujo que la mutación fue de “novo”, como lo han sido la mayoría de las mutaciones comunicadas (3, 5, 7, 8). Lo anterior es importante porque además de ser una justificación para realización del examen es un valioso antecedente para el diagnóstico definitivo, el consejo genético, así como limitar los exámenes etiológicos (5) y debería ser realizado aun en ausencia de historia de epilepsia familiar y/o retardo mental en mujeres con epilepsia (5) y en los síndromes de Dravet con SCN1A negativo (9, 3).

Las mujeres que inician una epilepsia antes de los 12 meses con crisis arracimadas deben hacerse el primer “screening” para detectar la mutación de SCN1A especialmente si la familia incluye varias mujeres y no hombres. Si el análisis para Dravet es

negativo debería realizarse el estudio de la mutación de PCDH19 (9). En nuestra paciente la mutación fue de tipo missense que pareciera ser la más frecuente, pero otros tipos también pueden ser exhibidos por estas pacientes. Las mutaciones pueden ser también con efecto de truncación funcional (“frameshift”, “nonsense” y “splicing”) (8, 5, 6, 12).

En nuestra casuística de 5 pacientes con sospecha clínica de Dravet enviados a análisis de DNA, 2 resultaron negativos, 2 fueron positivos para Dravet y un tercero resultó negativo pero positivo para mutación PCDH19, nuestra paciente, que constituye esta comunicación. El hallazgo de probandos positivos para ERMM en pacientes con Dravet puede fluctuar entre el 15 al 30% (7, 8) y es importante mencionar que la literatura ha revelado que el 10% de las mujeres con epilepsia pueden tener PCDH19 positiva (3, 9).

El consejo genético no es fácil en consideración al poco usual modo de herencia y a la amplia variabilidad fenotípica. En los casos de mutaciones heredadas de un padre asintomático es esperable que todas las hijas serán afectadas. Las mujeres enfermas con la mutación de PCDH19 tienen un 50% de riesgo de transmitir la enfermedad, pero sólo a las mujeres, para un riesgo global de 25%. Considerando el mal pronóstico cognitivo, es posible realizar un diagnóstico prenatal usando sólo el sexo del feto, de sangre materna. El consejo genético puede ser muy dificultoso en otras situaciones clínicas (9). En el caso presentado, sus padres han sido precisamente informados de acuerdo a las premisas anteriores, pero es necesario destacar que la literatura disponible no revela con exactitud el consejo genético dado a los padres de los hijos que han sido publicados.

Nuestra paciente ha recibido hasta los 5 años de vida 3 antiepilépticos (AE) AV, TPM y LEV. El AV no tuvo efecto favorable pues ingiriéndolo presentó crisis epilépticas a los 5 meses de iniciado a dosis terapéuticas según su peso. El efecto del AV es capaz de reducir las crisis en 50 a 90% en algunos pacientes, pero en otros no (7). Debido al fracaso terapéutico con AV, se agregó TPM a dosis recomendadas con lo cual a los pocos días dejó de tener crisis luego de un período con alta frecuencia de crisis. El TPM pareciera tener mayor efectividad (7, 8) sin embargo, en ambas series el TPM fue uno de varios AE usados lo que sugiere que no es un AE de definitiva eficacia. A pesar de ello el TPM continuó

con efecto favorable, es decir, la paciente estaba sin crisis y con normalización del EEG, incluso como monoterapia por retiro del AV por efecto adverso de anemia y plaquetopenia. Sin embargo, estando sin crisis 1 año 1mes volvió a recaer con variadas crisis epilépticas, que obligaron a retirar el TPM por que además presentó una nefrolitiasis bilateral, indicándose LEV en dosis inicial total sin ascenso con lo cual la paciente ha cumplido 2 años 4 meses sin crisis, superando por 14 meses su máximo período anterior libre de crisis. Siendo una epilepsia resistente a AE, la ERMM, ha sido objeto de numerosos tratamientos con AE tradicionales y de tercera generación, mayormente en politerapia, pero no se ha descrito algún beneficio con alguno específico, aunque se han reportado pacientes que han quedado libres de crisis por períodos variables de tiempo (3, 9). El LEV ha sido citado con alguna frecuencia en algunas series (5, 3), pero sin destacar específicamente sobre su efectividad, aunque para otros (9) ha sido efectivo en politerapia, pero no en monoterapia que en nuestra paciente ha demostrado ser eficaz. En consideración a que la ERMM se comporta presentando períodos críticos que alternan con períodos libres de crisis, como ocurrió en nuestra paciente, no sabemos si su remisión actual ha sido por el LEV o forma parte de la evolución natural a “saltos” de la enfermedad. La enferma ha recibido un tratamiento integral en una escuela de lenguaje donde ha estado siendo apoyada con foniatría, terapia ocupacional, psicopedagogía y otras técnicas educativas con lo cual, junto con experimentar avances cognitivos no ha presentado trastornos conductuales.

Desconocemos cuál será su evolución definitiva en relación al dominio de sus crisis, pero es necesario destacar que en ERMM las crisis pueden disminuir con la edad (5, 6), no así los déficits cognitivos asociados (6). Además, algunos pacientes pueden quedar libres de crisis en la adolescencia (7) o en algún momento de la evolución (3). A pesar de lo anterior, el cuadro es considerado como una encefalopatía epiléptica resistente a los AE (5, 3), pero otros han sugerido que el pronóstico cognitivo no está relacionado con la severidad de la epilepsia (9), y que él podría relacionarse con la mutación misma o con otros factores genéticos o epigenéticos (9). Nuestra paciente presentó una satisfactoria evolución de más de 2 años sin crisis, mayor tiempo que su último período de 1 año 3 meses libres de crisis, sin embargo, a diferencia de otras epilepsias que auguran favorable pronóstico al alcanzar 2 o más

años libres de crisis (19), la mutación de PCDH19 tiene una evolución que la acerca a las epilepsias resistentes (3, 8).

Como corolario, sugerimos que se debería sospechar este cuadro en mujeres con retraso mental de severidad variable con epilepsia de inicio temprano con crisis febriles y afebriles, organizadas y presentadas en racimos, de difícil manejo, con comorbilidades cognitivas y psiquiátricas (5, 6, 8). El estudio molecular es importante para el diagnóstico preciso y evitar continuar con los exámenes etiológicos, para la predicción pronóstica y el consejo genético (5, 1) y debería ser considerado en toda mujer con epilepsia de difícil manejo, aún en ausencia de antecedente de epilepsia familiar y/o retardo mental y en mujeres con síndrome de Dravet y SCN1A negativo (7, 8, 9).

Numerosos desafíos quedan planteados como por ejemplo, entender a cabalidad la variabilidad fenotípica y genotípica, determinar un patrón electroencefalográfico común, desarrollar un esquema medicamentoso que sea eficaz en una mayoría de pacientes y si el levotiracetam en monoterapia sería recomendable a todos los pacientes.

REFERENCIAS

1. Dibbens LM, Tarpey PS, Hynes K, Bayly MA, Scheffer IE et al. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. *Nat Genet* 2008; 40: 776-781.
2. Scheffer IE, Turner SJ, Dibbens LM, Bayly MA, Friend K et al. Epilepsy and mental retardation limited to females: an under-recognized disorder. *Brain* 2008; 131: 918-927.
3. Marini C, Darra, F, Specchio N, Mei D, Terracciano A et al. Focal seizures with affective symptoms are a major feature of PCDH19 gene-related epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(12): 2111-2119.
4. Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Csendes I et al. Genetic testing in the epilepsies-Report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia* 2010; 51(4): 655-670.
5. Specchio N, Marini C, Terracciano A, Mei D, Trivisano M et al. Spectrum of phenotypes in females with epilepsy due to protocadherin 19 mutations. *Epilepsia* 2011; 52(7): 1251-1257.
6. Camacho A, Simón R, Sanz R, Viñuela A,

- Martínez-Salio A et al. Cognitive and behavioural profile in females with epilepsy with PCDH19 mutation: Two novel mutations and review of the literature. *Epilepsy Behav* 2012; 24: 134-137.
7. Higurashi N, Shi X, Yasumoto S, Oguni H, Sakauchi M et al. PCDH19 mutation in Japanese females with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 99: 28-37.
 8. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, Cheuret E, Poirier K et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009a; 5(2): 1-12 e1000381.
 9. Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, Gourfinkel-An I, Poirier K et al. Mutations and deletions in PCDH19 account for various familial or isolated epilepsies in females. *Hum Mutat* 2011; 32: 1959-1975.
 10. Marini C, Mei D, Parmeggiani L, Norci V, Calado E et al. Protocadherin 19 mutation in girls with infantile-onset epilepsy. *Neurology* 2010; 75: 646-653.
 11. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, Saint-Martin C, Bouteiller D et al. Mechanisms of variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010; 47: 404-10.
 12. Depienne, C, Trouillard O, Saint-Martin C, Gourfinkel-An I, Bouteiller D et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009 b; 46: 183-191.
 13. Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia* 2011; 52 (Suppl 2): 3-9.
 14. Dravet C, Bureau M. Clinical and EEG description. In *Dravet Syndrome*. Dravet Ch, Guerrini R. John Libbey Eurotext. Mountruge, France. Pag 9-36, 2011.
 15. Specchio N, Fusco L, Vigeveno F. Acute-onset epilepsy triggered by fever mimicking FIRES (febrile infection-related epilepsy syndrome): The role of protocadherin 19 (PCDH19) gene mutation. *Epilepsia* 2011; 52 (11): 172-175.
 16. Jeldres E, Devilat M, Peralta S, Gómez V. Comorbilidad en niños con epilepsia. *Rev Chil Epilepsia* 2010; 10 (2): 19-28.
 17. Devilat M, Gómez V. Tratamiento en 60 niños con epilepsia resistente. *Rev Chil Epilepsia* 2010; 10 (2): 5-13.
 18. Devilat M, Riffo C, Cuadra L. Evaluación de niños con epilepsia resistente derivados a cirugía. 1996 a 2010. *Rev Chil Epilepsia* 2013; 13 (1): 40-49
 19. Peralta S, Devilat M. Pronóstico de la epilepsia en niños después de retirar la medicación. *Rev Chil Epilepsia* 2010; 10 (1): 23-33.

Trabajo Original

Validación en castellano de un cuestionario breve útil para cribado epidemiológico de epilepsia en España: Cuestionario EPIBERIA

P. J. Serrano-Castro^{a,*}, I. García-Morales^b, F. J. Hernández-Ramos^c, J. Matías-Guiu^a, J. A. Mauri-Llerda^d, J. C. Sánchez-Alvarez^e y J. Sancho-Rieger^f, en representación del grupo EPIBERIA**

ABSTRACT

Introduction: There is a major gap in knowledge about the epidemiology of epilepsy in Mediterranean countries. The EPIBERIA group was formed with the aim of promoting the conducting of epidemiological studies in this region in order to improve this situation. This paper deals with the validation of a brief questionnaire for screening patients with epilepsy in the general population.

Methods: We selected an English language questionnaire previously validated by the Ottman group. It was translated, modified to suit the characteristics of the Spanish population, and administered to a sample of 200 patients (93 epileptics and 107 nonepileptic patient controls) sampled consecutively from 5 epilepsy units in different cities in Spain. Both groups were homogeneous in demographic variables and the control group was representative of the general population.

Results: We obtained a sensitivity of 100% and a specificity of 74.77% for the least rigorous correction model for the questionnaire, with a sensitivity

of 94.62% and a specificity of 99.07% for the most stringent correction model. The PPV ranged from 7.48% for the first case to 69.49% in the second, assuming an epilepsy prevalence of 2%.

Conclusions: The questionnaire EPIBERIA is a valid Spanish tool for epilepsy screening in the general population in Spain.

Key words: Epilepsy; Epidemiology; Validation; Screening; Prevalence; Questionnaire.

©2012 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

RESUMEN

Introducción: Existe una importante laguna de conocimiento sobre la epidemiología de la epilepsia en los países de la cuenca mediterránea. El grupo EPIBERIA nace con el objetivo de promocionar la realización de estudios epidemiológicos en este ámbito, capaces de paliar esta situación. El presente trabajo aborda la validación de un cuestionario breve de cribado de pacientes con epilepsia en población general.

Métodos: Se seleccionó un cuestionario de origen anglosajón validado en inglés por el grupo de Ottman. Fue traducido, modificado para adaptarlo a las características de la población española y administrado a una muestra de 200 pacientes (93 epilépticos y 107 controles no epilépticos), extraídos de manera consecutiva de 5 unidades de epilepsia dispersas por España. Ambos grupos fueron homogéneos en variables demográficas y el grupo de control fue representativo de la población general. Se realizó una estimación de la sensibilidad (S), la especificidad (E), los valores predictivos positivos (VPP) y los valores predictivos negativos (VPN) para cuatro diferentes criterios de corrección del cuestionario.

a Unidad de Neurología y Neurofisiología, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España.

b Servicio de Neurología, Hospital Universitario San Carlos, Madrid, España.

c Servicio de Neurología, Hospital Infanta Cristina, Badajoz, España.

d Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España.

e Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio, Granada, España.

f Servicio de Neurología, Hospital General Universitario, Valencia, España.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pedro.serrano.c@gmail.com (p.J. Serrano-Castro).

** Los nombres de los componentes del grupo Epiberia están relacionados en el anexo 1.

Recibido el 16 de febrero de 2012; aceptado el 18 de febrero de 2012. Accesible en línea el 17 de mayo de 2012.

Resultados: Se obtuvieron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 74,77% para el criterio menos riguroso y una sensibilidad del 94,62% y una especificidad del 99,07% para el criterio más estricto de corrección del cuestionario. Los VPP variaron entre el 7,48% en el primer supuesto y el 69,49% en el segundo, asumiendo una prevalencia pretest para la epilepsia del 2%.

Conclusiones: El cuestionario EPIBERIA es un instrumento válido como cuestionario de cribado de epilepsia en la población general en castellano en España.

Palabras Clave: Epilepsia; Epidemiología; Validación; Cribado; Prevalencia; Cuestionario.

©2012 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

INTRODUCCIÓN

Existe una importante laguna de conocimiento sobre la epidemiología de la epilepsia en Europa. Así lo reveló la primera revisión sistemática sobre el tema, publicada por Forsgren et al.¹ en el año 2005. En dicha investigación se puso en evidencia que mientras que el norte de Europa (sobre todo en los países escandinavos) estaba relativamente bien estudiado²⁻¹², no ocurría lo mismo con Centroeuropa y, sobre todo con la cuenca mediterránea, en la que solo identificaron en ese momento un estudio de calidad sobre incidencia de la epilepsia, el de Loiseau et al., realizado en Francia en el año 1990¹³.

La penuria de estudios era especialmente llamativa en la península ibérica, donde solo existía un estudio de prevalencia, el publicado por Luengo et al. en 2001¹⁴, que además estaba afectado por limitaciones de validez externa derivadas de su restricción a una zona muy concreta (el cinturón industrial de Madrid) y por tratarse de un estudio basado en registros sanitarios.

Con posterioridad a la revisión de Forsgren, se publicó en 2007 el único estudio de incidencia español hasta la fecha, el publicado por Durá-Travé et al.¹⁵. Fue éste un estudio de 4 años de duración referido exclusivamente a edad pediátrica y restringido también geográficamente a la zona de la Comunidad Autónoma de Navarra.

En el año 2009, Banerjee et al.¹⁶ publicaron una nueva revisión sistemática de todos los estudios epidemiológicos sobre epilepsia a nivel mundial desde el año 1965, centrándose preferentemente en el análisis metodológico y de calidad de los diferentes estudios. Encontraron 48 estudios de prevalencia, de los cuales 29 estaban basados en encuestas poblacionales, siendo el resto estudios extraídos de registros sanitarios. De estos 29 estudios poblacionales, sin embargo, solo 2 eran europeos, ambos italianos^{17,18}, destacando una vez más la carencia de datos epidemiológicos en Europa.

En una reciente revisión del tema, García-Martín¹⁹ revela que desde la publicación de la revisión sistemática de Banerjee hasta la actualidad han existido puntuales estudios adicionales publicados en países europeos, como Croacia²⁰, Rusia²¹, Irlanda²² y también en España, donde en el año 2009 vio la luz otro estudio de prevalencia, realizado en la provincia de Huesca²³. Nuevamente se trata de un estudio parcial, en este caso limitado a adolescentes, realizado sobre registros hospitalarios y probablemente, dada su limitación geográfica, no representativo del total nacional.

En definitiva, al día de hoy, los datos sobre la epidemiología de la epilepsia en los países de la cuenca mediterránea son muy escasos y parciales. Ante esta situación, es práctica habitual la extrapolación de resultados obtenidos en entornos sociales, sanitarios y geográficos muy diferentes, como son los países nórdicos o los Estados Unidos.

El proyecto EPIBERIA nació como una iniciativa conjunta de la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SADE) y del grupo de estudio de epilepsia de la Sociedad Española de Neurología (GEESSEN) con el objetivo de promocionar la realización de estudios epidemiológicos en nuestro ámbito capaces de paliar esta situación. El primer objetivo planteado por este grupo colaborativo ha sido la realización de un estudio de prevalencia de base poblacional que abarque diferentes territorios de la geografía en un intento de aumentar su validez externa y hacer sus resultados extrapolables a nivel binacional.

El estudio de prevalencia de la epilepsia EPIBERIA se concibe como un estudio estratificado en 2 fases. La fase inicial corresponde a una fase de cribado en la que, a través de un cuestionario dirigido a la población general, se pueda identificar la población

que reúna alguna probabilidad de presentar epilepsia. En una segunda fase, un análisis llevado a cabo por expertos en la materia sobre esa población de riesgo tratará de identificar de manera inequívoca los casos verdaderos de epilepsia. Se trata de una estrategia previamente utilizada en diversos estudios epidemiológicos en una gran variedad de enfermedades neurológicas, incluida la epilepsia²⁴⁻³².

En el presente trabajo se presenta la validación de un cuestionario breve de cribado en castellano utilizable en la primera fase del estudio de prevalencia, habida cuenta de la ausencia de un instrumento de este tipo validado en la población española.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre diferentes opciones valoradas, se seleccionó un cuestionario de origen anglosajón, previamente validado y utilizado en estudios epidemiológicos liderados por Ruth Ottman³³. Dicho cuestionario fue traducido y modificado para adaptarlo a las características de nuestra población diana. En el anexo 2 reproducimos la versión final del cuestionario, al que se denominó cuestionario EPIBERIA.

La muestra de nuestro estudio estuvo constituida por un total de 200 personas reclutadas en 5 unidades de neurología distribuidas de forma heterogénea por la geografía española (Hospital Clínico de San Carlos de Madrid, Hospital General Universitario de Valencia, Hospital Universitario San Cecilio de Granada, Hospital Clínico Lozano Blesa de Zaragoza y Complejo Hospitalario Torrecárdenas de Almería).

El muestreo se realizó de forma aleatoria y consecutiva, dando a los investigadores unas pautas de homogeneización de la muestra, que fueron las siguientes:

1. El total de pacientes por centro debía de ser de 40 con el objetivo de alcanzar una muestra global de 200 pacientes.
2. Estos 40 pacientes debían estar distribuidos en 2 grupos de tamaño parecido. El primero estaría constituido por enfermos con diagnóstico firme de epilepsia y el segundo por un grupo control en el que, al menos, una tercera parte debería estar integrado por voluntarios sanos.
3. Con el objetivo de respetar la distribución etaria presupuesta en enfermos epilépticos, ambos

grupos debían presentar aproximadamente la siguiente proporción escalonada de edad:

- 50% de pacientes menores de 45 años.
- 35% de pacientes de edad entre 46/59 años.
- 15% de pacientes de 60 años o más.

4. El deterioro cognitivo se consideró un criterio de exclusión.

Simultáneamente, se realizó una recogida de datos referidos a cuestiones demográficas del total de la muestra, entre los que se incluyeron la edad, el sexo y el nivel de estudios, que fue clasificada en 4 categorías: analfabetos, estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios.

En el caso de los enfermos no epilépticos se recogieron datos referidos a su morbilidad, pudiendo ser adscritos a las siguientes categorías: cefalea, enfermedad degenerativa neurológica, enfermedad cerebrovascular, otra enfermedad neurológica, enfermedad no neurológica o voluntarios sanos.

En el grupo de enfermos epilépticos se recogieron variables relacionadas con el diagnóstico sindrómico, la etiología de la epilepsia, el tipo de crisis, el número de fármacos antiepilépticos, la actividad de la Epilepsia y su consideración como Epilepsia resistente a fármacos antiepilépticos (FAE).

Los cuestionarios fueron administrados por el personal de enfermería o administrativo de la consulta, siendo leído en voz alta al paciente. En todos los casos el acto estuvo supervisado por un neurólogo para garantizar que se realizaba correctamente.

Los resultados fueron introducidos simultáneamente por los investigadores en una base de datos con acceso en la web, habilitada por la Oficina de Promoción de la Investigación de la Sociedad Española de Neurología, que estaba programada para admitir todos los registros hasta el límite de 40 pacientes establecido por centro.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Una vez completada la fase de recogida de datos, se realizó un análisis estadístico de las variables demográficas recogidas para el total de la muestra, así como de las específicas para cada uno de los subgrupos de acuerdo con lo expuesto en el apartado anterior.

En un segundo paso, se realizó una estimación de la sensibilidad (S), la especificidad (E), los valores predictivos positivos (VPP) y los valores predictivos negativos (VPN) para 4 diferentes criterios de corrección del cuestionario.

Estos 4 criterios de corrección fueron los siguientes:

- Criterio de corrección 1: se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera «sí» o «es posible», independientemente del resto de las respuestas y si la respuesta fue «no» y alguna respuesta «sí» o «es posible» a cualquiera de los ítems de la pregunta 3.
- Criterio de corrección 2: se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera «sí» o «es posible», independientemente del resto de las respuestas y si la respuesta fue «no» y alguno de los ítems A, E o F de la pregunta 3 fue «sí» o «es posible».
- Criterio de corrección 3: se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a

la pregunta 2 fuera «sí» o «es posible», independientemente del resto de las respuestas y si la respuesta fue «no» y al menos 2 respuestas «sí» o «es posible» de entre los ítems B, C, D o G de la pregunta 3.

- Criterio de corrección 4: se consideró positivo cualquier cuestionario en el que la respuesta a la pregunta 2 fuera «sí» o «es posible», independientemente del resto de las respuestas y si la respuesta fue «no» y al menos 1 de los ítems A, E o F de la pregunta 3 y al menos 2 de los ítems B, C, D o G fueron «sí» o «es posible».

Para cada uno de los criterios de corrección se calcularon los VPP en 3 escenarios diferentes de prevalencia de la epilepsia, de acuerdo con lo esperable según estudios previos y también con los utilizados en el estudio de validación en población anglosajona³³. En concreto, se utilizaron los valores de prevalencia del 1, el 2 y el 3%.

Los cálculos se realizaron utilizando el software estadístico Epidat 3.1.

Tabla 1. Datos demográficos generales de la muestra clasificada por grupo. Test de la chi al cuadrado (variables categóricas) o t-test (variables continuas).

	Epilépticos (%)	No epilépticos (%)	p
Sexo varón (%)	41/93 (44,08%)	52/107 (48,59%) Voluntarios sanos: 20/38 (52,63%) Enfermedad no epiléptica: 32/69 (46,37%)	NS
Edad promedio en años \pm DE	46,2 \pm 16,12	45,87 \pm 16,52	NS
Nivel de estudios			0,003
Primarios o analfabeto funcional	48/93 (51,6%)	47/107 (44,59%)	
Secundarios	35/93 (37,63)	28/107 (26,16%)	
Universitarios	10/93 (10,75%)	32/107 (29,9%)	

RESULTADOS

Los datos demográficos generales de la muestra se exponen en la **tabla 1** clasificados por grupo. No hubo diferencias significativas entre el grupo de epilépticos y no epilépticos en las variables de sexo ni edad. Sí hubo una diferencia estadística entre los 2 grupos en cuanto a nivel de estudios, existiendo una tendencia a la mayor formación, sobre todo universitaria, en el grupo de enfermos no epilépticos que en el de los epilépticos.

La **figura 1** muestra los datos de morbilidad del

grupo de «no epilépticos». El grupo mayoritario fue el de voluntarios sanos, que supuso un 36% de la muestra (38/107), seguido del grupo de afectados de cefalea y enfermedad cerebrovascular con un 21 y un 15%, respectivamente, del total de la muestra.

La **tabla 2** y las **figuras 2 y 3** muestran datos referidos a las características generales de la epilepsia del grupo de enfermos epilépticos.

La **tabla 3** y la **figura 4**, por fin, muestran los valores de S y E, así como los VPP y los VPN calculados para cada uno de los criterios de corrección

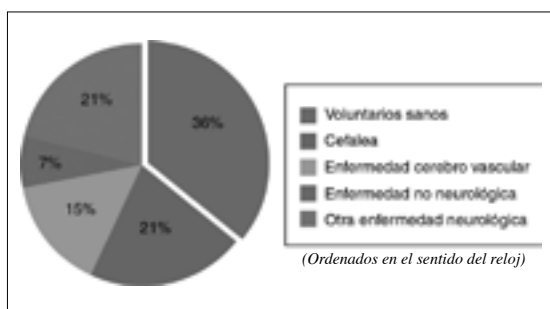


Figura 1. Distribución por tipo de morbilidad del grupo de "no epilepticos".

del cuestionario de cribado y en cada uno de los 3 escenarios de prevalencia previstos en función de estudios anteriores.

El porcentaje de pacientes que mostraron resistencia a FAE en el total de la muestra fue del 39,78%.

DISCUSIÓN

Tal y como se ha expuesto en la introducción, no existe, para nuestro conocimiento, un test de cribado para el diagnóstico de epilepsia que esté validado en castellano y para la población española.

Tabla 2. Características generales de la epilepsia en el grupo de enfermos epilépticos

<i>Síndrome epiléptico</i>	
Generalizado	21 (22,58%)
Focal	71 (76,34%)
Indeterminado	1 (1,07%)
<i>Etiología de la epilepsia</i>	
Idiopática (genética)	21 (22,6%)
Sintomática (estructural)	30 (32,25%)
Criptogénica	42 (45,16%)
<i>Tipo predominante de crisis</i>	
Parcial simple motora (tipo I.A.1)	13 (13,97%)
Parcial simple no motora (tipo I.A 2-4)	11 (11,82%)
Parcial compleja (tipo I.B)	48 (51,61%)
Parcial secundariamente generalizada (tipo I.C)	47 (50,53%)
Ausencias (tipo II.A)	20 (21,5%)
Mioclónicas (tipo II.B)	9 (9,67%)
Generalizadas tónicoclónicas (tipo II.D)	9 (9,67%)
<i>Nº de fármacos antiepilépticos (FAE) en el momento de la inclusión</i>	
Sin tratamiento	1 (1,07%)
Monoterapia	41 (44,08%)
Biterapia	35 (37,63%)
Politerapia (> 2 FAE)	16 (17,2%)

Tabla 3. Valores de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN obtenidos para cada uno de los criterios de corrección del cuestionario propuestos.

	Criterio de corrección 1	Criterio de corrección 2	Criterio de corrección 3	Criterio de corrección 4
<i>Sensibilidad</i>	100%	98,92%	94,62%	97,85%
<i>Especificidad</i>	74,77%	88,79%	99,07%	90,65%
<i>VPP</i>				
Prev. 1 %	3,85%	8,18%	50,56%	9,56%
Prev. 2%	7,48%	15,25%	67,39%	17,61%
Prev. 3%	10,92%	21,43%	75,79%	24,46%
<i>VPN</i>	100%	98,92%	95,5%	97,98%

Los cuestionarios de este tipo existentes tienen origen en la literatura anglosajona y, aunque en algún caso han sido traducidos al castellano y utilizados en estudios epidemiológicos en Latinoamérica, no consta que hayan sido previamente validados, tal vez con la única excepción del utilizado en un estudio poblacional realizado en Honduras en el año 2005 por el grupo de Marco Tulio Medina³⁴, en el que se utilizó un cuestionario en castellano basado en 4 preguntas que, a su vez, era una versión del utilizado previamente por Aziz et al.³⁵ en estudios epidemiológicos en países del Tercer Mundo y población no hispanoparlante. En el estudio hondureño, los autores hablan de un estudio piloto previo sobre 20 familias epilépticas.

En el año 1992, Placencia et al.²⁸ validaron un cuestionario derivado de uno previamente publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Este cuestionario incluía inicialmente 20 preguntas y los resultados de su estudio normativo fueron mediocres. Sin embargo, un subanálisis de dichos resultados demostró que un clúster de 9 preguntas seleccionadas de las 20 iniciales, exigiendo 3 respuestas positivas entre las 9 para considerar que el cribado era positivo, alcanzó una S del 79,3%, una E del 92,9% y un VPP de un 18,3%. Curiosamente, este test fue utilizado en diversos estudios epidemiológicos poblacionales en Latinoamérica, pero no consta su validación al castellano^{36,37}.

En el año 1994 se validó el cuestionario de Aziz et al. antes mencionado³⁵, que ofrecía la ventaja de ser más simple y tener resultados parecidos.

Por último, la versión anglosajona del cuestionario utilizado en el presente estudio fue validada en inglés y para la población americana en el año 2010 por Ottman et al.³³.

Algunos de estos cuestionarios han demostrado habilidad no solo para el diagnóstico clínico de epilepsia, sino incluso para el diagnóstico del tipo de crisis, como ocurrió con el propuesto por Ottman et al. en 1990³⁸ y por Reutens et al. en 1992³⁹. Recientemente, se ha propuesto la utilización de métodos asistidos por computadora para la realización de la entrevista por vía telefónica, que también han demostrado su utilidad para el diagnóstico de epilepsia y del tipo de crisis⁴⁰.

En líneas generales todos estos cuestionarios, in-

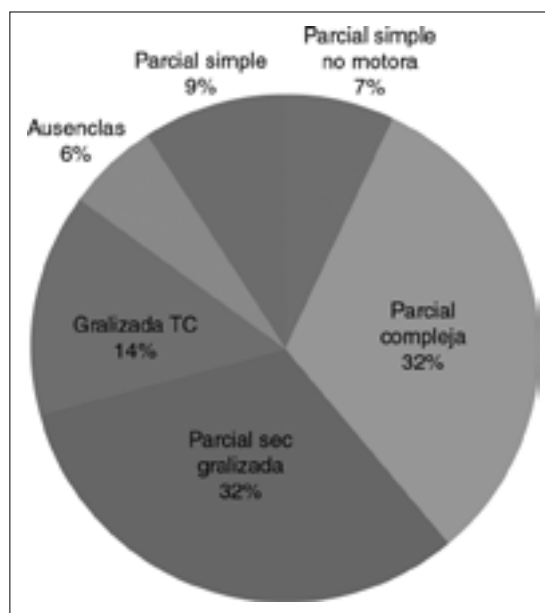


Figura 2. Distribución por tipo predominante de crisis en el grupo de pacientes epilépticos.

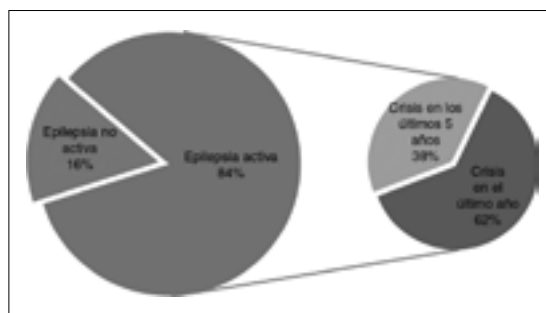


Figura 3. Grado de actividad del grupo de enfermos epilépticos. Epilepsia activa=crisis en los últimos 5 años.

cluida la versión anglosajona del de Ottman, obtienen unos valores de S superiores al 90% y de E de alrededor del 50%, aunque dichos resultados pueden ser modificados cambiando los criterios de corrección del test³⁴.

El cuestionario que es objeto de validación en el presente estudio tiene algunas características que lo diferencian de otros y que hicieron que nos decantáramos por él a la hora de elegir un cuestionario de cribado para el estudio EPIBERIA. La principal característica diferencial es que incluye preguntas dirigidas por «síntomas», lo que lo hace teóricamente más aplicable a la población general fuera del contexto de la asistencia sanitaria, como es pre-

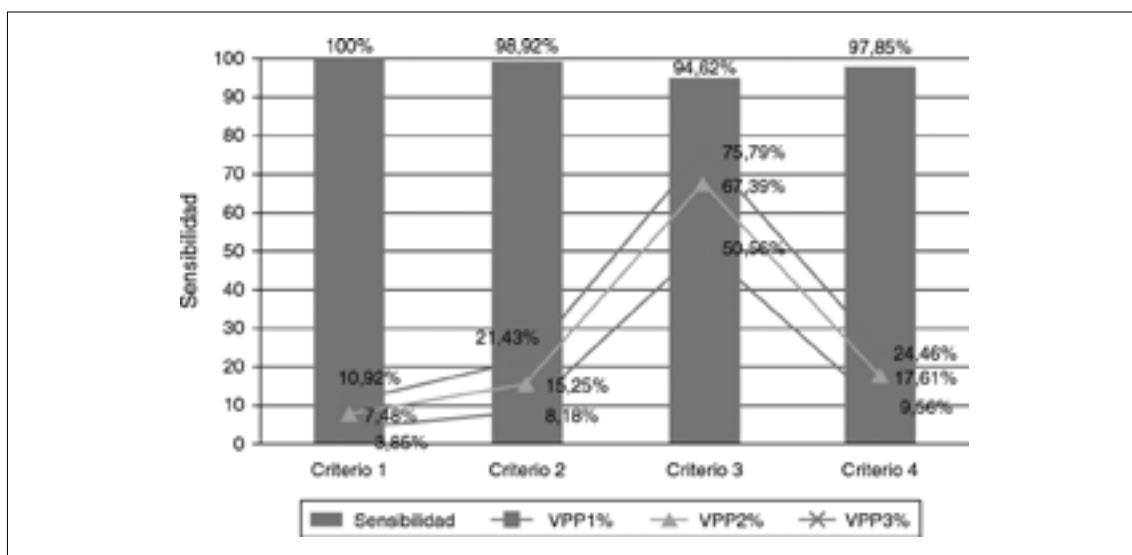


Figura 4. Sensibilidad y VPP del cuestionario, calculados para cada criterio de corrección y cada escenario previsto de prevalencia de epilepsia.

ceptivo para realizar un estudio de base poblacional. Además, este tipo de cuestionarios tiene altas probabilidades de maximizar la S, como cabría exigir a un cuestionario dirigido a su aplicación como cuestionario de cribado.

Existe algún detalle de trascendencia referido a la propia traducción. Así, en la versión anglosajona se utiliza el término «seizure disorders», cuya traducción literal («trastornos críticos») sería un tanto confusa en castellano. Por este motivo, se decidió utilizar directamente el término «epilepsia», aún a sabiendas de la cierta connotación peyorativa que dicho concepto pudiera evocar.

Por otro lado, en el ítem G dentro de la pregunta 3, en el cuestionario anglosajón se habla de «spells», cuya traducción literal sería «hechizo». Hemos preferido modificar ese ítem intentando desgranar un poco más la sintomatología atribuible a posibles auras experienciales o sensitivas especiales de la manera más asequible para nuestra población (véase el anexo 2).

Las características demográficas de la muestra son homogéneas entre el grupo de epilépticos y el de no epilépticos en lo referente a sexo y edad.

El grupo de epilépticos tuvo menor porcentaje de pacientes con formación universitaria que el grupo de no epilépticos (10,75% vs 29,9%). Aunque esto

podría aparentar ser un sesgo, en realidad no refleja más que la situación de la población general, en la que es sabido que el porcentaje de pacientes epilépticos que alcanza la educación de nivel universitario es significativamente menor que el de la población general⁴¹.

El grupo de «no epilépticos» fue un grupo heterogéneo, como podemos comprobar en la figura 1. Más de una tercera parte del mismo estuvo constituido por voluntarios sanos y las dos terceras partes, por pacientes asistidos por enfermedades neurológicas prevalentes en la población general, como la cefalea (21%) o la enfermedad cerebrovascular (15%). El resto de las enfermedades neurológicas supuso un 21% adicional de la muestra. Consideramos cumplidos nuestros objetivos de conseguir un grupo control representativo de la población general no epiléptica.

En cuanto al grupo de enfermos epilépticos, como podemos ver en la tabla 2 y en la figura 2, aparecen representados todos los grupos sindrómicos y etiológicos, así como todos los tipos de crisis esperables en una población epiléptica adulta. Además, la representación porcentual de los diferentes grupos es similar a la obtenida en los grandes estudios epidemiológicos de referencia. La mayoría de los pacientes estaban en tratamiento en régimen de monoterapia, si bien el porcentaje de pacientes en tratamiento con 2 o más fármacos era significativo (tabla 2).

Por lo referente al grado de actividad de la epilepsia, un 84% de la muestra tenía epilepsia activa, entendiéndose como tal aquella en la que se han producido crisis en el transcurso de los 5 años previos. Además, más de la mitad de la muestra había tenido crisis en el último año.

Por último, casi un 40% de los enfermos cumplían criterios de refractariedad según el consenso de la ILAE 2010⁴².

Los cálculos de los valores de S, E, VPP y VPN aparecen en la tabla 3 y se representan gráficamente en la figura 4.

Como podemos apreciar, los valores más altos de S se obtienen cuando utilizamos el criterio de corrección 1, como era de esperar, aunque ello sea a costa de una E que no llega al 75%. Esto se traduce en un VPP del 7,48%, asumiendo una prevalencia de epilepsia del 2%. Es decir que si utilizamos este criterio de corrección es de esperar que solo uno de cada 13 pacientes que pasen a la segunda fase del estudio de prevalencia, tengan realmente epilepsia.

En el otro extremo, si utilizáramos el criterio de corrección más severo (criterio 3), lo haríamos a costa de una caída de sensibilidad hasta el 94,62%. Con este criterio, más de la mitad de los pacientes que pasaran a la segunda fase serían realmente epilépticos. Sin embargo, la pérdida de casos por falsos negativos sería claramente inasumible para un estudio de prevalencia como el que nos proponemos.

El análisis de los resultados de la aplicación del criterio de corrección 2 nos muestra resultados intermedios, con una S del 98,92% y un VPP, asumiendo una prevalencia del 2% que llega al 15%. La utilización de este criterio de corrección aliviaría la segunda fase del estudio, pero supondría la pérdida de

algún enfermo por falsos negativos.

En conclusión, los resultados del estudio de validación nos confirman que el cuestionario EPIBERIA es un cuestionario útil para su utilización en estudios epidemiológicos de prevalencia de epilepsia como test de cribado en castellano y en la población española. El diseño del estudio de validación sobre 5 regiones de la geografía nacional nos permite ampliar su validez externa y proponerlo como instrumento utilizable en futuros proyectos de EPIBERIA.

Financiación

El proyecto EPIBERIA ha recibido financiación privada procedente de los fondos destinados a investigación de la SADE y del Grupo de Estudio de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología, y de sendas donaciones con fines de investigación de los laboratorios EISAI y Bial.

Conflicto de intereses

El proyecto EPIBERIA en su conjunto ha recibido donaciones de las empresas farmacéuticas EISAI y BIAL.

Agradecimientos

A la Dra. Ruth Ottman, por sus valiosos comentarios a la versión final de este manuscrito.

ANEXO 1.

Grupo EPIBERIA: Ayala, J.L.; García-Morales, J.; Hernández-Ramos, F.J.; Mauri-Llerda, J.A.; Matías-Guiu, J.; Parejo-Carbonett, B.; Quiroga-Subirana, R.A.; Sánchez-Alvarez, J.C.; Sancho-Rieger, J.; Vázquez-Gutiérrez, F., y Serrano-Castro, P.J.

ANEXO 2.
CUESTIONARIO DE CRIBADO DE EPIBERIA

1. ¿Alguna vez le dijeron que cuando usted era un niño tuvo un ataque o convulsión causada por fiebre alta?
 No Sí Es posible No sabe
2. [Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño]^a ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya padecido epilepsia?
 No Sí Es posible No sabe

Realizar las preguntas siguientes sólo si el sujeto dijo 'no' a la pregunta 2. De lo contrario, vaya a la segunda parte de la entrevista.

3. [Además del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño]^a ¿Alguna vez ha tenido, o alguien le ha dicho que haya tenido algo de lo siguiente?
- a. ¿Una crisis epiléptica, una convulsión, un ataque o una ausencia?
 No Sí Es posible No sabe
- b. ¿Movimientos incontrolables de una parte o de la totalidad de su cuerpo, tales como espasmos o sacudidas?
 No Sí Es posible No sabe
- c. ¿Un cambio inexplicable en su estado mental o nivel de conciencia, o un episodio de "desconexión mental" fuera de su control?
 No Sí Es posible No sabe
- d. ¿Alguna vez alguien le dijo que cuando era un niño, soñaba despierto o se quedaba con la mirada perdida más que otros niños?
 No Sí Es posible No sabe
- e. ¿Movimientos del cuerpo o sensaciones inusuales cuando se expone a luces intermitentes o parpadeantes, a videojuegos o al reflejo del sol?
 No Sí Es posible No sabe
- f. ¿Poco después de despertarse, ya sea por la mañana o después de una siesta, torpeza o sacudidas incontrolables, que le hayan producido caída de objetos de las manos o que las cosas de repente "salgan volando" de sus manos?
 No Sí Es posible No sabe
- g. ¿Algún tipo de sensaciones bruscas, breves, anormales y repetitivas, visuales, auditivas, olorosas, sensitivas o pensamientos breves extraños?
 No Sí Es posible No sabe

^a En caso de que la respuesta a la pregunta 1 sea "sí" o "es posible", añadir al principio de la pregunta la frase: [Aparte del ataque o convulsión causada por fiebre alta cuando usted era un niño].

BIBLIOGRAFÍA

1. Forsgren L, Beghi E, Oun A, Sillanpää M. The epidemiology of epilepsy in Europe a systematic review. *Eur J Neurol.* 2005;12:245-53.
2. Joensen P, Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand.* 1986;74:150-5.
3. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigsson P, Gudmundsson G. Incidence of epilepsy in rural Iceland a population based study. *Epilepsia.* 1996;37:951-5.
4. Jallon P, Goumaz M, Haenggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia.* 1997;38:547-52.
5. MacDonald BK, Cockerell OC, Sander JWAS, Shorvon SD. The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community based study in the UK. *Brain.* 2000;123:665-76.
6. Keränen T, Riekkinen PJ, Sillanpää M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia.* 1989;30:413-21.
7. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population based study. *Epilepsia.* 1996;37: 224-9.
8. Oun A, Haldre S, Mäggi M. Incidence of adult Epilepsy in Estonia. *Acta Neurol Scand.* 2003;108:245-51.
9. Sillanpää M. Medicosocial prognosis of children with epilepsy. Epidemiological study and analysis of 245 patients. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1973;237:1-104.
10. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a followup study three years after the first seizure. *Epilepsia.* 1978;19:343-50.
11. Brorson LO, Wranne L. Longterm prognosis in childhood epilepsy: survival and seizure prognosis. *Epilepsia.* 1987;28:324-30.
12. Sidenvalt R, Forsgren L, Blomquist HK, Heijbet J. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr.* 1993;82:62-5.
13. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Ducheil B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1990;31:391-6.
14. Luengo A, Parra J, Colas J, Ramos F, Carretas T, Fernandez Pozos MJ, et al. Prevalence of epilepsy in northeast Madrid. *J Neurol.* 2001;248:762-7.
15. Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidence of epilepsies and epileptic syndromes among children in Navarre, Spain: 2002 through 2005. *J Child Neurol.* 2008;23:878-82.
16. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy Res.* 2009;85:31-45.
17. Reggio A, Failla G, Patti F, Nicoletti A, Grigoletto F, Meneghini F, et al. Prevalence of epilepsy. A door-to-door survey in the Sicilian community of Riposto. *Ital J Neurol Sci.* 1996;17: 147-51.
18. Rocca WA, Savettieri G, Anderson DW, Meneghini F, Grigoletto F, Morgante L, et al. Door-to-door prevalence survey of epilepsy in three Sicilian municipalities. *Neuroepidemiology.* 2001;20:237-41.
19. García-Martin G. Análisis socioepidemiológico de la epilepsia Área Oeste de Málaga. Gestión sanitaria y calidad de vida [tesis doctoral]. Universidad de Málaga, 2012.
20. Josipovic-Jelic Z, Sonicki Z, Soljan I, Demarin V. Collaborative Group for Study of Epilepsy Epidemiology in SibenikKnin County Croatia. Prevalence and socioeconomic aspects of epilepsy in the Croatian county of SibenikKnin: community based survey. *Epilepsy Behav.* 2011; 20:686-90.
21. Guekht A, Hauser WA, Milchakova L, Churilina Y, Shpak A, Gusev E. The epidemiology of epilepsy in the Russian Federation. *Epilepsy Res.* 2010;92:209-18.
22. Linehan C, Kerr MP, Walsh PN, Brady G, Kelleher C, Delanty N, et al. Examining the prevalence of epilepsy and delivery of epilepsy care in Ireland. *Epilepsia.* 2010;51:845-52.
23. Benavente I, Rubio E, Morales C, Tajada N, Tamargo R Prevalence of epilepsy amongst adolescents in Huesca, Spain: a community based study. *Eur J Neurol.* 2009; 16:1138-43.
24. Osuntokun BO, Schoenberg BS, Nottidge VA, Adeuja A, Kate O, Adeyefa A, et al. Research protocol for measuring the prevalence of neurologic disorders in developing countries. *Neuroepidemiology.* 1982;1:143-53.
25. Haerer AF, Anderson DW, Schoenberg BS. Survey of major neurologic disorders in a biracial United States population: the Copiah County Study. *South Med J.* 1987;80:339-43.

26. Schoenberg BS. Recent studies of the epidemiology of epilepsy in developing countries: a coordinated program for prevention and control. *Epilepsia*. 1987;28:721-2.
27. Meneghini F, Rocca WA, Anderson DW, Grigoletto F, Morgante L, Reggio A, et al. Validating screening instruments for neuroepidemiologic surveys: experience in Sicily Sicilian NeuroEpidemiologic Study (SNES) Group. *J Clin Epidemiol*. 1992;45:319-31.
28. Placencia M, Sander JW, Shorvon SD, Ellison RH, Cascante SM. Validation of a screening questionnaire for the detection of epileptic seizures in epidemiological studies. *Brain*. 1992;115 (Pt 3):783-94.
29. Nicoletti A, Reggio A, Bartoloni A, Failla G, Sofia V, Bartalesi F, et al. Prevalence of epilepsy in rural Bolivia: a door-to-door survey. *Neurology*. 1999;53:2064-9.
30. Borges MA, Min LL, Guerreiro CA, Yacubian EM, Cordeiro JA, Tognola WA, et al. Urban prevalence of epilepsy: populational study in Sao Jose do Rio Preto, a mediumsized city in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2004;62:199-204.
31. Melcon MO, Kochen S, Vergara RH. Prevalence and clinical features of epilepsy in Argentina. A community based study. *Neuroepidemiology*. 2007;28:8-15.
32. Noronha AL, Borges MA, Marques LH, Zanetta DM, Fernandes PT, De Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia*. 2007;48:880-5.
33. Ottman R, Barker-Cummings C, Leibson CL, Vasoli VM, Hauser WA, Buchhalter JR. Validation of a brief screening instrument for the ascertainment of epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51:191-7.
34. Medina MT, Durón RM, Martínez L, Osorio JR, Estrada AL, Zúñiga C, et al. Prevalence, incidence, and etiology of epilepsies in rural Honduras: the Salamá Study. *Epilepsia*. 2005;46:124-31.
35. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia*. 1994;35:950-8.
36. Placencia M, Shorvon SD, Paredes V, Bimos C, Sander JW, Suarez J, et al. Epileptic seizures in an Andean region of Ecuador. Incidence and prevalence and regional variation. *Brain*. 1992;115 (Pt 3):771-82.
37. Mendizábal JE, Salguero LE. Prevalence of epilepsy in a rural community of Guatemala. *Epilepsia*. 1996;37:373-6.
38. Ottman R, Hauser A, Stallone L. Semistructured Interview for Seizure Classification: Agreement with Physician's Diagnoses. *Epilepsia*. 1990;31:110-1.
39. Reutens DC, Howell RA, Gebert KE, Berkovic SF. Validation of a questionnaire for clinical seizure diagnosis. *Epilepsia*. 1992;33:1065-71.
40. D'Souza WJ, Stankovich J, O'Brien TJ, Bower S, Pearce N, Cook MJ. The use of computer-assisted telephone-interviewing to diagnose seizures, epilepsy and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res*. 2010;91:20-7.
41. Rodenburg R, Wagner JL, Austin JK, Kerr M, Dunn DW. Psychosocial issues for children with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2011;22:47-54.
42. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathem G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.

Epilepsias del lóbulo frontal

Florencia Álamos, Perla David, Verónica Julio

Universidad de los Andes, Servicio de Neurología Clínica Dávila

ABSTRACT

Frontal Lobe Epilepsies (FLE) are the second most common type of focal epilepsies. They usually start in childhood and have extremely varied clinical and electroencephalographic manifestations; therefore diagnosis is a constant challenge. They are characterized by short, frequent, stereotyped, clusters and predominantly nocturnal episodes. A revision is made of the pathogenesis, clinical manifestations

Key Words: *Frontal epilepsies, diagnostic approach, differential diagnosis, treatment, evolution and prognosis.*

RESUMEN

Las Epilepsias del Lóbulo Frontal (ELF) son el segundo tipo más común dentro de las epilepsias focales. Suelen comenzar en la infancia y tener manifestaciones clínicas y electroencefalográficas sumamente variadas, por lo que su diagnóstico es un constante desafío. Se caracterizan por ser breves, frecuentes, estereotipadas, en clusters y de predominio nocturno. Se efectúa una revisión sobre la etiopatogenia, manifestaciones clínicas, enfoque diagnóstico, diagnósticos diferenciales, tratamientos, evolución y pronóstico.

Palabras Claves: Epilepsias frontales, diagnóstico diferencial, tratamiento, evolución, pronóstico.

INTRODUCCIÓN

Según la clasificación realizada por la Liga Internacional Contra la Epilepsia en el año 1989, las epilepsias focales se pueden dividir según su origen anatómico en los siguientes grupos (1): Epilepsias del lóbulo temporal, del lóbulo frontal, del lóbulo parietal, del lóbulo occipital.

En términos generales las Epilepsias del Lóbulo Frontal (ELF) no son comunes, representan solo un

1-2% de todas las epilepsias (1). Sin embargo, dentro de las epilepsias focales, las ELF son el segundo tipo más frecuente (después de las epilepsias del lóbulo temporal), dando cuenta de un 20-30% de ellas (2). Su edad de comienzo se encuentra entre los 4,6 - 7,5 años y afecta por igual a ambos sexos (3).

Las ELF se caracterizan por presentar: crisis focales simples, focales complejas, o secundariamente generalizadas, que pueden desencadenarse en numerosas oportunidades a lo largo del día y preferentemente durante la noche. Las crisis son breves (menos de 1 minuto), frecuentes, estereotipadas, se presentan en clusters, y suelen confundirse con crisis psicogénicas (4,5,6,7). El estatus epiléptico es una complicación frecuente (1).

El lóbulo frontal ocupa un 40% de la corteza cerebral, siendo el más grande del cerebro (8). Las ELF pueden tener su foco epileptogénico en cualquier lugar dentro de la extensa corteza frontal, por ello sus manifestaciones clínicas y electroencefalografías son enormemente variadas, lo que junto a las diversas etiologías probables, hacen de esta epilepsia un gran desafío diagnóstico (1,9,10).

ETIOPATOGENIA

Las epilepsias del lóbulo frontal puede ser sintomática, probablemente sintomática o idiopática. Dos tercios de los pacientes de las series neuroquirúrgicas son sintomáticos, en ellos las principales causas identificadas son; malformaciones del desarrollo cortical (57,4%), tumores (16,4%), trauma u otras lesiones (26,3%) (1).

Dentro de las formas idiopáticas se encuentran la epilepsia frontal nocturna autosómica dominante. Este tipo de epilepsia pese a tener características clínicas muy homogéneas posee una genética bastante heterogénea (1). Se han identificado como posibles responsables a mutaciones ocurridas en genes que codifican para distintas subunidades de los ca-

nales de acetilcolina nicotínicos. Estas mutaciones se pueden presentar en distintos locus cromosómicos: 20q13.2- 13.3, 1q21.3, 8p21 y 15q24. En el caso de mutaciones dentro los tres primeros locus, se generan alteraciones en las subunidades a4, b2, y a2 respectivamente. En el caso de 15q23 aún no se ha identificado el gen subyacente (11,12).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de estas epilepsias son sumamente variadas, por lo que su diagnóstico es un constante desafío. En general las ELF se caracterizan por ser breves (menos de 1 minuto de duración), frecuentes, de predominio nocturno, estereotipadas y presentarse en clusters (4,5,6,7). Tiene manifestaciones motoras tónicas o posturales en el 90% de los casos y generalmente mínima o nula confusión post ictal. Puede haber crisis focales simples, focales complejas, o secundariamente generalizadas, estas últimas ocurren con mayor frecuencia que en las epilepsias del lóbulo temporal. Cuando hay descargas bilaterales es común observar caídas. Algunas características clínicas tienen valor localizadorio (1).

Estudios publicados han mostrado que los niños con ELF criptogénica tienen más dificultades cognitivas y conductuales. Lo que se ve reflejado en un peor desempeño en pruebas de memoria, alerta, funciones visoespaciales y velocidad psicomotora. (13).

Según su origen dentro de la corteza frontal, se han reconocido distintos patrones de crisis, tales como:

- a) Crisis de la corteza motora
- b) Crisis de la corteza motora suplementaria.
- c) Crisis frontal dorsolateral
- d) Crisis de la corteza Cingular
- e) Crisis de la región frontopolar anterior
- f) Crisis orbitofrontales
- g) Crisis operculares

a) Crisis de la corteza motora

Se producen por compromiso de la corteza motora primaria. Pueden afectar a un área localizada (produciendo movimientos anormales de segmentos aislados, como por ejemplo: la cara.), propagados (alteraciones en la marcha) o que terminen comprometiendo a áreas adyacentes (Crisis jacksonianas). No suele existir compromiso de conciencia (1,14).

En general se presentan como crisis focales simples, que pueden ser:

- Clónicas o tónico clónicas (ambas con o sin marcha jacksoniana),
- Mioclónicas
- Posturales tónicas

Las crisis clónicas o tónico clónicas (con o sin marcha jacksoniana) se presentan generalmente con movimientos clónicos localizados, rítmicos o arrítmicos. Pueden afectar al pulgar por sí solo, al pulgar y el labio contralateral, la mano, el brazo completo y cualquier otra parte del cuerpo contralateral al foco epilptogénico. Por su gran representación cortical la mano (principalmente el pulgar) y la cara (principalmente los labios) son las áreas más afectadas. Comparativamente se ve mayor afectación de los segmentos distales que de los proximales. Durante la crisis existen dos posibilidades: que la manifestación motora permanezca localizada o que esta se expanda a regiones anatómicas vecinas. Cuando sucede esto último se constituye una clásica crisis jacksoniana (Bravis- Jackson).

Las crisis mioclónicas pueden ser unilaterales o bilaterales. Son predominantemente faciales o de los segmentos distales de las extremidades. Las epilepsias parciales continuas (EPC), también conocidas como síndrome de Kozhevnikov son un tipo de crisis mioclónicas.

Las crisis tónicas posturales son asimétricas bilaterales o unilaterales. Se asocian con movimientos clónicos (1).

b) Crisis de la corteza motora suplementaria

Se producen por compromiso de la corteza motora suplementaria que conlleva a crisis con características distintivas. Se producen en clusters y suelen ser estereotipadas (15,16). En términos generales son crisis muy frecuentes de comienzo y terminación abrupta, con distribución circadiana nocturna (rara vez ocurren en los despertares), y que carecen de confusión post ictal (17).

Existen manifestaciones ictales características como son:

- Crisis hipermotoras,
- Auras somatosensitivas (no epigástricas),
- Vocalizaciones y bloqueo del habla.

Las crisis hipermotoras consisten en movimientos

complejos y organizados que afectan principalmente a los segmentos proximales de las extremidades y conllevan a un marcado aumento de la actividad motora. La conciencia está preservada. Presentan de forma repentina y explosiva posturas tónicas bilaterales y asimétricas de las cinturas escapulares y pélvicas. Se pueden asociar a contraversión de los ojos y de la cabeza, con vocalización o bloqueo del habla. Un buen ejemplo es la postura del esgrimista, la cual se caracteriza por presentar el brazo contralateral a foco extendido y levantado sobre la cabeza, mientras el brazo ipsilateral se encuentra semi flectado a la altura del codo.

La aureas somatosensitivas (no epigástricas) están descritas en alrededor del 80% de los pacientes. Generalmente se presentan al principio de la crisis. Cuando son sensaciones somatosensoriales unilaterales suelen ser un buen predictor de lateralización contralateral. Algunos ejemplos de auras son: dificultad para respirar, sensación de estar flotando, presión en el pecho, parestesias en las manos, mareos, sensación de cuerpo caliente, sensación de frío o calor en la parte posterior de la cabeza, escalofríos en la columna vertebral, sensación de estar arrastrando ambas piernas una o alguna otra parte del cuerpo, etc.

Las vocalizaciones se dan en un tercio de los pacientes. Son muy variadas, van desde episodios de respiración profunda o espiración, palilalias hasta sonidos bizarros fuertes y amedrentadores. Los bloqueos del habla son comunes pero no suelen darse sin la compañía de alguna manifestación motora (1).

c) Crisis frontal dorsolateral

Pueden ser tónicas o menos comúnmente clónicas. Tienen crisis versivas y bloqueos del habla (1). Estudios muestran que en un 90% de los pacientes que cursan con crisis versivas, la desviación forzada de la cabeza y los ojos es contralateral al foco epileptogénico (18). Suelen presentarse síntomas clínicos poco comunes como lo son: “pensamientos forzados” seguido de la ejecución de “actos forzados” (19, 20).

d) Crisis de la corteza Cingular

Presentan patrones parciales complejos, con automatismos gesturales motores complejos al comien-

zo. Es común observar signos autonómicos y cambios de humor y afectivos (1).

e) Crisis de la región frontopolar anterior

Estas crisis incluyen pensamientos forzados o pérdida inicial de contacto, junto a movimientos adversivos de la cabeza y los ojos. Pueden evolucionar a: movimientos contraversivos, clonías axiales, caídas o signos autonómicos (1).

f) Crisis orbitofrontales

Es una de las crisis parciales complejas con automatismos motores y gesturales iniciales, alucinaciones olfatorias e ilusiones, acompañados de signos autonómicos (1).

g) Crisis operculares

Se caracterizan por presentar: masticación salivación, actos de tragar, síntomas laríngeos, bloqueo del habla, aura epigástrica, miedo y fenómenos autonómicos. En general son crisis focales simples, frecuentes, con clonías de la cara que pueden ser ipsilaterales. Cuando ocurren cambios sensoriales secundarios puede haber adormecimiento, en particular de las manos. Las alucinaciones gustatorias son particularmente comunes en esta área (1).

Una entidad especial dentro de las epilepsias idiopáticas del lóbulo frontal es la “**Epilepsia nocturna del lóbulo frontal**”, esta se caracteriza clínicamente por presentar crisis nocturnas estereotipadas, repetitivas, frecuentes, donde predominan componentes motores. Suelen comenzar en la infancia y persisten en la adultez (5). En un 25% de los pacientes existe historia familiar de posibles crisis nocturnas de los lóbulos frontales (8).

También existen ausencias frontales, las cuales suelen ser similares y a veces indistinguibles de las crisis de ausencia generalizadas en cuanto a manifestaciones clínicas y EEG.

Los estatus epilépticos en las ELF son comunes y tienen manifestaciones muy variadas e incluso sutiles (21). Su prevalencia exacta permanece indeterminada (22, 23). Se manifiestan con compromiso de conciencia prolongado (mayor de 30 minutos) y comportamientos inapropiados, tales como: euforia, desinhibición, inatención, automatismos ges-

tuales bizarros y catatonias (como mutismo), por lo que suelen confundirse con crisis psicógenas (21). También pueden observarse sacudidas intensas o movimientos de la cabeza hacia un lado y hacia el otro. Los síntomas pueden fluctuar en intensidad y severidad a lo largo del tiempo y comúnmente terminar en convulsiones tónico clónicas generalizadas (1).

Exámenes

Electroencefalograma

En este tipo de epilepsias el electroencefalograma (EEG) es un examen de bajo rendimiento, tanto en el periodo ictal como en el inter ictal. Se ha observado que un EEG estándar detecta anomalías epileptiformes inter-ictales solo en un 29-55% de los pacientes (24,25,26). Otros trabajos muestran que el rendimiento en período ictal es incluso más deficiente, reportando cambios significativos en sólo un 33-36% de los casos (27, 28, 29). En términos generales resulta mucho más sencillo observar cambios en crisis de origen lateral versus aquellas de origen mesial. Cabe mencionar que pese a que la mayoría de las crisis ocurren durante la noche la organización del sueño es completamente normal (1).

El video EEG tienen un mejor rendimiento, detectando (tras monitorizaciones prolongadas) anomalías inter-ictales en un 81% de los pacientes con ELF (27). Por ello es el gold standar para las ELF (30,31).

Dentro de las anomalías que se pueden observar en periodo ictal están (1):

- Actividad rápida de baja amplitud, puntas mixtas, puntas rítmicas, punta-ondas rítmicas u ondas lentas rítmicas frontal o multilobar, a menudo bilateral.
- Paroxismos pueden ser de muy alta frecuencia (>50 Hz) y de baja amplitud, requiriendo registro especial
- Puntas ondas únicas de gran amplitud bilaterales seguidas de aplanamiento difuso.

Por su parte las anomalías interictales que se pueden observar son (1):

- Asimetría ritmo base,
- Puntas u ondas agudas frontales (ya sean unilaterales, unilaterales multilobar o frecuentemente bilaterales).
- Descargas generalizadas de 3 Hz de punta onda con o sin evidencia de sincronía bilateral secun-

daria.

En términos generales el valor localizador de un EEG alterado es poco confiable. Infrecuentemente la anomalía EEG precede al inicio de la crisis y proporciona información importante en la localización. El hecho de que grandes áreas corticales resulten inalcanzables para el EEG de superficie y que la velocidad de propagación sea tan rápida, lleva a no encontrar, o encontrar falsos focos epileptogénicos (1).

En el caso de los estatus epilepticos el EEG puede resultar útil para diferenciar un estatus frontal de un estatus de ausencia idiopática. En el periodo ictal se pueden observar repetitivas descargas epileptiformes de focos frontopolares, frontocentrales y frontotemporales con énfasis unilateral (1).

Resonancia Magnética

Es mandatorio realizarla, ya que ayuda a encontrar la etiología del cuadro, revelando anomalías en dos tercios de los pacientes (1). Lesiones como: tumores o malformaciones vasculares son fáciles de observar en la resonancia (31).

Neuroimágenes Funcionales y Magnetoencefalografía

Es útil en la localización pre quirúrgica (1). Estudios muestran que la tomografía con emisión de positrones (PET) con uso de fluorodeoxiglucosa (FDG) también podría resultar una potencial herramienta en estatus epilepticos no convulsivos, en los cuales el EEG no es del todo resolutivo (21).

Concentración Plasmática de prolactina

Puede estar elevada (mayor de 700 μ U/ml) después de una crisis frontal, con o sin crisis tónico clónicas generalizadas. Sin embargo el aumento de prolactina no ayuda a diferenciar estas crisis de las de origen psicógeno, ya que en estas últimas existen falsos positivos dados por el uso de psicotrópicos (1,4).

Diagnóstico

Considerando la gran heterogeneidad de manifestaciones clínicas, sumado a la falta de hallazgos e el EEG, muchas veces el diagnóstico de las ELF se convierte en un verdadero desafío (1).

Desde el punto de vista clínico el hecho de que existan distintos tipos de crisis dentro de las ELF, cada

uno con características a veces muy marcadas, suele facilitar el diagnóstico. Sin embargo hay que tener en cuenta que no toda crisis estereotipada, breve y de predominio nocturno corresponde a una ELF (32).

Una historia clínica detallada, examen físico completo, junto con una monitorización de video electroencefalograma y una resonancia magnética son un buen comienzo para establecer el diagnóstico.

Diagnósticos diferenciales: Uno de los diagnósticos diferenciales más importante es el de Crisis no epilépticas, es por esto que siempre, además de una buena historia examen segmentario y neurológico, es necesario el monitoreo video electroencefalográfico ya que por sus manifestaciones clínicas

características y variadas, unido a la dificultad de encontrar la actividad epiléptica específica, muchas veces y además por la frecuencia de asociación en epilepsias, especialmente en epilepsias de difícil control, se debe recurrir como el gold standard para certificarlas.

Las características clínicas de las crisis frontales son las de tabla I. Los diagnósticos diferenciales principales a efectuar son con crisis parciales complejas y crisis no epilépticas, especialmente con pseudocrisis Tabla II. El desafío diagnóstico es importante, especialmente con las pseudocrisis por su dificultad, por su asociación muchas veces Tabla III.

Tratamientos: Dentro de los tratamientos no farmacológicos es muy importante educar al paciente y

Tabla I. Características clínicas de las crisis frontales

Actividad motora prominente
Tendencia a la bilateralización o generalización
Status epilépticos frecuentes
Cierta predominio de crisis nocturnas
Breve duración
Recuperación rápida de la conciencia (a veces está conservada)

Tabla II. Diagnóstico diferencial de las crisis frontales

Crisis parciales complejas temporales
Episodios no epilépticos
- Síncopes
- Episodios de caídas (*drops-attacks*)
- Migraña
- Hipoglucemia
Pseudocrisis
Epilepsias generalizadas (ausencias)

Tabla III. Diagnóstico diferencial entre crisis frontales y pseudocrisis

	<i>Crisis frontales</i>	<i>Pseudocrisis</i>
Edad media comienzo	11 años	24 años
Neuroimagen	Normal o patológica	Normal
Duración	Breves	Más prolongadas
Vocalización	Continua	No continua, gritos
Llanto	No	Frecuente
Incidencia	Nocturnas	Diurnas
Ojos	Abiertos	Cerrados

su familia y comprobar una buena higiene de sueño, la ingesta adecuada del tratamiento indicado, y la supervisión de padres, familiares o pareja, especialmente por ser epilepsias de presentación en el sueño, dado la problemática creada por el uso masivo de pantallas de todo tipo, con retardo de la fase de sueño. Como estas crisis afectan casi sin diferencias a ambos sexos y se pueden presentar a cualquier edad, aunque predominio de presentación es entre 14 y 28 años, al asociarse al sueño las parasomnias, son siempre un diagnóstico diferencial, especialmente cuando permanecen mas allá de la edad característica de presentación ya que todas desaparecen durante la segunda década. También las epilepsias frontales familiares genéticas, autosómicas dominantes, que tienen mayor frecuencia de presentación con recurrencias y racimos, con alteraciones en neuroimágenes, habitualmente criptogénicas (un tercio presenta alteraciones neuroanatómica) el origen de la descarga es muchas veces difícil de determinar; debe buscarse registro ictal por ésta razón. De no ser posible su registro se puede utilizar electrodos supra orbitarios y esfenoidales asociados al Video EEG Monitoreo de sueño prolongado.

Tratamiento Farmacológico: La carbamazepina (CBZ). Pero existe una resistencia a los fármacos antiepilepticos FAE de 30% o más.

NFLE Tiene distintos patrones de crisis y intensidad diferente, 20% presenta crisis frontales típicas y episodios concomitantes, 34% presenta ambos episodios durante la misma noche. Las crisis frontales son muy similares en niños y adultos, pero en niños son más sutiles. Las crisis frontales por la amplia y compleja organización anatómico funcional del lóbulo las crisis pueden incluir diferentes combinaciones de síntomas y signos, con manifestaciones, de tipo motor, neurovegetativa y emocionales, dependiendo del sitio de origen, y la propagación de la descarga epiléptica

REFERENCIAS

1. Panayiotopoulos cP. A clinical guide to Epileptic Syndromes and their treatment. London. Springer, 2010.
2. Manford M, Hart YM, Sander JW, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy (NGPSE): partial seizure patterns in a general population. *Neurology* 1992; 42: 1911-7.
3. Braakman HMH, Vaessen MJ, Hofman PAM, Debeij-van Hall MHJA, Backes WH, Vles JSH, Aldenkamp AP. Cognitive and behavioural complications of frontal lobe epilepsy in children: a review of the literature. *Epilepsia* 2011;52:849-56.
4. Jobst BC, Williamson PD. Frontal lobe seizures. *Psychiatr Clin North Am* 2005; 28:635-651.
5. Salanova V, Morris HH, Van Ness P, Kotagal P, Wyllie E, Luders H. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995;36:16-24.
6. Sinclair DB, Wheatley M, Snyder T. Frontal lobe epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* 2004; 30:169-76.
7. Marini C, Guerrini R. The role of the nicotinic acetylcholine receptors in sleep-related epilepsy. *Biochem Pharmacol.* 2007; 74:1308-1314.
8. Ferini-Strambi L, Sansoni V, Combi R. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy and the Acetylcholine Receptor. *The Neurologist* 2012;18:343-349
9. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, et al. Intractable seizures of frontal lobe origin. *Epilepsia* 2000;41(9):1139-1152.
10. Williamson PD, Spencer DD, Spencer SS, et al. Complex partial seizures of frontal lobe origin. *Ann Neurol.* 1985;18:497-504.
11. So NK. Mesial frontal epilepsy. *Epilepsia.* 1998; 39:49-61.
12. Kanemura H, Sano f, Tando T, Sugita K, Aihara M. Repeated seizures induce prefrontal growth disturbance in frontal lobe epilepsy. *Brain & Development* 2012; 34:175-180.
13. Winawer, Melodie R. MD, Genetics. *Neurologist.* Volume 8 (3) 2002,133-151.
14. Sakamoto Americo. Epilepsia del Lóbulo Frontal: Estrategias diagnósticas, *Revista Chilena de Epilepsia*, 2003,4;1:45-48
15. Braakman HMH, IJff MD, Vaessen MJ, et al. Cognitive and behavioural findings in children with frontal lobe epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology* 2012;16: 707-715.
16. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy *Neurology* (2014) 82 (23): 2101-2106.
17. Sleeping in fits and starts: a practical guide to distinguishing nocturnal epilepsy from sleep disorders *PN* (2014) 0 (2014): practneurol-2014-000890v1-practneurol-2014-000890.
18. Abnormal Modular Organization of Function-

- al Networks in Cognitively Impaired Children with Frontal Lobe Epilepsy *Cereb Cortex* (2013) 23 (8): 1997-2006.
19. Lorenzo NY, Parisi JE, Cascino GD, et al. Intractable frontal lobe epilepsy: pathological and MRI features. *Epilepsy Res* 1995;20:171-178.
 20. Jobst BC, Siegel AM, Thadani VM, et al. Intractable seizures of frontal lobe origin.
 21. Winawer, Melodie R. MD, Genetics. *Neurologist*. Volume 8 (3) 2002,133-151.
 22. Sakamoto Americo. *Epilepsia del Lóbulo Frontal: Estrategias diagnósticas*, Revista Chilena de Epilepsia 2003.
 23. Salanova V, Morris HH, Van Ness P, et al. Frontal lobe seizures: electroclinical syndromes. *Epilepsia* 1995;36:16-24.
 24. Laich E, Kuzniecky R, Mountz J, Liu HG, Gilliam F, Bebin M, et al. Supplementary sensoriomotor area epilepsy. Seizure localization, cortical propagation and subcortical activation pathways using ictal SPECT. *Brain* 1997; 120:855-64.
 25. So NK. Supplementary motor area epilepsy: the clinical syndrome. In: Wolf P, ed. *Epileptic seizures and syndromes*, pp 299-317. London: John Libbey & Co. Ltd, 1994.
 26. Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 1992;57:3-58.
 27. Janszky J, Fogarasi A, Jokeit H, Ebner A. Lateralizing value of unilateral motor and somatosensory manifestations in frontal lobe seizures. *Epilepsy Res* 2001;43:125-133.
 28. Bancaud J, Talairach J. Clinical semiology of frontal lobe seizures. *Adv Neurol* 1992;57:3-58.
 29. Goodin DS, Aminoff MJ, Laxer KD. Detection of epileptiform activity by different noninvasive EEG methods in complex partial epilepsy. *Ann Neurol*. 1990; 27: 330-334.
 30. Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11: 361-381.
 31. Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987;28:331-334.
 32. Laskowitz DT, Sperling MR, French JA, et al. The syndrome of frontal lobe epilepsy: characteristics and surgical management. *Neurology*. 1995;45:780-787.

Trastornos paroxísticos asociados al sueño: diagnósticos diferenciales

Dra. María Elena Mazzola

Neuropediatra. Jefa de la Unidad de Medicina del Sueño. FLENI. Buenos Aires, Argentina.
draperladavid@gmail.com

ABSTRACT

The intent of this review is to update parasomnias and make differential diagnoses. The key to understanding the nature of sleep and its disturbances is knowing that man runs around the clock for three stages: wakefulness, NREM sleep and REM sleep. The transition between these stages in imprecise and components may overlap, resulting in phenomena called parasomnias. There are only structures responsible for the operation of each: Moreover, it has been observed the coexistence of active areas (awake) and other inactive (dormant) in an individual during the same time in a “disassociated” described as parasomnia. Besides being differentiated if you outline the differential diagnosis of frontal lobe epilepsy because of its difficulty.
Keywords: *paroxysmal phenomena, parasomnias, frontal epilepsy.*

RESUMEN

La intención de esta revisión es actualizar parasomnias y efectuar diagnósticos diferenciales. La clave para comprender la naturaleza del sueño y de sus perturbaciones es saber que el ser humano transcurre durante las veinticuatro horas por tres estadios: la vigilia, el sueño NO REM y el sueño REM. La transición entre estas etapas en imprecisa y sus componentes pueden superponerse, dando lugar a fenómenos denominados parasomnias. No existen estructuras únicas responsables del funcionamiento de cada uno de ellos: más aún, se ha observado la coexistencia de áreas activas (despiertas) y otras inactivas (dormidas) en un individuo durante un mismo momento en un estado “disociado” descrito como parasomnia. Además diferenciarlas ente si esbozar el diagnóstico diferencial con epilepsias de lóbulo frontal por su dificultad.

Palabras claves: Fenómenos paroxísticos, parasomnias, epilepsia frontal.

INTRODUCCIÓN

Algunos movimientos anormales desaparecen durante el sueño (corea, tics, temblor, etc) mientras que otros tienen lugar sólo durante el mismo y merecen un estudio particular ya sea por las consecuencias que provocan o por sus dificultades diagnósticas. La intención de este capítulo es revisar este último grupo.

La clave para comprender la naturaleza del sueño y de sus perturbaciones es saber que el ser humano transcurre durante las veinticuatro horas por tres estadios: la vigilia, el sueño NO REM y el sueño REM. La transición entre estas etapas en imprecisa y sus componentes pueden superponerse, dando lugar a fenómenos denominados parasomnias. No existen estructuras únicas responsables del funcionamiento de cada uno de ellos: más aún, se ha observado la coexistencia de áreas activas (despiertas) y otras inactivas (dormidas) en un individuo durante un mismo momento en un estado “disociado” descrito como parasomnia.

DEFINICIÓN

La Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (2014) las define como “eventos físicos o experiencias indeseadas que pueden provocar alteraciones de la arquitectura del sueño y secundariamente insomnio o somnolencia diurna”. Surgen al entrar en el sueño, durante el mismo o a partir de un despertar. Son frecuentes en la infancia y la adolescencia. Una persona puede padecer varias al mismo tiempo, tienen un carácter benigno y remiten espontáneamente.

Clasificación:

- Parasomnias NO REM
- Parasomnias REM
- Otras parasomnias

- Síntomas aislados o fenómenos normales
- Trastornos del movimiento

Parasomnias NO REM:

Se incluyen en este grupo a: despertares confusionales, terrores nocturnos, sonambulismo, síndrome del comedor nocturno.

Su prevalencia se encuentra entre un 1 y un 17% de la población general. Varían de acuerdo a su duración, compromiso autonómico y grado de despertar que conllevan. La más breve es el despertar confusional y la más prolongada el sonambulismo. La que se asocia a mayor descarga autonómica: el terror nocturno. Como características comunes se mencionan que ocurren durante la primera porción de la noche, la amnesia posterior al episodio y los antecedentes familiares frecuentes. Suelen desaparecer en la adolescencia. En el transcurso del episodio el paciente no responde adecuadamente al entorno y su comportamiento es variable. Pueden existir factores que los predisponen, de orden endógeno (síndrome de apneas/hipoapneas obstructivas (SAHOS), síndrome de movimientos periódicos de miembros inferiores (MPMI), fiebre, etc) como exógeno (ej: ruidos ambientales, calor o frío, etc). El sonambulismo (junto con el cuadro del síndrome del comedor nocturno) es el que se asocia con mayor frecuencia a los movimientos periódicos de miembros inferiores (MPMI). El sonambulismo puede perdurar en la adultez. El gen involucrado es el HLA DQB1.

En ocasiones este grupo de parasomnias debe distinguirse de las crisis epilépticas, fundamentalmente de aquellas provenientes del lóbulo frontal por su importancia y dificultades en detectar su actividad epiléptica ictal. La epilepsia nocturna del lóbulo frontal (ENLF) se tendrá en cuenta en el caso de que las manifestaciones clínicas sean estereotipadas, tengan una alta frecuencia de aparición y un momento de ocurrencia inusual. Un individuo que presenta episodios de comportamientos poco claros durante el sueño, la existencia de crisis distónicas o hiperkinéticas, plantea la probabilidad de que padezca ENLF. También puede manifestarse como mínimos despertares con escasa o nula actividad epileptiforme.

Siempre debe tenerse presente que la epilepsia y las parasomnias pueden coexistir. Si las parasomnias se confunden con crisis en pacientes epilépticos, se

puede caer en un empecinamiento terapéutico por errores diagnósticos.

El síndrome del comedor nocturno habitualmente se asocia a otro tipo de trastorno, mas frecuentemente a impaciencia de MI y MPMI (30%). Un 25% tienen más de 5 episodios por noche. Entre un 60 a un 80% son mujeres La amnesia del episodio aparece cuando se encuentran medicados con benzodiazepinas. La mayoría de los casos relacionados con la ingesta medicamentosa se encuentran relacionados con el zolpiden.

Fisiopatología de las parasomnias:

Habitualmente un despertar se realiza en forma paulatina desde etapas profundas pasando por superficiales hasta llegar a la vigilia. Los estímulos provocan activación de neuronas del tronco cerebral, que a su vez activan regiones de la corteza cerebral e inhiben áreas del tálamo que, de este modo bloquean la aparición de husos. Las parasomnias NO REM pueden tener lugar a través de dos circuitos: a partir de la profundización del sueño (ej: privación, utilización de hipnóticos) o a través de condiciones que provoquen reiterados micro-despertares durante el sueño lento profundo, favoreciendo su inestabilidad (ej: movimientos periódicos de miembros inferiores (MPMI), alteraciones respiratorias durante el sueño (síndrome de apneas/hipoapneas durante el sueño (SAHOS), síndrome de resistencia aumentada de vía aérea superior (SRAVAS), ruidos, disfunción de la secreción de orexina: narcolepsia, etc). Los despertares periódicos provocan un aumento de la excitabilidad cortical y pueden desencadenar tanto parasomnias como epilepsia nocturna del lóbulo frontal (ENLF).

La amnesia posterior que sufren los individuos con parasomnias sería producto de su centro generados (centro generador de patrones de comportamiento: CGPC), perdería parcialmente el control que ejerce sobre él el lóbulo frontal (funciones ejecutivas) y el límbico (recuerdos).

El registro electroencefalográfico durante la parasomnia NO REM se halla representada por una hipersincronización generalizada del registro. Los estudios polisomnográficos (PSG) pueden, en casos puntuales, ayudar a pesquisar factores desencadenantes y descartar alteraciones electroencefalo- gráficas de tipo epiléptico correlacionadas con el evento.

Las parasomnias NO REM aparecen en general en niños pequeños (menores de 10 años) mientras que las crisis frontales en la adolescencia; los antecedentes familiares son más marcados en las parasomnias (60 al 90% de las familias); en general las crisis de la ENLF son múltiples durante la noche mientras que las 1 parasomnias son aisladas. Estas últimas desaparecen en la adolescencia, mientras que las crisis frontales suelen persistir. Habitualmente las crisis frontales son breves y las parasomnias pueden no serlo. La duración de la ENLF es de cerca de 20 años y las parasomnias se resuelven durante la infancia. La semiología es variable en las parasomnias y estereotipada en las crisis. Hay factores desencadenantes y asociados en las parasomnias, mientras que no suele haberlos en las crisis. Las anomalías observables en el EEG durante la parasomnia fueron descritas con anterioridad, mientras que en las crisis frontales son muy difíciles de hallar. Las parasomnias ocurren en la primera mitad de la noche. La ENLF también en los primeros ciclos del sueño lento profundo y puede tomar un patrón cuasi periódico durante una porción del sueño NO REM. Su ritmicidad puede ser pulsada por mecanismos frontales de despertar como aquellos presentes en los patrones cíclicos alternantes y consecuentemente dicha hiperexcitabilidad cortical provocar una crisis.

Parasomnia REM:

REM sin atonía, parálisis del sueño aislada recurrente, pesadillas recurrentes.

La parálisis del sueño aislada pero reiterada aparece en el 7.6% de la población general, pero asciende al 28.3% en los estudiantes y al 31.9% de los pacientes psiquiátricos. Puede aparecer en individuos con trastornos de la higiene del sueño y por otro lado, forma parte de la tétrada narcoléptica. Por la hipotonía generalizada que la caracteriza puede asociarse a dificultades en la ventilación que provocan ansiedad en quienes lo padecen.

Las pesadillas son sueños con contenido ansioso. El trastorno de conducta del sueño REM o REM sin atonía, se subdivide en overlap síndrome y status dissociatus.

El REM sin atonía es una patología descrita por primera vez por Jouvet en 1962 en gatos a los que se les había dañado el perilocus coeruleus y "actuaban sus propios sueños", ya que perdían la atonía

propia del REM. En 1986 Schenk lo describió en seres humanos.

Fisiología del REM: La atonía durante el REM resulta de la acción inhibitoria de las neuronas del perilocus coeruleus sobre las motoneuronas, mediados por el tronco cerebral. La actividad pónica excita los centros del tronco (magnocelularis) via tracto lateral tegmental reticular. A su vez, hiperpolariza las motoneuronas postsinápticas via tracto ventro lateral retículo espinal que inhibe el tono muscular. Durante el REM se pierde la inhibición que ejerce el tronco sobre las motoneuronas. Múltiples áreas en el tronco cerebral influyen en el tono muscular durante el REM: las pontinas REM ON (precoeruleus y sublaterodorsal) y REM-OFF (ventral lateral de la sustancia gris periacueductal y tegmento pontino lateral). La disfunción de estos sectores así como de los neurotransmisores que intervienen puede provocar el REM sin atonía.

La falta de inhibición provoca la aparición de la actividad del centro generador de patrones (CGPC, que se mencionó previamente en el apartado de parasomnias NO REM).

El REM sin atonía es una patología de adultos aunque también se ha descrito en niños autistas, pero se cree que en ellos es secundaria a acción medicamentosa (inhibidores de la recaptación de serotonina por ejemplo).

En menores de 40 años deben investigarse causas de origen farmacológico (ingestión de clomipramina, venlafaxina, IMAO, etc.) o narcolepsia.

En mayores de 40 años, enfermedades degenerativas. Es característico que la conducta agresiva que el paciente exhibe por la noche coincide con su personalidad diurna. Los casos de adultos mayores asociados a anosmia y a dificultades en la visión de los colores son altamente sospechosos de enfermedad de Parkinson.

Otras parasomnias:

Síndrome de explosión cefálica, alucinaciones hipnagógicas/hipnopómpicas, enuresis, parasomnias asociadas al consumo de drogas, a desórdenes médicos, inespecíficas.

Síntomas aislados o variantes normales:

Somniquia.

Trastornos del movimiento:

Síndrome de piernas inquietas, movimientos periódicos de miembros inferiores, calambres relacionados con el sueño, ritmias del sueño, mioclonías benignas de la infancia, mioclonia propioespinal del comienzo del sueño, movimientos del sueño asociados a desórdenes médicos, movimientos durante el sueño asociados a abuso de sustancias, movimientos del sueño inespecíficos.

Las **ritmias del sueño** son movimientos estereotipados asociados a vocalizaciones o no, que aparecen en el niño pequeño para conjurar el sueño. Suelen desaparecer cerca de los 4 años. Son más frecuentes en niños con alteraciones del neurodesarrollo.

Las **mioclonías propioespinales del comienzo del sueño** o más comúnmente mioclonías del sueño, son sacudidas breves fragmentarias o generalizadas, que pueden asociarse a experiencias alucinatorias en general de tipo sideralista (caída al vacío), en las que es importante el diagnóstico diferencial en niños epilépticos.

La **“impaciencia de miembros inferiores” (IMI)** es un trastorno sensitivo motor caracterizado por la necesidad urgente de mover las piernas. Como características principales se describen: a) mejora con el movimiento; b) empeora con el reposo; c) tiene una periodicidad circadiana siendo más importante en las horas de la tarde/noche. El 40% de los pacientes adultos refiere haber comenzado con sus síntomas de niño. En los niños puede confundirse con dolores del crecimiento. Suele ser más frecuente en niños con insomnio y trastornos de la atención

y/o hiperactividad. La IMI es subdiagnosticada. Se cree que su prevalencia en la edad pediátrica es de alrededor de un 2%.

Aproximadamente el 80% de los pacientes que presenta IMI tiene movimientos periódicos de miembros inferiores (MPMI): breves contracciones en dorsiflexión del pie sobre el antepié y antepié sobre pierna, rítmicos y regulares que provocan micro y macrofragmentan el sueño.

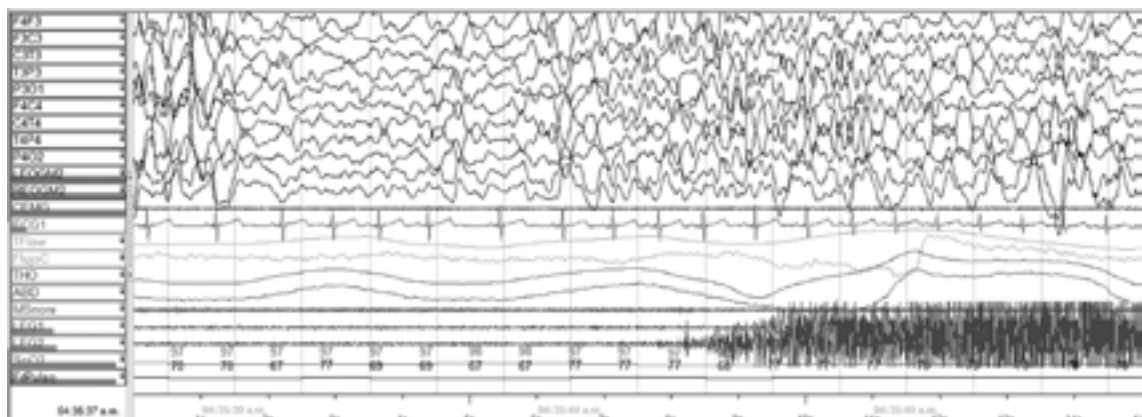
Es importante para realizar un diagnóstico diferencial frente a un paciente con un trastorno paroxístico durante el sueño realizar una anamnesis detallada, que ahonde en su frecuencia, factores desencadenantes, momento de aparición, características clínicas, antecedentes familiares, signos o síntomas que hagan suponer la presencia de factores subyacentes. Son de utilidad la realización de agendas de sueño, de por lo menos quince días corridos.

Siempre deberá realizarse un examen físico general y en ocasiones los videos caseros aportan datos de mucho valor.

Pacientes pediátricos con trastornos paroxísticos no epilépticos diagnosticados por video EEG: la edad de comienzo en los niños con trastornos orgánicos fue notablemente más precoz que la de los psicogénicos. En esta serie el 10% de los pacientes con trastornos paroxísticos no epilépticos tenían también epilepsia. Los trastornos paroxísticos no epilépticos de origen psicogénico representaron el 57% del total.



La imagen muestra un trazado de sueño lento superficial (E2NR) durante dos minutos en los cuales se constatan movimientos periódicos de miembros inferiores (PLM).



La imagen muestra un registro polisomnográfico de un paciente que consulta por reiterados episodios de despertares durante el sueño nocturno con conductas variadas y poca respuesta a los estímulos externos durante el mismo. El trazado basal demuestra ondas lentas propias de sueño profundo (E4NR) con evento de hipersincronización seguido por pocos segundos por una elevación del tono de los músculos tibiales anteriores (LE1 y LE2) que se asoció a la incorporación del paciente en la cama (observado con el registro conjunto de video).

REFERENCIAS

1. International Classification of Sleep Disorders Third Edition. American Academy of Sleep Medicine. 2014 by American Academy of Sleep Medicine. 2510 North Frontage Road, Darien, IL 60561, U.S.A. Michael Sateia, MD, Edit. Michael J. Howell. Parasomnias: An Updated, Review. *Neurotherapeutics* (2012) 9:753–775
2. Suresh Kotagal, M.D. Treatment of Dyssomnias and Parasomnias in Childhood Current Treatment Options in Neurology (2012) 14:630–649
3. Christopher P. Derry, John S. Duncan, and Samuel F. Berkovic. Sleep: The Clinical Spectrum and Differentiation from Epilepsy. *Epilepsia*, 47(11):1775–1791, 2006
4. Paolo Tinuper, Francesca Bisulli, Federica Provini, Pasquale Montagna, Elio Lugaresi. Nocturnal Frontal Lobe Epilepsy: New pathophysiological interpretations. *Sleep Medicine* 12 (2011) S39–S42.
5. Tinuper P, Bisulli F, Provini F. The parasomnias: mechanisms and treatment.
6. *Epilepsia*. 2012 Dec; 53 Suppl 7:12-9. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03710.x.
7. Ambrosetto G. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy (ADNFLE) [letter; comment]. *Epilepsia* 1997; 38: 739. Comment in: *Epilepsia* 1996; 37: 964–76.
8. Berkovic SF, Scheffer IE. Epilepsies with single gene inheritance. [Review]. *Brain Dev* 1997; 19: 13–8.
9. Berkovic SF, Phillips HA, Scheffer IE, Lopes-Cendes I, Bhatia KP, Fish DR, et al. Genetic heterogeneity in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 4: 147.
10. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizozero D, Smirne S. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: electroclinical picture. *Epilepsia* 1996;37: 964–76. Comment in: *Epilepsia* 1997; 38: 738–40.
11. Oldani A, Zucconi M, Ferini-Strambi L, Bizozero D, Smirne S. Nocturnal frontal lobe epilepsy: clinical and video-polysomnographical features *Epilepsia* 1997; 38 Suppl 3: 154–5.
12. DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy *Neurology* (2014) 82 (23): 2101-2106
13. Sleeping in fits and starts: a practical guide to distinguishing nocturnal epilepsy from sleep disorders *PN* (2014) 0 (2014): practneurol-2014-000890v1-practneurol-2014-000890
14. Abnormal Modular Organization of Functional Networks in Cognitively Impaired Children with Frontal Lobe Epilepsy *Cereb Cortex* (2013) 23 (8): 1997-2006
15. Revista Chilena de Epilepsia Américo Sakamoto Epilepsias frontales Monitoreo.
16. Medina Carlos. Medic Audio Video-EEG Monitoreo. *Rev Chil de Epilepsia*.

Espectro Clínico de la Epilepsia Rolándica de la Niñez, con espigas centro temporales

María Fernanda Silva, Universidad del Desarrollo.

Perla David, Universidad de los Andes, Clínica Dávila

ABSTRACT

The origin of this epileptic syndrome, idiopathic, no organic cause attributable becoming such that if some sort of associated anatomic pathology is found, the diagnosis should be reconsidered benign Rolandic epilepsy of childhood. Currently, studies are gene mutations were found in the distal portion of chromosome 20q13.3, and 8q24 which might be associated and also in the KCNQ2 and KCNQ3 genes, which encode parts of K⁺ channels are located in the brain, which would cause neuronal hyperexcitability reactions. Additionally described alterations in the chromosomes, 15q14 and 16p12.11.2 which would be related to mutations in some nicotinic cholinergic receptors. Despite these new discoveries have not even the exact cause causing the epilepsy syndrome. Also presented clinically associated with a wide spectrum of syndromes being well defined as independent.

Key Words: *Rolandic epilepsy, clinical spectrum and pathogenesis evolution.*

RESUMEN

El origen de este síndrome epiléptico, es idiopático, sin causa orgánica atribuible, llegando a ser tal, que en caso que se encuentre algún tipo de patología anatómica asociada, debe ser reconsiderado el diagnóstico de Epilepsia Rolándica benigna de la niñez. Actualmente, en estudios realizados, se han encontrado mutaciones genéticas en la porción distal del cromosoma 20q13.3, y 8q24 los cuales podrían estar relacionados y además en los genes KCNQ2 y KCNQ3, los cuales codifican zonas de canales de K^{*} ubicados en el cerebro, los cuales provocarían reacciones de hiperexcitabilidad neuronal. Además se ha descrito alteraciones en los cromosomas, 15q14 y 16p12.11.2 los cuales tendrían relación con mutaciones en algunos receptores nicóticos colinérgicos. A pesar de estos nuevos descubrimientos no

se tiene aun la causa exacta que provocaría este síndrome epiléptico. Además se presenta relacionado clínicamente con un variado espectro de síndromes estando bien definido como independiente

Palabras Clave: Epilepsia rolándica, etiopatogenia espectro clínico y evolución.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia Rolándica benigna de la niñez, como síndrome epiléptico de origen idiopático fue descrito por primera vez por Loiseau en 1967. Este es el síndrome epiléptico más frecuente de la infancia, con una prevalencia entre 20-25%, siendo el rango etario de presentación, entre los 3-13 años, con un peak de frecuencia entre los 4-9 años y siendo levemente más frecuente en el género masculino (relación 3:2 entre hombres: mujeres). Este síndrome epiléptico presenta diversas formas de presentación: la forma típica es la más frecuente, como convulsión parcial simple que se presentan durante el sueño o cercano a él, que tiende a desaparecer hacia la pubertad, con buen pronóstico y sin secuelas posteriores. Además existe la forma atípica que representa entre 1-7% del total, que son convulsiones con diversas formas de presentación, con tendencia a la generalización, y deja secuelas posteriores como tics, trastornos de déficit atencional, menor coeficiente intelectual, entre otros.

ETIOPATOGENIA

El origen de este síndrome epiléptico, es idiopático, sin causa orgánica atribuible, llegando a ser tal, que en caso que se encuentre algún tipo de patología anatómica asociada, debe ser reconsiderado el diagnóstico de epilepsia Rolándica benigna de la niñez. Actualmente, en estudios realizados, se han encontrado mutaciones genéticas en la porción distal del cromosoma 20q13.3, y 8q24 los cuales podrían estar relacionados y además en los genes KCNQ2 y KCNQ3, los cuales codifican zonas de canales de K^{*} ubicados en el cerebro, los cuales provocarían

Recibido 1 Junio 2014. Aceptado 27 de Junio 2014.

reacciones de hiperexcitabilidad neuronal. Además se ha descrito alteraciones en los cromosomas, 15q14 y 16p12.11.2 los cuales tendrían relación con mutaciones en algunos receptores nicóticos colinérgicos. A pesar de estos nuevos descubrimientos no se tiene aun la causa exacta que provocaría este síndrome epiléptico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como todo síndrome epiléptico, presenta períodos de crisis e intercrisis; las crisis, pudiendo ser únicas (10-30%), esporádicas (60%) y frecuentes (20%). El examen neurológico es normal. Las crisis se presentan durante el sueño o los momentos cercanos a éste y tienen una duración de segundos a minutos, durando generalmente menos de 5 minutos y con compromiso de consciencia si se generaliza. Contiene manifestaciones motoras, del lenguaje, sensoriales, electroencefalográficas y otras asociadas. Dentro de las motoras las más frecuente son: movimientos estereotipados de la musculatura orofacial de la hemicara, con contracciones tónicas o clónicas, comprometiendo la comisura bucal. Sialorrea, por alteración de la capacidad de deglución. En algunos casos estos síntomas se pueden extender al resto del hemicuerpo comprometiendo tanto la extremidad superior en mayor frecuencia y en algunos casos la extremidad inferior. Dentro de las manifestaciones sensoriales se puede encontrar parestesias unilaterales de la lengua, encías, paladar, mejillas y labios. Dentro del lenguaje hay presencia de ruidos guturales y con crisis afásica o anártrica, que continúa con dislalia postictal. Otras manifestaciones asociadas a la crisis son vómitos postictales, temor y ansiedad.

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Para el enfrentamiento primario de un paciente en el cual se pueda sospechar este síndrome epiléptico hay que solicitar EEG bajo privación de sueño, además de evaluación de antecedentes, perinatales, desarrollo psicomotor, con énfasis en el desarrollo del lenguaje, además una resonancia magnética cerebral (RM) con protocolo de estudio de epilepsia según normas de la liga internacional contra la epilepsia ILAE. para descartar cualquier patología orgánica que pueda estar generando sintomatología similar, siempre un minucioso examen segmentario especialmente piel, fondo de ojos. Evaluar conducta y rendimiento escolar. Además de solicitar un elec-

troencefalograma (EEG) donde la actividad basal bioeléctrica cerebral es normal. Durante el sueño se encuentra principalmente un registro característico de una punta aguda de gran amplitud, anchas, de alto voltaje (100-300 microvoltios), con un dipolo transverso, que sigue con una onda lenta localizada en la región central o centro temporal media (área Rolándica), este registro se puede presentar de forma única u ondas agrupadas (Fig. 1). En la presentación atípica puede existir una actividad continua de punta-onda que ocupa más o menos el 85% del registro en sueño lento NREM, lo que se relaciona con deterioro neuropsicológico. Algunas veces este registro puede cambiar al hemisférico contralateral ubicándose en el mismo foco, o bien presentarse bilateralmente, con lateralidad variable intr. e interpersonal. Durante la crisis, la cual ocurre en la etapa I y II del sueño no-REM (NREM), estas mismas ondas características se propagan a todo el hemisferio ipsilateral, generando la clínica antes mencionada en el hemisferio contralateral.

DIAGNÓSTICO

Según la clasificación de la ILAE 1989, este síndrome se clasifica dentro del grupo 1: Epilepsias y síndromes epilépticos relacionados con la localización, subgrupo 1.1 idiopáticos, con inicio relacionado con la edad, junto a Epilepsia infantil con paroxismos típicos el diagnóstico debe incluir: A) Inicio de las convulsiones entre los 3 y 13 años. B) convulsión breve, con estereotipia motora, simple parcial, unilateral facial, asociada a síntomas sensoriales, comúnmente durante el sueño y con tendencia a la generalización. C) Ausencia de alteración anatómica del sistema nervioso central. D) Recuperación espontánea hacia los 16 años (pubertad). Al tratarse de una epilepsia Rolándica benigna de presentación atípica, aun no integrada por la ILAE, se ha descrito múltiples crisis nocturnas acompañadas con crisis de ausencia y se presenta con alteración del neurodesarrollo posteriormente en forma variable y progresiva, y otras comorbilidades como el trastorno por déficit atencional, tics, alteración del lenguaje, entre otras. Idealmente este diagnóstico debe ser realizado por un neuropediatra capacitado en el tema, ya que las crisis pueden no ser detectadas por la familia en forma inicial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existen otro tipo de patologías con características

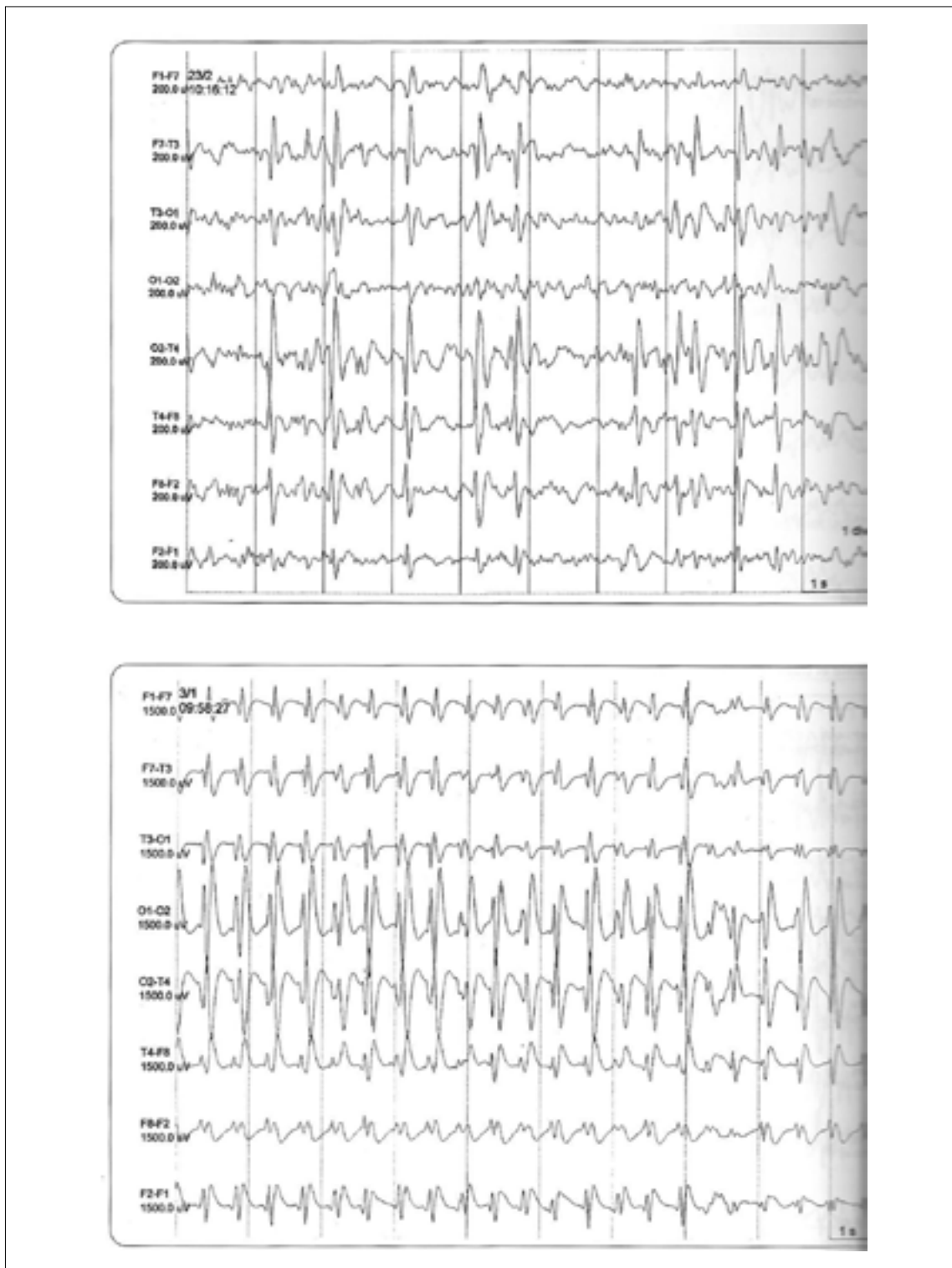


Figura 1: a) Registro EEG de sueño en paciente de 6 años con crisis rolándicas típicas. b) En control a los 7 años presenta trastornos del aprendizaje y conducta y en el EEG de control en sueño aumentan las descargas, se hacen difusas y de mayor voltaje, y continuas en la región occipital derecha, con evolución atípica.

de espigas centrotemporales, pues esto por si solo no puede realizar el diagnóstico, se requiere de todo el cuadro clínico y la historia para lograr encontrar la diferencia, ya que se puede tratar de otro tipo de epilepsias más serias como la epilepsia Mesial Temporal. Por otra parte, la Epilepsia Rolándica benigna infantil, está relacionada con otros tipos de epilepsias focales idiopáticas o genéticas de la niñez, como lo es la epilepsia focal benigna occipital de la niñez o síndrome de Panayiotopoulos, de presentación en sueño y habitualmente a menor edad y acompañadas de vómito post ictal, a mayor edad también con epilepsia occipital tardía, o de Gastaut en edad escolar caracterizada por vómito ictal y versión de cabeza y ocular.

Existen otros cuadros asociados similares pero en el extremo grave del espectro de las epilepsias focales con evoluciones atípicas como el síndrome de Landau-Kleffner y el estado epiléptico eléctrico en ondas lentas durante el sueño (ESES), las cuales están relacionadas con deficiencias cognitivas significativas, con deterioro progresivo. La presentación atípica, durante el periodo de crisis pueden tener presentaciones atónicas (mioclonías, inhibitorias), con caídas frecuentes, las cuales pueden presentarse durante varias semanas, lo que debe diferenciarse del síndrome de Lennox-Gastaut, por su trazado típico, con trazado de base severamente anormal espiga onda lenta 2-2,5 cps asociado a daño orgánico y deterioro habitualmente ya instalado multiplicidad de crisis, muy difícil tratamiento, un tercio de los cuales de presentación posterior a un síndrome de West. Cabe destacar nuevamente, que para la evaluación completa de este tipo de pacientes deben ser diagnosticados y manejados por un especialista en Neuropediatría.

Con evaluación neurológica normal, desarrollo psicomotor y examen neurológico y psiquiátrico y psicológico normal, con manifestaciones clínicas y EEG característico, con antecedentes familiares de epilepsia, de acuerdo a lo descrito y RM cerebral normal.

TRATAMIENTO

Se plantea el tratamiento con monoterapia, en general por sus escasas crisis puede ser hecho con fármacos para el manejo de crisis focales, según normas Consenso Chileno Carbamazepina, de liberación prolongada por mayor adherencia, la que

en opinión de expertos este puede precipitar ESES, de Oxcarbazepina, Acido Valproico. Actualmente se está utilizando de acuerdo al caso, por escasas crisis observación evolutiva o Clobazam en dosis única nocturna. Levetiracetam, tiene una adecuada efectividad, a pesar que se ha descrito agravación de trastornos psiquiátricos y evolutivos anecdóticos. La Lamotrigina (LTG) es uno de los pocos fármacos antiepilépticos FAEs que suprime las descargas, de acuerdo a evolución, o Sultiam traído desde Argentina.

Además del tratamiento farmacológico, se debe vigilar trastornos cognitivo conductuales, lenguaje y evitar la sobreprotección familiar, estimulando su integración y actividades deportivas y escolares.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En la mayoría de los casos, de epilepsias rolándicas de presentación típica, se obtiene un buen control de la crisis con el adecuado tratamiento. Con el curso de los años el EEG se va normalizando, por lo que a los 16 años todos los pacientes están libres de tratamiento. La recurrencia de otro tipo de crisis parciales o generalizadas cuando adulto se da en el 1-2%. El pronóstico, durante el período de las crisis, puede existir dificultades cognitivas directamente relacionadas con la cantidad de crisis, pero a largo plazo no genera una diferencia significativa. La evolución en pacientes con presentación atípica, es mucho más compleja, ya que se pueden desarrollar diversos síndromes como complicación y la evolución es peor, ya que quedan con secuelas neuropsicológicas permanentes, irreversibles. Las evoluciones observadas hacen necesario mantener control evolutivo seriado, escolar, psicológico, neuropsicológico en forma ideal y con educación familiar y de profesionales de la salud y comunidad para detectar precozmente cuando los pacientes con Epilepsia Rolándica típica evolucionan hacia formas atípicas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. 1989, 30:389-99.
2. David P., Revista chilena de la Epilepsia. Epilepsia Rolándica benigna de la infancia con puntas centro temporales, amplio espectro

- clínico, 2007.
3. Casas-Fernández C.,Rodriguez-Costa T. Boletín de la sociedad de pediatría de Asturias 2003, 43:3245.
 4. Fejerman N., Benign focal epilepsies in infancy, childhood and adolescence Rev. Neurol 2001, 34(1):7-18.
 5. Ishii A., Miyajima T., Kurahashi H., Wang j., Yasumoto S., Kaneko S., Hirore S. Elsevier, KCNQ2 abnormality in BECTS: Bening childhood epilepsy with centrotemporale spikes following benign neonaetal saizures resulting from a mutation of KCNQ2. 2011.
 6. Quijada C. Espectro Autista. Revista Chilena de Pediatría. 2008 Supl 79(1):86-9.
 7. Palau-Baduell M, Valls-Santassusana A, Salvadó-Salvadó B, Clofent-Torrentó M. Aportación del electroencefalograma en los trastornos del espectro autista Rev Neurol 2013.
 8. Torres EB, Brincker M, Isenhowe RW, YanovichP, Stigler KA, Nurnberger JI, et al. Desarrollan un nuevo método que facilita el diagnóstico de autismo. Front Integr Neurosci 2013.
 9. Uddin LQ, Supekar K, Lynch CJ, Khouzam A,Phillips J, Feinstein C, et al. Existe hiperconectividad el cerebro de los niños autistas. JAMA Psychiatry 2013.
 10. Gamsiz ED, Viscidi EW, Frederick AM, Nagpal S, Sanders SJ, Murtha MT, et al. La discapacidad intelectual, asociada con una mayor carga de homocigosis en el autismo. Am J Hum Genet 2013.
 11. Rao PA, Landa RJ. Hasta un 30% de niños con autismo muestra señales de TDAH. Autism 2013.
 12. Maenner MJ, Schieve LA, Rice CE, Cunniff C, Giarelli E, Kirby RS, et al. Influencia de los síntomas en la identificación y diagnóstico del autismo. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2013.
 13. Fuentes A, David P Síndrome de Landau-Kleffner Un caso evolutivo Revista Chilena de Pediatría; 65:328-330,1994.
 14. David P., Quijada C. Síndrome de Landau-Kleffner: Revisión de la literatura Boletín Sociedad Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia 29-33,1998.
 14. Quijada C, David P. Espectro Autista. Boletín Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia; 20-28,1998.
 15. Quijada C, David P. Agresividad Boletín Sociedad de psiquiatría y neurología de la infancia y adolescencia 23-30;1997.
 16. Cabrera-Portieles, Francisco et al. Función Ejecutiva y Electroencefalografía en tres grupos de pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia. Revista Medicina, [S.l.], v. 35, n. 4, p. 298-310, abr. 2014.
 17. Loreto Ríos, Ledia Troncoso. Evoluciones atípicas de las epilepsias rolándicas con espigas centro temporales. Revista Chil Epilepsia.

Memoria Anual del Año 2013

REUNIONES DE TRABAJO

Realizadas los segundos sábados de cada mes durante el año 2013.

Reunión de Trabajo N° 132

12 de Enero de 2013

“Plan Estratégico de la OPS Comentarios y Críticas”.

Dr. Marcelo Devilat

Reunión de Trabajo N° 133

09 de Marzo de 2013

Asamblea General Ordinaria.

“La Neurocisticercosis como Modelo para el Estudio de las Epilepsias Focales”.

Dr. Daniel Andreu

Becado Hospital de Salvador

Reunión de Trabajo N° 134

13 de Abril de 2013

“Contribución de la Evaluación Neuropsicológica en el Estudio de las Epilepsias”.

Neuropsicóloga Paz Carolina Hernández

Unidad de Neurología Hospital DIPRECA

Reunión de Trabajo N° 135

11 de Mayo de 2013

“Estimulador Vagal: Experiencia en Pediatría”

Presenta: Dra. Viviana Venegas

Neuropediatra

Hospital San Juan de Dios - Clínica Alemana

7 y 8 de Junio

XIII Jornadas Invernales de Epilepsia.

Hotel Neruda - Santiago.

Reunión de Trabajo N° 136

Sábado 13 de Julio de 2013

“Dieta Cetogénica y Epilepsia de Origen Genético”

Presenta: Dr. Juan Moya

Reunión de Trabajo N° 137

10 de Agosto de 2013.

“Estimulador Vagal. Experiencia Inicial en el INCA”

Presenta: Dr. Osvaldo Olivares

Reunión de Trabajo N° 138

28 de Septiembre de 2013.

“Proposición de Criterios para Consenso de Expertos en Relación al Diagnóstico Clínico de las Crisis Generalizadas Tónico-Clónicas”

Presenta: Dr. Darío Ramírez

Reunión de Trabajo N° 139

09 de Noviembre de 2013.

“Epilepsia bitemporal. ¿Relaciones peligrosas?”

Presenta: Dr. Cayetano Napolitano.

Reunión de Trabajo N° 140

14 de Diciembre de 2013.

“Reacción alérgica a carbamazepina. Aspectos farmacogenéticos”.

Presenta: Dr. Daniel Martínez.

Reunión de Trabajo N° 141

11 de Enero de 2014.

“Estimulador del Nervio Vago. Aspectos Psiquiátricos”.

Dr. Fernando Ivanovic

Sociedad de Epileptología de Chile

ACTIVIDADES AÑO 2013

XIII Jornadas Invernales de Epilepsia 2013

- Los días 7 y 8 de Junio 2013, se realizaron en el Hotel Neruda las XII Jornadas Invernales de Epilepsia tituladas “La Clínica y Electroencefalograma como Guías de Tratamiento”

- Del 23 al 26 de Octubre de 2013, se realizó el

XXXI Congreso de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de La infancia y la Adolescencia (SOPNIA) en la ciudad de Viña del Mar.

- La Sociedad de Neurofisiología Clínica, realizó sus XI Jornadas el día 12 de Noviembre del 2013 año en Auditorio de Universidad de Chile.

- La Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (SONEPSYN) realizó su LXVIII Congreso del 17 al 19 de Octubre del 2013, en la ciudad de Viña del Mar.

REVISTA CHILENA DE EPILEPSIA

La Revista Chilena de Epilepsia, publicación oficial de la Sociedad, cuenta con la Dra. Perla David como editora y la Dra. Ledia Troncoso como co-editora. Este año se está editando el año 13 con 3 Números anuales, con mayor volumen y tiraje de esta revista para cumplir reglamentación. En él, se presentarán trabajos originales, casos clínicos, trabajos de revisión y actualizaciones. Se encuentra actualmente en proceso de postulación a Scielo y se ha logrado el auspicio para el aumento de números anuales que se requería. La revista se encuentra online además con descarga de cada artículo en pdf en un sitio web propio: www.revistachilenadeepilepsia.cl

PÁGINA WEB

Nuestra página Web, www.epilepsiadechile.com, está a disposición de los socios y del público en general. En ella encontramos información sobre la Sociedad y temas relacionados a la Epilepsia, en las siguientes secciones:

- 1) Directorio
- 2) Socios
- 3) Congresos (Jornadas Invernales de Epilepsia)
- 4) Referencias (referencias bibliográficas sobre epilepsia)
- 5) Publicaciones (Revista Chilena de Epilepsia y Normas Técnicas)
- 6) Galería de fotos
- 7) Tribuna para el médico
- 8) Tribuna el pacientes
- 9) Vínculos con ILAE; IBE; WHO y MINSAL
- 10) Día Latinoamericano de la Epilepsia.

El sitio Web ha cumplido un importante labor para estudiantes universitarios principalmente que son

los usuarios más frecuentes y se contactan solicitando referencias e informaciones diversas además del aporte a los pacientes a través de sus familiares.

Sociedad de Epileptología de Chile

CONTACTOS NACIONALES

La Sociedad mantiene contactos con la Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía, con la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, la Sociedad Chilena de Pediatría y la Asociación de Ligas contra la Epilepsia de Chile (ANLICHE).

Miembros de la Sociedad han participado en el Grupo Normativo de Epilepsia, del Ministerio de Salud de Chile y en la elaboración de la guía práctica clínica en epilepsia. Así mismo, miembros de nuestra entidad participaron en el XXXI Congreso Anual de la SOPNIA.

CONTACTOS INTERNACIONALES

La Sociedad es miembro de la Comisión de Asuntos Latinoamericanos de la Liga Internacional contra la Epilepsia.

CELEBRACIÓN DEL DÍA LATINOAMERICANO DE LA EPILEPSIA

El día 9 de Septiembre se celebró el Día Latinoamericano de la Epilepsia. Uno de los eventos que celebran esta fecha, es el organizado por la Liga Chilena Contra la Epilepsia que contó con la presencia de la Dra. Perla David, presidenta de la Sociedad de Epileptología de Chile, junto a autoridades ministeriales y anfitriones.

REVISTA EPILEPSIA

La Revista Epilepsia, publicación oficial de la ILAE, se recibe desde 1999 hasta la fecha, y se encuentra a disposición de los socios en la sede de la Sociedad de Epileptología de Chile, además de encontrarse online.

SECRETARÍA

Actualmente es la Sra. Luisa Esparza con un nuevo horario, los días lunes, miércoles y viernes, de 18.30 a 20.30 hrs. fono: 02-22310172.

Fax: 02-2340671, e-mail: socepchi@tie.cl
socepchi@gmail.com

NUEVOS SOCIOS PRIMER SEMESTRE 2013

El año 2013 se incorporaron como nuevos socios:

- Dra. María Jesús Soto. Diciembre 2012
- Dr. Daniel Andreu. Marzo 2013
- Ps. Paz Carolina Hernández. Abril 2013
- Dr. David Martínez. Diciembre 2013

BIBLIOTECA

La biblioteca, ubicada en la sede de la Sociedad, recibe la Revista Epilepsia y la edición de la Revista Chilena de Epilepsia, además de otras publicaciones que se encuentran a disposición de los socios.

ACREDITACIÓN 2013

Les recordamos que el directorio está recibiendo los antecedentes de los socios para la acreditación de la Sociedad de Epileptología de Chile, de acuerdo a su participación en actividades de la Sociedad, en libros y revistas científicas, en actividades internacionales y electrónicas. Se adjunta formulario y reglamento en curso.

ACTIVIDADES PARA EL 2014

XIV Jornadas Invernales de Epilepsia

Los días 6 y 7 de Junio de 2014, se realizarán las XIV Jornadas Invernales de Epilepsia, tituladas: "Fronteras: Demarcando la Epilepsia y su Manejo". El Comité Organizador, invita a participar a los interesados, mediante trabajos originales, que pueden ser enviados al sitio Web de la Sociedad de Epileptología de Chile.

AGRADECIMIENTOS

El directorio agradece a la Industria Farmacéutica y Tecnológica la colaboración que han realizado a la Sociedad durante el año 2013: Abbott Laboratories de Chile, Glaxo-Smith-Kline Farmacéutica, Laboratorio Janssen-Cilag, Laboratorio Drugtech de la Corporación Farmacéutica Recalcine, Novartis Chile, Andrómaco.



Dra. Carolina Gallegos
Secretaría General



Dr. Darío Ramírez
Presidente

Congresos, Cursos y Actividades de la Sociedad

FECHAS CONGRESOS Y ACTIVIDADES 2014

- **XIV Jornadas Invernales de Epilepsia**
Hotel Neruda, Santiago
6 y 7 de junio 2014.
- **VIII Congreso Latinoamericano de Epilepsia**
17 al 20 de septiembre de 2014
Buenos Aires, Argentina.
- **Sonepsyn: LXIX Congreso Chileno de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía**
9 al 11 de Octubre
Hotel Patagónico, Puerto Varas.
- **Sopnia: XXXII Congreso Anual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia**
15,16 y 17 de Octubre de 2014
Hotel Dreams, Punta Arenas.
“Al Sur Del Mundo: Dilemas y Desafíos en Psiquiatría y Neurología”.
- **Sociedad de Neurofisiología Clínica: XII Jornadas de Neurofisiología**
Sábado 13 de Diciembre 2014
Clínica Dávila.
Santiago.

CALENDARIO DE REUNIONES DE TRABAJO SOCIEDAD DE EPILEPTOLOGÍA DE CHILE AÑO 2014. SEDE: SOCIEDAD DE EPILEPTOLOGÍA.

- **Sábado 08 de Marzo**
Asamblea General Ordinaria y Elección Nuevo Directorio.
- **Sábado 12 de Abril 2014.**
- **Sábado 10 de Mayo 2014.**
- **6 y 7 de Junio**
XIV Jornadas Invernales de Epilepsia.
- **Sábado 12 de Julio 2014.**
- **Sábado 09 de Agosto 2014.**
- **Sábado 13 de Septiembre 2014.**
- **Sábado 11 de Octubre 2014.**
- **Sábado 15 de Noviembre 2014.**
- **Sábado 13 de Diciembre 2014.**
- **Sábado 10 de Enero 2015.**
- **XV Jornadas Invernales De Epilepsia**
05 y 06 de Junio 2015
“Tratamiento Modernos de las Epilepsias”
Santiago de Chile

Programa XIV Jornadas Invernales de Epilepsia

PROGRAMA

Viernes 06 de Junio 2014

- 08.00-08.30** Discurso de Apertura.
Dr. Cayetano Napolitano y Dr. Juan Luis Moya, Presidentes de las XIV Jornadas.
- 08.30-09.00** Epilepsia y no epilepsia. ¿Dónde está el límite clínico?
Dr. Enzo Rivera.
- 09.00-09.30** Alteraciones paroxísticas del EEG, ¿cuáles son “epileptiformes” y cuáles no?
Dra. Ledda Aguilera.
- 09.30-10.00** Fenómenos amnésicos y epilepsias con alteraciones de la memoria.
Dr. Darío Ramírez.
- 10.00-10.30** Pausa-café
- 10.30-11.00** Diskinesias y crisis epilépticas: las claves para su diferenciación y manejo.
Dra. Mónica Troncoso.
- 11.00-11.30** Convulsiones febriles y convulsiones febriles en epilepsia.
Dr. Marcelo Devilat.
- 11.30-12.00** Mesa redonda
- 12.00-13.00** La migraepilepsia en adultos y niños. ¿Antiepilepticos o antimigrañosos? Discusión. Dra. Carolina Álvarez, Dr. Nelson Barrientos, Dr. Cayetano Napolitano.
- 13.00-14.00** SIMPOSIO ABBOTT-ALMUERZO
- 14.00-14.30** Eventos críticos en el neonato.
Dra. Cynthia Margarit.
- 14.30-15.00** Trastornos paroxísticos no epilépticos del lactante. ¿Cuándo pensar mal?
Dr. Juan Luis Moya.
- 15.00-16.30** Presentación de Posters.
Premiación a los mejores trabajos.
- 16.30-17.00** Crisis epiléptica única. ¿Cuándo se trata como “epilepsia”?
Dra. Scarlet Witting.
- 17.00-17.30** Crisis sintomáticas agudas: directrices de manejo.
Dra. Andrea Aguirre.
- 17.30-18.00** Mesa redonda
- 18.00-18.30** Pausa-Café
- 18.30-19.30** SIMPOSIO AXON PHARMA

Sábado 07 de Junio 2014

- 09.00-09.30** Trastornos del sueño y epilepsias nocturnas. ¿Cómo hacer la diferencia?
Dra. Perla David.
- 09.30-10.00** Pérdida breve de conciencia. Lo cardiológico y lo epiléptico. El tratamiento.
Dr. Pedro Jiménez.
- 10.00-10.30** Crisis de pánico y epilepsias con crisis autonómico-afectivas y auras afectivas.
Dr. Fernando Ivanovic-Zuvc.

10.30-11.00 Pausa-café

11.00-12.00 DISCUSIÓN DE ACTUALIDAD
Cannabinoides y epilepsia. ¿Antiepilepticos o epileptógenos?
¿Cuál es la información disponible?
Dra. Carla Manterola, Dra. Carolina Gallegos.

12.00-12.45 DISCUSIÓN DE ACTUALIDAD
Impacto de la Ley N°20.584 en la investigación en epilepsia.
Sr. Juan Pablo Urbina, abogado. Dr. Juan Luis Moya, Dr. Cayetano Napolitano.

12.45-13.00 Clausura: Dres. Juan Luis Moya y Cayetano Napolitano, Presidentes XIV Jornadas.
Aspectos más relevantes de las Jornadas 2014.
Adelanto XV Jornadas Invernales de Epilepsia (05 y 06 de junio 2015).

La Sociedad de Epileptología de Chile agradece a los patrocinadores y a los profesores invitados su participación en este evento y les expresa el testimonio de su reconocimiento.

Patrocinan:

- Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía (SONEPSYN)
- Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA)
- Sociedad Chilena de Neurofisiología Clínica
- Universidad de Chile

Comité Organizador XIV Jornadas:

Dr. Juan Luis Moya Vilches
Dr. Cayetano Napolitano Norero

Dra. Carla Manterola Mordojovich
Dr. Marcelo Devilat Barros
Dra. Perla David Gálvez
Dr. Darío Ramírez Carvajal

Directorio de la Sociedad de Epileptología de Chile

Presidente: Dr. Cayetano Napolitano Norero
Vicepresidente: Dra. Daniela Triviño Urzúa
Secretario General: Dra. Carolina Gallegos Coronado
Tesorero: Dr. Juan Luis Moya Vilches
Directores: Dr. Marcelo Devilat Barros, Dra. Perla David Gálvez
Past President: Dr. Darío Ramírez Carvajal

La Sociedad de Epileptología de Chile invita a los asistentes a visitar los Stands de las firmas auspiciadoras, gracias a quienes estas XII Jornadas Invernales de Epilepsia han sido posibles.

Auspiciadores:

- Laboratorio Drugtech (Corp. Farm. Recalcine)
- Saval
- Axon Pharma
- Abbott Laboratories
- Andrómaco
- Tecnofarma

Colaboración:

- Médicos socios:	\$ 20.000
- Médicos No Socios:	\$ 25.000
- Otros profesionales:	\$ 16.000
- Becados y técnicos:	\$ 7.000

XV JORNADAS INVERNALES DE EPILEPSIA

Santiago de Chile, 5 y 6 de junio de 2015

“Tratamiento moderno de las Epilepsias”.

Declaración de Interés

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

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

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

¿Qué es un conflicto de intereses?

Hay conflicto de intereses si:

1. El experto(a) o su pareja ("por pareja" se entiende un cónyuge u otra persona con la cual el experto mantiene una estrecha relación personal de naturaleza semejante), o la unidad administrativa para la cual trabaja el experto, tienen un interés financiero o de otra índole que podría afectar indebidamente a la posición del experto, en lo concerniente al asunto que se está considerando.
2. Hay conflicto aparente de intereses cuando un in-

terés, que no necesariamente influiría en el experto, podría dar lugar a que otros cuestionasen la objetividad de éste.

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

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

- a. toda participación patrimonial vigente en una sustancia, una tecnología o un proceso (por ejemplo la propiedad de una patente), que se examinarán en la reunión o en el trabajo o que están relacionados de otra manera con el tema correspondiente;
- b. todo interés financiero vigente, por ejemplo la posesión de valores bursátiles tales como acciones u otros títulos de una entidad comercial que sea parte interesada en el asunto por examinar en la reunión o el trabajo (Ej.: Industria Farmacéutica);
- c. todo empleo, consultoría, cargo de dirección u otra posición, remunerados o no, en el curso de los 4 años precedentes en cualquier entidad comercial que sea parte interesada en el tema de la reunión/trabajo, o una negociación en curso sobre un posible empleo u otra asociación con una entidad comercial semejante;
- d. todo trabajo o investigación remunerados realizados en el curso de los 4 últimos años por encargo de una entidad comercial que sea parte interesada en el tema de las reuniones o del trabajo;
- e. todo pago u otra forma de apoyo recibidos en el curso de los 4 últimos años, o cualquier expectativa

de apoyo futuro de una entidad comercial que sea parte interesada en el tema de las reuniones o del trabajo, aunque no beneficie al experto personalmente sino a su puesto o a la Unidad Administrativa para la cual trabaja el experto, por ejemplo una subvención, una beca u otro tipo de pago, por ejemplo para financiar un puesto o una consultoría,

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

Cómo se rellena esta declaración:

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

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

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

Declaración:

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

Sí: No:

En caso afirmativo, sírvase especificar.

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

¿Ha recibido usted honorarios por dictar conferencias?

Sí: No:

En caso afirmativo, sírvase especificar.

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

Sí: No:

En caso afirmativo, sírvase especificar.

¿Ha recibido fondos para realizar investigaciones?

Sí: No:

En caso afirmativo, sírvase especificar.

¿Ha recibido honorarios por consultorías?

Sí: No:

En caso afirmativo, sírvase especificar.

ción pertinente durante el curso mismo del trabajo que realizó en el Ministerio de Salud.

Nombre:

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

Especialidad:

Institución:

Firma:

Por la presente, declaro que la información revelada es correcta y que no tengo conocimiento de ninguna otra situación de conflicto real, potencial o aparente de intereses. Me comprometo a notificar cualquier cambio al respecto, o incluso si se plantea una cues-

Fecha:

Sugerencias para las contribuciones a los autores

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

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

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

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

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

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

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

al terminar mencionar el e-mail del autor principal.

Clasificación de las contribuciones:

1. Trabajo original. Realizado según el siguiente esquema:
 - a) Introducción, donde se plantea la situación general del problema;
 - b) Objetivos, donde se plantean los antecedentes y los problemas que se quiere resolver;
 - c) Material o Pacientes y Métodos, en el que se hacen explícitas las características del universo y cómo se instrumentalizó;
 - d) Resultados, donde se expone la situación obtenida;
 - e) Discusión, en la que se comentan los resultados con relación a los problemas planteados o a la información proporcionada por otros autores;
 - f) Resumen de 200 palabras en español e inglés.
2. Trabajos de revisión. Se trata de una revisión bibliográfica acerca de un tema específico, presentado según las instrucciones de longitud y referencias bibliográficas ya señaladas.
3. Casos clínicos. Presentación de casos de interés práctico, según el esquema de trabajo original.
4. Actualidades. Revisión de capítulos de interés especial, realizadas por profesionales que tengan experiencia en el tema y contribuyan a clarificar conceptos.
5. Crónica. Espacio destinado a noticias de interés en el campo de la clínica, neurofisiología, imágenes, Salud Pública o administración. Presentación según instrucciones detalladas más arriba.
6. Cartas al editor, cuyo objetivo es ser una tribuna abierta de la Revista a sus lectores.
7. Enviar resumen en español e inglés.

8. Debe consignar fecha de envío del trabajo ya que será recibida y enviada a dos revisores expertos anónimos, para revisión aprobación y/o rechazo o modificación.
9. Se debe declarar conflictos de intereses de los autores.

Presentación de las referencias bibliográficas

Deben enumerarse en el texto en forma consecutiva, en el mismo orden en que aparecen citadas por primera vez, y acompañarse la lista total de ellas.

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