

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, Nº 2, Septiembre 2014

ISSN 0717-5337 versión impresa / ISSN 0719-5397 versión en línea



Editorial / Editorial	3
Trabajos Originales	
• Crisis febriles. Experiencia de 10 años aplicando Guía Práctica Clínica. Hospital Dr. Exequiel González Cortés. 2004-2013. <i>Febrile seizures. 10 years experience implementing Clinical Practice Guide Exequiel Gonzalez Cortes MD Hospital.</i> Javier Escobari, Maritza Carvajal, Marisol Avendaño, Juan Enrique González, Raquel Gaete, Alex Espinoza, José Martínez y Marcela Cancino	5
• Síntomas prodrómicos en Epilepsia. <i>Prodromal symptoms in epilepsy.</i> Enzo Rivera	11
• Monitoreo EEG video pre-quirúrgico en Epilepsia Mesial Temporal: El análisis de la propagación de la descarga epiléptica aporta información adicional. <i>Video EEG Monitoring in preoperative Mesial Temporal Epilepsy: The analysis of the propagation of the epileptic discharge provides additional information.</i> Cayetano Napolitano, Miguel Orriols	16
Actualizaciones	
• Epilepsia en la mujer adulta. <i>Epilepsy in adult women.</i> Patricia Braga	20
Casos clínicos	
• ¿Cambian los modelos de propagación según el grado de excitabilidad del lóbulo temporal? Análisis de un caso de Status Súper-Refractario. <i>Change propagation models according to the degree of excitability of the temporal lobe? Analysis of a case of super-refractory status epilepticus.</i> Cayetano Napolitano, Miguel Orriols	30
• Síndrome de Angelman y Epilepsia: Descripción de un Caso Clínico. <i>Angelman Syndrome and Epilepsy. Description of a clinical case.</i> Florencia Alamos, María Verónica Julio, Antonia Mena, Perla David	39
Crónica	
• Historia de la Epilepsia. <i>History of Epilepsy.</i> Marcelo Devilat	45
• Memoria 2013-2014	48
• Congresos, cursos y actividades de la Sociedad	51
• Programa Jornadas Invernales de Epilepsia 2014	52
• Declaración de intereses	54
• Sugerencias para la contribuciones a los autores	57

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. Cayetano Napolitano

Vicepresidente

Dra. Daniela Triviño

Secretaria General

Dra. Carla Manterola

Tesorero

Dr. Juan Moya

Director

Dr. Marcelo Devilat

Past President

Dr. Darío Ramírez

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. Maritza Carvajal

Dra. Julia Santin

Dra. Verónica Burón

Dr. Juan Moya

Dra. Lilian Cuadra

Dra. Scarlet Witting

Dra. Loreto Ríos

Comité Editorial Internacional

Prof. Dr. Roberto Caraballo, Argentina

Prof. Dr. Carlos Medina, Argentina

Prof. Dra. Lilia Moraes, Argentina

Prof. Dra. Silvia Kodren, Argentina

Prof. Dra. Lilia Núñez, Argentina

Prof. Dr. Hugo Pomata, Argentina

Prof. Dr. Jaderson Da Costa, Brasil

Prof. Dra. Magda Lahorges, Brasil

Prof. Dra. Elza Yacubian, Brasil

Prof. Dr. Jaime Fandiño, Brasil

Prof. Dr. Americo Sakamoto, Brasil

Prof. Dr. Pedro Serrano, España

Prof. Dr. Jean Aicardo, Francia

Prof. Dr. Alexis Arzimanoglu, Francia

Prof. Dr. Eduardo Barragán, México

Prof. Dra. Patricia Campos, Perú

Prof. Dr. Rodrigo Quian, Reino Unido

Prof. Dra. Patricia Braga, Uruguay

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

Revista Chilena de Epilepsia en SciELO. Un sueño y futuro

Al finalizar el año 2014 se presentó un objetivo trascendente para la Sociedad de Epileptología de Chile. La indización de su órgano oficial de divulgación, la Revista Chilena de Epileptología en un índice de gran visibilidad; la biblioteca científica SciELO Chile on line en la que se obtiene un nuevo ISSN 0719-5397 para la versión en línea.

¿Qué es SciELO? Esta sigla, que representa a la Scientific Electronic Library Online, es una biblioteca electrónica que reúne una seleccionada colección de revistas científicas, en este caso chilenas (SciELO Chile). SciELO, es una iniciativa de FASEP (Fundación de Apoyo a la Investigación del Estado de San Pablo, Brasil) y BIREME (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud), que contempla el desarrollo de una metodología común para la preparación, almacenamiento, disseminación y evaluación de la literatura científica en formato electrónico; iniciativa de la que participan cinco países de Iberoamérica (Argentina, Brasil, Chile, Cuba, España y Venezuela; además de SciELO Salud Pública y SciELO Ciencias Sociales); existiendo iniciativas en desarrollo en otros siete países (Colombia, Costa Rica, México, Perú, Portugal y Uruguay; además de SciELO Brasil Tesis y SciELO Brasil Proceedings); hecho que representa una oportunidad espectacular para organizar la información científica publicada en revistas biomédicas iberoamericanas¹.

¿Y por qué es un objetivo importante? Pues en la época absolutamente informatizada en que vivimos, lo que no se publica no existe, y aquello que no se encuentra en Internet carece de visibilidad. Si pensamos que el objetivo de una revista científica es el progreso científico, entonces es lo fundamental que es tener acceso a la comunicación, al intercambio y a la difusión del conocimiento científico actualizado; hechos a los que puede optar de mejor forma a partir de la fecha, con su nuevo sitio web. www.revistachilenadeepilepsia.cl

Por otra parte, la biblioteca SciELO es considerada como un modelo de publicación electrónica en países en desarrollo, debido a que su plataforma informática permite un acceso adecuado a la información científica y tecnológica, representando un hecho esencial para apoyar los procesos de toma de decisión, la práctica y el desarrollo profesional. Aunque, las revistas científicas de países en desarrollo enfrentan una serie de inconvenientes, algunos de los cuales se asocian a la distribución y propagación, lo que suele limitar el acceso y la utilización de la información científica generada localmente. SciELO se ha desarrollado entonces con versión on line, con revistas electrónicas para dar respuesta a las necesidades de comunicación científica en los países de América Latina y el Caribe; proporcionando visibilidad y acceso universal a su literatura científica, contribuyendo de este modo a sobreponerse a los inconvenientes. Por otro lado, SciELO cuenta con procedimientos integrados para estimar el uso y el impacto de las revistas científicas; enriqueciendo los artículos de forma dinámica con enlaces a otras bases de datos, como LILACS y MEDLINE.

SciELO Chile, forma parte de las políticas de CONICYT de fomento a la investigación y difusión de sus resultados. Su objetivo es implementar una biblioteca electrónica, que proporcione acceso completo a una colección seleccionada de revistas científicas chilenas, a cada uno de sus números, así como al texto completo de los artículos. La colección de SciELO Chile contribuye al desarrollo profesional y por ende al mejor tratamiento de nuestros pacientes a pesar de nuestro aislamiento geográfico. El primer aspecto a considerar se relaciona con el Comité Editorial, que debe asumir el desafío de incrementar la participación de distinguidos profesionales subespecialistas provenientes de diversos países hispanoparlantes y el nivel de eficiencia en la evaluación de los artículos, y la selección de revisores y colaboradores para las secciones especiales.

Un elemento clave en la actividad de la revista son los revisores, pues su labor desinteresada y exigente es fundamental en la valoración y selección crítica de los artículos, que en última instancia marca el contenido de la revista. Al mismo tiempo, debe comprometerse con una actitud crítica y reflexiva permanente, generando los espacios necesarios para reevaluaciones periódicas del proceso, incluyendo alternativas o modificaciones relacionadas con la realidad internacional.

La presencia de un Comité Internacional y un proceso activo y dinámico mantenido.

Los autores, para acceder a SciELO deben esmerarse en relación a la originalidad de sus artículos (producto del anhelo de algunos grupos de diversas universidades y lugares de Chile y el extranjero que permiten compartir sus conocimientos y experiencias), ahora más que nunca, nuestra revista necesita que los chilenos actúen con generosidad y envíen artículos de calidad, que amplíen la visibilidad de la revista y aumenten su difusión. Otro aspecto que se ha de tomar en consideración; y este es el relacionado con la calidad metodológica de los artículos que se envían a la revista para ser considerados y posteriormente publicados, es una publicación reciente que es indispensable de un proceso editorial, con miras a su continuo mejoramiento.

El problema de la calidad metodológica no sólo afecta a nuestra revista, pues otras publicaciones similares lo hacen ver en otras revistas internacionales, algunas de alto factor de impacto, elementos que posiblemente no podamos superar como el tamaño de nuestras casuísticas o la innovación tecnológica, hay otros que en los que sí podemos actuar de forma sencilla, como en la calidad de la redacción, y la identificación de los objetivos, del diseño, los criterios de selección de los pacientes, además de lograr superar los inconvenientes que deben ser superados por la nueva generación de la revista Chilena de Epilepsia.

REFERENCIAS

1. Revista chilena de cirugía. *versión On-line* ISSN 0718-4026. Rev Chil Cir v.59 n.1, Santiago feb. 2007 <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100001>.

Formato Documento Electrónico (ISO).

2. Manterola, Carlos. Revista Chilena de Cirugía indexada en SciELO: Lo relevante y lo que viene por delante. *Rev Chil Cir* [online]. 2007, vol. 59, n.1 [citado 2014-10-20], pp. 1-2 . Disponible en:http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100001&lng=es&nrm=iso>. ISSN 0718-4026. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100001>.

Formato Documento Electrónico (ABNT).

3. Manterola, Carlos. Revista Chilena de Cirugía indexada en SciELO: Lo relevante y lo que viene por delante. **Rev Chil Cir**, Santiago, v. 59, n. 1, feb. 2007. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100001&lng=es&nrm=iso>. accedido en 20 oct. 2014. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100001>.

Formato Documento Electrónico (APA).

4. Manterola, Carlos. (2007). Revista Chilena de Cirugía indexada en SciELO: Lo relevante y lo que viene por delante. *Revista chilena de cirugía*, 59(1), 1-2. Recuperado en 20 de octubre de 2014, de http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100001&lng=es&tlng=es. 10.4067/S0718-40262007000100001.

Formato Documento Electrónico (Vancouver).

5. Manterola Carlos. Revista Chilena de Cirugía indexada en SciELO: Lo relevante y lo que viene por delante. *Rev Chil Cir* [revista en la Internet]. 2007 Feb [citado 2014 Oct 20] ; 59(1):1-2. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-40262007000100001&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262007000100001>. *Rev. Chilena de Cirugía. Vol 59 - N° 1, Febrero 2007; págs. 1-2.*

Trabajo Original

Crisis febriles. Experiencia de 10 años aplicando Guía Práctica Clínica. Hospital Dr. Exequiel González Cortés, 2004-2013.

Dr. Javier Escobari Cardozo¹, Dres. Maritza Carvajal, Marisol Avendaño, Juan Enrique González, Raquel Gaete², Dr. Alex Espinoza³, Dr. José Martínez⁴, Dra. Marcela Cancino⁵.

ABSTRACT

Simple febrile seizures are harmless, complex partial rarely. Simple does not require further study. A review of medical history and EEG Complex febrile seizures is required. 1260 cases of febrile seizures sent from Primary Care to Unit Neurology Hospital Exequiel Gonzalez Cortes, Santiago de Chile, are reviewed. Factors for seizure recurrence and prognosis of epilepsy were analyzed. Febrile seizures occur more frequently early hours of high fever.

Key Words: Febrile seizures, febrile convulsions, fever.

RESUMEN

Las crisis febriles simples son inofensivas, las parciales complejas rara vez. Las simples no requieren mayor estudio. Las complejas ameritan una revisión de los antecedentes y un EEG. Se revisan 1260 casos de crisis febriles enviados desde Atención Primaria a la Unidad de Neurología del Hospital Exequiel González Cortés, Santiago de Chile. Se analizan los factores de recurrencia de crisis y pronósticos de epilepsia. Destaca que las crisis febriles se presentan más frecuentemente las primeras horas de elevada la fiebre.

Palabras claves: Crisis febriles, convulsiones febriles, fiebre.

INTRODUCCIÓN

Las crisis febriles son los eventos paroxísticos asociados a fiebre, más comunes de la infancia. Estudios en países desarrollados indican que el 2 a 5%

del total de niños experimentan una crisis febril antes de los 5 años de edad (Stafstrom, 2002). En la población japonesa, la tasa de incidencia es algo mayor, de un 6-9% (Tsuboi, 1984; Bird, 1987).

La Liga internacional Contra la Epilepsia (ILAE) define crisis febril: "Crisis epiléptica en la infancia, después de un mes de edad, en relación a cuadro febril, no causada por infección del SNC, sin antecedentes de crisis neonatales o crisis anterior no provocada o sintomática" (Berg, 2010).

En otras palabras una crisis febril es una descarga neuronal excesiva, en paciente febril, menor de 5 años, en ausencia infecciones, u otras noxas que estén produciendo injuria del SNC. Es entonces, un síndrome benigno, con relación genética, expresable en pacientes febriles con cerebro inmaduro.

Es frecuente encontrar en estos pacientes antecedentes familiares de crisis febriles. Se ha reconocido que hay un componente genético importante. Seis loci de susceptibilidad FS se han identificado en los cromosomas 8q13-q21 (FEB1), 19p (Feb2), 2q23-q24 (Feb3), 5q14-P15 (FEB4), 6q22-q24 (Feb5) y 18p11 (FEB6). (Nakajama 2006).

Además, las mutaciones en los canales de sodio dependientes de voltaje Alpha-1, alpha-2 y beta-1 genes de la subunidad (SCN1A, SCN2A y SCN1B) y el receptor de GABA_A, gen de la subunidad -Y-2 (GABRG2) han sido identificados en las familias con un subconjunto clínico denominado "epilepsia generalizada con crisis febril plus (GEFS +)". (Nakajama 2006).

Esta predisposición genética subyacente, implica la posibilidad de participación de genes necesarios para la regulación de citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias [interleucina (IL) -1, IL-6 y factor de necrosis tumoral (TNF)], que participan en el proceso de regulación de las respuestas febriles.

1. Neuropediatra operador los 10 años.

2. Neurólogos Infantiles integrantes del Programa de Epilepsia.

3. Residente de Neurología USACH.

4. Residente Pediatría Universidad de Chile.

5. Residente Neurología Pediátrica USACH.

Recibido: 15/09/14. Aceptado: 28/09/14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Las citoquinas son proteínas secretadas inducibles, que median la comunicación intercelular entre el sistema nervioso e inmune. La fiebre es una respuesta multifásica de elevación y descenso de la temperatura corporal, regulada por centros termorreguladores localizados en el área preóptica del hipotálamo. La inducción de la fiebre está mediada por la liberación de citoquinas pirogénicas tales como TNF, IL-1, IL-6, y los interferones en el torrente sanguíneo en respuesta a los pirógenos exógenos. IL-6 es un citoquina pleiotrópica con una amplia gama de actividades biológicas en la regulación inmune, hematopoyesis, inflamación, la oncogénesis y también una fuerte relación con la excitabilidad neuronal que explica un bajo umbral para desencadenar una crisis. (Shahrokhi 2014).

Por lo tanto, no se considera a las crisis febriles como una epilepsia verdadera, sino más bien como un síndrome especial gatillado por fiebre edad dependiente, en un rango típico de 6 meses a 6 años.

El pronóstico en general es muy bueno, pero con un mayor riesgo de desarrollar crisis afebriles. (Hesdorffer y Hauser, 2002).

Las crisis febriles simples (única durante el episodio febril, generalizadas, de menos de 10 minutos) no repercuten en el desarrollo neurocognitivo y motor. No requieren ningún estudio diagnóstico.

Las crisis febriles complejas (semiología focal y que dura más de 10 minutos, más de un episodio durante el mismo evento febril), requieren una historia clínica más detallada, electroencefalograma y eventual neuroimagen debido a un mayor porcentaje de causas detectables subyacentes y un leve mayor riesgo para el desarrollo posterior de la epilepsia.

La hospitalización para el estudio de crisis febriles simples y recurrentes no procede, especialmente si no son prolongadas y cesan fácilmente con tratamiento farmacológico agudo.

El estado epiléptico febril es el tipo más grave de crisis febril compleja. Se lo ha relacionado con epilepsia del lóbulo temporal. Se consideran factores de riesgo para epilepsia: menor edad, fiebre baja, y fiebre persistente.

Los factores pronósticos de epilepsia anteriormente

reconocidos, y que son los que tenemos en nuestra ficha son: epilepsia familiar, crisis febril compleja, examen neurológico alterado y status.

En relación a diagnósticos diferenciales considerar infecciones del S.N.C., especialmente en menores a 18 meses, en los que la etiología de la fiebre no está suficientemente clara (meningitis, encefalitis). Con el delirio febril, escalofríos o estremecimientos febriles recordar que en todos estos procesos no se pierde la conciencia. Con la Epilepsia Mioclónica Severa Infantil o Síndrome de Dravet. Entidad que suele partir con crisis febriles frecuentes, prolongadas y focales. Difícil de diferenciar en los estadios precoces. Con encefalopatías agudas de origen no determinado y con Intoxicaciones medicamentosas. (Rufo, 2008).

El manejo de las crisis febriles simples mediante Guías de Práctica Clínica en APS es fácil de implementar, en cambio el manejo de las crisis febriles complejas debe ser individualizado, y efectuado por neurólogo infantil.

La Unidad de Neurología del Hospital Dr. Exequiel González Cortés el año 2003 elabora una Guía de Práctica clínica para el manejo de esta patología centrándose en optimizar el diagnóstico, manejo, educación y derivación a la Atención Primaria de Salud, así como identificar aquellos pacientes que requieran un diagnóstico de subgrupos clínicos o diagnósticos diferenciales.

Respecto a la terminología: Se sugiere usar "Crisis Febril", no "Convulsión febril", por obsolescencia del término anterior, recordando que no son necesariamente convulsivas.

Respecto a tratamiento y conducta:

1. Se da prioridad a educación y manejo de la fiebre. Los antipiréticos no previenen las crisis febriles propiamente tal.
2. Se indica profilaxis solo a las Crisis Febriles prolongadas (+ de 10 minutos). Diazepam rectal (0,5 mg/kg) 2 dosis, el 1er día de fiebre.
3. Ácido Valproico (25 mg/kg/día), en los casos de Crisis Febriles prolongadas, iniciadas sin que la madre se percatará de fiebre previa. Objetivándose sólo al momento del evento.

Experiencia 2004-2014

Como medida de optimizar y gestionar las necesidades de demanda en salud, se planifica un día mensual para atender a estos pacientes por un mismo neurólogo. El año 2004, se inicia la aplicación de esta Guía de Práctica Clínica en Niños con Crisis Febriles a Pacientes provenientes del área de atención asignada al HEGC (Santiago Sur). Enviados desde el nivel primario, consultorios sectoriales o Servicio de Urgencia de nuestro hospital.

El médico aplica una ficha semiestructurada con énfasis en factores pronósticos de recurrencia para crisis febriles y/o epilepsia y maneja diagnóstico y tratamiento de acuerdo a guía de práctica clínica revisada.

Previo a la atención médica, la enfermera explica que es una crisis epiléptica, una crisis febril, como reconocerlas y la actitud a tomar, al verse ante estas, con un sistema de preguntas respuestas, enseña el modo de tomar temperatura, luego su interpretación, que acciones realizar, desmitifica creencias y ubica en el lugar correcto la preocupación de la familia.

Una vez al año se realiza capacitación a los profesionales del nivel primario, en los cuales se incluye este tema. Informando novedades y conducta actual, a la luz de publicaciones, en Medicina Basada en la Evidencia.

De este modo, se resta presión a la demanda asistencial, y manteniendo la opción de envío de esos pacientes a la Unidad de Neurología.

Se diseña una base de datos con la información en forma prospectiva en Excel y se correlaciona con la base de datos del programa de epilepsia del hospital.

Se presenta como un todo los datos obtenidos en tres revisiones.

Del año 2004 al 2013, con un N° de 1.260 casos.

Enero 2004 – Julio 2006: 270 casos.
(Dr. Alex Espinoza, residente de Neurología).

Agosto 2006 – diciembre 2008: 531 casos
(Dr. José Martínez, residente de Pediatría)

Enero 2009 – diciembre 2013: 459 casos
(Dra. Marcela Cancino, residente Neurología Infantil)

Total: 1.260 casos

Edad promedio primera CF: 18 meses

CCFF recurrentes (más de una): 56%

Simple: 52%

Complejas: 68%

CCFF simples: 64%

Complejas: 36%

Repetidas en el día: 42%

Duración mayor a 15 minutos: 48%

Parciales: 23%

CCFF prolongadas (duración mayor a 15 minutos): 17%

Momento de presentación de la CF en relación al inicio de la fiebre.

Antes de 1 hora: 34%

< 3 horas: 64,7%

< 6 horas: 76%

< 12 horas: 86%

< 24 horas: 90,8%

24 horas: 9,2%

Factores pronósticos de epilepsia pesquisados: 45%
(CF compleja, epilepsia familiar, examen físico alterado, status)

De las CCFF sucedidas después del primer día de fiebre, 20% evolucionó a epilepsia (crisis afebriles).
(Barassi, 2014, residente de Neurología Infantil)

Sin factores pronósticos de recurrencia: 8,1%

Factores pronósticos de recurrencia

Precocidad: 78%

Fiebre baja (< 38,5° Axilar o 39° Rectal): 30%

Crisis febril familiar: 29%

Menor de 1 año: 24%

(Cancino, 2013, sobre 361 casos)

Mayores de 5 años: 3%

Examen neurológico normal en 96,7%

En relación a Factores Pronósticos de Recurrencia en crisis febriles, el más frecuentemente detectado es la precocidad de la crisis respecto al inicio de la fiebre (78%). Si bien la literatura internacional cita este factor de pronóstico de recurrencia, no explicita tiempos que definen la precocidad. Arbitrariamente se decide establecer como 6 horas el tiempo límite para calificar la precocidad de la crisis febril. Se modifica la ficha tipo, introduciendo en las variables posibles la precisión en el tiempo de presentación de la crisis febril: Menos de 6 horas, 6-12 horas, 12 a 24 horas, 2do, 3er día y más del 3er día.

En siguiente revisión 2 años después, con 531 casos, se confirma la "precocidad de la Crisis Febril" como el factor pronóstico de recurrencia más frecuente y que el 90% de las Crisis febriles suceden el primer día de fiebre. Este análisis permite descomponer el momento de presentación de la CF: 90% el primer día, 70% en las primeras 6 horas y 49% en la primera hora. Situación consistente que respalda la decisión de indicar profilaxis (cuando procede), sólo el primer día de la fiebre. Más aún, permite indicar sólo una dosis de diazepam rectal. Ya que este cubre 8 horas, tiempo en el cual se produce el 76% de las crisis febriles.

En forma adicional con la aplicación Guía de Práctica Clínica se disminuye considerablemente la cantidad de niños que se medicaban por largo tiempo. Se indica diazepam rectal sólo en los casos de Crisis Febriles prolongadas, lo que permite acotar más aún esta indicación, quedando sólo una dosis, con disminución de costos del tratamiento. El mismo hecho permitió instruir en la docencia y en los médicos del Servicio de Urgencia, la relevancia de Crisis Febriles que aparecen más allá del primer día. Demostramos estadísticamente que las Crisis Febriles idiopáticas se dan (90,8%) el primer día.

Si la crisis febril aparece después del primer día de fiebre, deben plantearse diagnósticos diferenciales como encefalitis o crisis que estén expresando alguna alteración estructural previa subyacente o alteración metabólica y/o a nivel de agentes participantes en el equilibrio de la membrana neuronal. Ese solo elemento permitió sospechar y muchas veces confirmar luego, injurias vitales y desbalances hidro electrolíticos, especialmente en gastroenteritis.

En revisiones previas, se confirma que la posibilidad de hacer epilepsia posteriormente, en estos

pacientes, es similar a la población general, 2 a 4%.

Al correlacionar base de datos de Crisis febriles y Epilepsia se encuentra que la incidencia de epilepsia en pacientes que tuvieron crisis febril después del primer día de fiebre, se eleva a 20%. Al no encontrar injuria aguda, en pacientes con Crisis febril más allá del primer día, la epilepsia es una alternativa a considerar (5 veces más frecuente que en el resto de casos). Dato no encontrado en publicaciones internacionales recientes.

Todas las revisiones de la casuística realizadas han permitido ajustar repetidamente ficha semiestructurada para la obtención de datos.

Inicialmente consideramos Crisis febril precoz, aquella que ocurre en las primeras 6 horas. En un primer cambio de formato de la ficha, introdujimos: "antes" de 3 horas, 6 horas, 12 horas, 24 horas, o días siguientes.

La última revisión de un total de 459 pacientes 90,8% la crisis febril ocurre en el primer día, en un 86% en las primeras 12 horas, en un 76% en las 6 horas, en un 64,7% antes de 3 horas y en un 35% en la primera hora. Elemento muy importante a considerar en la educación a las madres.

Actualmente se ha observado que la ficha semiestructurada no discrimina si la crisis ocurrió antes de 1 hora de elevada la temperatura o si la Crisis febril ocurre simultánea al ascenso de la temperatura. Estos datos se afinarán y se informaran a futuro.

DISCUSIÓN

Las crisis febriles en general, son una patología autolimitada e inofensiva en la gran mayoría de los casos. Con la aplicación de la Guía de Práctica Clínica, los últimos 10 años, las crisis no se han tratado farmacológicamente salvo excepciones, sin variación alguna en el pronóstico de estos pacientes confirmando en nuestra población su naturaleza benigna.

El factor pronóstico de epilepsia más frecuente es la crisis febril compleja. Siendo la repetición de crisis el mismo día el mayormente pesquisado (47%), seguido por episodio de más de 15 minutos (44%) y luego el ser parcial (29%). Crisis febriles simples 63%, complejas 37%.

Diferentes estudios prospectivos de cohortes, en niños con crisis febriles, cifran un riesgo global de posterior epilepsia en 2 a 7%. El riesgo de desarrollar epilepsia después de una crisis febril, es mayor entre los 0 y 14 años, que en edades siguientes (Nelligan, 2012).

La posibilidad de hacer epilepsia en pacientes con crisis febriles es la misma que el resto de la población. La posibilidad de epilepsia posterior, en Crisis febriles ocurridas después del primer día de fiebre, en cambio se cuadruplica en nuestros pacientes, lo que amerita estudio y seguimiento.

Luego de la revisión de 459 casos, la precocidad de la crisis versus el inicio de la fiebre, es notoriamente, el factor pronóstico de recurrencia más frecuente, 78%.

El 91% de las Crisis febriles ocurren el primer día. 86% antes de 12 horas, 76% antes de seis, 65% antes de tres y 35% en la primera hora.

COMENTARIO FINAL

Las crisis febriles son una de las causas más frecuentes de consulta al pediatra o neurólogo infantil, Su patogenia es multifactorial y se basa, probablemente, en las interacciones entre varios factores incluyendo las características individuales y la susceptibilidad familiar, la modulación de la respuesta inmune, regulación de la excitabilidad neuronal y agentes exógenos.

De especial importancia es la actitud médica que debe adoptar el clínico ante una crisis sucedida más allá del primer día. Así como toda crisis febril en un niño menor de un año es una meningitis mientras no se demuestre lo contrario (P.L.), ahora propiciamos que toda Crisis febril posterior al primer día es de causa orgánica mientras no se demuestre lo contrario (infecciosa, hidro electrolítica, metabólica, lesional, u otras).

El avance en el estudio genético no es alternativa para nuestros recursos. Si tenemos pendiente avanzar en temas necesarios de esclarecer y respaldar con cifras, la clínica y el diagnóstico diferencial.

Esta experiencia de 10 años ha permitido organizar la demanda en la Unidad de Neurología, liberar horas médicas en el nivel primario y en el nivel se-

cundario, para atender otras patologías neurológicas más complejas, Altamente relevante haber demostrado que el 90% del crisis febriles sucede el primer día, y especialmente en las primeras horas. Se demuestra que las CCFF después del primer día cuadruplican la posibilidad de crisis afebriles posteriores. Corroboramos la evolución satisfactoria sin profilaxis.

Queda pendiente demostrar dos suposiciones por ahora percibidas, aún no objetivadas: crisis febriles después del 1er día exigen plantear otra causa, y demostrarlo. Y CCFF repetidas (más de 3) son factor pronóstico de epilepsia. Sobre ambos temas hay trabajos en fase de elaboración.

Para el equipo lo más relevante de esta experiencia, es la relación establecida con la Atención Primaria de Salud y el aporte a la Salud Publica de nuestro hospital.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* 51:676–685.
2. Bird, T.D., 1987. Genetic considerations in childhood epilepsy. *Epilepsia* 28 (Suppl. 1), S71–S81.
3. Dubé CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. 2007 Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci.* 2007 Oct;30(10):490–6. Epub 2007 Sep 25. Review. Erratum in: *Trends Neurosci.* 2007 Dec;30(12):611.
4. Engel Jr., J., 2001. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 42, 796–803.
5. Mittal R. 2014 Recent advances in febrile seizures. *Indian J Pediatr.* 2014 Sep;81(9):909–16. doi: 10.1007/s12098-014-1532-2. Epub 2014 Aug 8.
6. Seinfeld S, Shinnar S, Sun S, Hesdorffer DC, Deng X, Shinnar RC, O'Hara K, Nordli DR Jr, Frank LM, Gallentine W, Moshé SL, Pelllock JM; FEBSTAT study team. Emergency management of febrile status epilepticus: results of the FEBSTAT study. *Epilepsia.* 2014 Mar;55(3):388–95. doi: 10.1111/epi.12526.

- Epub 2014 Feb 6.
7. Nakayama, J., Hamano, K., Noguchi, E., Horiuchi, Y., Iwasaki, N., Ohta, M., Nakahara, S., Naoi, T., Matsui, A., Arinami, T., 2003. Failure to find causal mutations in the GABA(A)-receptor gamma2 subunit (GABRG2) gene in Japanese febrile seizure patients. *Neurosci. Lett.* 343, 117–120.
 8. Nakayama, Arinami, T., 2006. Molecular genetics of febrile seizures. *Epilepsy Research* 70S (2006) S190–S198.
 9. Neligan A, Bell GS, Giavasi C et al (2012). Long-term risk of developing epilepsy after febrile seizures: a prospective cohort study. *Neurology* 78: 1166–1170.
 10. Offringa M, Bossuyt PM, Lubsen J, Ellenberg JH, Nelson KB, Knudsen FU, Annegers JF, el-Radhi AS, Habbema JD, Derksen-Lubsen G, et al. Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: a pooled analysis of individual patient data from five studies. *J Pediatr.* 1994 Apr;124(4):574-84.
 11. Hirtz DG, Nelson KB. The natural history of febrile seizures. *Annu Rev Med.* 1983;34:453-71. Review.
 12. Rufo M. (2008) Crisis febriles en Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica. Asociación Española de Pediatría.
 13. Stafstrom, C.E., 2002. The incidence and prevalence of febrile seizures. In: Baram, T.Z., Shinnar, S. (Eds.), *Febrile Seizures*. Academic Press, San Diego, pp. 1–25.
 14. Shahrokhi A, Zare-shahabadi A, Soltani S, Reza Ashrafi M, Zoghi, Seyed S Hosseini A, Heidari M Yaghmaei B, Pourakbari B, Rezaei N, (2014,) Association of IL6 single nucleotide polymorphisms with febrile seizures, *journal of neurological sciences* 342 2014 25-28.
 15. Tsuboi, T., 1984. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 34, 175–181.
 16. Clinical Practica Guidelines. *Epilepsy in Adults*. Singapore Epilepsy Society. Jan 2007.
 17. *The Epilepsies. The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. National Institute for clinical excellence (NHS). October 2004.
 18. *Diagnosis and Management of Epilepsy in Adults. A National Clinical Guidelines*. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. April 2003.
 19. Grupo Normativo en Epilepsia, Ministerio de Salud, Guía de Práctica Clínica: “Epilepsia No Refractaria en Personas desde 1 año y menores de 15 años de edad”, Ministerio de Salud, 2005, GES, Decreto Ley N° 170 del 26 de Noviembre del 2004, publicado en el Diario Oficial, Guía Clínica Epilepsia en el Niño: MINSAL, 2008. Ministerio de Salud Santiago Chile.

Trabajo Original

Síntomas prodrómicos en Epilepsia

Enzo Rivera T.*, Tomás Massmann**

enzoriverat@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: About 6 to 47 percent of epileptic patients report behavioral, neurocognitive and psychological stereotyped symptoms occurring from hours to days before clinical seizure.

Objectives: To describe presence of prodromal symptoms in epileptic patients, and compare type of seizures between patients with prodromal symptoms and patients without prodromal symptoms.

Patients and method: A semi-structured questionnaire was conducted in consecutive patients from outpatient epilepsy clinic (van Buren Hospital, Valparaíso) between 2011 and 2013. Questionnaire assessed the presence and type of prodromal symptoms, etiology and localization of epileptogenic focus. A group of patients without prodroms, with similar characteristics according to age and sex was compared.

Results: Twelve patients reported premonitory symptoms, mainly behavioral (29.4%), and headache (17.6%). The location was frontal lobe in 66.7% and right hemisphere in 55.6% of cases, without predominance by etiology. In the group without prodromal symptoms, the most frequent location was temporal lobe (66.7%), and left hemisphere (75.0%). The symptomatic etiology (77.8%) was the commonest.

Conclusion: The symptomatology described by patients was similar to that described in the literature. Although it is a small group, and the differences have not enough statistical power, this findings support the hypothesis that patients with premonitory symptoms could be a different subset, allowing to select them as possible candidates for a specific therapy.

RESUMEN

Introducción: 6 a 47% de los pacientes con epilepsia relatan sintomatología conductual, neurocognitiva y psíquica estereotipada horas a días antes de las crisis.

Objetivo: Describir las características de pródromos en un grupo de pacientes con epilepsia y compararlas con otro que no los tiene.

Pacientes y Método: Entrevista semiestructurada a pacientes consecutivos en control en el policlínico de Epilepsias del Hospital van Buren de Valparaíso entre 2011 y 2013, evaluando la presencia y sintomatología de pródromos, y etiología y localización del foco epileptógeno. Se comparó con un grupo de pacientes sin pródromos, con similares características según edad y sexo.

Resultados: 12 pacientes relataron pródromos, principalmente un cambio conductual (29,4%) y cefalea (17,6%). La localización fue lóbulo frontal en 66,7% y hemisferio derecho en 55,6% de los casos, sin predominancia por etiología. En el grupo sin pródromos la localización más frecuente fue lóbulo temporal (66,7%), y hemisferio izquierdo (75,0%). La etiología sintomática (77,8%) fue la más frecuente.

Conclusiones: La sintomatología descrita por los pacientes fue similar a lo descrito en la literatura. Aunque se trata de un grupo pequeño y las diferencias no alcanzan poder estadístico suficiente, los hallazgos encontrados permiten plantear la hipótesis que pacientes con síntomas premonitorios podrían pertenecer a un subgrupo diferente, que permita seleccionarlos como eventuales candidatos para una terapia de rescate.

INTRODUCCION

Diversos estudios han encontrado asociación entre sintomatología conductual, neurocognitiva y psíquica que ocurre durante las horas o días previos a las crisis de epilepsia. Esta sintomatología es diferente

* Facultad de Medicina U. Valparaíso, Servicio de Neurología Hospital van Buren, Valparaíso.

** Interno de Medicina, Facultad de Medicina U. Valparaíso.

Los autores declaran no tener conflictos de interés referidos al presente artículo.

Recibido: 30/08/2014. Aceptado: 30/09/2014.

a la de las crisis y se presenta en forma independiente a la etiología de la epilepsia^{1,2}. Dichos síntomas son reportados por los pacientes como cambios de ánimo, ansiedad, mareos, cefalea, dificultad para concentrarse o pensar claramente, y según los familiares o testigos, sintomatología conductual como “andar raro”, “con la mirada diferente” o “más callados”. La forma de presentación y duración de estos episodios los diferencian de las auras epilépticas, que se presentan como fenómenos psíquicos no perceptibles por terceros y que anteceden en pocos segundos a minutos el inicio de las manifestaciones visibles de las crisis³. La fisiopatología subyacente a este fenómeno aún no ha sido dilucidada y es campo interesante de investigación.

Los estudios han reportado una frecuencia muy variable, entre el 6 y 39% de los casos, independientemente de la etiología, lateralización, edad y sexo de los pacientes, aunque algunos de ellos han señalado mayor frecuencia en aquellas epilepsias con inicio focal de sus crisis^{4,5,6}.

Las implicancias de este hallazgo son varias, incluyendo la posibilidad teórica de desarrollar estrategias que permitan anticiparse al inicio de las crisis y abortarlas aún antes de que se inicien⁷.

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es caracterizar la presencia de síntomas premonitorios en pacientes con epilepsia, en relación con el tipo de síndrome, crisis y su etiología, y compararlo con un grupo similar de pacientes que no presenten tales pródromos.

PACIENTES Y METODO

Definición de pródromos:

Para efectos prácticos se definió como **pródromos** cualquier sensación o cambio del comportamiento particular y reconocible en el paciente, que ocurre con regularidad durante las 24 h. previas a la presentación de la crisis y que no constituya parte del aura reconocida como tal por el paciente.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes con epilepsia mayores de 15 años
- Control regular en el policlínico de Epilepsias del Hospital Carlos van Buren de Valparaíso.
- Epilepsia activa diagnosticada por neurólogo, con

al menos 5 crisis en el último año.

- Presencia de sintomatología prodrómica con o sin aura.

Criterios de Exclusión:

- Retardo mental
- Demencia
- Trastorno psicótico de cualquier etiología
- Relato no confiable del paciente o testigos
- Presencia concomitante de crisis psicogénicas

Tipo de estudio:

Estudio descriptivo de corte transversal.

Se entrevistó en forma consecutiva a pacientes en control en el policlínico de Epilepsias del Hospital Carlos van Buren de Valparaíso entre los años 2011 y 2013 que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Se les realizó una encuesta constituida por 17 preguntas con respuestas de selección múltiple, evaluando la presencia o no de pródromos, sintomatología de éstos, lateralidad y localización del foco epileptógeno, y etiología de la epilepsia, definidos por la historia clínica y el estudio con resonancia magnética de encéfalo y electroencefalografía digital. Se comparó con un grupo de pacientes sin pródromos, con similares características según edad y sexo.

RESULTADOS

De los 21 pacientes incluidos 12 relataron pródromos. El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el cambio conductual (29,4%) seguido por la presencia de cefalea (17,6%) y los cambios de ánimo (11,7%) (Gráfico 1).

En el grupo de pacientes con pródromos la localización del foco epileptógeno fue principalmente en lóbulo frontal (8/12) y del hemisferio derecho (5/9). En el grupo sin pródromos la localización más frecuente fue el lóbulo temporal (6/9), con una representación mayor en el hemisferio izquierdo (6/8). La etiología sintomática fue la causa más frecuente en ambos grupos de pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar edad, sexo, lateralidad y localización del foco epileptógeno, ni etiología de la epilepsia (Tabla 1).

Respecto de la conducta que seguían los pacientes cuando presentaban sus pródromos, algunos optaron por acostarse o no salir de su domicilio (5/12),

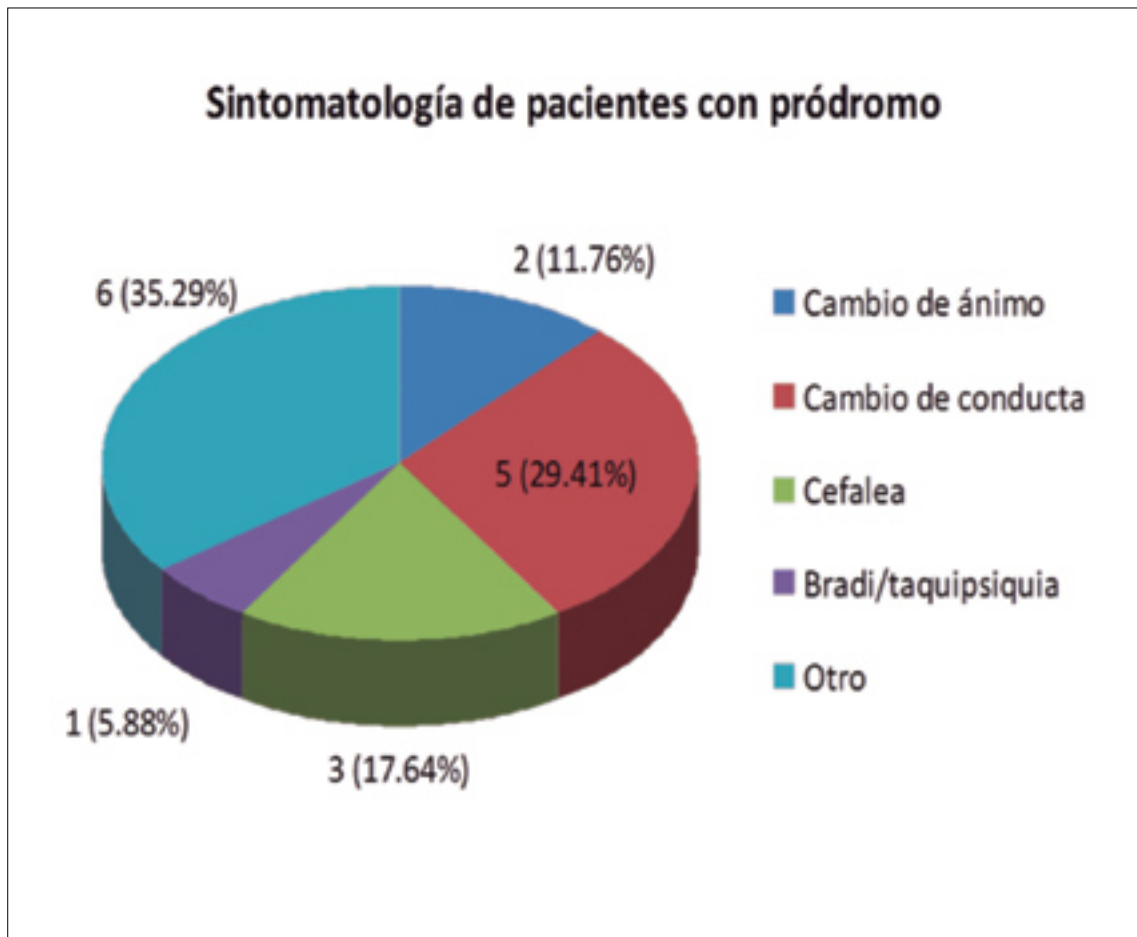


Gráfico 1. Síntomas prodrómicos en un grupo de pacientes con epilepsia (n=12).

otros practicaron técnicas de relajación o distracción (5/12), mientras que otros tomaron una dosis extra del fármaco anticonvulsivante (2/12). Aun así, la efectividad de estas estrategias fue escasa, ya que 8 de los 12 pacientes reportaron éxito en menos de la mitad de los casos.

DISCUSION

Existen pacientes con epilepsia refractaria que presentan síntomas prodrómicos, tal como lo señala la literatura^{1,9}. La sintomatología descrita por los pacientes fue similar a lo reportado en la literatura, siendo los cambios conductuales los más frecuentes^{1,2,8}.

Al comparar los grupos con y sin pródromos, las mayores diferencias encontradas fueron en cuanto al foco epileptógeno (lóbulo frontal en pacientes con pródromos y lóbulo temporal en pacientes sin pródromos) y a la lateralidad del foco (derecha en

pacientes con pródromos e izquierda en pacientes sin pródromos).

Aunque se trata de un grupo pequeño y las diferencias no alcanzan poder estadístico suficiente, los hallazgos encontrados permiten plantear la hipótesis de que aquellos pacientes que presentan síntomas premonitorios podrían pertenecer a un subgrupo diferente, que permita seleccionarlos como eventuales candidatos a una terapia de rescate. Ello significa un avance potencial en la búsqueda de estrategias terapéuticas eficaces y seleccionadas al perfil del tipo de epilepsia, especialmente en aquellas con evolución refractaria a fármacos. Esto es especialmente significativo en los aspectos referentes a calidad de vida, puesto que sin duda uno de los aspectos más invalidantes de padecer epilepsia es, según lo describen los propios pacientes, la imposibilidad de anticipar y prevenir de alguna forma la ocurrencia de las crisis⁹.

Tabla 1. Características clínicas de pacientes con y sin pródromos (n=21)

	<i>Con pródromo</i>	<i>Sin pródromo</i>	<i>Valor de p</i>
Número de pacientes	12 (12/21)	9 (9/21)	
Edad (mediana)	46 años (RIQ: 28)	43 años (RIQ: 13)	0,915
Sexo			0,535
Masculino	4 (4/12)	4 (4/9)	
Femenino	8 (8/12)	5 (5/9)	
Foco epileptógeno			0,065
Temporal	3 (3/12)	6 (6/9)	
Frontal	8 (8/12)	3 (3/9)	
Occipital	1 (1/12)	0	
Parietal	0	0	
Indeterminado	0	0	
Lateralidad			1,184
Izquierda	2 (2/9)	6 (6/8)	
Derecha	5 (5/9)	2 (2/8)	
Bilateral	2 (2/9)	0	
Etiología			0,281
Sintomática	5 (5/12)	7 (7/9)	
Criptogénica	4 (4/12)	1 (1/9)	
Idiopática	3 (3/12)	1 (1/9)	

En un estudio de Haut et al.¹⁰ describe a 12 de 79 pacientes que pudieron predecir la ocurrencia de crisis dentro de las 24 horas siguientes a sus pródromos. Ello fue más evidente en pacientes de menor edad y con mayor frecuencia de crisis. En nuestro pequeño grupo sólo 3 de los 12 pacientes que presentaron pródromos tenían menos de 25 años, a diferencia de lo encontrado por Haut.

Es interesante analizar la conducta que seguían los pacientes con pródromo cuando presentaban esta sintomatología. Aunque algunos decidieron dejar de hacer las actividades que realizaban o que lo alejaban de su hogar, otros practicaron alguna técnica de relajación o distracción para dominarlos. A este respecto, cabe plantearse si entrenar a dichos pacientes en una técnica de relajación o autocontrol pudiera mejorar el éxito de sus intentos, lo que podría llegar a ser una forma de mejorar su autovalencia y calidad de vida.

Con respecto a las limitaciones de nuestro trabajo, señalar que descontando poder contar con metodología más rigurosa y un mayor número de pacientes, ciertas preguntas se repiten en éste y en otros estudios en la misma línea y que podrían sesgar sus resultados. Por ejemplo: ¿Los pacientes reportan sus pródromos en forma retrospectiva una vez que tienen las crisis?, ¿las muestras son representativas de las poblaciones de pacientes con epilepsia?, ¿los pacientes están reportando crisis focales en vez de pródromos? Tal vez en el futuro se podrán diseñar estudios de seguimiento con registro continuo prolongado de EEG para asegurar una metodología más confiable. Esperamos contar con ellos para validar lo que hasta el momento son el resultado de observaciones empíricas en la práctica clínica de muchos neurólogos dedicados a la atención de pacientes con epilepsia y que son un campo fértil para la investigación clínica.

BIBLIOGRAFIA

1. Haut, S.R., et al., Clinical features of the pre-ictal state: mood changes and premonitory symptoms. *Epilepsy Behav*, 2012. 23(4): 415-21.
2. Maiwald, T., et al., Are prodromes preictal events? A prospective PDA-based study. *Epilepsy Behav* 2011, 21(2): 184-8.
3. Schulze-Bonhage, A., et al., Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res*, 2006. 70(1): 83-8.
4. Rajna P, Clemens B, Csibri E, et al. Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure* 1997;6: 361-8.
5. Schulze-Bonhage, A., et al., Seizure anticipation by patients with focal and generalized epilepsy: a multicentre assessment of premonitory symptoms. *Epilepsy Res*, 2006. 70(1): 83-8.
6. Scaramelli, A., Braga, P., Avellanal, A., Bogacz, A., Camejo, C., Rega, I., Messano, T., Arciere, B. Prodromal symptoms in epileptic patients: clinical characterization of the pre-ictal phase. *Seizure* 2009; 18, 246-50.
7. Mormann F, Elgera CE, Lehnertz K. Seizure anticipation: from algorithms to clinical practice. *Current Opinion in Neurology* 2006, 19:187-93.
8. Rajna, P., et al., Hungarian multicentre epidemiologic study of the warning and initial symptoms (prodrome, aura) of epileptic seizures. *Seizure* 1997; 6(5): 361-8.
9. Fisher RS, Vickrey BG, Gibson P, et al. The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Res* 2000; 41:39-51.
10. Haut SR, Hall CB, LeValley AJ, Lipton RB. Can patients with epilepsy predict their seizures? *Neurology* 2007; 68:262-6.

Trabajo Original

Monitoreo EEG video prequirúrgico en Epilepsia Mesial Temporal: el análisis de la propagación de la descarga epiléptica aporta información adicional

Cayetano E. Napolitano^a, Miguel A. Orriols^b

ABSTRACT

Scalp video EEG monitoring is a basic initial study conducted on patients with temporal lobe epilepsy whose seizures cannot be controlled adequately, especially if the possibility of surgical treatment is to be explored. Clearly, the epileptic discharge can propagate very differently in patients with right or left temporal foci; in other words, we can identify a variety of propagation models in these patients using scalp and depth electrodes. We have suggested that the different propagation models are associated with greater or less uni- or bitemporal excitability and that they tell us about the condition of the mesial temporal limbic network.

RESUMEN

El monitoreo EEG video es un estudio básico e inicial que se realiza en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal, en los cuales no se logra controlar las crisis, más aún si se plantea la posibilidad de efectuar un tratamiento quirúrgico. La descarga epiléptica en estos pacientes se puede propagar de múltiples maneras, en otras palabras se pueden identificar una variedad de modelos de propagación, tanto con electrodos de superficie como con electrodos profundos. Nosotros hemos planteado que los diferentes modelos de propagación están asociados.

El monitoreo EEG video de superficie constituye un estudio básico e inicial de un paciente portador de una epilepsia del lóbulo temporal, que no logra un control adecuado de sus crisis, especialmente si se desea explorar la posibilidad de un manejo quirúrgico (Sirven et al., 1997, Cambier et al., 2001). El

análisis habitual está dirigido a identificar el foco epileptogénico y comparar esa información con la obtenida con otros métodos diagnósticos (Engel et al., 1990, Foldvary et al., 2001).

Nosotros planteamos que en estos estudios es importante agregar además del análisis del foco, el estudio del comportamiento de la descarga epiléptica después del inicio, vale decir la propagación, tanto la que se realiza hacia el hemisferio en que se origina la descarga como su propagación hacia el hemisferio contralateral, cuando existe (Napolitano and Orriols, 2010).

Es evidente que los pacientes con focos temporales derechos o izquierdos pueden mostrar un comportamiento muy diferente en la propagación de la descarga epiléptica, o dicho de otra manera podemos identificar una diversidad de modelos de propagación en estos pacientes, tanto con electrodos de superficie o profundos (Lieb et al., 1991, (Gloor et al., 1993).

Existe una correlación entre el hallazgo de descargas temporales interictales y los modelos de propagación observados en los registros ictales; los pacientes con descargas interictales unitemporales tienden a presentar modelos de propagación limitados a un lóbulo temporal o al hemisferio ipsilateral, o bien graduado y secuencial. A diferencia de los pacientes con descargas interictales bitemporales en los cuales se observa una mayor diversidad de modelos de propagación con predominio de modelos “complejos de propagación”, vale decir cambio de lateralización, asincronía temporal, propagación remota precoz o crisis de inicio no localizadorio. (Walczak et al., 1991, Steinhoff et al., 1995, Napolitano y Orriols 2008, Napolitano y Orriols 2010, Napolitano y Orriols 2013).

Hemos visto que estos modelos más complejos cuando se registran tienden a presentarse asociados sin un predominio de uno sobre otro (Napolitano y Orriols 2013).

a Neurology Service, Electroencephalography Department, Military Hospital, Santiago, Chile.

b Preventive Medicine Service, Army Health Unit, Santiago, Chile.

Recibido 15-9-14, aceptado 20-9-14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Nosotros hemos sugerido que los distintos modelos de propagación se asocian a mayor o menor excitabilidad uni o bitemporal y que nos están informando sobre el estado de la red temporo-mesial límbica. (Napolitano y Orriols 2010, Napolitano y Orriols 2013). Conceptualmente la epilepsia del lóbulo temporal se origina dentro de redes limitadas a un hemisferio (Berg et al., 2010).

Diversas evidencias sugieren que las redes epilépticas pueden presentar cambios dinámicos como resultado de crisis persistentes, particularmente en el cerebro inmaduro, reclutando más estructuras a la red epiléptica (MacIntyre y Gilby 2008, Luat y Chugani 2008).

Existe evidencia que el foco epiléptico en epilepsia temporal, puede no mantenerse estable a través del tiempo (Spencer et al., 2011 Smart et al., 2013), lo mismo pudimos observar con respecto a los modelos de propagación (Napolitano y Orriols 2013).

¿Qué traduce ese cambio en el tiempo, del foco epiléptico o de los modelos de propagación? Probablemente está reflejando la interacción dinámica y variable entre ambos lóbulos temporales; tomando en cuenta que estos cambios registrados en el tiempo

se observan habitualmente en pacientes con actividad epiléptica sobre ambos lóbulos temporales (Chkhenkeli et al., 2007).

¿Es posible mediante el análisis de los modelos de propagación tener una aproximación sobre la mayor o menor activación de la red temporo-mesial límbica? Nosotros planteamos que los pacientes que presentan en sus estudios de monitoreo EEG video pre quirúrgico dos o más de las siguientes características:

- Una diversidad de modelos de propagación, (tres o más).
- Crisis de inicio no localizadorio predominantemente modelos “complejos” de propagación.
- Crisis de inicio en ambos lóbulos temporales;

Son pacientes que presentan una activación o facilitación de la vía temporo-mesial límbica y por lo tanto están en una condición de excitabilidad mayor de esa vía (Fig.1).

La condición especial de esa vía está sugiriendo que ambos lóbulos temporales participan en la generación y propagación de las crisis con interacción activa y variable de un lóbulo temporal sobre el otro. (Chkhenkeli et al., 2007). En caso de descargas sólo

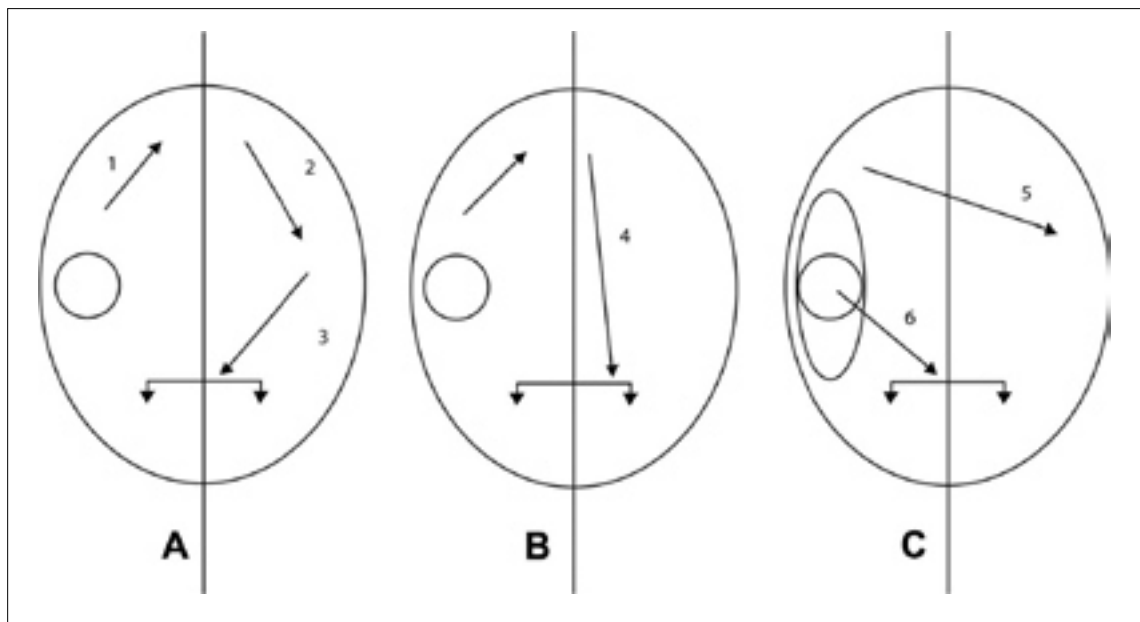


Figura 1. Secuencia de propagación en la epilepsia temporal mesial de inicio-lateralizada regionalizada. Una propagación, Graduada y secuencial (1+2+3), (B) y luego propagación ipsilateral contralateral (4), (C) CLP en total: parcial (5) y total (6), la flecha indica la secuencia.

sobre un lóbulo temporal puede sugerir que existe más de un foco en ese temporal.

Tentativamente podría graficarse el estado de la red temporal-mesial límbica de estos pacientes, mediante el análisis de los modelos de propagación en:

- a) Red temporo-mesial límbica estable o poco activada: foco único estable y con modelos de propagación sólo ipsilaterales o graduado y secuencial.
- b) Red temporo-mesial límbica activada en ambos

lóbulos temporales y que están interactuando: foco lo más frecuente bilateral, con una diversidad de modelos de propagación incluyendo modelos complejos de propagación vale decir: cambio de lateralización, asincronía temporal, propagación remota precoz (fig.2).

Conceptualmente los pacientes con EMT pueden moverse entre estos dos extremos, o ir avanzando desde una red poco activada hacia una red más activada. El estado de la red, estable poco activada o ac-

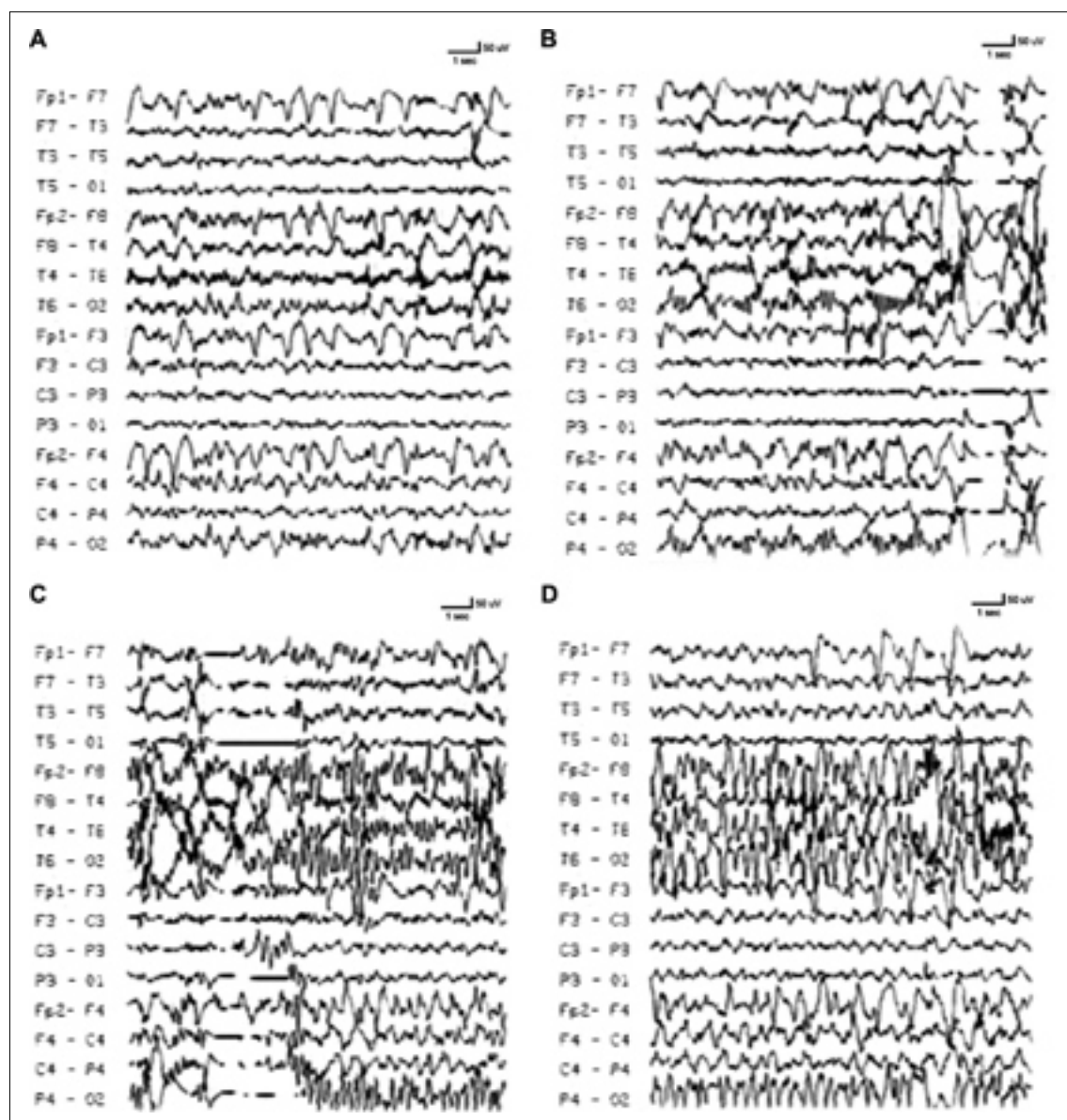


Figura 2. Propagación graduada y secuencial (paciente 6). Un paciente dormido, justo inicio ictal temporal, 4 segundos antes de la aparición clínica, (A-C) sin interrupción, (D) 60 segundos después.

tivada en ambos lóbulos temporales tiene implicación pronóstica y terapéutica (Schulz et al., 2000).

REFERENCIAS

1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51:676-685, 2010.
2. Cambier DM, Cascino GD, So EL, Marsh WR. Video-EEG monitoring in patients with hippocampal atrophy. *Acta Neurol Scand* 2001;103:231-237.
3. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, Landre E, Devaux B, Turak B, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004;127:164-74.
4. Chkhenkeli SA, Towle VL, Lortkipanidze GS, Spire J, Bregvadze E, Hunter JD, Kohrman M, Frim DM. Mutually suppressive interrelations of symmetric epileptic foci in bitemporal epilepsy and their inhibitory stimulation. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 109 (2007) 7-22.
5. Engel J Jr, Henry T.R., RISINGER M.W. MAZZIOTTA J.C., SUTHERLING W.W., LEVESQUE M.F. and PHELPS M.E. Presurgical evaluation for partial epilepsy: Relative contributions of chronic depth-electrode recording versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990;40:1670-1677.
6. Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I and Luders H. The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology* 2001;57:2022-2028.
7. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. *Brain* 1993;116:1249-1273.
8. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel Jr J. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia* 1991;32:822-37.
9. Luat AF, Chugani HT. Molecular and diffusion tensor imaging of epileptic networks. *Epilepsia* 2008 49:15-22.
10. McIntyre DC, Gilby K. Mapping seizure pathways in the temporal lobe. *Epilepsia*.2008;49:23-30.
11. Napolitano CE, Orriols M. Two types of remote propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25:69-76.
12. Napolitano CE, Orriols M. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol* 2010;27:285-91.
13. Napolitano CE, Orriols M. Changing patterns of propagation in a super-refractory status of the temporal lobe. Over 900 seizures recorded over nearly one year. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 1 (2013) 126-131.
14. Patarraia E, Lunger S, Serles W, Lindinger G, Aull S, Leutmezer F et al. Ictal scalp EEG in Unilateral Mesial Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:608-614.
15. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, et al. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:564-570.
16. Sirven J.I, Liporace J.D, French J.A, O'Connor M.J and Sperling M.R. Seizures in temporal lobe epilepsy. I. Reliability of scalp/sphenoidal ictal recording. *Neurology* 1997;48:1041-1046.
17. Smart O, Rolston JD, Epstein CM, Gross RE. Hippocampal seizure-onset laterality can change over long timescales: A same-patient observation over 500 days. *Epilepsy & Behavior Case Reports* 1 (2013) 56-6.
18. Spencer D, Gwinn R, Salinsky M, O'Malley JP. Laterality and temporal distribution of seizures in patients with bitemporal independent seizures during a trial of responsive neurostimulation *Epilepsy Research* (2011) 93, 221-225.
19. Steinhoff BJ, So NK, Lim S, Luders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology* 1995;45:889-896.
20. Walczak TS, Lewis D, Radtke R. Scalp ictal EEG shows fewer focal characteristics in patients with bilateral interictal discharges. *Neurology* 1991; 41:261.

Epilepsia en la mujer adulta

Patricia Braga

ABSTRACT

The issue of epilepsy in women has been addressed with particular interest for several years worldwide, but the usual approach is restricted to pregnancy and contraceptive use. Definitely believe that although this is an important aspect, being a woman means more than the ability to gestate, beating the valuation of other multiple aspects that gender may have relevance to the ideal management of a patient with epilepsy. If we consider the intersection between gender peculiarities and age, the problems of the elderly adult female is slightly addressed in the literature, 25% of queries by recent seizures beginning predominates in females, mainly in occidental developed countries, which is linked to higher expected life in women. Need to be addressed diagnostic, therapeutic and quality of life. Also determine or confirm the diagnosis clinically and eventually etiologic. If it's a debut, select the most appropriate antiepileptic drug, and if longstanding active epilepsy, is necessary to define if there is a refractory epilepsy and control drug or surgical.

RESUMEN

El tema de la epilepsia en la mujer ha sido abordado con particular interés desde hace varios años a nivel mundial, pero el enfoque usual se restringe a la gestación y manejo anticoncepcional. Sin duda, consideramos que si bien éste es un aspecto relevante, ser mujer implica mucho más que la capacidad de gestar, imponiéndose la valoración de otros múltiples aspectos en los que el género puede tener relevancia para el manejo idóneo de una paciente con epilepsia. Si consideramos la intersección entre las peculiaridades de género y etarias, la problemática de la mujer adulta añosa es poco abordada por la literatura, 25% de las consultas por crisis epilépticas

de reciente comienzo predomina en el sexo femenino, fundamentalmente en países occidentales desarrollados, lo que se vincula a mayor expectativa de vida en las mujeres. Es necesario abordar diagnóstico, terapéutica y calidad de vida. Además determinar o confirmar el diagnóstico de forma clínica y eventualmente etiológico. Si es un debut, seleccionar la droga antiepiléptica más apropiada, y si es epilepsia de larga data activa es necesario definir si se trata de una epilepsia refractaria y su control, farmacológico o quirúrgico.

Las cuestiones de género cobran creciente importancia en la última década, a nivel comunitario y también en el área de la salud, reconociéndose múltiples aspectos que solían ser ignorados. El tema de la epilepsia en la mujer ha sido abordado con particular interés desde hace varios años a nivel mundial, pero el enfoque usual se restringe a la gestación y manejo anticoncepcional. Sin duda, consideramos que si bien éste es un aspecto relevante, ser mujer implica mucho más que la capacidad de gestar, imponiéndose la valoración de otros múltiples aspectos en los que el género puede tener relevancia para el manejo idóneo de una paciente con epilepsia. Si consideramos la intersección entre las peculiaridades de género y etarias, la problemática de la mujer adulta y añosa constituye un área poco abordada por la literatura médica.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el 25% de las consultas por crisis epilépticas de reciente comienzo ocurren en pacientes mayores. En la población añosa la epilepsia predomina en el sexo femenino, fundamentalmente en países occidentales económicamente desarrollados, lo que se ha vinculado a la mayor expectativa de vida en las mujeres.

Recibido 18-8-14, aceptado 15-9-14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

CONTEXTO CLÍNICO

Frente a una paciente adulta que consulta por crisis epilépticas se plantean dos contextos clínicos básicos: un debut o una epilepsia con crisis persistentes en la edad adulta. En cada uno de estos contextos es necesario abordar aspectos diagnósticos, terapéuticos y complementarios asociados a la calidad de vida.

Habrà que determinar o confirmar el diagnóstico de forma clínica y eventualmente etiológico. Si es un debut, seleccionar la droga antiepiléptica (DAE) más apropiada, y si se trata de una epilepsia de larga data que persiste activa es necesario definir si se trata de una epilepsia refractaria, así como las estrategias necesarias para su control, sean farmacológicas o quirúrgicas. El abordaje global de la paciente hará necesario considerar que el debut de una epilepsia en la edad adulta determinará la necesidad de adaptación a cambios de la autoimagen con mayor o menor repercusión en sus actividades habituales, en tanto que en una persona con epilepsia de larga data ya se habrán desarrollado estrategias adaptativas, que podrán ser o no apropiadas o funcionales, y podremos identificar el impacto que el estigma puede haber generado durante el desarrollo psico-social de esa paciente.

Cada una de estas etapas significa un desafío para el clínico.

DESAFÍO I: DIAGNÓSTICO DE CRISIS EPILEPTICA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

a. Factores asociados a la edad adulta

Las crisis epilépticas más frecuentes en el adulto son las crisis focales o parciales. Dentro de éstas, las crisis con trastorno de conciencia (crisis parciales complejas) son las más frecuentes, constituyendo el 40% de todas las crisis en el adulto mayor. A diferencia de los jóvenes, en el adulto mayor predominan las crisis de origen extratemporal, fundamentalmente frontal. Estas son difíciles de diagnosticar por su sutileza y pleomorfismo semiológico: muchas veces son referidas como “mareos”, trastornos de memoria, y se identifican menos automatismos que en etapas más tempranas de la vida. Por otra parte, la confusión postictal suele ser más prolongada, lo que generalmente hace que se prioricen otros diagnósticos.

En tanto, las crisis focales clónicas, versivas y tónicas bilaterales asimétricas, típicas del lóbulo frontal, son mucho menos frecuentes. No debe olvidarse, por otro lado, que pueden presentarse crisis generalizadas primarias a cualquier edad.

b. Factores asociados al sexo femenino

En mujeres mayores con antecedentes (frecuentemente desconocidos) de ausencias en la infancia, pueden desencadenarse estados de ausencias aislados o recurrentes, muchas veces asociados a privación de drogas psicotrópicas. Las crisis de ausencias fotosensibles y ausencias con mioclonias palpebrales tienen un franco predominio femenino, y si bien se dan en epilepsias que debutan en la infancia o adolescencia, pueden persistir como único tipo de crisis en la edad adulta, mostrando refractariedad a los fármacos.

c. Diagnóstico diferencial de crisis epilépticas

Las principales causas de eventos paroxísticos que se presentan a diagnóstico diferencial con crisis epilépticas en este grupo de pacientes son:

Crisis psicógenas.

Una revisión de resultados de estudios video-EEG en adultos mayores demostró que sólo el 50% de los casos tenían efectivamente crisis de naturaleza epiléptica. Las crisis psicógenas fueron el tipo de evento no-epiléptico más frecuente.

Dentro de éstas, los episodios conversivos se consideran más frecuentes en mujeres, en tanto que los ataques de pánico y la simulación se presentan con igual frecuencia en ambos sexos.

AIT-ACV.

El diagnóstico diferencial clásico entre un fenómeno isquémico de instalación aguda y evolución transitoria (accidente isquémico transitorio, AIT) o persistente (ataque cerebrovascular, ACV) y un ictus de naturaleza epiléptica se plantea cuando se presenta un fenómeno de Todd. Éste ha sido descrito fundamentalmente para las crisis motoras clónicas, consistiendo en una paresia transitoria post-ictal del sector del cuerpo más afectado durante la crisis, por agotamiento metabólico. En forma menos frecuente, puede observarse para otras funciones corticales, como la visión o el habla. Si bien usualmente dura minutos o pocas horas, el fenómeno de Todd puede

ser más prolongado en el paciente mayor (incluso más de 24 hs) llevando al planteo en la Emergencia de un ACV, particularmente si la fase convulsiva no fue identificada. Esta interpretación genera un cambio en el algoritmo de manejo del paciente, y una demora en el diagnóstico de la epilepsia. En una serie publicada de pacientes mayores con historia de AIT o ACV, la demora promedio al diagnóstico de epilepsia fue de 1.7 años.

Síncope

El síncope es un diagnóstico diferencial clásico de las crisis epilépticas generalizadas, particularmente cuando no son presenciadas y se encuentra al paciente inconsciente, caído, hipotónico. Es importante recordar que un síncope prolongado puede asociar fenómenos convulsivos secundarios a la hipoxia encefálica, complicando aún más el diagnóstico. Un caso particular lo constituyen las **crisis arritmogénicas**. Éstas se definen por la aparición de una arritmia cardíaca en el curso de una crisis epiléptica focal. El síndrome de bradicardia ictal puede acontecer en un subgrupo específico de pacientes, incluyendo episodios de bradicardia, asistolia y/o activación de un marcapaso previamente implantado, durante la crisis. Este síndrome se ha asociado más frecuentemente a epilepsias del lóbulo temporal, o con compromiso frontoinsular. La revisión de varios casos de pacientes con epilepsia refractaria que presentaron asistolia ictal durante la evaluación con monitoreo invasivo (estereoelectroencefalografía), mostró que más allá del origen de la crisis en cada caso, al momento de la arritmia la descarga era siempre bilateral (Guellerin J, CHU, Grenoble, datos no publicados). La mayoría de los casos eran mujeres, y más frecuentemente con epilepsias temporales. En estos casos, la propia asístole determinaba el cese de la descarga ictal, y a continuación se retomaba el ritmo cardíaco normal.

La presentación de estos casos es a través del cambio en la semiología de las crisis, con pacientes que agregan caídas bruscas, que relacionan o no con las crisis previas habituales. La semiología de estas pérdidas de conocimiento es evocadora de un síncope. La asociación de ambos fenómenos debe hacer sospechar el diagnóstico, que se confirma por monitoreo simultáneo video-EEG-EKG. Una vez confirmado el diagnóstico la clave es lograr un buen control de la epilepsia (con fármacos o cirugía, según el caso), pudiendo muchas veces colocarse un marcapaso cardíaco para disminuir los riesgos de la

manifestación clínica de estas arritmias de origen central.

d. Diagnóstico de estado epiléptico en el adulto mayor y diagnósticos diferenciales.

El estado epiléptico (EE) es la forma de presentación de la epilepsia en el 30% de los pacientes adultos o añosos. Su incidencia se multiplica por 10 a partir de los 60 años, y llega a ser de 100/100,000 habitantes/año en mayores de 80 años. Las principales causas son un ACV en etapa aguda, el debut de una epilepsia vascular asociada a una secuela remota, bajos niveles de drogas antiepilépticas en pacientes con epilepsia conocida, hipoxia, trastornos metabólicos y consumo de alcohol.

En tanto que el EE generalizado convulsivo es relevante por el riesgo vital implícito, el estado epiléptico no convulsivo (NCSE) es el que plantea mayores dificultades diagnósticas. Se presenta usualmente como un cuadro confusional.

Un trabajo realizado en el Centro Hospitalario Universitario de Grenoble mostró que, de 44 pacientes mayores a 60 años enviados al Servicio de EEG por confusión de origen desconocido, 7 eran NCSE, y en todos los casos, mujeres. En la persona mayor el NCSE, que se manifiesta como un estado confusional fluctuante, sin automatismos evidentes, también se asocia a una elevada mortalidad, y en este grupo el tratamiento con benzodiazepinas podría incluso aumentar el riesgo de muerte. Los factores pronósticos favorables identificados son el EE secundario a bajos niveles de DAAs, a abstinencia alcohólica, o en el contexto de una epilepsia generalizada idiopática, en tanto que las comorbilidades son justamente en este grupo etario las que signan un mal pronóstico, alcanzando hasta un 52% de mortalidad.

DESAFÍO II: DIAGNÓSTICO SINDROMÁTICO Y ETIOLÓGICO DE LA EPILEPSIA.

El primer paso para establecer el diagnóstico sindromático apropiado en el debut de una epilepsia es diferenciar si se trata de una crisis espontánea, asociada a una probabilidad de recurrencia elevada per se, o si es una crisis sintomática aguda o provocada por una injuria aguda. Deben descartarse trastornos metabólicos y fármacos nuevos para el paciente (10% de las crisis provocadas en el adulto mayor lo son por fármacos) como adelgazantes, estimulantes

cognitivos, opioides, algunos antibióticos y neurolépticos; y no olvidar el abuso o privación de alcohol y otras drogas como una causa prevalente en este grupo etario.

Una vez que se estableció el diagnóstico de epilepsia en una mujer adulta, es importante repasar los síndromes y etiologías más frecuentes, ya que sólo un apropiado diagnóstico en este sentido nos asegurará la elección del fármaco más apropiada, y nos orientará sobre el pronóstico.

Las epilepsias de inicio en la edad adulta, más allá del sexo, serán más probablemente focales o parciales. La epilepsia focal criptogénica constituye el 20-50% de los casos en la mayoría de las series.

En cuanto a las epilepsias focales sintomáticas, la etiología más frecuentemente hallada en este grupo etario según la literatura es la epilepsia vascular, seguida por encefalopatías degenerativas (12%), tumores (5-10%), traumatismo encéfalo-craneano (3%), patologías inmunomediadas. En este último grupo se reconocen como entidades poco frecuentes, pero particularmente asociadas a crisis epilépticas, la encefalitis límbica y las epilepsias con estados epilépticos inmunomediados. Los EE inmunomediados, la mayoría asociados a encefalitis con anticuerpos anti receptor de NMDA, se ven sobre todo en mujeres, jóvenes y adultas (17-69 años); la edad mayor a 50 años al debut es un factor de riesgo de muerte.

En pacientes con demencia, particularmente con enfermedad de Alzheimer, los factores de riesgo para desarrollar epilepsia serían una menor edad de inicio (4.3% <60a vs 0.55% >80a), mayor severidad y presencia de claros potenciales epileptiformes en el EEG. Esta nosología suele estar sub-representada en series derivadas de Centros de Epilepsia, lo que atribuimos a un sesgo referencial, a una probable falla diagnóstica en la identificación de crisis en pacientes con deterioro cognitivo, y eventualmente a un fácil control de las crisis en estos pacientes, no ameritando su derivación a Servicios especializados. Sin embargo, en este último punto es necesario tomar en cuenta la posibilidad de una discriminación del sistema de salud y/o sus prestadores hacia estos pacientes, en relación al estigma del deterioro cognitivo y de la tercera edad.

Finalmente, es importante recordar que, aunque

claramente menos frecuentes, las epilepsias generalizadas idiopáticas pueden persistir activas durante toda la etapa adulta. Así, podremos encontrarnos en esta población etaria con pacientes portadores de epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica de inicio tardío, o epilepsia con ausencias fantasma.

Esta última es una variante de epilepsia con ausencias de inicio en la infancia, que se caracteriza por persistir en la edad adulta con ausencias muy sutiles ("fantasma") y CTCG, con frecuente refractariedad a los fármacos.

Las etiologías de epilepsia *asociadas al sexo femenino* incluyen algunas encefalopatías de base genética de inicio en la infancia (Síndrome de Aicardi, Síndrome de Rett), malformaciones del desarrollo cortical ligadas al cromosoma X (heterotopía en banda), y otras entidades más prevalentes de base genética aún no dilucidada, como las epilepsias con ausencias de la infancia y de la juventud, las ausencias con mioclonias palpebrales y la epilepsia mioclónica juvenil fotosensible.

Dentro de éstas, el Síndrome de Jeavons constituye una variante que afecta especialmente a mujeres adultas: se caracteriza por ser una epilepsia con ausencias típicas, mioclonias palpebrales, fotosensibilidad y sensibilidad al cierre ocular, que se presenta sobre todo en mujeres y persiste en la edad adulta con tendencia a presentar estados de ausencia recurrentes. Una sola paciente de nuestra serie cumplía los criterios de Síndrome de Jeavons.

DESAFÍO III: TRATAMIENTO

a. Guías y recomendaciones

Como en cualquier grupo etario y condición, el tratamiento inicial de elección es farmacológico, y está indicado frente a la presencia de crisis reiteradas o frente a una crisis única con factores de riesgo de recurrencia. La selección de la droga antiepiléptica (DAE) se basará en la eficacia acorde al tipo de epilepsia diagnosticado y en el perfil de comorbilidades, particularmente la función renal y hepática.

La apnea obstructiva del sueño es más frecuente en pacientes adultos con epilepsia, riesgo que aumenta con la edad y la cantidad de DAEs, en forma independiente del sexo, del índice de masa corporal y de la frecuencia de crisis. Esto determina que deba

Tabla 1. Niveles de evidencia de eficacia/efectividad como monoterapia inicial en subpoblaciones definidas en función del tipo de crisis y grupo etario (ILAE, 2012).

<i>Población</i>	<i>A</i>	<i>B</i>	<i>C</i>	<i>D</i>
Adultos, crisis focales	CBZ, LEV, PHT, ZNS.	VPA	GBP, LTG, OXC, PB, TPM, VGB.	CZP, PRM.
Añosos, crisis focales	GBP, LTG.		CBZ	TPM, VPA.
Adultos, crisis generalizadas primarias			CBZ, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA.	GBP, LEV, VGB (CBZ, PHT pueden precipitar o agravar CTCG).

tenerse precaución con la indicación de benzodiacepinas nocturnas en esta población, especialmente cuando se intenta prevenir las crisis hípnicas.

No hay trabajos que demuestren una mayor eficacia de DAEs específicas por edad y sexo; las recomendaciones existentes se basan en la eficacia para diferentes síndromes en la población general, y en el perfil de tolerancia por grupos etarios.

Así, se han construido guías de tratamiento, que constituyen recomendaciones basadas en los niveles de evidencia disponibles, como las Guías de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE). Las recomendaciones relacionadas al tratamiento en pacientes adultos y mayores propuestas en su versión más reciente del año 2010 se resumen en las Tabla 1.

Es interesante destacar que las Guías NICE en su versión más reciente (2012) agregan (1.18) referencias a las personas ancianas con epilepsia. El inciso 1.18.2 resume la preocupación por evitar un desbalance negativo entre efectos adversos y eficacia en la indicación de DAEs. “Preste particular atención a los aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos con la polifarmacia y las comorbilidades en pacientes mayores con epilepsia. Considere utilizar bajas dosis de DAEs y, si utiliza carbamacepina, ofrezca las preparaciones de liberación controlada”.

Es, sin embargo, el punto 1.18.1 el que nos parece más importante, porque refleja la existencia de un sesgo y discriminación en la atención a la persona mayor con epilepsia, al punto de incluir lo que podría parecer obvio, en una pauta de difusión internacional. “No discrimine a las personas mayores, y

ofrezca los mismos servicios, estudios y tratamientos que a la población general.”

En todas las guías, por otra parte, las consideraciones de género se restringen al embarazo, tema que no abordaremos en esta revisión.

b. Influencia de la menopausia

En mujeres con epilepsia es más frecuente la menopausia precoz. En promedio, la menopausia se alcanzaría 3-5 años antes en este grupo de mujeres, en tanto que el fallo ovárico prematuro también es más frecuente. La precocidad de la menopausia se ha asociado a una mayor frecuencia de crisis en la edad adulta, o a un mayor número absoluto de crisis a lo largo de la vida, postulándose que exista una influencia de las crisis y la actividad interictal sobre el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Existen datos conflictivos en relación al control de las crisis durante la perimenopausia. Las epilepsias catameniales aumentarían la frecuencia de crisis en la perimenopausia para luego descender en la postmenopausia.

En cuanto al tratamiento en este período, durante el climaterio y luego de la menopausia, no se encontraron cambios farmacocinéticos significativos en pacientes que recibían carbamacepina, y los hallazgos con lamotrigina son controvertidos.

Por otra parte, se acepta que las DAEs pueden alterar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), y que ésta a su vez puede influir en la fre-

Tabla 2. Efectos adversos crónicos de los principales fármacos antiepilépticos, de mayor relevancia en el paciente adulto y añoso.

<i>Fármaco Antiepiléptico</i>	<i>Efectos Adversos</i>
Fenitoína	Osteopenia. Atrofia cerebelosa.
Carbamacepina	Osteopenia. Hiponatremia.
Fenobarbital/Primidona	Osteopenia
Valproato	Aumento de peso, temblor postural.
Lamotrigina	Hipogammaglobulinemia
Topiramato	Nefrolitiasis, parestesias, enlentecimiento psicomotor
Oxcarbacepina	Hiponatremia
Clonazepam/Clobazam	Tolerancia
Gabapentina	Sedación
Pregabalina	Sedación, aumento de peso
Vigabatrina	Aumento de peso, fatiga, depresión
Levetiracetam	Irritabilidad, depresión
Lacosamida	Sedación

cuencia de crisis. El aumento en la frecuencia de crisis bajo TRH se asoció a la utilización de estrógenos equinos conjugados y medroxy-progesterona (CEE/MPA). Esta combinación se ha demostrado que puede disminuir los niveles de lamotrigina en particular. Algunos autores postulan que una combinación de 17- β -estradiol con progesterona natural sería igualmente eficaz y mejor tolerada. Si bien no hay evidencia definitiva al respecto, los preparados herbales deberían evitarse, dado que su eficacia es incierta y pueden interactuar con las DAEs. En resumen, se recomienda un seguimiento cuidadoso de las mujeres con epilepsia que inician TRH.

c. Perfil de efectos adversos

Todas las DAEs pueden determinar, en pacientes predispuestos, reacciones idiosincrásicas leves a graves (Síndrome de Stevens-Johnson), así como la intoxicación aguda se puede manifestar por aumento en la frecuencia de las crisis epilépticas, mareos, sedación, ataxia o intolerancia digestiva, de mayor o menor grado. Los efectos adversos crónicos más frecuentes para cada DAE se muestran en la Tabla 2. Destacaremos algunos por su eventual impacto particular en este grupo de pacientes.

La **osteopenia** que suele aparecer en la menopausia por el hipoestrogenismo se ve agravada por la asociación de DAEs inductoras del citocromo P450. Varios estudios muestran alteración de parámetros del metabolismo óseo en mujeres tratadas con

DAEs ya en la etapa reproductiva, pero los índices de densidad ósea descienden recién luego de la menopausia, evidenciando una prevalencia de osteoporosis mayor que en controles sin DAEs (62% vs 27%). Se demostraron alteraciones en el metabolismo óseo con el uso de fenitoína, carbamacepina y valproato, no así con lamotrigina. Factores de riesgo adicionales son la polifarmacia por tiempos prolongados y la institucionalización.

Por otro lado, se ha constatado un aumento de 2 a 6 veces del riesgo de **fracturas asociadas a caídas** en pacientes con epilepsia. En estos pacientes en particular, las caídas pueden verse favorecidas por la epilepsia en sí y por el tratamiento.

Estudios de incidencia de caídas en subpoblaciones de pacientes añosos ambulatorios, evidenciaron un franco aumento del riesgo (45% vs 16%) en pacientes que asociaban alguna enfermedad neurológica en comparación con sus pares. En ambos grupos, más del 70% de las caídas se verificaron en mujeres. La epilepsia fue la cuarta enfermedad neurológica causante de caídas, luego del ACV, Parkinson y demencia. Se constató que el 57% de los pacientes con epilepsia mayores de 60 años habían presentado al menos una caída en el último año. El tratamiento antiepiléptico puede ser un factor coadyuvante, en las caídas por inestabilidad en la marcha (por toxicidad asociada a fenitoína, carbamacepina y oxcarbacepina), y en las fracturas por el aumento de la osteoporosis.

Si bien es poco frecuente y la evidencia es limitada, se ha observado una **disminución en las inmunoglobulinas** asociada a lamotrigina en ambos sexos y a carbamacepina en hombres. Los autores de estos hallazgos sugieren evitar estas DAEs en inmunocomprometidos, o prestar atención en pacientes con infecciones comunitarias recurrentes.

En las mujeres, a cualquier edad, **el cambio de peso** es un tema problemático: valproato, carbamacepina, gabapentina y vigabatrina pueden aumentar significativamente el peso corporal, en tanto que topiramato suele generar un adelgazamiento a veces muy importante.

La **hiponatremia crónica** inducida por oxcarbacepina o carbamacepina es usualmente asintomática. Sin embargo, en pacientes predispuestos, como son los añosos con comorbilidades o uso concomitante de diuréticos, puede ser determinante de cuadros confusionales y de aumento de las crisis.

En tanto que la aparición o agravación de **signos extrapiramidales** por fenitoína es un efecto adverso clásico pero poco frecuente, las nuevas DAEs topiramato y levetiracetam pueden exacerbar **trastornos psiquiátricos** previos, llegando en casos a desencadenar un episodio depresivo mayor con suicidio o una crisis psicótica aguda. La mayoría de los pacientes, sin embargo, los tolera muy bien, y estas complicaciones suelen aparecer en los primeros meses de tratamiento, por lo que se aconseja la selección individualizada en función de la comorbilidad de cada paciente, y un seguimiento próximo en el primer período tras la incorporación de una nueva DAE.

Diferentes estudios han mostrado que las mujeres tendrían más efectos adversos a los fármacos anti-epilépticos, lo que estaría relacionado con el hallazgo de que las mujeres reciben más frecuentemente nuevas DAEs que los hombres, en el intento de evitar los efectos adversos de los fármacos clásicos.

d. Respuesta al tratamiento y pronóstico

El pronóstico es bueno bajo tratamiento con DAEs. Diferentes estudios realizados en países del primer mundo evidencian una adherencia cercana al 90% y

una evolución libre de crisis mayor al 60%. En una serie argentina de 122 pacientes con debut de epilepsia mayor a 65 años, la probabilidad de estar libre de crisis fue de 90% a los 6 meses y 67% a los 2 años. Estos autores no encontraron diferencias por género.

e. Epilepsia refractaria y tratamiento quirúrgico

Si bien la mayoría de los pacientes logran un buen control de crisis, existen epilepsias refractarias con sobrevida prolongada y que persisten con elevada frecuencia de crisis en esta etapa de la vida. Más frecuentemente, una epilepsia de inicio en la edad adulta puede evolucionar con alta frecuencia de crisis, de difícil control con fármacos.

Se ha demostrado que la cirugía de epilepsia para la epilepsia del lóbulo temporal por esclerosis del hipocampo proporciona similares resultados en mayores de 50 años que en más jóvenes. Algunos grupos han postulado un mayor riesgo de deterioro neuropsicológico postoperatorio por encima de 60 años, pero los datos disponibles no apoyan esta eventualidad. Por otra parte, hay poca información en relación a las etiologías más frecuentes de epilepsia refractaria en personas mayores, así como resultados de cirugía de epilepsia en este grupo, incluyendo diferentes etiologías y epilepsias extra-temporales.

Se podría resumir, en base a los escasos datos disponibles, que la cirugía para la epilepsia refractaria del lóbulo temporal sería eficaz en este grupo etario y con bajo riesgo de complicaciones postoperatorias.

La mayoría de las series quirúrgicas no discriminan sus resultados en relación al género. Sin embargo, algunos trabajos planteaban un peor pronóstico quirúrgico en mujeres, lo que no fue confirmado en estudios subsiguientes.

En mujeres adultas con antecedentes psiquiátricos no psicóticos, sometidas a cirugía de epilepsia, existe un riesgo de aparición de eventos paroxísticos motores atípicos de naturaleza psicógena en el postoperatorio, aún varios años luego de la cirugía, e independientemente del control a largo plazo de las crisis epilépticas.

DESAFÍO IV: PRONÓSTICO Y CALIDAD DE VIDA

a. Pronóstico vital

Un estudio de seguimiento a largo plazo (18-22 años) de una cohorte de pacientes con epilepsia, basado en el registro nacional finlandés, detectó una mortalidad aumentada en todo el seguimiento. Las causas más frecuentes de muerte fueron enfermedades cardiocirculatorias y cáncer. La mortalidad por infarto agudo de miocardio estuvo aumentada en ambos sexos (HR 2.31), en tanto que la mortalidad más prematura (mayor número de años de vida potencialmente perdidos) se debió a neoplasias del SNC. La epilepsia también aumenta el riesgo de neumonía comunitaria en adultos, particularmente en mayores de 65 años (OR 2.8), con las complicaciones y morbimortalidad secundarias.

La muerte súbita inesperada en epilepsia (SUDEP) se asocia a un mal control de las crisis, polifarmacia, y crisis tónico-clónicas generalizadas, pero parece afectar mayormente a los jóvenes con esta condición.

b. Calidad de vida

Una mujer adulta con epilepsia es una madre, una abuela, una figura que tiene un *rol central de sostén en la estructura familiar*, y se ve (o es vista) en estos casos como una carga. Este es el núcleo del conflicto y del auto-estigma en este grupo humano. El balance entre independencia, responsabilidades y sobreprotección a nivel familiar es muy difícil de lograr.

Por otra parte, en la vida plena de una mujer adulta también tienen un lugar los *logros profesionales, académicos y laborales*. Estos se ven frenados por lo imprevisto de las crisis, los efectos adversos cognitivos de las DAEs, además de la discriminación por sexo y enfermedad prevalentes aún en nuestros tiempos. Esto se contraponen a las crecientes expectativas personales y del entorno cultural en el rol de la mujer. En la mujer mayor que se desempeñaba en una tarea remunerada, se agrega el duelo del retiro, muchas veces con la repercusión económica, psicológica y social inherentes.

Las tasas de *matrimonio* son normales en mujeres con epilepsia, en tanto que suelen estar disminuidas en los hombres. Mientras que el establecimiento de

relaciones estables puede verse afectado por la existencia previa de epilepsia, el debut de la epilepsia luego del matrimonio no suele ser causal de separación en países occidentales.

La *disfunción sexual* es también más frecuente en hombres con epilepsia, pero una minoría significativa de mujeres con epilepsia (20%-50%) tiene algún grado de disfunción en alguna de las etapas sexuales (libido, excitación y/o orgasmo).

Se postula que en estos efectos habría un rol de la epilepsia per se, incidencia de las DAEs y también factores psicosociales. En cuanto a la epilepsia, los pacientes libres de crisis tienen mejor puntaje en las sub-escalas de función sexual de los instrumentos para evaluar calidad de vida. Respecto a los fármacos, los inductores enzimáticos están asociados a menores niveles de testosterona y a disfunción sexual en hombres; similar hallazgo se obtuvo en mujeres para el ítem de motivación sexual bajo uso de carbamacepina. No debe olvidarse, sin embargo, el fuerte impacto que tiene en todas las personas la salud psicosocial en la función sexual, siendo la ansiedad y depresión las causas más frecuentes de disfunción sexual o de baja calidad de vida sexual.

La depresión está asociada a menor puntaje en el Índice de Función Sexual.

Se ha comprobado, en estudios de calidad de vida en epilepsia, que los pacientes mayores sufren mayor *ansiedad y depresión*; existe una menor calidad de vida percibida en pacientes con inicio tardío de su epilepsia.

En las mujeres en particular se observan peores puntajes en el ítem de preocupación por las crisis. Los predictores más fuertes de calidad de vida en mujeres (medidos con QOLIE-31) fueron el perfil de eventos adversos y el número de DAEs.

Un aspecto controvertido es el de la evolución cognitiva de los adultos mayores con epilepsia. Estudios que han realizado una evaluación cognitiva de adultos mayores sin y con epilepsia evidenciaron un menor rendimiento de estos últimos en todas las pruebas. Se reconocen como posibles predictores de deterioro cognitivo el inicio precoz de la epilepsia, la mayor duración de la enfermedad y un mal control de crisis.

CONCLUSIONES

En el siglo XXI, los actores del sistema de salud debemos concientizarnos de que podemos y debemos ofrecer los máximos recursos de diagnóstico y tratamiento a toda edad.

En los diferentes contextos de asistencia, las diferencias etarias y sexuales deben ser tenidas en cuenta, ya que pueden influir significativamente en el diagnóstico y tratamiento adecuados, con el consiguiente impacto pronóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baheti NN, Radhakrishnan A, Radhakrishnan K. A critical appraisal on the utility of long-term video-EEG monitoring in older adults. *Epilepsy Res.* 2011 Nov;97(1-2):12-9. Epub 2011 Jul 23.
2. Beghi M, Savica R, Beghi E, Nobili A, Garattini L. Utilization and costs of antiepileptic drugs in the elderly: still an unsolved issue. *Drugs Aging.* 2009;26(2):157-68.
3. Besocke AG, Rosso B, Cristiano E, Valiensi SM, García Mdel C, Gonorazky SE, Romano LM. Outcome of newly-diagnosed epilepsy in older patients. *Epilepsy Behav.* 2013 Apr;27(1):29-35. Epub 2013 Jan 29.
4. Beyenburg S, Elger CE, Reuber M. Acute confusion or altered mental state: consider non-convulsive status epilepticus. *Gerontology.* 2007;53(6):388-96. Epub 2007 Aug 7.
5. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol.* 2009 Nov;8(11):1019-30. Epub 2009 Oct 1.
6. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause.. *Epilepsy Behav.* 2007 Sep;11(2):160-78.
7. Erel CT, Brincat M, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Moen MH, Schenck-Gustafsson K, et al. EMAS position statement: managing the menopause in women with epilepsy. *Maturitas.* 2010 Jul;66(3):327-8.
8. Erel T, Guralp O. Epilepsy and menopause. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Sep;284(3):749-55.
9. Fakhoury TA, Miller JM, Hammer AE, Vuong A. Effects of lamotrigine on mood in older adults with epilepsy and co-morbid depressive symptoms: an open-label, multicentre, prospective study. *Drugs Aging.* 2008;25(11):955-62.
10. Faight E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007 Dec 11;69(24 Suppl 3):S3-9.
11. Glauser T, Men-Benachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kalviainen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013;54(3):551-563.
12. Harden CL. Hormone replacement therapy: will it affect seizure control and AED levels? *Seizure.* 2008 Mar;17(2):176-80.
13. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, Koppel BS, Christos PJ, Fowler K. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia.* 2006 Sep;47(9):1447-51.
14. Harden CL, Koppel BS, Herzog AG, Nikolov BG, Hauser WA. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology.* 2003 Aug 26;61(4):451-5.
15. Hermann B, Seidenberg M, Sager M, Carlsson C, Gidal B, Sheth R, et al. Growing old with epilepsy: the neglected issue of cognitive and brain health in aging and elder persons with chronic epilepsy. *Epilepsia.* 2008 May ; 49(5): 731-740.
16. Kwasa JK, Amayo A, Ndavi PM, Kwasa TO. Bone metabolism in healthy ambulatory control premenopausal women and in epileptics on anti-convulsant drugs. *East Afr Med J.* 2010 Apr;87(4):151-5.
17. Leonard M. Issues for mature women with epilepsy. Harden CL. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83:385-95.
18. Leppik IE, Birnbaum AK. Epilepsy in the elderly. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Jan;1184:208-24.
19. Lyngstad-Brechan MA, Taubøll E, Nakken KO, Gjerstad L, Godang K, Jemtland R, Bollerslev J. Reduced bone mass and increased bone turnover in postmenopausal women with epilepsy using antiepileptic drug monotherapy.. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):759-66.
20. NICE clinical guideline 137. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2012.
21. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Ann Neurol.* 2005 Feb;57(2):252-7.
22. Pennell PB. 2005 AES annual course: evidence used to treat women with epilepsy. *Epilepsia.*

- 2006;47 Suppl 1:46-53.
23. Pugh MJ, Foreman PJ, Berlowitz DR. Prescribing antiepileptics for the elderly: differences between guideline recommendations and clinical practice. *Drugs Aging*. 2006;23(11):861-75.
 24. Roberson ED, Hope OA, Martin RC, Schmidt D. Geriatric epilepsy: Research and clinical directions for the future. *Epilepsy & Behav* 2011;22:103–111.
 25. Sanya EO. Peculiarity of epilepsy in elderly people: a review. *West Afr J Med*. 2010 Nov-Dec;29(6):365-72.
 26. Sethi NK, Harden CL. Epilepsy in older women. *Menopause Int*. 2008 Jun;14(2):85-7.
 27. Stephen LJ, Brodie MJ. Management of a first seizure. Special problems: adults and elderly. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 1:45-9.
 28. Tallis R, Boon P, Perucca E, Stephen L. Epilepsy in elderly people: management issues. *Epileptic Disord*. 2002 Oct;4 Suppl 2:S33-9.
 29. Tomson T, Lukic S, Ohman I. Are lamotrigine kinetics altered in menopause? Observations from a drug monitoring database. *Epilepsy Behav*. 2010 Sep;19(1):86-8.
 30. Tüscher O, van Elst LT. Management and health implications of epilepsy in older women. *Maturitas*. 2010 Jul;66(3):242-5. Epub 2010 Apr 7.
 31. Veran O, Kahane P, Thomas P, Hamelin S, Saboridy C, Vercueil L. De novo epileptic confusion in the elderly: A 1-year prospective study. *Epilepsia*, 51(6):1030–1035, 2010.
 32. Waterhouse E, Towne A. Seizures in the elderly: Nuances in presentation and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2005 Oct;72 Suppl 3:S26-37.
 33. Wilby J, Kainth A, Hawkins N, Epstein D, McIntosh H, McDaid C, et al. Clinical effectiveness, tolerability and cost-effectiveness of newer drugs for epilepsy in adults: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2005 Apr;9(15):1-157, iii-iv.

Casos Clínicos

¿Cambian los modelos de propagación según el grado de excitabilidad del lóbulo temporal? Análisis de un caso de Status Super-Refractario.

¿Cambian los modelos de propagación dependiendo de la mayor o menor excitabilidad del lóbulo temporal?

¿Cambian los modelos de propagación según la excitabilidad del lóbulo temporal?

Cayetano E. Napolitano, MD* and Miguel Orriols, MD†

ABSTRACT

Objective: Our goalswere to study the propagation models in a situation of persistent temporal epileptic seizures with varying degrees of bitemporal excitability and to analyzewhich propagation models were found at times of high temporal excitability and which occurred with lower levels of excitability.

Methods: A patient with super-refractory status arising from the temporal lobes was studied daily using videoelectroencephalography (VEEG), with a large number of electroclinical seizures recorded. The analysis focused on the method and type of seizure propagation and classified them either according to the propagation models described in the literature or as undetermined.

Results: Video-EEG monitoring was carried out daily for 310 days. A total of 990 electroclinical seizures were recorded; 135 seizures were recorded during the first week, and 523 were recorded in the first month. From the beginning, the interictal recording showed independent discharges over both temporal lobes. The seizures showed independent onset in both temporal lobes. During periods of the highest number of seizures, certain models of propagation begin to predominate through switch of lateralization, temporal asynchrony, early remote propagation, total contralateral propagation,

seizures with nonlocalized onset, or models that are difficult to classify.

Conversely, when the condition was brought relatively under control, we observed fewer propagation modelswith predominantly simple patterns: only hemispheric propagation or graduated sequential propagation with a few nonlateralized onset seizures.

Conclusions: Upon analyzing the seizures, we found that the propagation models vary as the status evolved, with the change reflecting the degree of excitability in the mesial temporal–limbic network at a given time. In clinical practice, these changes in propagation models are more likely to be observed in temporal status that extends over time and with an onset of the seizures in both temporal lobes. **Significance:** The analysis of the propagation models may provide information about the excitability of the mesial temporal–limbic network.

Keywords: Propagation models, Temporal lobe seizures, Super-refractory status, Scalp ictal EEG.

RESUMEN

Estudiamos con EEG video diario, un paciente con un status super-refractario del lóbulo temporal en el cual analizamos un gran número de crisis electroclínicas. El análisis está centrado en la forma de propagación de las crisis. El tipo de propagación de cada crisis electro-clínica se identificó según alguno de los modelos de propagación descritos en estos pacientes, o bien se clasificó como indeterminado.

Nuestro objetivo es saber que ocurre con los modelos de propagación en una situación de persistencia de crisis en el tiempo con grados variables de excitabilidad bitemporal. Nos interesa ver que modelos

*Neurology Service, Electroencephalography Department, Military Hospital, Santiago, Chile.

†Preventive Medicine Service, Army Health Unit, Santiago, Chile.

Correspondence author: Dr. Cayetano E. Napolitano.
Address: San Sebastian 2812, Office 904, Las Condes, Santiago, Chile. Telephone/Fax number: 056-02-2461611
E-mail: napolitanonorero@manquehue.net
Miguel Orriols E-mail: morriols1@mac.com

de propagación se observan en los momentos de elevada excitabilidad temporal y cuales cuando la excitabilidad decrece, y de esa manera reafirmar la existencia de modelos de propagación que se asocian a elevada excitabilidad temporal y otros a baja excitabilidad temporal.

Pudimos observar que los modelos de propagación van cambiando durante la evolución del status, y el cambio va reflejando el grado de excitabilidad que presenta en ese momento el lóbulo temporal.

INTRODUCCIÓN

Un aspecto conocido desde los trabajos clásicos de Lieb et al (1986) es que los pacientes con epilepsia mesial temporal (E.M.T) muestran una gran dispersión en los tiempos de propagación de la descarga epiléptica desde su origen en un lóbulo temporal y la llegada a la región mesial contralateral. Este hecho probablemente está reflejando diferentes grados de excitabilidad temporal, lo cual se plantea explica en parte los diferentes modelos de propagación que se pueden observar. (Lieb et al., 1991, Spencer et al., 1987, 1992, 2002; Gloor et al. 1993).

En estudios con EEG ictal de superficie también se han identificado diferentes modelos de propagación asignándoles relación con excitabilidad temporal y/o respuesta a tratamientos o control postcirugía: cambio de lateralización y asincronía temporal (Steinhoff et al., 1995, Schulz et al., 2000), propagación solo temporal (Chassoux et al., 2004), propagación remota precoz (Napolitano and Orriols, 2008), propagación hemisférica ipsilateral (Napolitano and Orriols, 2010), propagación graduada y secuencial (Napolitano and Orriols, 2010), propagación contralateral total (Napolitano and Orriols, 2010).

Existe una correlación bastante estrecha entre las características del registro interictal de pacientes con E.M.T. y el tipo de propagación observado en los registros ictales de superficie de estos pacientes. (Steinhoff et al 1995; Patariaia et al. 1998).

Así como la existencia de descargas bitemporales independientes son un marcador de hiperexcitabilidad bitemporal; la forma cómo se propaga la descarga epiléptica es un marcador de baja o elevada excitabilidad temporal. (Napolitano and Orriols, 2010).

Los pacientes con descargas interictales bitemporales independientes muestran de preferencia modelos no habituales o complejos de propagación (Steinhoff et al., 1995, Schulz et al., 2000) los que con frecuencia se combinan entre si (ej. cambio de lateralización más asincronía temporal).

Los pacientes con descargas interictales unilaterales presentan generalmente uno o dos modelos de propagación sin combinar modelos complejos. (Patariaia et al., 1998).

Las crisis de inicio no localizado predominan en pacientes con descargas bitemporales independientes y suponen también una elevada excitabilidad temporal (Walzack et al., 1991, Napolitano and Orriols, 2008).

Un elemento a considerar es el área cerebral involucrada en la propagación; en general mientras más limitada sea el área de propagación ictal menor es la excitabilidad de la EMT. Esto se ha visto corroborado en estudios con EEG intracerebral, mientras más circunscrito es el inicio y más acotada la propagación parece ser mejor la respuesta postcirugía. (Adam et al., 1994, Lee et al., 2000). Con EEG ictal de superficie puede asumirse el mismo principio; descargas ictales que se propagan sólo al lóbulo temporal (grupo mesial, Chassoux et al., 2004) o solo con propagación hacia el hemisferio ipsilateral (grupo I de nuestros pacientes, 2010) tienen una baja excitabilidad unitemporal y mejores resultados en relación a la cirugía o mejor respuesta a tratamiento médico. A la inversa los patrones complejos de propagación (de elevada excitabilidad) involucran en su propagación áreas cerebrales extensas de uno o ambos hemisferios, a veces casi simultáneamente y muestran una menor respuesta a tratamientos médicos o cirugía (Adams et al. 1994, Schulz et al., 2000).

No sabemos si los patrones de propagación se mantienen estables a través del tiempo, o bien si se acentúa el trastorno de base (posiblemente mayor alteración de la red temporal-mesial límbica) un patrón de propagación simple, de baja excitabilidad pueda coexistir o aún ser reemplazado por patrones de propagación compleja, de elevada excitabilidad. En relación al estudio de un paciente con una lesión reciente mesial temporal bilateral, que determinó un status del lóbulo temporal prolongado, refractario

a diversos tratamientos, estudiamos con monitoreo EEG video un gran número de sus crisis y su evolución en el tiempo, analizando especialmente los

modelos de propagación observados. Nuestro objetivo es responder las siguientes interrogantes: ¿Puede verdaderamente sostenerse que existen mo-

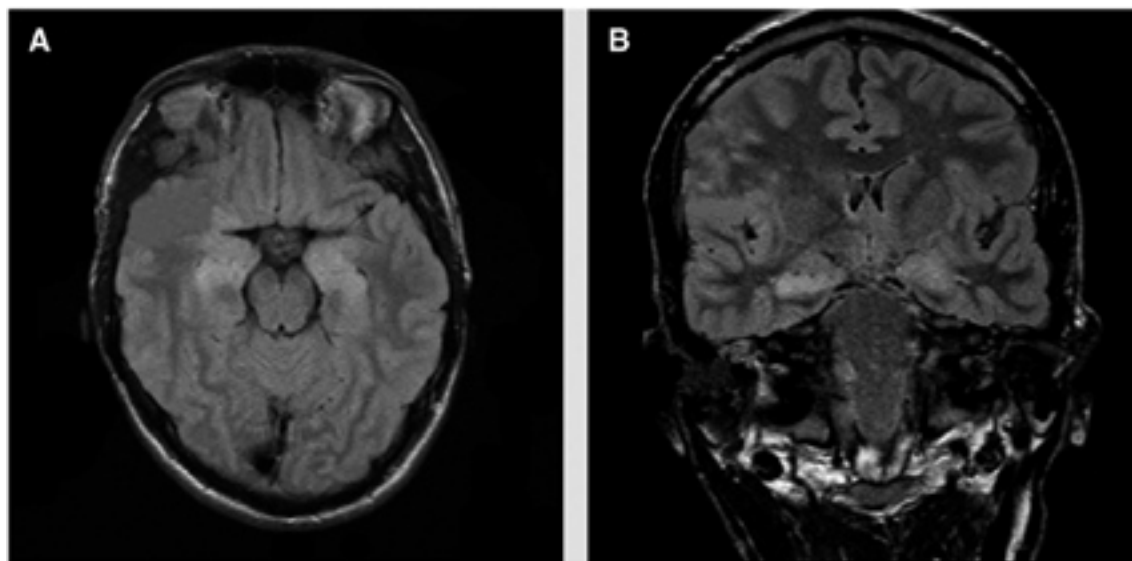


Fig. 1 On day 6, MRI FLAIR sequence (A axial view, B coronal view) demonstrating bilateral medial temporal lobe hyperintensity.

delos de propagación de baja excitabilidad y otros de elevada excitabilidad temporal? y ¿Qué ocurre con los patrones de propagación cuando las crisis se incrementan y persisten en el tiempo?

MATERIAL Y MÉTODO

Caso Clínico. Paciente varón de 23 años, sin antecedentes médicos previos, inicia 4 días antes del ingreso a nuestro hospital, cuadro de cefalea persistente asociado a febrículas seguido de crisis convulsiva generalizada, las que se repiten en varias oportunidades en las 48 horas siguientes por lo cual se inicia tratamiento con fenitoína e.v. Valcote ev. y luego Midazolam en infusión continua. Por la persistencia de crisis convulsivas se traslada a UCI. El estudio de LCR es normal. Se realiza screening para agentes infecciosos en LCR y sangre los que son negativos. Se inicia tratamiento empírico con Aciclovir intravenoso sin cambio de su condición médica. Un primer estudio de RNM en T2,T1 y secuencia Flair muestra leve hiperintensidad a nivel mesial temporal bilateral con leve hiperintensidad talámica, en controles posteriores se acentúa la hiperintensidad mesial bilateral con desaparición de la hiperintensidad de tálamos (fig.1), RNMs realizadas 1 y 2 meses después muestran desaparición

de la hiperintensidad mesial apreciándose leve atrofia temporal bilateral. El estudio serológico para screening de enfermedades sistémicas inmunológicas autoinmune fue negativo, incluyendo ANA, anti DNA, antineutrophilic cytoplasmic antibodies, Sjogren's antibodies, C3, C4, antiphospholipid. Se constata antithyroglobulin de (elevada)... con peroxidase antibody normal ¿?. Test for autoantibodies targering VGKC-complex,GAD y onconeural antígenos (eg, Hu Abs, Ma2 Abs, CV2/CRMP5 Abs) fueron negativos (Clínica Mayo). PET Scan descarta malignidad.

Se planteó el diagnóstico de una Seronegative autoinmune Límbic Encephalitis (Lancaster et al., 2011) por lo cual recibió inicialmente metilprednisolona en bolos, luego inmunoglobulinas (dos ciclos) y ante la falta de respuesta una dosis de ritubzimab que no pudo continuar por la presencia de cuadro febril diagnosticándose una TBC pulmonar.

El paciente **permanece 8 meses** en UCI por un status super refractario (Shorvon and Ferlisi, 2011) que requirió el uso por momentos asociado de Midazolam e.v, Propofol e.v y Tiopental e.v. , después de 2 meses de crisis diarias muy frecuentes se logra control con Tiopental 5 o 6 mg/kg/hr., pero con reaparición, en varias oportunidades de crisis par-

ciales y generalizadas clínicas o electroclínicas al intentar disminuir la dosis lo que obliga a subir la dosis de Tiopental. Se decide realizar plasmaféresis diaria, cinco ciclos sin que se logre suspender totalmente el Tiopental por la reaparición de crisis focales y secundariamente generalizadas.

Monitorización con EEG video en UCI

Registro de las crisis: se realizó registro de EEG video diario en UCI, con equipo Nicolet, modelo Nic Vue 2,6 de 36 canales ¿ (Nicolet, Madison, WI), los registros son discontinuos, tienen una duración variable entre 12 y 17 horas diarias (inicio aproximado a las 15 horas, finaliza alrededor de las 8 AM del día siguiente). Se utilizó Sistema Internacional de Electrodo 10-20.

Los datos fueron digitalizados a 200 Hz. Se utilizó filtros de baja frecuencia de 1 Hz y alta frecuencia de 70 Hz.

Para el análisis de crisis se utilizó montajes longitudinales y bipolares.

Se realizó un análisis visual de todos los registros (C.N) identificando las crisis electro-clínicas de acuerdo a los criterios descritos por Young et al. (1996).

Análisis de las crisis: el análisis de cada una de las crisis del paciente se hizo de acuerdo a los criterios descritos por Steinhoff et al.(1995), se identificó:

- 1) El inicio: actividad diferente de la basal y la interictal que persiste por lo menos por tres segundos y muestra un patrón de crisis que evoluciona.
- 2) La localización: clasificada como regionalizada, lateralizada, lateralizada bilateral o no lateralizada (Steinhoff et al.,1995) y
- 3) Se analiza en cada crisis electro-clínica el modo de propagación, asignándola a uno de los siguientes modelos:
 - a. Propagación solo temporal ipsilateral (Chas-soux et al.,2004).
 - b. Propagación sólo hemisférica ipsilateral (Napolitano and Orriols., 2010).
 - c. Graduada secuencial (Napolitano and Orriols., 2010).
 - d. Propagación remota precoz (Napolitano and Orriols., 2008).
 - e. Propagación contralateral total Napolitano

and Orriols., 2010).

- f. Cambio de lateralización (Steinhoff et al., 1995)
- g. Asincronía temporal (Steinhoff et al., 1995).
- h. Bilateral no lateralizado (Steinhoff et al.1995) y
- i. No clasificable en alguno de los anteriores.

RESULTADOS

Características Generales

Se realizaron monitoreos EEG videos diarios (no incluyen las 24 horas) **durante 135 días**, se registraron en total 911 crisis electroclínicas, un buen número de las crisis no tienen expresión clínica o se manifiestan por alzas transitorias de presión, taquicardia o menos frecuente clonias peribucles o clonias que involucran extremidades. El primer día de monitoreo en UCI (6° día de iniciado el cuadro neurológico) se registran cinco crisis, en los días siguientes las crisis se incrementan en forma significativa, durante la primera semana de monitoreo se registran 135 crisis, durante el primer mes se registran 523 crisis, finalizado el segundo mes se registran 672 crisis electro-clínicas.

Características EEG interictal e ictal

El registro interictal muestra desde el inicio descargas independientes sobre ambos lóbulos temporales. Durante el primer mes de registro las crisis muestran un inicio independiente en ambos lóbulos temporales y a veces alternando en un lado al otro. Después del primer mes de registro al reaparecer crisis estas se inician solo en el lóbulo temporal derecho. En otros intentos de suspender el Tiopental reaparecen crisis mayoritariamente de inicio temporal derecho con algunas de inicio independiente a nivel temporal izquierdo.

El patrón EEG de base se va modificando a medida que se incrementan las crisis y se hace más agresivo el manejo con fármacos. En una buena parte está constituido por un patrón de paroxismo-supresión con puntas o espigas bilaterales asimétricas sobre uno u otro hemisferio, o bien descargas epilépticas bilaterales periódicas espontáneas o inducidas por estímulos (Hirsch et al., 2004).

Al analizar la forma de inicio de las crisis eléctricas, se registran en una misma sesión a veces crisis

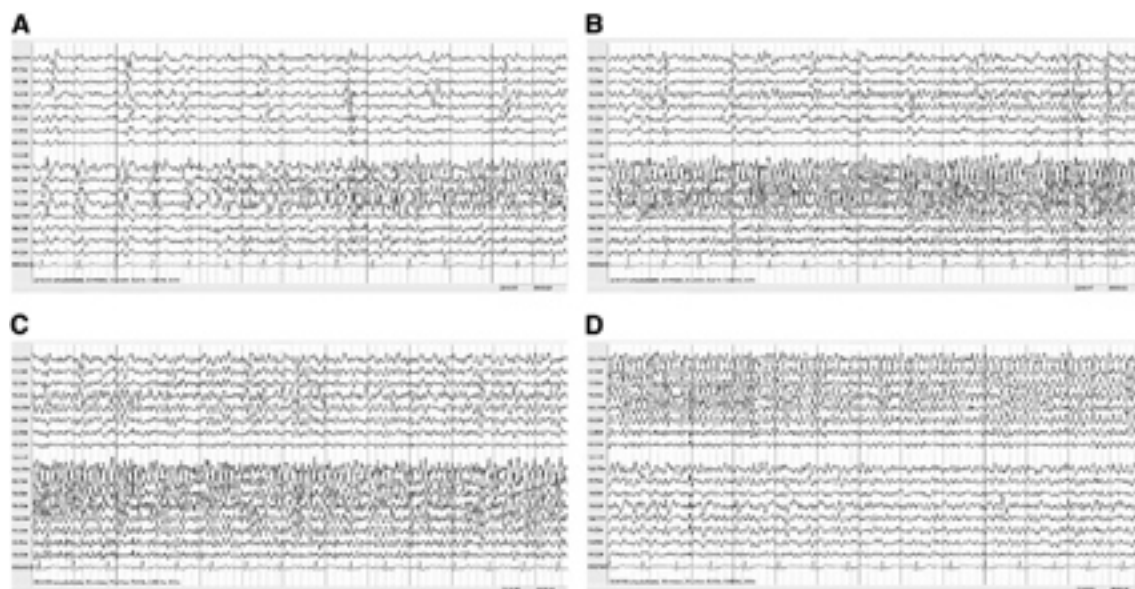


Fig. 2 Registro día 1, cinco crisis, inicio independiente en temporal derecho e izquierdo. Dos modelos de propagación (ver texto). EEG: inicio temporal izquierdo con propagación graduada secuencial más cambio de lateralización.

de inicio muy focal, involucrando solo 2 electrodos con puntas rítmicas (que muestran oposición de fase) que se incrementan y evolucionan, y en otras oportunidades las crisis tienen un inicio mucho más amplio involucrando la totalidad de un lóbulo temporal o un hemisferio con descargas de espigas periódicas que luego evolucionan. Una u otra modalidad, especialmente durante el primer mes se repiten por largos periodos mostrando con frecuencia un mismo tipo de propagación, con un número elevado de crisis las cuales tienen un origen independiente en ambos lóbulos temporales.

Análisis de los Patrones de Propagación

El día 1 de registro EEG video en UCI (figura 2) se registran 5 crisis electro-clínicas identificándose dos modelos de propagación:

- a) graduada secuencial y
- b) cambio de lateralización.

Las crisis tienen un inicio a veces en el lóbulo temporal derecho y otras a izquierda, todas con cambio de lateralización.

El día 4 se registran 23 crisis, con cuatro modelos de propagación diferentes, siempre de inicio independiente temporal derecho o izquierdo, se reconocen ahora los siguientes modelos de propagación:

- a) graduada secuencial
- b) graduada secuencial con cambio de lateralización
- c) propagación remota precoz más cambio de lateralización
- d) inicio regionalizado temporal o bien hemisférico más propagación contralateral total más cambio de lateralización

El día 8 (figura 3) se registran 70 crisis electro-clínicas, algunas de inicio temporal izquierdo y otras de inicio temporal derecho se identifican 6 modelos de propagación diferentes)

- a) Algunas crisis tienen un inicio regionalizado en un lóbulo temporal seguida de propagación hemisférica ipsilateral y luego cambio de lateralización, b) otras con inicio regionalizado muestran cambio de lateralización y asincronía temporal
- c) Otras crisis tienen un inicio más bien hemisférico con propagación remota precoz
- d) Algunas crisis con propagación solo hemisférica
- e) Se registran crisis de inicio no lateralizado y
- f) Crisis de inicio bitemporal con modelos de propagación no clasificables.

Durante el primer mes se registran crisis frecuentes

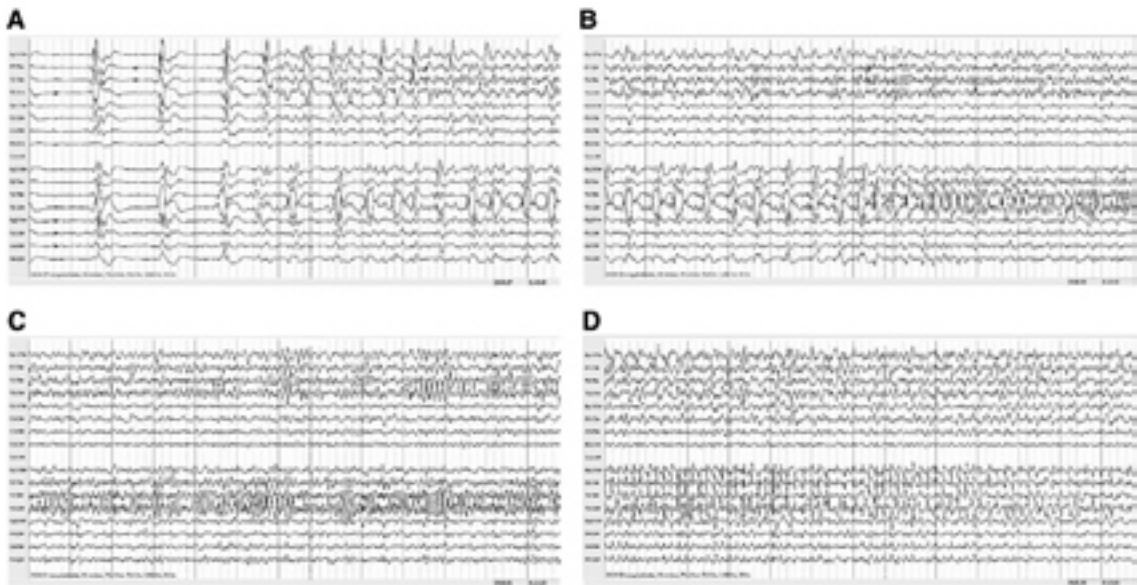


Fig. 3 Registro día 8, setenta crisis, inicio independiente en temporal derecho e izquierdo. Seis modelos de propagación (ver texto) EEG: inicio a nivel temporal derecho con propagación remota precoz más asincronía temporal y cambio de lateralización. Observe la mayor área involucrada al inicio de la crisis y la diferencia en la velocidad de propagación de la descarga al hemisferio contralateral, con respecto a la fig.2.

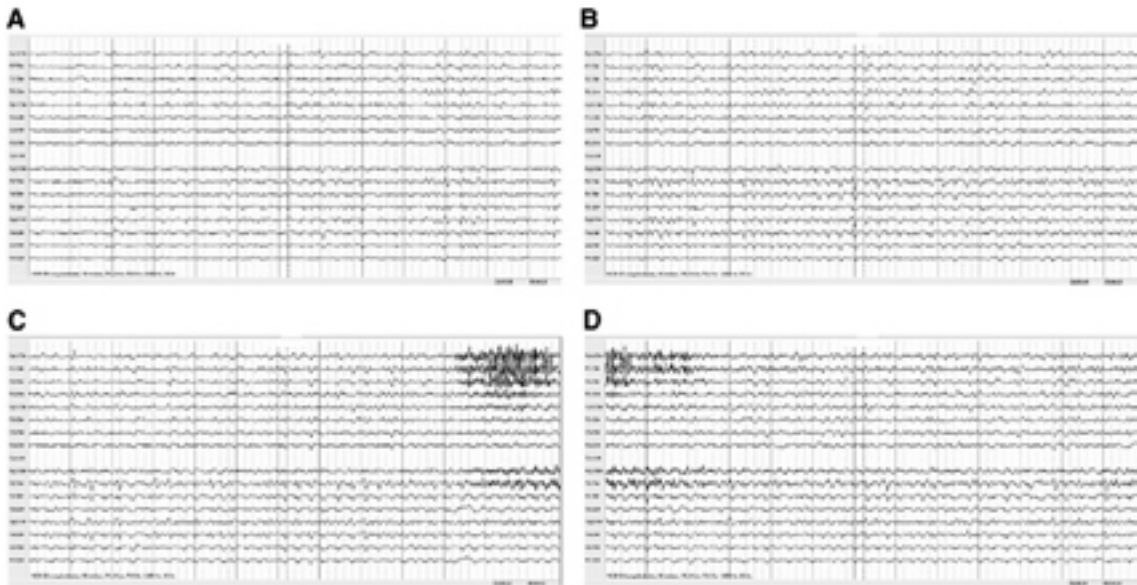


Fig. 4 Registro día 50, treinta y tres crisis, inicio solo sobre temporal derecho. Tres modelos de propagación (ver texto). EEG: inicio temporal derecho con propagación graduada secuencial.

y con los modelos descritos, posteriormente se logra un período sin crisis (11 días), y luego al disminuir los fármacos reaparecen crisis electro-clínicas frecuentes por lo cual debe reiniciarse Tiopental mas Propofol y Midazolam. El registro EEG de esa oportunidad (día 50, figura 4) identifica 33 crisis, ahora sólo de inicio temporal derecho; se reconocen tres modelos de propagación:

- a) sólo propagación hemisférica ipsilateral
- b) graduada secuencial y
- c) algunas crisis de inicio no lateralizado.

Entre el día 55 y el día 200 de evolución se realizan sin éxito, en varias oportunidades intentos de suspensión de Tiopental, observamos reaparición de crisis electro-clínicas de inicio independiente sobre ambos lóbulos temporales, pero de predominio a derecha y los modelos de propagación observados predominantemente son similares a los descritos durante el primer mes de registro. Finalmente se logra suspensión del Tiopental el día 215 previa incorporación de Ketamina y Midazolam e.v.

DISCUSIÓN

En nuestro paciente pudimos constatar por una parte que los modelos de propagación van cambiando durante la evolución del status y en segundo lugar que el cambio de los modelos de propagación va reflejando el grado de excitabilidad que presenta en ese momento el lóbulo temporal. En los momentos que nuestro paciente muestra elevada excitabilidad bitemporal, manifestada por un número elevado de crisis, con inicio independiente sobre uno y otro lóbulo temporal, se aprecia que empiezan a predominar ciertos modelos de propagación como son: cambio de lateralización, asincronía temporal, propagación remota precoz, propagación contralateral total, y crisis de inicio no localizado; los cuales no se presentan aislados sino que se van combinando entre ellos, con lo cual no solo aumenta el número de modelos observados sino que además se observa que aparecen modelos de propagación difíciles de clasificar.

A la inversa cuando se logró un control relativo del status con descargas ictales de inicio solo temporal derecho se observó un menor número de modelos de propagación, no necesariamente menor número de crisis, pero ahora con predominio de patrones simples o de baja excitabilidad, como son propagación solo hemisférica o propagación graduada se-

cuencial con algunas crisis de inicio no lateralizado.

Por lo tanto en una situación aguda, como es el caso de nuestro paciente los modelos de propagación cambian hacia predominio de patrones de propagación de elevada excitabilidad o hacia predominio de baja excitabilidad, dependiendo del control de las crisis o el grado de excitabilidad del lóbulo temporal existente en un momento.

Cuando la excitabilidad temporal es baja habitualmente unilateral, predominan los patrones de propagación ubicados a la izquierda de la figura 5, cuando la excitabilidad temporal es elevada, generalmente bitemporal independiente predominan los modelos de propagación ubicados hacia la derecha de la figura.

En el caso de una epilepsia del lóbulo temporal de larga data, nosotros hemos planteado que probablemente una vez modificado el patrón de propagación hacia modelos de elevada excitabilidad, estos no vuelven a su situación basal (2010) quizás haciendo una diferencia con una situación aguda como la de nuestro paciente.

Podría especularse que en una epilepsia temporal de inicio agudo, probablemente los modelos de propagación están reflejando básicamente el grado de excitabilidad de la zona de origen de las descargas, y en una situación de epilepsia temporal crónica reflejan no solo la excitabilidad de la zona de origen sino que también o preferentemente los cambios que se han producido en las vías de propagación () ().

Autores como Steinhoff (1995) y Schulz (2000) han descrito modelos de propagación que como ellos exponen implican hiperexcitabilidad bitemporal, ya sea con descargas ictales simultaneas independientes en ambos lóbulos temporales o descargas ictales que en forma secuencial implican uno y luego el otro lóbulo temporal.

Nuestro análisis de los modelos de propagación de los pacientes con E.M.T se apoya básicamente en dos elementos, uno es la secuencia de la propagación y otro es la velocidad de propagación hacia el hemisferio contralateral; de acuerdo a esto hemos descrito diferentes formas de propagación las cuales hemos sugerido implican diferente excitabilidad temporal. Nosotros pudimos ver en este paciente que los modelos de propagación descritos por estos

autores y que indican elevada excitabilidad bitemporal se combinan con nuestros modelos de elevada excitabilidad, apoyando la impresión que las dos formas de análisis están mostrando un mismo fenómeno que se manifiesta de distinta manera desde el punto de vista electroencefalográfico. Por lo tanto no parece lógico preguntarse cuál de ellos está expresando un grado mayor de excitabilidad del lóbulo temporal, pues no se observa que uno reemplaza a otro sino que cuando se presentan lo hacen asociados.

La identificación de los episodios EEG críticos en nuestro paciente se limitó estrictamente a las oportunidades en que existe un inicio definido con clara evolución y propagación de la descarga epiléptica, dejando afuera períodos en que se registran patrones epileptiformes generalizados periódicos espontáneos o inducidos.

En suma, los hallazgos observados en este paciente muestran que los patrones de propagación no se mantienen estáticos y también parecen responder nuestra otra interrogante, en el sentido de que realmente existen ciertos patrones de propagación asociados a baja excitabilidad temporal y otros asociados a elevada excitabilidad temporal.

Nuestro trabajo tiene limitaciones, una de ellas radica en que el análisis de las crisis está basado en las observaciones de una sola persona (C.N) sin posibilidad de corregir un sesgo inducido por ese factor. Otras limitaciones.

REFERENCIAS

1. Adam C, Saint-Hilarie J, Richer F. Temporal and spatial characteristic of intracerebral seizure propagation: predictive value in surgery for temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:1065-1072.
2. Chassoux F, Semah F, Bouilleret V, et al. Metabolic changes and electro-clinical patterns in mesio-temporal lobe epilepsy: a correlative study. *Brain* 2004;127:164-174.
3. Gloor P, Salanova V, Olivier A, Quesney LF. The human dorsal hippocampal commissure. *Brain* 1993;116:1249-1273.
4. Hirsch LJ, Claassen J, Mayer SA, Emerson RG. Stimulus-induced rhythmic, periodic, or ictal discharges (SIRPIDs): a common EEG phenomenon in the critically ill. *Epilepsia*. 2004; 45:109-123.
5. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.
6. Lee KH, Park YD, King DW, et al. Prognostic implication of contralateral secondary electrographic seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1444-1449.
7. Lieb JP, Engel J Jr, Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia*. 1986; 27:286-293.
8. Lieb JP, Dasheiff RM, Engel J Jr. Role of the frontal lobes in the propagation of mesial temporal lobe seizures. *Epilepsia*. 1991;32:822-837.
9. Napolitano CE, Orriols M. Two types of remote propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2008;25:69-76.
10. Napolitano CE, Orriols M. Graduated and sequential propagation in mesial temporal epilepsy: analysis with scalp ictal EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2010;27:285-291.
11. Patarraia E, Luger S, Serles W, et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 1998;38:608-614.
12. Schulz R, Luders HO, Hoppe M, et al. Interictal EEG and ictal scalp EEG propagation are highly predictive of surgical outcome in mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41:564-570.
13. Shorvon SD, Ferlisi M. The treatment of super-refractory status epilepticus: a critical review of available therapies and a clinical treatment protocol. *Brain*. 2011;134:2802-2818.
14. Spencer SS, Williamson PD, Spencer DD, Mattson RH. Human hippocampal seizure spread studied by depth and subdural recording: the hippocampal commissure. *Epilepsia*. 1987;28:479-489.
15. Spencer SS. Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*. 2002;43:219-227.
16. Spencer SS, Marks D, Katz A, et al. Anatomic correlates of interhippocampal seizure propagation time. *Epilepsia*. 1992;33:862-873.
17. Steinhoff BJ, So NK, Lim S, Luders HO. Ictal scalp EEG in temporal lobe epilepsy with unitemporal versus bitemporal interictal epileptiform discharges. *Neurology*. 1995;45:889-896.
18. Young GB, Jordan KG, Gordon SD. An as-

assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology*.1996;47:83-89.

19. Walczak TS, Lewis D, Radtke R. Scalp ictal EEG shows fewer focal characteristic in patient with bilateral interictal discharges. *Neurology*. 1991;41:261.

Síndrome de Angelman y Epilepsia. Descripción de un Caso Clínico.

Florencia Alamos, María Verónica Julio, Antonia Mena y Perla David

ABSTRACT

Angelman syndrome (AS) is a neurodevelopmental disorder caused by a deletion or mutation on the maternal allele of the UBE3A gene. Clinically, it is characterized by developmental delay, severe language problems, movement or balance disorders, happy demeanor and epilepsy. The diagnosis is generally late because newborns have a normal phenotype. Seizures occur in 80-90% of cases and are usually severe. The susceptibility to seizures is given by an excitatory/inhibitory cellular and circuit imbalance. The EEG shows no pathognomonic abnormalities but some suggestive alterations that could help the early diagnosis of SA. Treatment with valproic acid or clonazepam, whether plain or in combination, is the most effective strategy. Resistance multiple anticonvulsants has been identified.
Key Words: *Angelman syndrome, UBE3A, genomic imprinting, epilepsy.*

RESUMEN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo causado por una delección o mutación de alelo materno para el gen *UBE3A*. Clínicamente se caracteriza por presentar retardo del desarrollo, problemas del lenguaje severos, trastorno en el movimiento o equilibrio, risa frecuente y epilepsia. El diagnóstico en general es tardío, ya que los recién nacidos tienen un fenotipo normal. Las crisis epilépticas se presentan en un 80-90% de los casos y suelen ser severas. La susceptibilidad de desarrollar crisis epilépticas estaría dada por un desequilibrio excitatorio/ inhibitorio a nivel celular y de circuitos. El EEG no muestra anomalías patognomónicas pero si algunas alteraciones sugestivas que podrían ayudar al diagnóstico precoz del SA. El tratamiento con ácido valproico o clonazepam, por si solos o

combinados, son la estrategia más efectiva. Se ha descrito resistencia a múltiples anticonvulsivantes.

Palabras claves: Síndrome de Angelman, UBE3A, cromosoma 15q11-q13, impronta genómica, epilepsia.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Angelman (SA) es un trastorno del neurodesarrollo de causa genética, que fue descrito por primera vez en el año 1965 por el Dr. Harry Angleman (1,2). Tiene una incidencia estimada de 1:10.000 a 1: 20.000. Sus características principales son: retardo del desarrollo, problemas del lenguaje severos, trastorno en el movimiento o equilibrio (usualmente ataxia), risa frecuente y epilepsia en un 80 % de los individuos (3). El diagnóstico en general es tardío, ya que los recién nacidos tienen un fenotipo normal. Las alteraciones del desarrollo comienzan a notarse desde los 6 meses y no es hasta después del primer año cuando se empiezan a observar las características típicas del síndrome (4,5,6).

El SA se produce por una delección o mutación de alelo materno para el gen *UBE3A*, ubicado en el segmento 15q11-q13, que codifica para una proteína E6-AP de la familia E3 ligasa de ubiquitinas (7). La expresión de 15q11-q13 es distinta en el alelo paterno y en el materno debido al mecanismo de impronta genómica (2). Cuando un gen es regulado por el mecanismo de la impronta genómica, lo que sucede es que mientras un alelo parental es expresado y transcrito con normalidad, el otro está silenciado por el mecanismo de la impronta genómica. En términos generales un gen impreso muestra un patrón monoalélico de expresión permanente a lo largo de todos los tejidos.

Sin embargo, algunos de ellos muestran una expresión monoalélica confinada a un tejido específico o

Recibido 6-7-14, aceptado 1-8-14.

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

a un momento del desarrollo determinado (8). Normalmente el gen UBE3A es expresado, específicamente en el cerebro y cerebelo, por la copia materna del segmento del cromosoma 15 mencionado. La paterna en cambio se encuentra silenciada (9,10).

Se cree que los efectos combinados de la mutación o delección de UBE3A materno, sumado al silenciamiento epigenéticos célula específico de UBE3A paterno, dan como resultado una pérdida completa de la proteína UBE3A en las neuronas. Esta podría ser la principal causa molecular de síndrome de Angelman (2,11).

Existen distintos mecanismos que provocan alteraciones del cromosoma materno y con ello SA, estos se pueden resumir en 5 grupos (2,8):

- Delección de 15q11-q13 de origen materno (da cuenta de un 70% de los casos)
- Disomía uniparental de 15q11-q13 de origen paterno (3%)
- Mutación del gen de UBE3A (6%)
- Mutación del centro de impronta (1%)
- Etiología desconocida, con clínica de SA (20%)

Una de las manifestaciones más características de este síndrome son las crisis epilépticas, estas se presentan en un 80-90% de los casos (3,12). Pese a que en términos generales son frecuentes, durante el primer año solo se desarrollan crisis en un 25% de los pacientes (13). Suelen ser severas y tener antecedentes de crisis febriles previas (12,14). Su etiología no está del todo clara, pero se postula que un desequilibrio excitatorio / inhibitorio a nivel celular y de circuitos neuronales estaría involucrado en la susceptibilidad de los pacientes con Angelman para desarrollar crisis epilépticas (15,16). El EEG no muestra anormalidades patognomónicas pero si algunas alteraciones sugestivas que podrían ayudar al diagnóstico precoz del SA (15). Se ha descrito resistencia múltiples anticonvulsivantes (17). El objetivo del presente trabajo es describir un caso clínico de síndrome de Angelman que cursa con una crisis epiléptica, las características clínicas y electroencefalografías de estas, el manejo realizado y el resultado obtenido.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino sin antecedentes familiares ni incidentes durante el embarazo, parto y periodo neonatal. A la edad de 2,5 años consulta

por retardo psicomotor grave, con adquisición de la marcha autónoma a los 24 meses, afectación cognitiva importante y ausencia del lenguaje comprensivo y expresivo. Es diagnosticado con Síndrome de Angelman causado por disomía uniparental paterna. A los 3,5 años presenta un episodio de crisis mioclónicas, con mayor expresión oculocefálica y sin componente estático. Se indica tratamiento con clonacepam y se logra control completo de la crisis. Luego a la edad de 8 años en una revisión clínica los padres refieren que desde hace 6 meses, cuando va a iniciar el desplazamiento, especialmente cuando va a subir el borde de una acera o el peldaño de una escalera, presenta temblor de los miembros inferiores, que se generaliza a los superiores y al tronco y llega a provocar su caída al suelo. En un principio estos episodios suelen presentarse en forma ocasional, sin embargo después comienzan a tornarse más frecuentes hasta ser diarios y provocar la negativa del paciente a deambular.

En la exploración física se observa lo siguiente: perímetro cefálico 50,5 (percentil 10-25), peso 35,7 kg. (percentil 74-90), talla 125 cm (percentil 25): presión arterial 100/45 mmHg. Buen estado general. Coloración de piel y mucosas normales.

Presenta características propias del fenotipo del síndrome de Angelman tales como: hipertelorismo, raíz nasal aplanada, desviación antimongoloide de ambos ojos y macrostomía. Exploración general sin hallazgos. En el sistema nervioso destaca una encefalopatía profunda con ausencia del lenguaje y comunicación extraverbal muy limitada, rechazo de la exploración, agitación psicomotora con reacciones agresivas, piramidismo sin focalidad y pares craneales y exploración cerebelosa normal. Al intentar subir al niño a la camilla se desencadena un episodio como el descrito por los padres.

En un principio ante la grave encefalopatía existente se considera un posible origen psicógeno, pero el componente mioclónicos lleva a realizar un video EEG, en el que se observan tres crisis electroclínicas con actividad paroxísticas de punta y polipunta en la región paracentral derecha. Esta actividad detectada en el EEG coincide con el momento en que se incita al paciente a subir unas escaleras o subir a la cama. Las crisis se generalizan inmediatamente, coincidiendo con la generalización clínica.

Tras confirmarse el diagnóstico de una crisis epi-

léptica, desencadenada en este caso por estímulos propioceptivos, se decide en una primera instancia manejarla con tratamiento asociado de clonacepam y levetiracetam y posteriormente lacosamida.

Ante la falta de respuesta se decide retirar clonacepam y se inicia tratamiento con ácido valproico, consiguiendo el control de la crisis y se logra que el niño recupere la deambulaci3n.

DISCUSI3N

Todas las variantes genéticas del SA se expresan clínicamente por rasgos físicos, alteraciones neurológicas y por un perfil cognitivo y conductual. En todos los casos existe una alta especificidad clínica derivada de la implicaci3n de los mismos genes, aunque existen variaciones sutiles relacionadas con el tipo de defecto genético (2).

Se consideran características clínicas consistentes aquellas que se presentan en el 100% de los casos, y se agrupan en retardo mental (RM) y motor grave, incapacidad para el habla, capacidades receptivas y de comunicaci3n gestual superiores a la verbal, trastorno en el movimiento o equilibrio, a menudo con marcha atáxica y temblor de las extremidades, y un fenotipo conductual característico con risa frecuente, apariencia feliz, personalidad fácilmente excitable, conducta hiperactiva, déficit de atenci3n y aleteo de las manos. Se consideran frecuentes las características que se presentan en más del 80% de los afectados: microcefalia, aparici3n de crisis de epilepsia, usualmente antes de los 3 años, y EEG característico. También se incluyen en los protocolos de diagnóstico clínico del SA una serie de características asociadas y que se presentan entre el 20 y el 80% de los casos: occipucio plano, surco occipital, lengua prominente, problemas de succi3n y degluci3n asociados a movimientos anormales de la lengua, problemas de alimentaci3n durante la infancia, prognatismo, boca grande y dientes separados, babeo y movimientos masticatorios excesivos, estrabismo, hipopigmentaci3n, hipertoniá de las extremidades, brazos levantados y semiflexionados durante la marcha, hiperreflexia, hipersensibilidad al calor, trastorno del sueño, fascinaci3n por el agua, etc (7).

En nuestro caso se presentan varias de las características consistentes: retardo psicomotor grave, con adquisici3n de la marcha autónoma a los 24

meses, afectaci3n cognitiva importante y ausencia del lenguaje comprensivo y expresivo. Dentro de las manifestaciones clínicas frecuentes están las crisis epilépticas. Además el paciente también contaba con características asociadas al síndrome, como son: hipertelorismo, raíz nasal aplanada, desviaci3n antimongoloide de ambos ojos y macrostomía.

Hay una gradaci3n de gravedad en el fenotipo según la causa genética, de manera que una mayor gravedad se asocia a las deleciones, seguida de las mutaciones en el gen UBE3A y el SA de causa desconocida, y una menor gravedad se asocia a los casos debidos a una disomía uniparental (DUP) o un defecto de la impronta (18,19,20,21,22).

En términos generales los pacientes con DUP logran la marcha autónoma, tienen mejor interacci3n con el medio y sólo presentan crisis epilépticas en el 20% de los casos, características que no se cumplen en nuestro caso. La diferencia fenotípica entre unos y otros sugiere que, en los debidos a una disomía uniparental, existe una expresi3n residual del gen que permite una clínica menos grave (23).

Las crisis epilépticas son una de las características más destacadas del SA, llegando a estar presente en un 80-90% de los casos dentro de los primeros tres años de edad (3,11). Además el SA da cuenta de un 6% de los casos de epilepsia severa asociada a retardo mental. El comienzo de las crisis puede darse a cualquier edad, desde antes del mes de vida hasta después de los 20 años (14). Sin embargo, suelen comenzar en la infancia temprana (24,25), mejorar en la pubertad y retornar en la adultez (26,27,28). Convulsiones febriles suelen preceder al diagnóstico de SA (14). En general la epilepsia es severa, difícil de controlar, suelen reincidir en clusters, alternados con períodos libres de crisis (14).

La susceptibilidad de desarrollar crisis epilépticas en el SA estaría dada por un desequilibrio excitatorio/ inhibitorio a nivel celular y de circuitos (16). Estudios en animales muestran que pese a que Ube3a está presente en todas las neuronas, su déficit lleva a alteraciones sinápticas en tipos específicos de neuronas. Se ha descrito una disminuci3n de la neurotransmisi3n excitatoria sobre neuronas piramidales neocorticales (29), lo que no explicaría la alta susceptibilidad a desarrollar crisis. Sin embargo estudios recientes muestran, que si bien existe esta falencia excitatoria, la disminuci3n de estímulo

los inhibitorios sobre las neuronas piramidales de la neocorteza es aún más severa, produciendo así un desequilibrio excitatorio/inhibitorio que los hace proclives a desarrollar crisis. La alteración en la neurotransmisión inhibitoria se produce principalmente por una alteración en el ciclo de las vesículas sinápticas (16).

Típicamente en el SA se presentan múltiples tipos de crisis (17,30,31). Normalmente es considerada una epilepsia generalizada, donde los tipos de crisis más comunes de observar son: ausencias atípicas, crisis atónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas y crisis mioclónicas, siendo estas últimas las más frecuentes. Sin embargo, se han reportado crisis parciales complejas en un 13-39% de los pacientes con SA y epilepsia (14,17,32,33,34,35), incluyendo crisis con semiología del lobo occipital, consistentes en desviación ocular y vomito (12). Casos esporádicos de espasmo infantiles también han sido descritos (24,25,36,37). El estatus epiléptico es una complicación frecuente, estudios muestran su presencia en hasta un 84% de los casos. Los estatus pueden ser convulsivos o no convulsivos (34). También se han descrito estatus mioclónicos con encefalopatía no progresiva (38).

El EEG no muestra un patrón estándar de anormalidad y tanto la actividad de fondo como las descargas epilépticas pueden variar incluso en un mismo paciente. Sin embargo existen algunas crisis y anomalías al EEG sugestivas de SA, estas se pueden observar desde los 4 meses, por lo que podrían ser una herramienta importante para un diagnóstico temprano (15). Se describen tres patrones típicos, que pueden estar presentes tanto en la vigilia como en el sueño (39):

1. Actividad rítmica 4-6 Hz generalizada, persistente, que no es influenciada por el cerrar de ojos (esto puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otros síndromes donde esto produce bloqueo de la actividad).
2. Actividad delta rítmica de 2-3 Hz que es más evidente en las regiones anteriores. Con presencia de espigas y ondas agudas en el periodo interictal. Espigas multifocales de moderada amplitud aparecen durante la actividad epileptiforme. Predomina una actividad lenta generalizada.
3. Espigas y ondas agudas mezcladas con componentes de 3-4 Hz con una amplitud sobre los 200 μ v, provenientes en su mayoría de áreas posteriores y desencadenadas por el cerrar de ojos.

Los patrones electroencefalógrafos van cambiando con la edad.

En relación al tratamiento del SA, son múltiples los anticonvulsivantes que se han probado y se ha observado que existe resistencia a algunos de ellos. Muchos estudios han demostrado que el ácido valproico o clonacepam, por si solos o combinados, son la estrategia más efectiva para el control de crisis (14,17,24,25,40,41). En cambio, otro estudio muestra que las benzodiazepinas (como nitrazepam, clobazam y clonacepam) son más efectivas (31). El uso de carbamazepina, vigabatrina y oxcarbazepina exacerba las crisis en SA. Topiramato y etosuximida resultaron útiles en un pequeño grupo de pacientes con SA y epilepsia resistente a drogas (42,43).

En el caso presentado el paciente comienza con convulsiones mioclónicas, con mayor expresión oculocefálica y sin componente estático a la edad de 3,5 años, las cuales son controladas con clonacepam. Tanto el tipo de crisis, como la edad de comienzo y el tratamiento coinciden con lo descrito en la literatura. Años después el paciente vuelve a presentar crisis epilépticas desencadenadas en esta oportunidad por estímulos propioceptivos. No existen antecedentes en la literatura que asocien SA y crisis desencadenadas por estímulos propioceptivos. Con respecto al EEG, falta una descripción más detallada, para determinar si cumple con los tres patrones típicos descritos previamente. En esta oportunidad la crisis no se logra manejar con benzodiazepinas, se agrega lacosamida, sin conseguir respuesta. Finalmente se decide indicar tratamiento con ácido valproico, con lo que se logra el control completo de la crisis. El manejo terapéutico con benzodiazepina o ácido valproico concuerda con lo publicado en la literatura, siendo ambas las drogas más usadas y con mayor efectividad en el control de crisis (14,17,24,25,40,41,44).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Angelman H. "Puppet" children: a report of three cases. *Dev Med Child Neurol* 1965; 7: 681-688
2. Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C, Gabau-Vila E, Guitart-Feliubadaló M, Campubí-Sánchez C. Aspectos médicos y conductuales del síndrome de Angelman. *Rev Neurol* 2005; 41: 649-56]
3. Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, Knoll JH, Kyllerman M, Laan LA, Magenis

- RE, Moncla A, Schinzel AA, Summers JA, Wagstaff J. Angelman syndrome 2005: updated consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 2006 140:413–418.
4. William CA, Angelman H, Cleyton-Smith J, et al. Angelman syndrome: consensus for diagnostic criteria. *Am J Med Genet* 1995; 56: 237-8.
 5. Dorries A, Spohr L, Kunze J. Angelman ('happy puppet') syndrome: seven new cases documented by cerebral computed tomography: review of the literature. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 270-3
 6. Fryburg JS, Breg WR, Lindgren V. Diagnosis of Angelman syndrome in infants. *Am J Med Genet* 1991; 38: 58-64
 7. Camprubí-Sánchez C, E. Gabau-Vila E, Artigas-Pallarés J, Coll-Sandiumenge MD, M. Guitart-Feliubadaló M. Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman. *Rev Neurol* 2006; 42: S61-S67.
 8. Guerrini R, Carrozzo R, Rinaldi R, Bonanni P. Angelman Syndrome Etiology, Clinical Features, Diagnosis, and Management of Symptoms. *Pediatr Drugs* 2003; 5 (10): 647-661.
 9. Vu TH, Hoffman AR. Imprinting of the Angelman syndrome gene, UBE3A, is restricted to brain. *Nat Genet* 1997; 17: 12-3.
 10. Rougeulle C, Cardoso C, Fontes M, Colleaux L, Lalonde M. An imprinted antisense RNA overlaps UBE3A and a second maternally expressed transcript. *Nat Genet* 1998; 17: 15-6.
 11. Cooper EM, Hudson AW, Amos J, Wagstaff J, Howley PM. 2004. Biochemical analysis of Angelman syndrome-associated mutations in the E3 ubiquitin ligase E6-associated protein. *The Journal of biological chemistry* 279(39):41208-41217.
 12. Viani F, Romeo A, Viri M, et al. Seizure and EEG patterns in Angelman's syndrome. *J Child Neurol* 1995; 10:467-471
 13. Saitoh S, Harada N, Jinno Y, et al. Molecular and clinical study of 61 Angelman Syndrome patients. *Am J Med Genet* 1994;52:158-163.
 14. Valente KD, Koiffmann CP, Fridman c, et al. Epilepsy in patients with Angelman syndrome caused by deletion of chromosoma 15q11-13q. *Arch Neurol* 2006; 63: 122-128.
 15. Fiumara A, Pittalà A, Cocuzza M, Sorge G. Epilepsy in patients with Angelman Syndrome. *Italian Journal of Pediatrics* 2010, 36:3.
 16. Wallace ML, Burette AC, Weinberg R, Philpot BD. Maternal loss of Ube3a produce a an excitatory/inhibitory imbalance through neuron type-specific synaptic defects. *Neuron* 2011; 74: 793–800.
 17. Nolt D, Mott J, Lopez W. Assessment of anti-convulsant effectiveness and safety in patients with Angelman's syndrome using an internet questionnaire. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60:2583–2587.
 18. Cassidy SB, Schwartz S. Prader-Willi and Angelman syndromes. *Disorders of genomic imprinting. Medicine* 1998; 77: 140-51.
 19. Cassidy SB, Dykens E, Williams CA. Prader-Willi and Angelman syndromes: sister imprinted disorders. *Am J Med Genet* 2000; 97: 136-46.
 20. Clayton-Smith J, Laan L. Angelman syndrome: a review of the clinical and genetic aspects. *J Med Genet* 2003; 40: 87-95.
 21. Moncla A, Malzac P, Voelckel MA, Auquier P, Girardot L, Mattei MG, et al. Phenotype-genotype correlation in 20 deletion and 20 non-deletion Angelman syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 1999; 7: 131-9.
 22. Lossie AC, Whitney MM, Amidon D, Dong HJ, Chen P, Theriaque D, et al. Distinct phenotypes distinguish the molecular classes of Angelman syndrome. *J Med Genet* 2001; 38: 834-45.
 23. Alarcón-Martínez H, Casas-Fernández C, Martínez-Salcedo E, Domingo-Jiménez R, Puche-Mira A, Valera-Párraga F. Síndrome de Angelman y temor a andar. ¿Involución psicomotriz?. *Rev Neurol* 2012; 54; 703-704.
 24. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX. Analysis of the characteristics of epilepsy in 37 patients with the molecular diagnosis of Angelman syndrome. *Epileptic Disord* 2005a; 7:19–25.
 25. Galvan-Manso M, Campistol J, Conill J, Sanmarti FX. Angelman syndrome: need for further illumination in the theater of the happy puppet. *Epilepsy Curr* 2005b; 5:220–222.
 26. Buckley R, Dinno N, Weber P. Angelman syndrome: are the estimates too low? *Am J Med Genet* 1998; 80:385–390.
 27. Clayton-Smith J. Angelman syndrome: evolution of the phenotype in adolescents and adults. *Dev Med Child Neurol* 2001; 43:476–480.
 28. Pelc K, Boyd SG, Cheron G, Dan B. Epilepsy in Angelman Syndrome. *Seizure* 2008;17:211–

- 217.
29. Yashiro K, Riday TT, Condon K, et al. Ube3a is required for experience-dependent maturation of the neocortex. *Nature* 2009; 12:777- 785.
 30. Ruggieri M, McShane M. (1998) Parental view of epilepsy in Angelman syndrome: a questionnaire study. *Arch Dis Child* 79:423- 426.
 31. Ostergaard J, Balslev T. (2001) Efficacy of different antiepileptic drugs in children with Angelman syndrome associated with 15q11-13 deletion: the Danish experience. *Dev Med Child Neurol* 43:718-719.
 32. Casara GL, Vecchi M, Boniver C, Drigo P, Baccichetti C, Artifoni L, Franzoni E, Marchiani V. Electroclinical diagnosis of Angelman syndrome: a study of 7 cases. *Brain Dev* 1995 17:64-68.
 33. Buoni S, Grosso S, Pucci L, Fois A. Diagnosis of Angelman syndrome: clinical and EEG criteria. *Brain Dev* 1999;21:296-302.
 34. Ohtsuka Y, Kobayashi K, Yoshinaga H, Ogino T, Ohmori I, Ogasawa K, Oka E. Relationship between severity of epilepsy and developmental outcome in Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005 27:95-100.
 35. Valente KD, Fridman C, Varela MC, Koiffmann CP, Andrade JQ, Grossmann RM, Kok F, Marques-Dias MJ. Angelman syndrome: uniparental paternal disomy 15 determines mild epilepsy, but has no influence on EEG patterns. *Epilepsy Res* 2005; 67:163- 168.
 36. Uemura N, Matsumoto A, Nakamura M, Watanabe K, Negoro T, Kumagai T, Miura K, Ohki T, Mizuno S, Okumura A, Aso K, Hayakawa F, Kondo Y. Evolution of seizures and electroencephalographical findings in 23 cases of deletion type Angelman syndrome. *Brain Dev* 2005; 27:383-388.
 37. Paprocka J, Jamroz E, Szwed-Bialożycki B, Jezela-Stanek A, Kopyta I, Marszałek E. Angelman syndrome revisited. *Neurologist* 2007;13:305-312.
 38. Dalla Bernardina B, Fontana E, Darra F. Myoclonic status in non- progressive encephalopathies. *Adv Neurol* 2005;95:59-70.
 39. Boyd SG, Harden A, Patton MA. The EEG in early diagnosis of Angelman syndrome. *Eur J pediatr* 1988;147:508-517.
 40. Laan LA, van den Ouweland AM, Bakker PL, Halley DJ, Catsman-Berrepoets CE. Angelman syndrome: AS phenotype correlated with specific EEG pattern may result in a high detection rate of mutations in the UBE3A gene. *J Med Genet* 1999a;36:723-724.
 41. Laan L, Haeringen A, Brouwer O. Angelman syndrome: a review of clinical and genetic aspects. *Clin Neurol Neurosurg* 1999b;101:161-170.
 42. Franz DN, Glauser TA, Tudor C, Williams S. Topiramate therapy of epilepsy associated with Angelman's syndrome. *Neurology* 2000;54:1185-1188.
 43. Sugiura C, Ogura K, Ueno M, Toyoshima M, Oka A. High-dose ethosuximide for epilepsy in Angelman syndrome: implication of GABA(A) receptor subunit. *Neurology* 2001;57:1518-1519.
 44. Valente KDF, Andrade JQ, Grossmann RM, et al. Angelman syndrome: difficulties in EEG pattern recognition and possible misinterpretations. *Epilepsia* 2003;44:1051-1063.
 45. Minassian BA, DeLorey TM, Olsen RW, Philippart M, Bronstein Y, Zhang Q, Guerrini R, Van Ness P, Livet MO, Delgado-Escueta AV. Angelman syndrome: correlations between epilepsy phenotypes and genotypes. *Ann Neurol* 1998 43:485-493.

Historia de la Epilepsia

Marcelo Devilat

EPILEPSIA EN ROMA

En la Roma antigua, la epilepsia alcanzó algunas características especiales que vamos a anotar en este Apunte. Entre ellas el “Mal comicial”, denominación de epilepsia en la época romana que hasta tiempos presentes se utiliza como para evitar la palabra “epilepsia”. El “morbo comicialis” era la denominación para designar la epilepsia. En efecto, si una persona sufría una crisis en el transcurso de un “comicio”, o asamblea romana, dicha reunión se suspendía con el objeto de impedir el contagio de una enfermedad “impura”. Así, los afectados eran “intocables” y, si una persona sana rozaba de modo accidental a otra con epilepsia, debía escupir para protegerse del demonio que transmitía la enfermedad. A pesar del prestigio de Hipócrates, la concepción mágica de la epilepsia, persistía latente y según algunos autores las crisis eran interpretadas como un mal presagio. Otra denominación de la epilepsia era también el de “morbus herculeos”, al considerarse que Hércules, semidios, padecía de la enfermedad.

La epilepsia de Julio César

Julio César (100 aC-44 aC), líder militar, político, orador, escritor y emperador romano, sufrió la enfermedad y sobre ella hay comentarios en los escritos de Suetonio, Plutarco y Eutropio entre otros. Suetonio, biógrafo del César comunica que sufrió 2 crisis epilépticas durante su administración imperial. Plutarco relata la crisis que sufrió el emperador en la batalla de Thapsus. También Apiano, historiador romano del siglo II después de Cristo, habla en sus escritos correspondientes a la época republicana de la “epilepsia y convulsiones repentinas” de César. También Shakespeare sabía que Julio César, padecía la “enfermedad que hacía caer...”. “Entonces perdió el conocimiento y se cayó”, según se lee en la segunda escena del primer acto de la tragedia de Shakespeare “Julio César”, y unos versos después:



Roma y el 'mal comicial'

Galeno introduce el aura y relaciona la menstruación y el ayuno con la epilepsia.

Figura 1. Mal comicial en Roma.

“Se cayó en la plaza del mercado, tenía espuma en la boca y no hablaba”. Desde el punto de vista etiológico, algunos autores romanos han relacionado la epilepsia de Julio César con una esclerosis cerebral o bien con la ingestión de bebidas alcohólicas, por lo que su enfermedad habría sido sintomática.

La epilepsia por Areteo de Capadocia

Areteo de Capadocia (85?-138 dC) nacido en la ciudad de su nombre, actual Turquía, fue un médico griego que vivió en Roma en el reinado de Nerón y Vespasiano, en siglo I dC. Sus amplios conocimientos de anatomía, sugieren que se formó en Alejandría donde las autopsias eran permitidas. Su obra más importante que se conserva es “Obra médica”, que es un tratado clave en la medicina grecolatina.

En el libro III figuran temas como epilepsia, cefalea, escotomas, parálisis, melancolía y la locura. Areteo era un observador fino y un gran descriptor de los hechos, por lo que sus relatos sobre la epilepsia han sido consideradas por algunos como fundacionales. Areteo escribe que la epilepsia “es una convulsión del cuerpo, junto a un deterioro de las funciones principales”. Él destaca dos síntomas,



Figura 2. Areteo de Capadocia.

las convulsiones y la inconciencia y comunica el grito epiléptico, la desviación de los ojos y la protusión de la lengua. Areteo proporciona una exacta descripción de una crisis generalizada cuando expresa: “El hombre no responde, está con los brazos y las piernas rígidas y luego moviéndolos, la cabeza se tuerce, ya sea doblada hacia el esternón o hacia atrás, hay riesgo de cortar la lengua, los ojos se vuelven hacia arriba y si no están cerrados, se quedan en blanco, el enrojecimiento inicial de la cara se sustituye por palidez, los vasos sanguíneos del cuello se dilatan, se acelera el pulso en el inicio, hay pérdida de orina y heces en algunos hombres, mientras que la espuma sale de la boca”.

Areteo reconoce además que la epilepsia se puede expresar en una variedad de crisis y que el enfermo puede ver luces de “color rojo o negro”, sentir zumbidos en los oídos u olores nauseabundos. En cuanto al pronóstico observó la remisión espontánea en la vejez.

La epilepsia por Galeno de Pérgamo

Fue Galeno de Pérgamo (129 aprox 200) quien de-



Figura 3. Galeno

mostró científica y razonadamente que enfermedades como la epilepsia se debían a alteraciones nerviosas y no a la posesión de seres demoníacos. Es por ello por lo que la epilepsia, permite poner en relación las enfermedades y patologías del aparato psicomotriz con el conocimiento médico del siglo II, es decir, la terapéutica y los recursos propios de la tradición popular como la magia. Además, fue Galeno quien aseveró que no era el corazón sino el cerebro el órgano que regía las funciones del cuerpo humano. El de Pérgamo concibió la epilepsia como la convulsión a intervalos, de todas las partes del cuerpo. Durante el ataque epiléptico se producía la lesión de la conciencia y de los sentidos con claras manifestaciones externas. Todo ello indicaba que la raíz de la epilepsia se encontraba en el encéfalo. Así pues, es un ‘humor’ viscoso y espeso lo que obstruye el encéfalo provocando los ataques epilépticos. Galeno, que observó esta enfermedad en varios pacientes y sostuvo que comenzaba en algunos enfermos con signos que anunciaban la crisis, son la auras o “soplos o brisa del mar”, concepto constituye la primera mención de ellas en la literatura médica, aunque algunos sostienen que el término fue introducido por un enfermo. También destaca que

la crisis se iniciaba en una parte concreta del cuerpo y que rápidamente ascendía hasta el encéfalo del individuo provocando la pérdida de la consciencia, lo que podría asemejarse a lo posteriormente se denominaría “marcha jacksoniana”.

Desde el punto de vista terapéutico aconsejaba, dietas con restricciones alimenticias, sueño, ejercicios, catarsis con vomitivos, enemas y sangrado, así como unciones con aceite e inhalaciones de pequeñas cantidades de azufre. Para Galeno el orgasmo fue considerado como un pequeño ataque epiléptico razón por la cual desaconsejaba el coito en las personas con epilepsia y pensaba que él era un factor de transmisión de la epilepsia.

Desde el pronóstico, Galeno aseguraba que la epilepsia en los niños, aunque era más frecuente en ellos, se curaba al entrar a la pubertad y que las

menstruaciones regulares en las mujeres las protegía de la epilepsia.

Por último es necesario destacar que la palabra era su método preferido para interrogar al enfermo y su familia y debió haber sido también método de curación, todo lo cual quedó escrito en su tratado “Sobre las causas y los síntomas de las enfermedades”, uno de los mejores manuales clínicos de la antigüedad, donde describen con notable detalle los síntomas y métodos diagnósticos conocidos para muchas enfermedades.

REFERENCIAS

1. Temkin O. The Falling Sickness: A History of Epilepsy. JHV Press. 2010 www.epilepsiemuseum.de www.todosobreepilepsia.com
2. García-Albea Ristol E. Rev Neurol 2009; 48: 322-327.

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 14 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 además indexada a Scielo en versión en línea con el ISSN 0719-5397 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 revisada, 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 de los 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 Sociedad Chilena de Epileptología, que contó con la presencia de la Dra. Perla David.

REVISTA EPILEPSIA

La Revista Epilepsia, publicación oficial de la ILAE, se recibe desde Agosto de 2000 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 y socepchi@gmail.com

NUEVOS SOCIOS AÑO 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
- Dra. Karina Rosso., Marzo 2014
- Dr. Christian Cantillano M., Marzo 2014.

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.

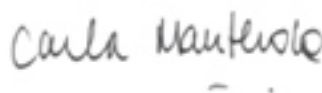
ACTIVIDADES PARA EL 2014

XV Jornadas Invernales de Epilepsia

Los días 6 y 7 de Junio de 2015, se realizarán las XV Jornadas Invernales de Epilepsia, tituladas: "Tratamiento moderno de las Epilepsias". 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, Laboratorio Drugtech de la Corporación Farmacéutica Recalcine, Novartis Chile, Andrómaco, Laboratorio Saval, Chile.



Dra. Carla Manterola
Secretaria General



Dr. Cayetano Napolitano
Presidente

Congresos, Cursos y Actividades de la Sociedad

FECHAS CONGRESOS Y ACTIVIDADES 2014-2015.

- **XV Jornadas Invernales de Epilepsia**
Hotel Neruda, Santiago
5 y 6 de junio 2015.
- **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
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 Moderno 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-Zuvic.

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

Directorio de la Sociedad de Epileptología de Chile

Presidente: Dr. Cayetano Napolitano Norero
Vicepresidente: Dra. Daniela Triviño Urzúa
Secretario General: Dra. Carla Manterola
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 Intereses

SUBSECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA DIVISIÓN DE PREVENCIÓN Y CONTROL DE ENFERMEDADES

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

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

¿Qué es un conflicto de intereses?

Hay conflicto de intereses si:

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

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.