



---

**Universidad de Valladolid**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, INMUNOLOGÍA,  
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA,  
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA,  
PSIQUIATRÍA E HISTORIA DE LA CIENCIA**

**TESIS DOCTORAL:**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,  
ETIOLOGÍA, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN  
DE LA EPILEPSIA REFRACTARIA  
EN LA INFANCIA**

Presentada por David Conejo Moreno para  
optar al grado de  
doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:  
Dr. Hermenegildo González García



## **AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS**

*(Art. 2.1. c de la Normativa para la presentación y defensa de la Tesis Doctoral en la UVA)*

**D. Hermenegildo González García**, con D.N.I. nº 09251370-B

profesor del departamento de **Pediatría e Inmunología, Ginecología y Obstetricia, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia.**

Centro **Facultad de Medicina**

como Director de la Tesis Doctoral titulada **Características clínicas, etiología, tratamiento y evolución de la Epilepsia Refractaria en la infancia**

presentada por D. **David Conejo Moreno**,

alumno del programa **Investigación básica y clínica en Pediatría, Inmunología, Ginecología y Obstetricia, Nutrición y Bromatología**

impartido por el departamento de **Pediatría e Inmunología, Ginecología y Obstetricia, Nutrición y Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia.**

Autoriza la presentación de la misma, considerando que el presente trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarios para que pueda ser leído y defendido públicamente ante el tribunal correspondiente.

Valladolid, 26 de Octubre de 2015

El Director de la Tesis,

Fdo.: Hermenegildo González García

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO



## AGRADECIMIENTOS

La realización de este trabajo ha sido posible gracias a la colaboración de mucha gente, a la que quiero expresar mi agradecimiento:

A nuestros pacientes y sus familiares, son quienes nos motivan a trabajar día a día con esfuerzo y dedicación, por su alegría y sus sonrisas que no se pagan con dinero.

A todos mis compañeros de trabajo, especialmente a los residentes, por su imprescindible colaboración en nuestros proyectos y por su comprensión en los días duros.

A Montes, la que fue mi residente, mi pupila, y ahora es la mejor de las compañeras, por sus consejos, críticas y por soportarme con cariño. Eres una excelente neuropediatra, pero mucho mejor persona. Me encanta ver tu pasión por este trabajo, reflejo de la que yo tengo. Me siento muy orgulloso de saber que soy, en una pequeña parte, responsable de lo que eres hoy en día.

A mis compañeros del Hospital Niño Jesús, por haberme convertido en neuropediatra. Me habéis transmitido todo vuestro amor por esta profesión.

A Hermenegildo, por todo su tiempo dedicado a esta tesis. Gracias por tu paciencia y por tu generosa dedicación.

A mis amigos, por ser un oasis en este peregrinar por el desierto.

A toda mi familia, por los valores de perseverancia y esfuerzo que me han enseñado desde pequeño y el cariño que siempre me demuestran. Siempre habéis estado cerca aunque yo os haya tenido un poco abandonados.

A mi hermano Jorge, por ser el motivo por el que me hice médico. Aunque no lo sepas has sido mi inspiración para formarme como neuropediatra y, actualmente, servir de apoyo para las familias de niños con problemas neurológicos.

A mi mujer, por ser TODO para mí. No se puede expresar en palabras lo que eres en mi vida, pero además, tu apoyo y tu paciencia durante la realización de esta tesis han sido el pilar que lo sostenía. Me has consolado, ayudado, revisado y, sobretodo, aguantado. Has demostrado que juntos podemos con cualquier reto. Sin ti NADA en mi vida sería posible y esta tesis tampoco.



# ÍNDICE





1. Introducción.....	11
1.1. Epilepsia.....	13
1.2. Epilepsia en edad pediátrica.....	17
1.3. Epilepsia refractaria en la infancia.....	20
1.3.1. Definición.....	20
1.3.2. Epidemiología.....	20
1.3.3. Patogenia.....	21
1.3.4. Diagnóstico diferencial.....	22
1.3.5. Evaluación.....	23
1.3.6. Tratamiento.....	23
1.3.7. Pronóstico.....	28
2. Justificación.....	31
3. Objetivos.....	35
3.1. Objetivo principales.....	35
3.2. Objetivos secundarios.....	35
4. Material y métodos.....	39
5. Resultados.....	45

6. Publicaciones.....	61
6.1. Estudio 2: “Análisis descriptivo y estadístico del tratamiento de estados epilépticos en un hospital de referencia” .....	63
6.2. Estudio 3: “Revisión crisis parainfecciosas de enero del 2012 a marzo del 2014” .....	71
6.3. Estudio 4: “Crisis parainfecciosas: estudio retrospectivo multicéntrico” .....	77
6.4. Estudio 5: “Probable meningoencefalitis por virus de Epstein-Barr en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana” .....	87
6.5. Estudio 6: “La dieta cetogénica como opción terapéutica en la Epilpsia Refractaria” ..	91
6.6. Estudio 7: “Utilización de bromuros en pacientes epilépticos.” .....	103
7. Discusión general.....	113
8. Discusión publicaciones.....	123
8.1. Discusión Estudio 2.....	125
8.2. Discusión Estudio 3 y 4.....	127
8.3. Discusión Estudio 5.....	129
8.4. Discusión Estudio 6.....	131
8.5. Discusión Estudio 7.....	132
9. Conclusiones.....	135
10. Bibliografía.....	139
11. Anexos.....	153

# INTRODUCCIÓN



## 1.1 EPILEPSIA

Las crisis epilépticas (CE) son signos y síntomas transitorios producidos por una descarga anormal, excesiva o síncrona, de las neuronas que residen principalmente en la corteza cerebral. Esta actividad paroxística anormal es, generalmente, breve y autolimitada [1].

Una convulsión es una contracción involuntaria de la musculatura y puede deberse a mecanismos muy diferentes (por ejemplo: anóxico, metabólico, epiléptico,...). Por lo que es fundamental entender que no todas las convulsiones son CE ni todas las CE van a ser convulsivas [1,2].

Las CE pueden ser provocadas o no provocadas. Las provocadas, también se denominan sintomáticas agudas u ocasionales. Existe una relación clara con un factor precipitante: sistémico (metabólico, tóxico) o afectación aguda del sistema nervioso central (SNC) como un traumatismo craneoencefálico (TCE), accidente cerebrovascular (ACV), infección,... aquí la CE es un signo de otra enfermedad. Dentro de la CE provocadas se incluyen las crisis febriles. Las crisis no provocadas ocurren sin un factor desencadenante próximo en el tiempo.

Clásicamente, se ha considerado epilepsia a la enfermedad crónica caracterizada por la recurrencia de crisis epilépticas no provocadas [1-3]. La clasificación actual de la International League Against Epilepsy (ILAE) define que un individuo tiene epilepsia cuando existe [2]:

- Al menos dos ataques no provocados que se producen con más de 24 horas de diferencia.
- Una CE y una probabilidad alta de padecer más ataques similares (por ejemplo, mayor o igual del 60 por ciento), en los próximos 10 años. Este puede ser en el caso de lesiones estructurales como ACV, infección del sistema nervioso central, o ciertos tipos de lesión cerebral tras TCE.
- El paciente cumple los criterios diagnósticos de un Síndrome Epiléptico.

Las CE sintomáticas agudas (provocadas) causadas por la hiponatremia, hipocalcemia, fiebre alta, exposición a tóxicos, hemorragia intracraneal, meningitis bacteriana,... no se clasifican como epilepsia, a menos que se conviertan en un proceso recurrente más allá de la enfermedad aguda [2].

Cuando CE es prolongada o las crisis recurren sin recuperación del nivel de conciencia, hablamos de estatus epiléptico [1-3].

Así hablaremos de CE aislada o única cuando el paciente presenta una sola CE y no cumple los criterios anteriores.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS:

Las CE según su forma de manifestación se clasifican como clínicas (con expresión clínica completa), sutil (expresión clínica mínima), o subclínica (sin manifestación clínica fuera de la actividad eléctrica). Las CE clínicas se clasifican sobre la base de la manifestación ictal con la consideración de los hallazgos en el electroencefalograma (EEG) [1].

La clasificación etiológica de las CE de la ILAE es utilizada por la mayoría de los neurólogos para clasificar los tipos de convulsiones [1,4-5], aunque esta clasificación ha cambiado varias veces en los últimos años. Es necesario conocerlas todas ya que todas se utilizan en la literatura y en las diferentes publicaciones científicas.

- Clasificaciones clásicas [4,5]:
  - Sintomáticas: consecuencia de un trastorno del SNC conocido o sospechado.
  - Idiopáticas: no hay otra causa que una posible predisposición hereditaria. Se definen por un inicio en una edad determinada, sus características clínicas y electroencefalográficas y una presunta etiología genética.
  - Criptogénica: se presume que son sintomáticas pero la etiología es desconocida.
  
- Propuesta de 2001 [6]:
  - Sintomáticas: resultado de una o más lesiones cerebrales estructurales identificables (ACV, malformación,...).
  - Idiopáticas: CE sin lesión cerebral ni otros síntomas neurológicos. Se presupone que son genéticas y habitualmente edad-dependientes.
  - Probablemente sintomáticas: se cree que son sintomáticas pero la etiología es desconocida. Correspondería a las criptogénicas de la clasificación clásica.
  
- Clasificación de 2010 [1]:
  - Genéticas: la epilepsia es el resultado directo de un defecto genético en el que las CE son el síntoma central. Ya sea una mutación en un gen (por ejemplo: SCN1A en Síndrome de Dravet) o un ligamiento a determinados locus o genes (por ejemplo: Epilepsia-absencia infantil).
  - Estructurales/metabólicas: existe otra enfermedad que se asocia con un alto riesgo de desarrollar epilepsia. También puede ser genético pero hay una enfermedad interpuesta entre el defecto genético y la epilepsia (por ejemplo: complejo esclerosis tuberosa con túberes corticales es causada por mutación de genes TSC1 y TSC2).
  - Causa desconocida: la causa subyacente no se conoce. Podría ser genética o consecuencia de un trastorno metabólico/estructural desconocido.

La clasificación de las CE según su manifestación ictal con la consideración de los hallazgos en el electroencefalograma (EEG) [1]:

- Focales (anteriormente denominadas parciales).
- Generalizadas.
- Desconocido (espasmos epilépticos).

### **1. Crisis focales (parciales):**

Se originan dentro de las redes limitadas a un hemisferio [1]. Pueden estar muy localizadas o más ampliamente distribuidos. Una crisis focal puede estar asociada con alteración de la conciencia durante la crisis o no estar asociada. Cuando la conciencia se mantiene por completo, se describe como una crisis focal sin alteración de la conciencia (denominado anteriormente crisis parcial simple). Las crisis focales con alteración de la conciencia se corresponden con lo que previamente han sido denominadas como crisis parciales complejas [1,4].

Las convulsiones focales se subdividen principalmente sobre la base de los signos y síntomas clínicos y la localización de los hallazgos en el EEG. Por ejemplo:

- Crisis motoras: pueden manifestar actividad motora localizada, movimiento versivos (giro de los ojos, la cabeza y/o tronco), vocalización, o detención de la expresión.
- Crisis sensoriales: se pueden manifestar por parestesias, sensación de distorsión de una extremidad, vértigo, sensación gustativa, síntomas olfativos, síntomas auditivos, y fenómenos visuales como luces intermitentes.
- Crisis autonómicas: pueden incluir sensación epigástrica "ascendente" (aura común en la epilepsia del lóbulo temporal medial), sudoración, piloerección, y cambios pupilares.
- Las convulsiones focales sin deterioro de la conciencia pueden acompañarse de síntomas secundarios a una disfunción cortical superior, síntomas psíquicos incluyendo disfasia, sentimientos de familiaridad ("deja-vu"), distorsiones de tiempo, cambios afectivos (especialmente terror), ilusiones y alucinaciones.
- Durante las crisis focales con alteración de la conciencia, el paciente puede tener una variedad de movimientos que se asemejan a movimientos voluntarios repetitivos que se conocen como automatismos motores. Estos pueden incluir movimientos oroalimentarios (masticar, tragar, chupar); fenómenos miméticos (expresión facial que sugiere un estado emocional, frecuentemente miedo) o motores complejos, incluyendo movimiento de pedaleo y patadas, movimiento de brazos y manos, e incluso correr, saltar y girar. Tales CE implican regiones de ambos hemisferios, lo que explica la alteración de la conciencia y la clínica motora más compleja y, frecuentemente bilateral.

Clásicamente se ha utilizado la terminología de "secundariamente generalizada" en crisis focales que generalizaban [1,4]. Este término podría ser confuso y ya no se reconoce en la clasificación actual de la ILAE [1].

## **2. Crisis generalizadas:**

Las crisis generalizadas involucran redes neuronales distribuidas de forma bilateral [1]. Estas redes pueden incluir estructuras corticales y subcorticales. La conciencia suele verse afectada y este deterioro puede ser la manifestación inicial. Manifestaciones motoras son bilaterales, pero pueden ser asimétricas. Los patrones electroencefalográficos ictales son bilaterales desde el inicio, y presumiblemente reflejan que la descarga que se ha generalizado en ambos hemisferios [4]. Las crisis generalizadas pueden ser convulsivas y no convulsivas, dependiendo de la presencia o ausencia de síntomas motores concomitantes significativos. Los pacientes con crisis no convulsivas, como las ausencias, pueden tener movimientos mioclónicos de baja amplitud, así como hipertonia leve de las extremidades y el tronco. Además las crisis motoras pueden asociar automatismos, similares a los observados en las convulsiones focales con alteración de la conciencia.

## **3. Espasmos epilépticos:**

Los espasmos epilépticos, incluyen los espasmos infantiles, son las crisis consistentes en un movimiento brusco de flexión, extensión o mixto, que involucran predominantemente a la musculatura del cuello, tronco y extremidades. En el momento actual hay un conocimiento insuficiente sobre el modo de inicio de los espasmos para categorizarlos como crisis focales o generalizadas, y se consideran de tipo desconocido por la ILAE [1].

Tabla 1. Clasificación de las crisis epilépticas de la ILAE.

### **1) Crisis Generalizadas:**

- a) Tónico-clónicas
- b) Ausencias:
  - i) Típicas
  - ii) Atípicas
  - iii) Con características especiales:
    - (1) Ausencias mioclónicas
    - (2) Mioclonias palpebrales con ausencias
- c) Mioclónicas
  - i) Mioclónicas
  - ii) Mioclónico-atónicas
  - iii) Mioclónico-tónicas
- d) Mioclonías palpebrales (con o sin ausencias)
- e) Clónicas
- f) Tónicas
- g) Atónicas

### **2) Crisis Focales:**

- a) Sin afectación de la conciencia:
  - i) Con componentes motores o autonómicos
  - ii) Con fenómenos subjetivos sensitivos o psíquicos únicamente
- b) Con afectación de la conciencia.
- c) Con evolución a una crisis bilateral convulsiva (antes secundariamente generalizada).



## 1.2 EPILEPSIA EN EDAD PEDIÁTRICA

La epilepsia es una enfermedad con una alta incidencia en la edad pediátrica, de ahí que algunos autores afirmen que la epilepsia es una enfermedad eminentemente pediátrica [7,8]. Este hecho viene propiciado por la presencia de etiologías propias de la infancia como las CE de causa genética (una mutación en un gen concreto como, por ejemplo, SCN1A en Síndrome de Dravet o un ligamiento a determinados locus o genes en la Epilepsia-absencia infantil), metabólicas o estructurales (lesiones de origen perinatal o malformaciones del desarrollo cortical).

Además las crisis en los niños más pequeños difieren significativamente de los de los niños mayores y los adultos. Los niños mayores de seis años tienden a tener convulsiones que son similares a las de los adultos, mientras que los niños más pequeños y los neonatos tienen conductas menos complejas, sobre todo con crisis focales con alteración de la conciencia. Definir la alteración de la conciencia en lactantes y niños pequeños es difícil. Las crisis tónico-clónicas generalizadas y de ausencia típicas son extremadamente infrecuentes en los dos primeros años de vida y nunca se producen en el recién nacido [9].

Los niños con tipos de crisis similares a menudo comparten otras características, como la edad de inicio, el nivel de desarrollo motor y cognitivo, y las características del EEG, se definen como un síndrome electroclínico (SE) o síndrome epiléptico [1,4]. Hay cerca de 30 SE reconocidos por la ILAE, muchos de los cuales tienen un inicio en la infancia o la adolescencia. El diagnóstico del SE aporta mayor información en cuanto al pronóstico y al tratamiento que la simple clasificación de las CE.

Demostrada la importancia de la epilepsia en la edad pediátrica consideramos que por sus particularidades requiere una aproximación y un manejo específico.

### **EPIDEMIOLOGÍA**

La prevalencia de la epilepsia ajustada por edad en los países desarrollados es de 4 a 8 por 1.000 habitantes [7-8]. Se estima una incidencia acumulada a los 20 años de edad de un 1 por ciento de la población. La incidencia es máxima en el primer año de vida, luego desciende progresivamente. La mayor incidencia de la epilepsia se produce en los extremos de la vida [10]. La incidencia en los países desarrollados es mayor en los primeros meses de vida, sobre todo en el período postnatal inmediato, cae significativamente después del primer año de vida, es estable durante la primera década, y luego cae de nuevo en la adolescencia

Del 2 a 5 por ciento de toda la población infantil tendrá convulsiones febriles, un 3-6% desarrollarán más tarde una epilepsia. Otras CE provocadas se presentarán entre el 0,5-1% de los niños y adolescentes (más en periodo neonatal) con un riesgo mayor de desarrollar epilepsia posteriormente.

Los varones tienen un mayor riesgo de epilepsia que las mujeres [11]. No existen diferencias raciales significativas. La incidencia es mayor en los grupos socioeconómicos más bajos.

## **PATOGENIA**

Las crisis pueden originarse de cualquier localización en el cerebro pero típicamente se producen por una descarga neuronal anormal localizada en la sustancia gris cortical y del sistema límbico. Algunas crisis surgen de las regiones subcorticales. El tálamo, los ganglios basales y la fosa posterior (incluido el cerebelo) son estructuras que se han considerado, clásicamente, incapaces de generar convulsiones, pero se interpretaban como neuromoduladores de una crisis de origen cortical o límbico. Sin embargo esta afirmación está actualmente cuestionada por diferentes publicaciones que encuentran estas estructuras en el origen de las CE [12]. Las crisis que se originan en las regiones corticales y subcorticales pueden ser detectados en el electroencefalograma de superficie (EEG), pero el EEG puede ser normal si se origina de estructuras más profundas. Se cree que un porcentaje importante de las crisis neonatales se originan tronco cerebral por lo que en muchos casos no están asociados a alteraciones significativas en el EEG de rutina.

## **ETIOLOGÍA**

Prácticamente cualquier insulto al SNC puede causar una CE. Según un estudio epidemiológico realizado en Estados Unidos la mayoría de los pacientes epilépticos se clasificó como idiopático /criptogénico (es decir, presume etiologías genéticas o desconocidas), seguido en orden por vasculares, traumáticas, del desarrollo (ejemplo: parálisis cerebral infantil presente desde el nacimiento), infecciosas, neoplásicas, y las causas degenerativas [10]. En el grupo de menores de 14 años, una alteración en el neurodesarrollo fue la etiología más frecuente. Los datos para la mayoría de estos estudios se recogieron antes de la llegada de técnicas de neuroimagen de mayor definición y la genética molecular; es probable que las epilepsias de causa criptogénica reduzcan su porcentaje en el futuro (malformaciones menores que no pasen desapercibidas). Los avances en la genética también permitirán identificar la etiología no aclarada en muchos pacientes, siendo esta una causa identificable de epilepsia en aumento en los últimos años.

En cualquier caso, no debe olvidarse que la aparición de crisis en una persona no siempre resulta de una evidente relación etiológica. Un porcentaje de niños tienen epilepsia secundaria a las secuelas de una encefalopatía hipóxico-isquémica o un daño perinatal, eventos tóxicos (exposición a elementos tóxicos como el plomo, mercurio, monóxido de carbono, etc), errores congénitos del metabolismo y enfermedades neurodegenerativas (leucodistrofias,...), infecciones (particularmente meningitis bacteriana, encefalitis, abscesos cerebrales bacterianos o parasitarios, enfermedades priónicas); tumores y lesiones vasculares (mucho más frecuente en la edad adulta). La lesión cerebral proveniente de traumatismo craneoencefálico puede provocar una epilepsia secundaria y con el aumento en el abuso infantil, los TCE son una causa cada vez más frecuente de CE.

Gracias al avance de la RM la capacidad para identificar lesiones del neurodesarrollo ha aumentado de forma asombrosa en los últimos tiempos. Estas son las displasias corticales, disgenesia cortical, malformaciones, heterotopías y trastornos o malformaciones del desarrollo cortical. Son el resultado de una alteración de uno o más de los tres pasos principales en la formación normal de la corteza cerebral [13]: proliferación de las células madre primitivas

(neuroblastos) en la matriz germinal cerca de la pared de los ventrículos; migración de estas neuronas inmaduras a lo largo de las fibras gliales radiales a través de la sustancia blanca a la corteza y organización de la corteza.

### **PRONÓSTICO**

Aproximadamente un 10% de los pacientes no precisan tratamiento antiepiléptico. Después de iniciar tratamiento un 50% de los niños presentaran al menos una CE más. En la mayoría de los casos se consigue un control aceptable de las crisis con fármacos antiepilépticos (FAE). Entre el 80-90% consiguen permanecer al menos 2 años sin crisis y son candidatos a un intento de supresión de la medicación. A largo plazo, al menos un 50-60% de los pacientes logran mantenerse en remisión sin tratamiento. Entre un 6 y un 24% de los niños, según los criterios que se empleen, desarrollan epilepsia resistente a fármacos o refractaria. Los niños con epilepsias sintomáticas remotas tienen un pronóstico a largo plazo peor (30% remisión sin tratamiento) que los que sufren epilepsias no sintomáticas (70% remisión sin tratamiento) [14].

Respecto a los problemas asociados a la epilepsia descritos son numerosos. Existen una mayor incidencia de retraso mental (20-30%), trastornos del lenguaje (27%) y del aprendizaje (23%), trastorno por déficit de atención e hiperactividad (26%), ansiedad, depresión y problemas de integración social.

La mortalidades de 1,6 a 4,1 veces mayor en la población general. Las muertes pueden no tener relación con la epilepsia, estar relacionadas con la causa subyacente de la epilepsia o con las propias CE. La mayor mortalidad se observa en las crisis sintomáticas remotas y si existen déficits neurológicos al nacimiento. La principal causa de mortalidad relacionada con las propias CE es el SUDEP ("sudden unexpected death in epilepsy"), cuya tasa es de 0,35/1000/año. No están claros los factores de riesgo de muerte por SUDEP, aunque muchos autores lo han relacionado con el mal control de las crisis.

## 1.3 Epilepsia refractaria en la infancia

### **1.3.1 Definición:**

La mayoría de los niños con epilepsia van a lograr un buen control de crisis con fármacos antiepilépticos (FAE), pero algunos son refractarios a pesar de numerosos medicamentos.

No existe una definición estandarizada de la epilepsia refractaria (ER) y no hay un acuerdo unánime en los criterios que debe cumplir una epilepsia para considerarla resistente a fármacos. Tradicionalmente, el fracaso terapéutico de tres FAE define intratabilidad [15-19]. Con muchos de los nuevos FAE disponibles en los últimos años, podría haberse esperado un mejor control y que un mayor número de fármacos ensayados fuera necesario para el diagnóstico de ER pero, en lugar de esto, en el momento actual, un número menor de fármacos probados es necesario para determinar intratabilidad. Varios estudios han demostrado que la epilepsia refractaria puede ser identificada después de dos ensayos fallidos ya que con cada fracaso terapéutico, la probabilidad de éxito del nuevo tratamiento disminuye de manera significativa [15-19].

Un grupo especial de trabajo de la Liga Internacional contra la Epilepsia propuso que la epilepsia resistente a fármacos se definiera como el fracaso de dos regímenes terapéuticos bien tolerados y apropiadamente empleados e indicados (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr un control de crisis sostenida [16]. También se recomendó la sustitución del término "epilepsia intratable" por "epilepsia resistente a fármacos" (ERF) o "epilepsia refractaria" (ER).

Algunos pacientes que cumplen esta definición de ER posteriormente tienen periodos prolongados (12 meses o más) de remisión de crisis. Sin embargo, el riesgo de recaída de en estos individuos sigue siendo alto [20].

La frecuencia y severidad de los ataques son criterios que con menos frecuencia son incluidos en la definición de ER pero que muchos autores también contemplan [21]. Es fundamental comprender el impacto de las crisis en el contexto de la vida del individuo, en su trabajo, aprendizaje,... Incluso crisis poco frecuentes pueden tener un gran impacto en el paciente. Menos considerados aún, pero muy importantes en la calidad de vida son los efectos secundarios de los FAE. Si las CE se pueden controlar pero sólo a dosis de medicamentos que producen efectos secundarios limitantes para el paciente, es razonable considerar que tal persona tiene ER.

### **1.3.2 Epidemiología:**

Debido a las definiciones no estandarizadas, así como diagnósticos erróneos, la incidencia y la prevalencia de la ER son algo incierto. Las estimaciones de la incidencia de epilepsia refractarias varían entre el 6 y el 23 por ciento [19-20,22] según la incluyan pacientes más o menos graves.

Ningún factor de riesgo aislado se ha demostrado por si solo ser necesario para ocasionar resistencia a fármacos. Pero una combinación de estos factores puede ayudar a definir los pacientes que son propensos a no responder al tratamiento médico [23]:

- La respuesta al primer tratamiento antiepiléptico es el más importante y consistente factor predictivo de desarrollar ER [23-25]. Con cada ensayos fallido, el riesgo de ER aumenta [11,25,27-29].
- Un alto número de CE antes del diagnóstico y de comenzar tratamiento es otro factor de riesgo identificado para desarrollar ER [23-24].
- La etiología subyacente y clasificación CE también. Epilepsias idiopáticas, tanto generalizada como focal, tienen un mejor pronóstico que la epilepsia sintomática / criptogénica [19-22,25].
- Ciertos síndromes epilépticos son casi inevitablemente intratables. Por ejemplo síndrome de Dravet y síndrome de Lennox-Gastaut, entre otros.
- En las epilepsias estructurales existen factores de riesgo relacionado con la localización y la etiología. Así las CE asociadas a lesiones vasculares pueden ser más sensibles tratamiento que aquellos con esclerosis mesial temporal (EMT), displasia cortical, o patología dual [23].
- Otros hallazgos menos consistentes asociados con el riesgo de ER incluyen una presentación con estatus epiléptico [24], una mayor duración de la epilepsia [26], antecedentes familiares de epilepsia, una historia de convulsiones febriles, y los hallazgos anormales del EEG [22-23].
- Algunos estudios, sugieren que la edad de presentación puede ser un factor en el desarrollo de ER [23]. El inicio en el período de tiempo neonatal se ha asociado con ER en al menos una serie [27]. El riesgo variable de ER por grupo de edad probablemente se relaciona con la etiología subyacente de la epilepsia, que también varía según la edad.

### **1.3.3 Patogenia:**

La mayoría de las verdaderas ER, una vez descartadas otras causas de fracaso farmacológico, persisten en su resistencia a FAE a lo largo del tiempo. Así, entre el 70 a 80 por ciento de los pacientes conservan su condición de refractarios al tratamiento en el futuro [22-26]. Incluso algunos pacientes cuyas crisis se controlan durante un determinado tiempo tienen una alta tasa de recaída [28]. Los diferentes cursos clínicos de los pacientes con epilepsia refractaria pueden expresar diferentes mecanismos de farmacorresistencia.

En algunos individuos la ER muestra un curso progresivo y evolutivo, un claro ejemplo sería la esclerosis mesial temporal (EMT) [29]. Los estudios histológicos demuestran un proceso evolutivo que implica la proliferación glial y dendrítica, una reorganización sináptica secundaria que sería la base de la falta de respuesta a FAE [30]. Los estudios de neuroimagen longitudinal apoyan la presencia de un proceso progresivo en la farmacorresistencia [31].

Estudios en modelos animales han encontrado que en la farmacorresistencia lo que primero asocia es una alteraciones en la expresión de los transportadores de múltiples fármacos, así como alteraciones morfológicas en el hipocampo [32]. De manera similar en humanos, estudios con tomografía de emisión de positrones (PET), han demostrado un aumento de

actividad en pacientes con epilepsia resistente a fármacos en comparación con los controles sanos y los pacientes con epilepsia bien controlada [33].

La sobreexpresión de los transportadores a múltiples fármacos puede ser inducida por convulsiones recurrentes, proporcionando una posible diana para evitar el desarrollo de la ER en un futuro [34].

Otras alteraciones, adquiridas o heredadas, que determinan la biodisponibilidad del fármaco, la unión al receptor, la permeabilidad de la barrera hematoencefálica también son posibles causas de la farmacoresistencia [35]. Unidas a cambios tanto estructurales como celulares producidas por determinadas etiologías como enfermedades neurometabólicas (fenilcetonuria) o tóxicos (alcohol) bien conocidas y estudiadas.

#### **1.3.4. Diagnóstico diferencial**

Cuando las CE de un paciente aparentemente no responden a la terapia FAE, lo primero que debe realizar el médico es reevaluar al paciente y el diagnóstico inicial de epilepsia, reconsiderar la clasificación de las CE y el síndrome epiléptico y la adecuación de los tratamientos con FAE que se han pautado. Un diagnóstico incorrecto es frecuente y muchas series de pacientes con aparente ER así lo demuestran, alcanzando hasta el 30% los diagnósticos erróneos de ER por interpretar de forma inadecuada un EEG o la historia clínica del paciente [36].

- Es importante diferenciar las epilepsias seudoincontrolables de las verdaderamente refractarias. Las razones para el fracaso del tratamiento aparente (seudoincontrolables) pueden ser provocadas por el paciente, por deficiencias sanitarias y por error u omisión del médico. Un diagnóstico incorrecto del tipo de CE o SE conduce a la elección del fármaco incorrecto. Poner fármacos apropiados para epilepsias focales pueden empeorar epilepsias generalizadas (ejemplo: carbamazepina como tratamiento de las ausencias o de la epilepsia mioclónica juvenil) [37].

En otros casos, la dosificación inadecuada es la causa de falta de respuesta o de los efectos secundarios [37]. El cumplimiento terapéutico en muchos casos es inadecuado y esto supone una causa frecuente de falta de control [38]. Además hábitos no saludables pueden aumentar la frecuencia de crisis (drogas, alcohol o la falta de sueño) [38].

- Trastornos paroxísticos no epilépticos (TPNE) pueden imitar ataques epilépticos. Numerosos eventos paroxísticos pueden ser confundidos con CE, los listados son innumerables, especial interés tienen los síncope, pero también ciertos trastornos del sueño y de movimiento y las pseudocrisis [36]. En contraste con las crisis epilépticas, las pseudocrisis, no están asociadas con alteración del sistema nervioso central, no responden a FAE, pero también son más frecuentes en pacientes epilépticos, complicando el diagnóstico diferencial. La monitorización vídeo-EEG es la prueba gold-estándar para diferenciar entre pseudocrisis y CE.

### **1.3.5 Evaluación**

Los pacientes con ER deben tener una evaluación exhaustiva que en muchos casos debe incluir más pruebas para confirmar el diagnóstico de epilepsia y definir mejor el síndrome epiléptico. En la mayoría de los casos, la evaluación de la ER incluirá la monitorización vídeo-EEG (VEEG) y resonancia magnética [39].

Monitorización vídeo-EEG (VEEG). Registro simultáneo del EEG y grabación de la imagen del paciente. Permite correlacionar descargas con manifestaciones clínicas y determina si la epilepsia es la causa de los acontecimientos que parecen convulsiones recurrentes. También puede ayudar en la clasificación convulsión y se utiliza como evaluación prequirúrgica obligatoria de los pacientes con epilepsia.

Neuroimagen. En la mayoría de los casos, en el momento en que se considera que un paciente tiene ER, ya se ha realizado una RM. En muchos casos, esto se debe repetir, sobre todo si el estudio original era poco revelador. En algunos casos, el seguimiento de la RM demuestra una etiología de la epilepsia (encefalitis inmunomediada o leucostrofias neurometabólicas). La sensibilidad de la RM para encontrar una causa subyacente de la epilepsia puede mejorarse sustancialmente mediante el uso de un protocolo de epilepsia o aumentando la potencia de la RM con equipos de 3 teslas. No todos los hallazgos de la RM son relevantes de cara a la epilepsia. Discreta atrofia difusa, focos puntiforme de hiperintensidad en T2 en la sustancia blanca, y otros hallazgos inespecíficos no tienen aparente implicación en la ER. En ausencia de una lesión epileptogénica en la RM, se puede definir una posible lesión con otras técnicas de neuroimagen avanzadas, incluyendo la tomografía por emisión de positrones (PET), tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). La elección del estudio a menudo depende de la disponibilidad y experiencia del centro.

Crisisgramas y diarios de crisis. Puede ser útil contar con el registro de las crisis de forma detallada, junto con otra información adecuada, como hora, cambios en la dieta, momento de la ingesta de la medicación, relación con el sueño,... [3].

### **1.3.6 Tratamiento**

La cirugía de la epilepsia es el tratamiento de elección para la epilepsia focal lesional resistente a FAE ya que tiene el porcentaje más elevado de remisión. Además otros FAE, el estimulador del nervio vago y la dieta cetogénica puede reducir la frecuencia de crisis y mejorar la calidad de vida, pero son más tratamientos paliativos, que curativos [40].

#### Fármacos antiepilépticos:

Otros FAE en mono o politerapia pueden ser beneficiosos en las personas con ER. Es importante revisar con el paciente los tratamientos anteriores y sus efectos secundarios para evaluar si la dosis era la adecuada o si los efectos adversos dependían de una dosis excesiva. Los ensayos de FAE secuenciales tienen una pequeña probabilidad de remisión en pacientes que ya han fallado dos o más regímenes de FAE. Este enfoque puede producir tasas de remisión estimado en 4 a 6 por ciento anual, o una tasa acumulada de 14 a 20 por ciento [30,40]. Entre los que no se consigue control total de crisis, una reducción sustancial en la

frecuencia de crisis o disminución de la severidad de las crisis es posible y puede mejorar la calidad de vida de una forma sustancial [30].

La elección de un FAE con un mecanismo de acción alternativo puede mejorar la respuesta en los ensayos futuros. Algunos autores sugieren que las combinaciones de fármacos que emplean los antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción también pueden ser más eficaces, aunque ninguna de estas pautas de tratamiento se ha evaluado de forma sistematizada.

Prácticamente todas las combinaciones de fármacos antiepilépticos se han utilizado. Ciertas combinaciones deben evitarse cuando mecanismos de acción se solapan y las toxicidades son aditivas, tales como cualquier combinación de fenobarbital, primidona, y benzodiazepinas, depresores todos del sistema nervioso central. La fenitoína y la carbamazepina también tienen mecanismos solapados de acción y por lo general no se dan juntos.

Hay casos en los que la interacción sinérgica de dos FAE mejora control de las convulsiones. Los niños con ciertos síndromes de epilepsia generalizada ocasionalmente requieren una combinación de valproato y etosuximida o lamotrigina.

#### Cirugía de la epilepsia:

Las intervenciones quirúrgicas se deben considerar, sin importar la edad, en los niños que tienen convulsiones persistentes, que están teniendo un impacto negativo en su calidad de vida o están interfiriendo con su desarrollo cognitivo y psicosocial [41]. Diversos estudios apuntan que la cirugía de la epilepsia temprana, si tiene éxito, se puede asociar mejoría cognitiva [42].

**Evaluación prequirúrgica:** Ser candidato a cirugía de epilepsia es determinada por una evaluación integral que incluye pruebas para identificar la zona epileptógena y determinar el área que se puede resear con seguridad. La evaluación incluye una valoración clínica, pruebas neuropsicológicas, Test de WADA (determina la dominancia hemisférica del lenguaje y evalúa la contribución de cada hemisferio a la memoria a largo plazo), monitorización-VEEG, la resonancia magnética de alta resolución, y otras técnicas de imagen avanzadas (PET+RM 3T,...)

Los abordajes quirúrgicos se pueden dividir en procedimientos relativamente menos invasivos, como la estimulación del nervio vago, y cirugías propiamente dichas, como resecciones focales, lobares o resecciones multilobares, callosotomía, hemisferectomía y transección subpial múltiple.

El procedimiento seleccionado depende del tipo y la localización de las convulsiones. Los niños con un foco epiléptico bien localizado, sobre todo si la lesión está claramente localizada en los estudios de imagen, son candidatos a la extracción del tejido dañado (lesionectomía). Los niños con síndromes hemisféricos como hemimegalencefalia, el síndrome de Sturge-Weber, o la enfermedad de Rasmussen pueden tener una excelente respuesta a la resección de un hemisferio (hemisferectomía).



La radiocirugía estereotáctica puede ser útil para casos seleccionados cuando la lesión se encuentra en un abordaje quirúrgico convencional es técnicamente difícil o excesivamente arriesgado. Se necesita más información sobre los resultados a largo plazo antes de una aplicación más amplia de este procedimiento.

**Lobectomía temporal:** El procedimiento quirúrgico invasivo más comúnmente realizado es lobectomía temporal. Se han descrito tasas libres de crisis con lobectomía temporal en más del 80 por ciento de los niños en algunas series. Este procedimiento se realiza principalmente en adultos en los cuales la esclerosis mesial temporal es la causa más frecuente. Los niños son más propensos a tener focos múltiples o extratemporales, aunque los estudios sugieren que los niños pueden lograr un beneficio similar [43].

**Resección cortical extratemporal:** Los resultados de la cirugía de resección en niños con focos extratemporales son similares a los de la lobectomía temporal si la lesión está claramente delimitada en la neuroimagen preoperatoria. Los resultados en los casos no lesionales (RM normal) son peores, con tasas de éxito de menos del 40 por ciento [44]. Los individuos con lesiones unifocales, tumores particularmente bajo grado, tienen más posibilidades de lograr la remisión de crisis que los que tienen lesiones multifocales y/o displasia cerebral.

**Hemisferectomía:** se lleva a cabo en niños cuyos ataques están asociados con una enfermedad que afecta difusamente un hemisferio cerebral. Las causas más comunes de las CE en los niños sometidos a hemisferectomía incluyen encefalomalacia secundaria a un accidente cerebrovascular perinatal, hemimegalencefalia, displasia cortical multilobar, encefalitis Rasmussen, y el síndrome de Sturge-Weber. Las tasas de control de las crisis después hemisferectomía son en general favorables en toda una gama de etiologías, aproximadamente dos tercios de los pacientes permanecen libres de crisis por lo menos cinco años [45]. Los resultados motores y cognitivos tras la hemisferectomía no están tan bien estudiados como la frecuencia de crisis.

**Callosotomía:** Clásicamente, en la callosotomía se realiza una resección de los dos tercios anterior del cuerpo calloso y solo se amplía si las crisis persisten después del primer procedimiento. El único tipo de crisis que claramente se ha demostrado que beneficiarse de esta cirugía son las convulsiones atónicas, que se ven con más frecuencia en las encefalopatías epilépticas, como el síndrome de Lennox-Gastaut [46]. Sin embargo, otros autores sugieren una reducción sustancial en las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y otros tipos de crisis, además de mejoras en el comportamiento, el coeficiente intelectual, y la calidad de vida en general también son posibles [47].

El resultado de la cirugía de la epilepsia se mide normalmente por el grado de control de las convulsiones, pero la mejoría cognitiva es para muchos pacientes más importante. Varios estudios observacionales con largo seguimiento han sugerido que el cociente intelectual y otros aspectos de la función cognitiva y psicosocial mejoran en comparación con los pacientes de control no quirúrgicas, sobre todo en aquellos pacientes que logran ausencia de crisis o una reducción de los FAE [48].

En algunos casos, la cirugía de la epilepsia consigue una retirada total de FAE manteniéndose libre de crisis, pero el riesgo de CE futuras nunca es el mismo que el de la población general.

Muchos centros recomiendan continuar la medicación durante al menos seis meses después de la cirugía. Si el niño no presenta crisis, se retiran los FAE de uno en uno y lentamente. Incluso si el niño no está completamente libre de crisis, se debe intentar reducir los FAE [49].

#### Estimulador del nervio vago (ENV):

La estimulación eléctrica del nervio vago (ENV) es un procedimiento que ha demostrado eficacia en la disminución de la frecuencia y severidad de las crisis en pacientes con ER. Se utiliza en pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos antiepilépticos que no son candidatos a un tratamiento quirúrgico resectivo o que no desean someterse a un tratamiento quirúrgico del cerebro [50]. El aparato para la estimulación vagal consiste en un generador programable y que se sitúa en la pared torácica. Este generador está conectado a un electrodo que se coloca alrededor del nervio vago [51]. Los mecanismos por los cuales la ENV afecta a las crisis epilépticas no son bien conocidos. El nervio vago, por medio del núcleo del tracto solitario, tiene conexiones aferentes muy amplias con muchas estructuras del SNC como hipocampo, amígdala y tálamo, a menudo implicadas en los procesos epilépticos. La ENV activa algunos circuitos relacionados con estas estructuras y se ha visto que es capaz de producir modificaciones en el EEG [51]. Entre un tercio y la mitad de los pacientes tratados con ENV experimentan una reducción del número de crisis superior al 50% aunque muy pocos pacientes obtienen un control completo de las crisis. La ENV es eficaz en niños y en adultos con una amplia variedad de síndromes epilépticos fármaco resistentes, tanto focales como generalizados. Los pacientes normalmente deben continuar tomando tratamiento pero las dosis y el número de FAE pueden ser reducidos, disminuyendo así los efectos adversos [50]. Se deben tomar precauciones especiales para realizar pruebas de resonancia magnética en estos pacientes aunque la mayoría se pueden realizar sin un riesgo significativo, por todo ello se debe tener claro que no son candidatos a una cirugía resectiva.

#### Estimulación cortical:

Es una opción válida de tratamiento para los pacientes con epilepsia focal refractaria y un foco epiléptico bien delimitado. Aunque la cirugía de resección todavía se prefiere en estos casos, ya que ofrece una probabilidad mayor de remisión completa de las crisis, la estimulación cortical podría ser útil cuando la cirugía no es posible (epilepsia bitemporal o epilepsia procedente de la corteza elocuente). Dispositivos de estimulación cortical emplean una unidad de estimulación cortical en bucle cerrado acoplado a un sistema de detección de convulsión [53]. Este tratamiento puede estar asociado con una reducción en el número de crisis, en su intensidad, y duración en pacientes con crisis focales [53].

Otros tipos de estimulación incluyen: la estimulación cerebral profunda (estimulación subcortical, del tálamo, núcleo subtalámico, el núcleo caudado y del cerebelo) que parece reducir la frecuencia de convulsiones en un 50 por ciento o más en algunos pacientes [54]; la estimulación magnética transcraneal (reduce la excitabilidad cortical con resultados variables en control de crisis) [55], estimulación del nervio trigémino a baja frecuencia (aplicado externamente puede reducir las convulsiones en pacientes con epilepsia focal resistente) [56].

### Dieta cetogénica (DC):

Desarrollada inicialmente en la clínica Mayo en la década de los años 20 y posteriormente abandonada durante años. En la actualidad la DC está volviendo a tener mayor importancia en el tratamiento en las epilepsias refractarias. Se fundamenta en sustituir los hidratos de carbono (HC) de la dieta por lípidos, que se convierten en el principal aporte energético imitando una situación de ayuno. Con ello se genera un estado de cetosis a expensas del metabolismo de los ácidos grasos.

No se conoce exactamente por qué motivo esta dieta consigue disminuir el número de crisis [57], aunque se postula que puede deberse a factores como la presencia de cuerpos cetónicos, la acidosis cerebral, el aumento de síntesis del ácido gamma-aminobutírico (neurotransmisor inhibitorio predominante) o la reducción del aspartato.

La dieta cetogénica es un régimen bajo en HC y proteínas y elevado en grasas. Las proporciones posibles de grasas/hidratos de carbono más proteínas son variables, variando desde proporciones 2:1 hasta un máximo de 5:1. De manera global el porcentaje de pacientes libres de crisis a los 3 meses está entre 3-33%, siendo menor al año (entre 7 y 25%) [58]. Se han desarrollado dietas alternativas a la dieta cetogénica clásica para los casos en los que ésta no es tolerada, como la dieta modificada de Atkins y el tratamiento con un índice glucémico bajo (LGIT). La dieta modificada de Atkins está ganando popularidad debido a una mayor facilidad en su cumplimiento (mayor variedad y palatabilidad). La eficacia es similar a la dieta cetogénica clásica pero con un cumplimiento más fácil por lo que se están empezando incluso a utilizarse en pacientes adultos.

Clásicamente la dieta cetogénica se introducía cuando existía una falta de respuesta a FAE y no existe posibilidad de cirugía de la epilepsia, actualmente, es el tratamiento de elección de dos síndromes metabólicos, el déficit del transportador de glucosa cerebral (GLUT-1) y el déficit de piruvato deshidrogenasa. En estos casos debe introducirse de manera precoz dada la excelente respuesta [57]. Además se está utilizando la dieta como puente a la cirugía de la epilepsia, no siendo tratamientos excluyentes y en situaciones especiales como estatus epilépticos de forma recz. Existen situaciones, sobre todo las relacionadas con alteraciones del metabolismo o transporte de ácidos grasos y carnitina, en las que está contraindicada.

Los principales efectos adversos relacionados con la dieta cetogénica son alteraciones metabólicas como la hiperuricemia, hipercolesterolemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y acidosis y los síntomas de tipo gastrointestinal como vómitos, estreñimiento o diarrea y dolor abdominal. Se considera que la dieta debe interrumpirse si no se observa ningún tipo de respuesta después de tres meses de una correcta cetosis. En los casos en los que se produce beneficio se mantiene durante al menos 2 años y luego se retira paulatinamente, aunque existe un riesgo medio del 20% de que se reinicien las crisis al suspender la dieta [57-58]. Se necesitan periodos de tratamiento más prolongados o indefinidos en las situaciones de déficit de GLUT-1 y déficit de piruvato deshidrogenasa, ya que en estas patologías es un tratamiento etiológico específico.

### Inmunoterapias:

Algunos síndromes epilépticos, por ejemplo, la encefalitis de Rasmussen y otros, pueden tener una inmunopatogénesis y como tales pueden ser sensibles a la inmunoterapia, como la inmunoglobulina intravenosa y los corticosteroides. Se ha observado evidencia en las encefalopatías epilépticas como encefalitis de Rasmussen, el síndrome de Landau-Kleffner, y el estado epiléptico eléctrico en el sueño [59-60]. Se necesitan más estudios para definir los síndromes que podrían beneficiarse de dicho tratamiento.

### Corticoterapia

Los corticoides más usados en epilepsia son la prednisona, la prednisolona, la hidrocortisona y el ACTH. El mecanismo de acción de estos fármacos es desconocido, en parte porque no se conoce totalmente la patogénesis de las encefalopatías epilépticas donde se emplean. Existen varias hipótesis sobre su mecanismo de acción, entre las más aceptadas se propone que su efecto antiepiléptico se realiza a través de la regulación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal; la ACTH suprime la síntesis y liberación de la hormona liberadora de corticotropina, que tiene una actividad proconvulsiónante a través de un aumento de la excitabilidad neuronal del sistema límbico y tronco del encéfalo [61-62]. También puede modular varios de los sistemas de neurotransmisores y el crecimiento de neuronal.

La ACTH debe ser administrada por vía intramuscular o subcutánea debido a que es rápidamente degradada por las enzimas proteolíticas del tracto gastrointestinal. La ACTH tiene un papel muy importante en el tratamiento de los espasmos infantiles, donde es considerado fármaco de primera línea [62]. La eficacia de los corticoides en esta entidad es inferior a la de ACTH, si bien tienen la ventaja de poder administrarse por vía oral, durante más tiempo y generalmente se asocian a menos efectos secundarios. Los corticoides se usan también en el tratamiento del síndrome de la punta onda continua durante el sueño (POCS) y en el síndrome de Landau-Kleffner, en asociación a otros FAE y con resultados variables.

La retirada de la corticoterapia debe ser progresiva para evitar los efectos adversos. El uso crónico de estos fármacos se asocia a efectos secundarios potencialmente graves, efectos adversos que limitan su uso [61-62].

### **1.3.7 Pronóstico:**

El pronóstico de la ER a largo plazo es mejor en los niños que en los adultos, especialmente aquellos que no presentan retraso mental, lesión cerebral ni comorbilidades neurológicas [63-64].

En un estudio de seguimiento durante 2 años de pacientes recién diagnosticados de epilepsia [64], se observó remisión de las crisis en el 74 por ciento; de estos, el 24 por ciento posteriormente recayeron. Los niños con epilepsia generalizada idiopática fueron más propensos a tener la remisión. Los que tienen una etiología sintomática remota, antecedentes familiares de epilepsia, convulsiones frecuentes, y lentificación basal en el primer EEG eran menos propensos a tener la remisión [64].

A nivel neurocognitivo, los niños con ER pueden manifestar una disminución de la función cognitiva y la memoria [28]. Los estudios experimentales demuestran que la actividad excitatoria que acompaña a las crisis y las descargas epileptiformes interictales, causan lesión neuronal, neurogénesis y sinaptogénesis anormal [14]. También se ha observado que en niños con epilepsias mal controladas se puede producir un daño cognitivo, sobre todo cuando las crisis se producen a edades precoces [65].

Las pruebas neuropsicológicas realizadas en niños con epilepsias focales y síndromes epilépticos generalizados han demostrado un amplio espectro de alteraciones neuropsicológicas y cognitivas que persisten a pesar de un satisfactorio control de crisis [66].

Los niños con ER tienen un mayor riesgo de alteraciones psicológico-psiquiátricas, conductuales, cognitivas, neurológicas, peor rendimiento académico, trastornos específicos del aprendizaje y problemas sociales causados por su ER, independiente del control y número de crisis [28,67]. Estas comorbilidades pueden limitar la calidad de vida de los niños de forma significativa. Alteraciones subclínicas y crisis sutiles frecuentes también pueden tener un impacto negativo en estas áreas [68]. Dentro de los trastornos específicos del aprendizaje el trastorno de déficit de atención e hiperactividad es la comorbilidad más frecuente en los niños con epilepsia, especialmente en ER [66-67].



# JUSTIFICACIÓN





La epilepsia es una enfermedad con una alta incidencia en la edad pediátrica, se estima una incidencia acumulada a los 20 años de edad de un 1 por ciento de la población siendo la incidencia máxima en el primer año de vida. La mayoría de los niños con epilepsia van a lograr un buen control de crisis con fármacos antiepilépticos (FAE), pero algunos son refractarios a pesar de numerosos medicamentos.

La incidencia real de epilepsia refractaria en la infancia continúa siendo desconocida, con cifras que varían considerablemente de unas publicaciones a otras. Por lo que conocer el número de niños que presentan una epilepsia refractaria en nuestro medio supone un gran desafío desde el punto de vista pediátrico en general y de la neuropediatría en particular.

El primer reto a resolver es el diagnóstico y la evaluación de la ER ya que no existe una definición estandarizada de la epilepsia refractaria y no hay un acuerdo unánime en los criterios que debe cumplir una epilepsia para considerarla resistente a fármacos.

Se conocen múltiples etiologías implicadas en la patogenia de la ER, sin embargo son muchos los pacientes en los que la etiología sigue siendo desconocida, no permitiendo el desarrollo de herramientas terapéuticas individualizadas y adecuadas. En la edad pediátrica este hecho es todavía más llamativo ya que nos enfrentamos a la falta de ensayos clínicos con fármacos antiepilépticos u otro tipo de terapias. Así los neuropediatras, con frecuencia, tratan una enfermedad muy limitante con implicaciones sociales, personales y económicas muy elevadas, pero sin una formación específica en ER y empleando tratamientos no ensayados en edad pediátrica y “fuera de indicación”.

Las comorbilidades tanto neurológicas como no neurológicas en la ER son la norma, complican con frecuencia su manejo y ensombrecen el pronóstico de nuestros pacientes. Los niños con ER frecuentan las consultas de especialidad, pero en muchas ocasiones, acuden a los servicios de Urgencias Pediátricas y precisan ingresos hospitalarios tanto en las plantas de hospitalización como en las unidades de cuidados intensivos. Los ingresos no solo se producen en relación a su epilepsia, también al resto de comorbilidades que se presentan, lo cual implica a numerosos profesionales y especialistas, requiriendo un mejor manejo multidisciplinar.

El desconocimiento de la ER en la edad pediátrica y la escasez de estudios en nuestro medio con niños con ER, justifica la necesidad de estudiar a estos grandes/pequeños olvidados.

Es fundamental averiguar cuál es la incidencia real de la ER en nuestro medio con intención de delimitar estrategias terapéuticas más eficaces. Describir las etiologías más frecuentemente implicadas en la ER, las que requieren un manejo específico (Estudio 3, 4 y 5) y conocer en detalle las nuevas pruebas diagnósticas existentes, avanzando así en la patogenia de esta enfermedad.

Es imprescindible conocer las diferentes opciones terapéuticas en la ER infantil y cuáles son los fármacos antiepilépticos (FAE) con mejor balance eficacia-seguridad.

Además es necesario reconocer aquellos FAE potencialmente perjudiciales para determinados tipos de epilepsia. Así poder indicar tratamientos específicos de forma precoz para intentar mejorar el perfil evolutivo neurobiológico de estos pacientes y optimizar el manejo de los estatus epilépticos y las descompensaciones en estos niños (Estudio 2).

Es inevitable aprender a utilizar tratamientos fuera de los FAE clásicos, como los Bromuros (Estudio 7), alternativa eficaz para determinadas ER. También ver más allá de los fármacos antiepilépticos y no caer en politerapias con devastadores resultados cognitivos y sistémicos, pudiendo emplear de forma eficaz otros tratamientos, como la dieta cetogénica (Estudio 6) o plantearse las diferentes opciones terapéuticas que nos ofrece la cirugía de la epilepsia.

El último y más importante de los motivos que justifican este trabajo es intentar mejorar la calidad de vida en un grupo de pacientes crónicos y seriamente afectados, en los que un pequeño avance supone un reto, pero también, una gran victoria en su lucha diaria.

# OBJETIVOS



### 3.1 OBJETIVO PRINCIPAL:

1. Describir las características clínicas y electroencefalográficas, la etiología, el tratamiento y la evolución de los pacientes en edad pediátrica ingresados en nuestro hospital con el diagnóstico de Epilepsia Refractaria.

### 3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS:

1. Delimitar cuál es la incidencia actual de la ER dentro del total de los ingresos pediátricos que se producen en un hospital terciario.
2. Describir y profundizar en las etiologías encontradas en nuestros pacientes con ER.
3. Analizar los motivos de ingreso de los pacientes con ER (neurológicos y no neurológicos). En los casos que ingresan por crisis determinar si existe descompensación y cuál es la posible causa de esta.
4. Analizar los fármacos antiepilépticos (FAE) empleados en nuestros pacientes. Detallar otras opciones terapéuticas empleadas en los niños con ER infantil.
5. Analizar los estatus epilépticos que se producen en nuestro medio y detallar de forma especial los niños con ER que ingresan por estatus epiléptico.
6. Investigar factores de severidad asociados a la ER. Analizar si los días de estancia, el número de ingreso, la presencia de secuelas o muerte, el número de fármacos recibidos y otros criterios de severidad están asociados a sexo, edad, tiempo de evolución o a un diagnóstico etiológico específico.
7. Investigar variables con más influencia en la estancia de los ingresos con ER.
8. Proponer mejoras en el manejo de estos pacientes que ayuden a su calidad de vida.



# MATERIAL Y MÉTODOS





## 4.1 MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo que analiza los pacientes ingresado en el Hospital Universitario de Burgos con diagnóstico de Epilepsia Refractaria desde enero de 2012 a marzo de 2015.

**Población de estudio:** pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Burgos con diagnóstico de Epilepsia Refractaria.

**Fuentes de información:** Sistema de codificación de pacientes y las historias clínicas.

Empleando el sistema de Codificación de Pacientes, se han seleccionado los pacientes ingresados con diagnóstico de epilepsia menores de 14 años.

Posteriormente de estos ingresados con diagnóstico de epilepsia se han analizado los pacientes que cumplían los criterios de ER siguiendo la clasificación actual de la ILAE; realizando en ellos una revisión sistematizada de la historia clínica.

### **Criterios de inclusión:**

Niños menores de 14 años de edad excluido el periodo neonatal que ingresaron en el hospital universitario de Burgos desde enero de 2012 a marzo de 2015 con diagnóstico de ER, definida esta como el fracaso de dos regímenes terapéuticos bien tolerados y apropiadamente empleados e indicados (ya sea como monoterapia o en combinación) para lograr un control de crisis sostenido [16].

El diagnóstico de ER se ha realizado por dos neuropediatras con formación especializada en un hospital de referencia de epilepsia refractaria infantil siguiendo los criterios actuales de la clasificación de la ILAE.

### **Criterios de exclusión:**

Pacientes con edad superior a los 14 años y menor de 1 mes.

Pacientes epilépticos que no cumplen criterios de ER.

### **Variables analizadas:**

- Variables epidemiológicas:

- Sexo
- Edad
- Antecedentes personales
- Antecedentes familiares
- Antecedentes neurológicos

- Variables relacionadas con la epilepsia:

- Edad de debut
- Tipo de crisis iniciales y evolutivas (parciales o generalizadas)
- Frecuencia de crisis
- Duración de las crisis
- Patrón del electroencefalograma (EEG) basal e intercrítico tanto inicial como evolutivo
- Tipo de epilepsia
- Tipo de síndrome epiléptico definido
- Tratamientos empleados.

- Variables relacionadas con los antecedentes personales, comorbilidades neurológicas y no neurológicas:

- Retraso mental
- Parálisis cerebral infantil
- Alteraciones de sueño
- Alteraciones del aprendizaje
- Alteraciones neuropsiquiátricas,...
- Comorbilidades no neurológicas como problemas digestivos, nutricionales, respiratorios, ortopédicos,...

- Variables relacionadas con las alteraciones neuroanatómicas:

- Existencia o no de lesión estructural en el estudio de RM cerebral
- Tipo de patología estructural
- Localización de las lesiones
- Evolución de las lesiones.

- Variables relacionadas con el ingreso:

- Número de ingresos
- Tipo de ingreso y procedencia
- Motivo de ingreso (neurológico o no)
- Necesidad de ingreso en UVI
- Pruebas realizadas de urgencia
- Modificaciones de tratamiento antiepiléptico
- Tratamientos o intervenciones no neurológicas (PEG, CPAP, oxígeno..)
- Causa de la descompensación
- Situación al alta.
- EEG al alta.

#### **Consideraciones éticas:**

Se garantizó la intimidad de las personas de acuerdo con la Declaración de Helsinki de 2008 y el estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Burgos (ver Anexo 1).

## 4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En el estudio descriptivo las variables cuantitativas se expresan con la media, la desviación típica, mediana y cuartiles, y las variables cualitativas con la frecuencia absoluta (n) y relativa (%). El ajuste de las variables a la distribución normal se valoró mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En el caso de las variables cuantitativas para valorar comparaciones se aplicó T de Student-Fisher para datos independientes si cumplían criterios de normalidad. El análisis comparativo de más de dos variables se realizó mediante el análisis de Varianza (ANOVA). Si no cumplían criterios de normalidad se empleó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney para dos grupos o la prueba de Kruscal-Wallis para tres o más categorías. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante el test de la Chi-cuadrado.

Se utilizó análisis de regresión múltiple para estudiar la posible relación entre varias variables independientes (predictoras o explicativas) y otra variable dependiente (explicada). Para obtener los coeficientes de correlación se utilizó el método de pasos sucesivos.

El nivel de significación estadística se estableció para un p-valor  $<0,05$ . Se empleó para el análisis el programa SPSS versión 19.0.



# RESULTADOS



Durante el periodo de estudio, 1 de enero de 2012 al 31 de marzo de 2015 (3 años y 3 meses), se produjeron 2514 ingresos en el Hospital Universitario de Burgos de niños menores de 14 años y mayores de un mes (excluido el periodo neonatal). De ellos 185 presentaban diagnóstico de epilepsia, lo cual representa el 7,4% de los ingresos.

De los 185 ingresos que estaban diagnosticados de epilepsia (independientemente del motivo de ingreso), 89 cumplían diagnóstico para epilepsia refractaria (48% de los ingresos con epilepsia), representado el 3,5% del total de los ingresos.

Los **89 ingresos** se presentaron en un **total de 30 pacientes** con diagnóstico de epilepsia refractaria. Para una población de referencia de aproximadamente 369.000 habitantes, hemos calculado la incidencia estimada de la epilepsia refractaria en menores de 14 años dividiendo el total de los pacientes, entre los años y entre la población de referencia, es decir, 30 pacientes/3,25 años/369.000 habitantes. Resultando una incidencia estimada de 2,5 casos por 100.000 habitantes/año.

Se ha preferido analizar determinadas variables por paciente y no por ingreso para evitar repeticiones innecesarias y errores en la interpretación de los datos obtenidos.

**Sexo y edad:** De los 30 pacientes el 66,7% fueron varones (n=20) y el 33,3% mujeres (n=10). La edad media de los ingresos fue de  $6,2 \pm 4,83$  (mediana= 6, cuartiles= 1,75 y 11).

## PACIENTES

### Antecedentes personales:

Respecto a los antecedentes personales de los niños con ER, el 90% (n=27) presentó **antecedentes neurológicos** (solo 3 niños no presentaban antecedentes neurológicos antes del debut de su epilepsia). El 33% (n=10) presentó 4 o más antecedentes neurológicos, siendo el más frecuente el retraso psicomotor/retraso mental en el 86,7% (n=26), seguido del déficit de atención e hiperactividad en el 30% (n=9), parálisis cerebral infantil (PCI) 30% (n=9) y trastornos del sueño 26,7% (n=8). Además se observó otras alteraciones neurológicas (por orden de frecuencia): crisis febriles en 16,7% (n=5), otras alteraciones motoras excluida la PCI 13,3% (n=4), síndromes polimalformativo/cromosómico 10% (n=3), trastorno del espectro autista 10% (n=3), accidente cerebrovascular 10% (n=3), encefalitis herpética 3,3% (n=1), enfermedad neurocutánea 3,3% (n=1) y otros antecedentes neurológicos (miscelánea) el 10% (n=3) (Tabla 2).

Además de antecedentes neurológicos, los niños con ER, tienen con frecuencia **síntomas neuropsiquiátricos y alteraciones del comportamiento**. En nuestros pacientes el 36,7% (n=11) presentaban alteraciones del comportamiento, y el 26,7% (n=8) presentaban alteraciones psiquiátricas que fueron seguidas por salud mental infanto-juvenil.

Respecto a los **antecedentes no neurológicos**, el 66,7% de los pacientes (n=20) presentaron algún antecedente no neurológico de relevancia. Los más importantes son los relativos a nutrición-gastroenterología y a problemas respiratorios. La mitad de los niños (n=15) con ER tenían problemas de nutrición/alimentación, siendo la comorbilidad no neurológica más frecuente, y de ellos el 60% (n=9) tenían alimentación por gastrostomía. Los antecedentes

respiratorios fueron los segundos en frecuencia 46,7% (n=14), de los cuales el 50% (n=7) precisaron ventilación no invasiva domiciliaria. Además estas dos comorbilidades se presentaban asociadas en el 23,3 % de los pacientes (n=7). Otros antecedentes (traumatológicos, ortopédicos, cardiológicos) se observaron en el 10 % de las ER (n=3).

	<b>FRECUENCIA n (%)</b>
Retraso psicomotor/retraso mental	26 (86,7)
Déficit de atención e hiperactividad	9 (30)
Parálisis cerebral infantil	9 (30)
Trastorno del sueño	8 (26,7)
Crisis febriles	5 (16,7)
Otras alteraciones motoras	4 (13,3)
Síndromes polimalformativo/cromosómico	3 (10)
Trastorno del espectro autista	3 (10)
Accidente cerebrovascular	3 (10)
Encefalitis herpética	1 (3,3)
Enfermedad neurocutánea	1 (3,3)
Otros antecedentes neurológicos	3 (10)
Sin antecedentes neurológicos	3 (10)

Tabla 2. Antecedentes neurológicos en los pacientes con epilepsia refractaria. Número de pacientes (porcentaje).

### **Epilepsia:**

Para estudiar nuestros pacientes se utilizaron **clasificaciones** más clásicas de la ILAE (1981 y 1989) ya que, aún hoy en día, son las más empleadas en la literatura científica y generan menos confusión. En nuestra serie por orden de frecuencia: 30% epilepsia focal sintomática (n=9), 30% síndromes epilépticos específicos (n=9), epilepsia focal criptogénica 16,7% (n=5), 13,3% encefalopatía epiléptica no clasificable (n=4), epilepsia generalizadas sintomáticas 3,3% (n=1), epilepsia generalizada idiopática 3,3% (n=1) y epilepsias no clasificables 3,3% (n=1).

Respecto a los pacientes con un **síndrome epiléptico** específico reconocido por la ILAE: el 13,3% presentó un Síndrome de Dravet (n=4), el 6,7% un Síndrome de West (n=2), el 6,7% síndrome del Lennox-Gastaut (n=2) y 3,3% (n=1) síndrome de punta onda continua del sueño lento (POCSL).

Las **etiologías causantes de la ER** fueron: genética/cromosómica en el 23,3 % (n=7), 13,3% de causa metabólica (n=4), 10% malformaciones del desarrollo cortical (n=3), 10% de causa infecciosa (n=3), 10% secundaria a secuelas hipoxico-isquémicas (n=3), 6,7% secundarias a un accidente cerebrovascular (ACV) (n=2), 3,3% asociada a complejo esclerosis tuberosa (n=1) y 23,3% de causa desconocida (n=7). Dentro de las etiologías genético/cromosómica se encontró 4 mutaciones del gen SCN1A en niños con Síndrome de Dravet, 1 mutación de SCN2A y dos alteraciones cromosómicas. En las causas neurometabólicas se diagnosticaron 2 pacientes con enfermedad mitocondrial, un niño con síndrome de Hurler y una niña con déficit de adenilato succinato liasa.

**Edad de debut:** La mediana de la edad de debut fue 0,85 años, cuartiles 0,4 y 3,1 (media 2,3 años  $\pm$  3). El 60% de los niños con ER (n=18) debutaron con menos de un año de edad.



### **Crisis epilépticas y EEG:**

Respecto a la **semiología de las crisis**, más de la mitad de los pacientes presentó más de un tipo de crisis. Si analizamos las crisis de forma aislada las crisis más frecuentes fueron las parciales en el 56,7% de los niños (n=17), seguidas de las tónico-clónicas generalizadas en el 40% (n=12), de las parciales secundariamente generalizadas 26,7% (n=8), tónicas el 23,3% (n=7) y espasmos epilépticos en el 20% (n=6). Otras semiologías fueron menos frecuentes (Tabla 3).

TIPO DE CRISIS	FRECUENCIA n (%)
<b>Parciales</b>	17 (56,7)
<b>Tónico-clónicas</b>	12 (40)
<b>Parciales secundariamente generalizadas</b>	8 (26,7)
<b>Tónicas</b>	7 (23,3)
<b>Espasmos</b>	6 (20)
Ausencias	2 (10)
Atónicas	2 (10)
Hemiclónicas	2 (10)
Mioclónicas	2 (3,3)

Tabla 3. Semiología de las crisis epilépticas. Número de pacientes (porcentaje).

Respecto a las **alteraciones en el EEG**, se estudió las alteraciones de la actividad de base en vigilia y sueño, las anomalías epileptiformes y las crisis epilépticas ocurridas mientras se realizó el videoEEG (VEEG). Se recogieron los hallazgos encontrados al debut de la enfermedad y los de los VEEG evolutivos. La actividad de base al debut fue normal en el 43,3 % (n=13) de los pacientes, fue lentificado en el 26,7% (n=8) y mostró datos de encefalopatía en el 30% (n=9), mientras que de forma evolutiva se observó datos de encefalopatía en el 50% de los niños, lentificados el 26,7% (n=8) y fueron normales el 23,3% (n=7). Las anomalías epileptiformes al inicio fueron focales en el 66,7% (n=20), el 13,3 % presentó hipsarritmia (n=4), el 10% alteraciones multifocales (n=3), el 6,7% alteraciones generalizadas (n=2) y un único paciente no mostró alteraciones epileptiformes (3,3%). Evolutivamente la mitad presentó anomalías multifocales (n=15), focales el 30% (n=9), generalizadas el 16,7% (n=5) y un paciente presentó una POCSL.

La **frecuencia de crisis** fue por orden de frecuencia: 33,3% diarias (n=10), 30% mensuales (n=9), 20% semanales (n=6) y 16,7% pluricotidianas (n=5). Ningún paciente presentó control de crisis total en el momento del estudio (Figura 1).

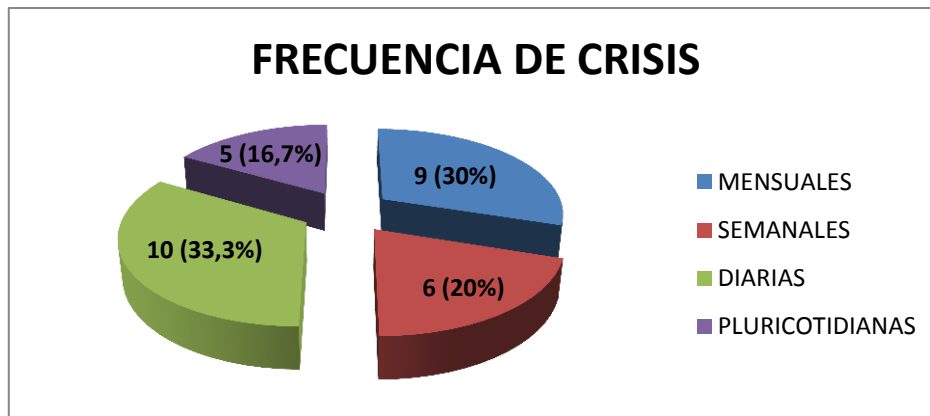


Figura 1. Frecuencia de crisis epilépticas. n (%).

**Duración de las crisis:** mediana de 3 minutos, cuartiles 1 y 10 (media de 8,23 minutos  $\pm$  10,35). Las crisis más cortas eran de segundos de duración y la más prolongada de 41 minutos.

**Pruebas complementarias:**

En todos los pacientes (n=30) se realizó al menos una RM cerebral y un EEG. En el 50% se realizó una RM de 3 teslas (n=15) y en el 6,6% se realizó RM-PET (n=2). En el 30% de los pacientes se inició una evaluación prequirúrgica (n=9) que se completó en el 6,6% pacientes (n=2), en los que se realizó RM-PET, evaluación neuropsicológica detallada y monitorización VEEG en un centro de referencia en cirugía de la epilepsia.

**Tratamiento:**

**Fármacos antiepilépticos:** El número de fármacos antiepilépticos (FAE) utilizados como mantenimiento (aquí se excluyen los FAE de rescate de crisis) por paciente fue de media 5,87  $\pm$  2,7 desviación típica (mediana 5, cuartiles 4 y 8). En un tercio de los pacientes se ensayó con 8 fármacos o más. El fármaco más utilizado fue el valproato en el 93,3% (n=28) de los niños con ER, seguido de levetiracetam 86,7% (n=26), clobazam 76,7% (n=23) y el topiramato en el 63,3% (n=19). El resto de los FAE se empleó en menos del 35% de los pacientes (Tabla 4).

**Otros tratamientos no FAE:** el 36,7% (n=11) de los paciente recibió un tratamiento fuera de los FAE y de ellos casi la mitad (5 de 11) recibió más de un tipo de tratamiento no FAE. Todos estos pacientes (n=11) recibieron tratamiento inmunomodulador, ya fuera en forma de corticoides (ACTH, prednisona o prednisolona) en el 26,7% (n=8) o de inmunoglobulinas intravenosas en el 13,3% (n=4), ninguno recibió tratamiento inmunosupresor. Un paciente con una POCS secundaria a un ACV perinatal fue sometido a cirugía de la epilepsia, realizándole una callosotomía. El 20% (n=6) de los pacientes fue tratado con dieta cetogénica.

FÁRMACO	FRECUENCIA n (%)
Valproato	28 (93,3)
Levetiracetam	26 (86,7)
Clobazam	23(76,7)
Topiramato	19 (66,3)
Oxcarbazepina	10 (33,3)
Lamotrigina	9 (30)
Vigabatrina	9 (30)
Fenobarbital	8 (26,7)
Lacosamida	7 (23,3)
Zonisamida	6 (20)
Carbamazepina	4 (13,3)
Clonazepam	4 (13,3)
Perampanel	4 (13,3)
Estiripentol	3 (10)
Etosuximida	3 (10)
Fenitoina	2 (6,7)
Bromuros	2 (6,7)
Rufinamida	1 (3,3)
Acetato de eslicarbazepina	1 (3,3)

Tabla 4. Fármacos antiepilépticos utilizados. Número de pacientes (porcentaje).

## INGRESOS

El número total de ingresos fue de 89 y el análisis en este apartado se referirá a estos (n=89). El **número de ingresos por pacientes** fue de 2 de mediana, cuartiles 1,75 y 4 (media  $2,97 \pm 2,56$ ), con un rango de 1 ingreso mínimo y 11 ingresos máximo. La **estancia** fue de 5 días de mediana, cuartiles 3 y 11 (media  $9,38 \pm 12,46$ ).

La **procedencia del ingreso** fue: Urgencia Pediátricas en el 64% (n=57) de los ingresos, remitidos desde las consultas pediátricas 19,1% (n=17), desde otras consultas no pediátricas 1,1% (n=1), derivados desde hospitales comarcales 4,5% (n=4) y desde otros hospitales no comarcales 11,3% (n=10).

La **sección de ingreso** (inicial) fue en la planta de pediatría (escolares y lactantes) en el 77,5% (n=69), cuidados intensivos pediátricos 13,4% (n=12), otorrinolaringología (ORL) 3,4% (n=3), traumatología 3,4% (n=3) y cirugía infantil 2,2% de los ingresos (n=2).

El **motivo de ingreso** fue de causa neurológica en el 51,7% (n=46) de los ingresos frente al 48,3 % (n=43) que ingresaron por causas no neurológicas. Dentro de las causas neurológicas (n=46), el 34,8% ingresaron por estatus epiléptico (n=16), el 30,4% por aumento de crisis (n=14), el 15,2 % (n=7) por cambio en las características de las crisis, el 15,2% (n=7) por debut de la epilepsia y el 4,3% (n=2) por otros motivos neurológicos (Figura 2). Las infecciones fueron **causa de la descompensación** de crisis más frecuente en el 39,1 % (n=18). El 6,5% de los ingresos presentó descompensación de crisis secundaria a la administración de algún FAE (n=3). De los 43 ingresos por causas no neurológicas la primera causa fue la patología respiratoria en 34,9% (n=15), diferentes cirugías en el 32,6% (n=14), infecciones no

respiratorias 18,6% (n=8), patología relacionada con gastroenterología-nutrición 7% (n=3) y otras causas en el 7% (n=3).

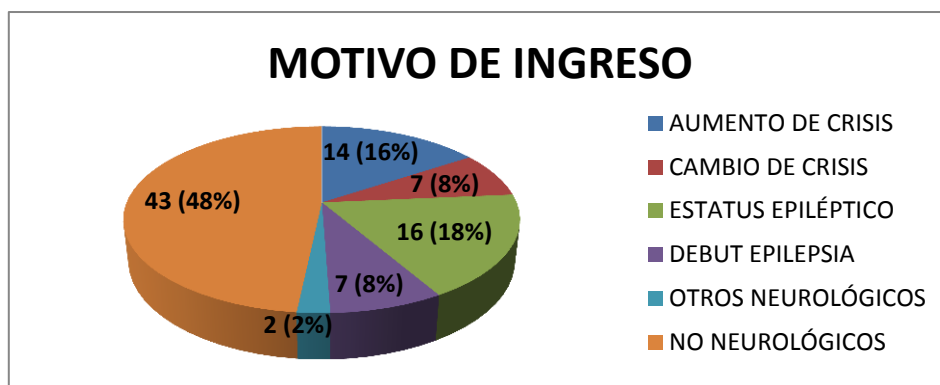


Figura 2. Motivo de ingreso. Frecuencia n (%).

El **tiempo de evolución** de la epilepsia hasta el ingreso fue de 4,13 años de media con desviación típica de 4,5 (mediana 2,5; cuartiles 1 y 7,45) y el **número de fármacos antiepilépticos** tomados antes del ingreso fue de media 4,44 con desviación típica de 2,7 (mediana 4; cuartiles 3 y 6).

#### Pruebas complementarias durante el ingreso:

- **Analítica con hemograma y bioquímica** básica en el 89,9% (n=80), hemocultivo en el 58,4% (n=52), estudio de líquido cefalorraquídeo en el 10,1% (n=9).
- **Técnica de neuroimagen** se realizó con carácter urgente/preferente en el 25,8% de los ingresos (n=23); RM en 11,2% (n=10), TAC craneal en 9% (n=8) y ecografía cerebral en 5,6% (n=5).
- **Electroencefalograma** en el 43,8% de los ingresos (n=39). En el 53,8% (n=21) no se observó ningún cambio respecto a EEG anterior, en el 43,6% (n=17) presentó empeoramiento y en el 2,6% presentó mejoría (n=1).

#### Tratamiento durante el ingreso:

- **Fármacos antiepilépticos:** el fármaco más utilizado en el ingreso fue el valproato en el 55,1% de los ingresos (n=49), seguido de levetiracetam 46,1% (n=41), clobazam 38,2% (n=34) y el topiramato en el 25,8% (n=23). Las benzodiacepinas de rescate se emplearon en el 23,6% (n=21): midazolam intravenoso en 10,1% (n=9), diazepam rectal en 9% (n=8), midazolam bucal en 3,3% (n=3), y diazepam intravenoso 1,1% (n=1).
- **Tratamiento antiepiléptico no FAE:** el 11,2% de los ingresos tenían dieta cetogénica pautada (n=10), corticoides (como tratamiento antiepiléptico, se excluyó otras causas de corticoterapia) 7,9% (n=7) e inmunoglobulinas el 3,3% (n=3).
- Se realizó **modificación del tratamiento habitual** en 29 ingresos (32,6%). En 29,2% (n=26) se añadió algún tratamiento nuevo (dos o más añadidos 6,7%, n=6), en el 18% (n=16) se retiró algún tratamiento (dos o más retirados 3,4%, n=3) y en el 15,7% (n=14) se hicieron ambas cosas.

- **Tratamiento infeccioso:** En el 50,6% (n=45) de los ingresos se utilizó antibioterapia y el 3,4% se empleó aciclovir intravenoso (n=3).
- Fue necesario algún tipo de **soporte respiratorio** (oxigenoterapia, ventilación no invasiva o ventilación invasiva) en el 58,4% (n=52) de los ingresos y **soporte nutricional** en el 56,2% (n=50) mediante sonda o gastrostomía.
- De los 89 ingresos, 37 precisaron **estancia en UCIP**, lo que supone un 42,6%. De ellos un 29,2% (n=26) ingresaron inicialmente en otra unidad pero durante su evolución precisaron ingreso en Cuidados intensivos. El 13,4% (n=11) ingresó directamente en UCIP).

#### Tratamiento al alta:

- Calculados sobre 84 ingresos, se restaron cinco pérdidas (3 fallecidos y 2 traslados).
- Número de tratamientos al alta (FAE más no FAE): 2,31 de media  $\pm$  1,23 (mediana 2; cuartiles 1 y 3). Con un mínimo de uno y un máximo de 6.
- **Fármacos antiepilépticos:** el más pautado al alta volvió a ser el valproato en el 54,7% (n=46) de los ingresos, seguido de levetiracetam 47,6% (n=40), clobazam 40,4% (n=36) y el resto de fármacos con porcentajes inferiores al 20%.
- **Tratamiento antiepiléptico no FAE:** el 10,7% (n=9) se fueron de alta con dieta cetogénica y el 5,9% (n=5) con corticoides.

#### Evolución:

Se valoró el **estado al alta** de los niños tras el ingreso: en el 77,5% la situación al alta fue similar a la del ingreso, el 7,9% presentaba empeoramiento leve-moderado, el 5,6% mejoría evidente, 3,4% secuelas mayores y fallecieron el 3,4% (n=3). Dos pacientes fueron trasladados a otro centro hospitalario (2,2%) por lo que no fue valorable el estado al alta (Figura 3).

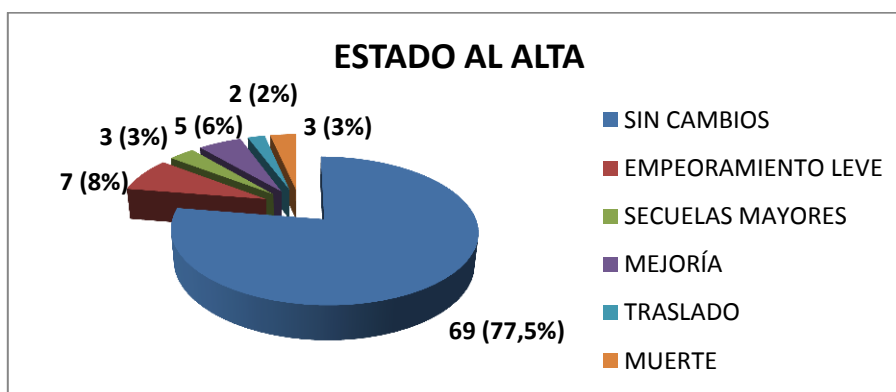


Figura 3. Estado al Alta. Frecuencia n (%).

Respecto a la **frecuencia de crisis y EEG tras ingreso:** la frecuencia de crisis al alta se analizó en 84 ingresos (3 fallecidos y 2 traslados), permaneció sin cambios o con mínimos cambios en el 75% (n=63), 17,9% mejoría (n=15) y con empeoramiento en 7,1% (n=6). El EEG tras el ingreso se pudo valorar en 82 ingresos, de ellos el 85,4% (n=70) permanecía sin cambios, el 7,3% presentaba mejoría (n=6) y otro 7,3% presentaba empeoramiento (n=6).

## INFERENCIA ESTADÍSTICA

### 1. Pacientes:

Uno de los objetivos del estudio es investigar factores de severidad asociados a la ER. Para valorar este aspecto se realizó un estudio de variables asociadas a peor evolución de los 30 pacientes (estancia más prolongada, mayor número de ingresos, mayor número de fármacos y mayor frecuencia de crisis).

Se buscó asociación con sexo, edad de debut, tiempo de evolución de la ER y etiología de la ER sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (Tabla 5, 6 y 7). Tampoco se demostró en pacientes con alteraciones en el EEG basal (lentificado o encefalopatía).

Se analizó asociación con antecedentes personales tanto neurológicos como no neurológicos. Analizados los antecedentes no neurológicos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Tampoco cuando buscamos asociación a tener CPAP o gastrostomía.

Respecto a las comorbilidades neurológicas (Tabla 5) ninguna por si misma tenía una asociación estadísticamente significativa (estancia media  $p=0,087$ ; número de ingresos  $p=0,092$ , número de fármacos  $p=0,108$ ), pero pacientes con tres o más comorbilidades neurológicas, si presentaron una estancia media y el número de FAE significativamente mayores,  $p=0,005$  y  $p=0,017$ , respectivamente (Tabla 5 y 6).

	<b>ESTANCIA MEDIA</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	10,33/8,39	0,243
<b>Edad de debut (<math>\leq 2</math> año/ <math>&gt; 2</math> año)</b>	18,79/14,5	0,259
<b>Tiempo de evolución (<math>\leq 5</math> años/ <math>&gt; 5</math> años)</b>	10,63/7,45	0,856
<b>Etiología (genética-cromosómica/ MDC/ ACV/ metabolopatía/desconocida/ infecciosa/hipóxico-isquémica/ ET)</b>	13,16/8,5/ 5,9/10,87/6,27/ 15,73/5,53/3	0,318
<b>Alteraciones en EEG basal (no/si)</b>	7,77/11,14	0,705
<b>CPAP (no/si)</b>	5,47/10,97	0,390
<b>Gastrostomía (no/si)</b>	8,42/12,62	0,377
<b>Comorbilidad neurológica <math>\geq</math> tres (no/si)</b>	<b>5,69/13,67</b>	<b>0,005</b>

Tabla 5. Comparación de estancia media. Para una muestra que no cumple criterios de normalidad: prueba de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes o Kruskal-Wallis para más de dos categorías independientes. Significación estadística expresada en p-valor. En negrita valores con significación estadística. MDC: malformación del desarrollo cortical. ACV: accidente cerebro-vascular. ET: esclerosis tuberosa.

	<b>INGRESOS</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	2,95/3	0,779
<b>Edad de debut (<math>\leq 2</math> año/ <math>&gt; 2</math> año)</b>	2,14/3,22	0,584
<b>Tiempo de evolución (<math>\leq 5</math> años/ <math>&gt; 5</math> años)</b>	3/2,78	0,485
<b>Etiología (genética-cromosómica/ MDC/ ACV/ metabolopatía/desconocida/ infecciosa/hipóxico-isquémica/ ET)</b>	4,25/1,67/ 3,5/1,5/2,5/ 2,33/4,67/1	0,690
<b>Alteraciones en EEG basal (no/si)</b>	2,85/3,06	0,601
<b>CPAP (no/si)</b>	2,43/3,13	0,794
<b>Gastrostomía (no/si)</b>	2,44/3,19	0,718
<b>Comorbilidad neurológica <math>\geq</math> tres (no/si)</b>	2,73/3,2	0,612

Tabla 6. Comparación de número de ingresos. Significación estadística expresada en p-valor. En negrita valores con significación estadística. MDC: malformación del desarrollo cortical. ACV: accidente cerebro-vascular. ET: esclerosis tuberosa.

	<b>FÁRMACOS</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	6,25/5,1	0,357
<b>Edad de debut (<math>\leq 2</math> año/ <math>&gt; 2</math> año)</b>	6/5,83	0,14
<b>Tiempo de evolución (<math>\leq 5</math> años/ <math>&gt; 5</math> años)</b>	5,38/7	0,972
<b>Etiología (genética-cromosómica/ MDC/ ACV/ metabolopatía/desconocida/ infecciosa/hipóxico-isquémica/ ET)</b>	6/6,33/ 9/5/6,17/ 7/4/1	0,316
<b>Alteraciones en EEG basal (no/si)</b>	5,38/6,24	0,326
<b>CPAP (no/si)</b>	5,7/6,43	0,409
<b>Gastrostomía (no/si)</b>	5,29/7,22	0,083
<b>Comorbilidad neurológica <math>\geq</math> tres (no/si)</b>	<b>4,67/7,07</b>	<b>0,017</b>

Tabla 7. Comparación de número de fármacos. Significación estadística expresada en p-valor. En negrita valores con significación estadística. MDC: malformación del desarrollo cortical. ACV: accidente cerebro-vascular. ET: esclerosis tuberosa.

Por último se buscó asociación entre mayor número de crisis (crisis diarias y pluricotidianas) con edad, sexo, antecedentes neurológicos, tiempo de evolución, edad de debut menor de 2 años, estancia, gastrostomía, CPAP y PCI sin encontrar significación estadística en ninguna de ellas.

	<b>CRISIS DIARIAS+PLURICOTIDIANAS (%)</b>	<b>p-valor</b>
<b>Sexo (hombre/mujer)</b>	55/40	0,439
<b>Edad de debut (<math>\leq 2</math> año/ <math>&gt; 2</math> año)</b>	85,7/39,1	0,8
<b>Tiempo de evolución (<math>\leq 5</math> años/ <math>&gt; 5</math> años)</b>	57,1/33,3	0,427
<b>PCI</b>	47,6/55,6	1
<b>Alteraciones en EEG basal (no/si)</b>	38,5/58,8	0,269
<b>CPAP (no/si)</b>	5,47/10,97	0,39
<b>Gastrostomía (no/si)</b>	8,42/12,62	1
<b>Comorbilidad neurológica <math>\geq</math> tres (no/si)</b>	5,69/13,67	0,715

Tabla 8. Comparación frecuencia de crisis. Significación estadística expresada en p-valor de Chi-cuadrado de Pearson o estadístico exacto de Fisher para tablas de contingencia. En negrita valores con significación estadística.

## 2. Ingresos:

Para estudiar factores que se asocian a tener un ingreso de mal pronóstico lo primero que se hizo fue crear una variable ingreso de mal pronóstico. Se definió esta variable como positiva si el ingreso fue prolongado (percentil 75 o más de los días de ingresos, es decir 11 días de ingreso) o si había empeoramiento al alta (empeoramiento clínico, del EEG o del número de crisis) o se añadían 2 o más FAE durante el ingreso, excluyendo a los ingresos prolongados y en los que se añadían 2 o más FAE que tenían mejoría electro-clínica o del número de crisis.

Se estudió de forma independiente la asociación de variables a ingresos más prolongados, encontrando significación estadística para frecuencia de crisis (diarias), modificación de tratamiento antiepiléptico durante el ingreso, empeoramiento electro-clínico, estancia en UCIP, soporte nutricional/respiratorio y tratamiento con dieta cetogénica. La única etiología asociada a ingresos prolongados con significación estadística fue la mutación SCN2A (Tabla 9).

	<b>ESTANCIA</b>	<b>p-valor</b>
Sexo	9,78/8,6	0,817
Edad de debut <2 (n/s)	7,97/13,21	0,842
<b>Modificación de tratamiento (n/s)</b>	<b>6,18/16</b>	<b>0,002</b>
<b>Empeoramiento EEG (n/s)</b>	<b>7,58/34,33</b>	<b>0,019</b>
<b>Empeoramiento clínico (n/s)</b>	<b>7,14/20,47</b>	<b>0,006</b>
<b>Dieta cetogénica (n/s)</b>	<b>7,39/25,1</b>	<b>0,005</b>
Corticoides (n/s)	8,61//18,43	0,08
Inmunoglobulinas (n/s)	8,79/26,33	0,643
<b>Estancia UCIP (n/s)</b>	<b>6,48/13,46</b>	<b>0,011</b>
Frecuencia de crisis diaria (n/s)	7,04/13,36	0,12
Motivo de ingreso neurológico (n/s)	8,64/9,91	0,503
Estatus epiléptico (n/s)	7,13/9,88	0,76
Debut epilepsia (n/s)	7,66/29,57	0,092
Procedencia otro hospital (n/s)	9,11/11,09	0,435
Dravet (n/s)	5,47/10,31	0,176
Lennox-Gastaut (n/s)	7,69/9,67	0,424
POCS (n/s)	7,83/9,49	0,616
Accidente cerebrovascular (n/s)	7,29/9,56	0,753
Malformación desarrollo cortical (n/s)	9,6/9,37	0,918
Metabolopatía (n/s)	9,83/9,35	0,559
<b>SCN2A (n/s)</b>	<b>8,51/47,5</b>	<b>0,034</b>
<b>Soporte respiratorio (n/s)</b>	<b>4,49/12,87</b>	<b>0,000</b>
<b>Soporte nutricional (n/s)</b>	<b>4,34/13,04</b>	<b>0,000</b>

Tabla 9. Significación estadística expresada en p-valor para comparación de medias (días de ingreso): prueba de U de Mann-Whitney para dos muestras independientes o Kruskal-Wallis para más de dos categorías independientes. En negrita p-valor <0,05.



Se encontraron factores de ingreso de mal pronóstico estadísticamente significativos en los ingresos que necesitaron soporte nutricional y respiratorio. De todas las etiologías y síndromes epilépticos la única que se asociaba a factores de mal pronóstico fueron las enfermedades neurometabólicas (Tabla 10). Del análisis fueron excluidas las variables que se emplearon para establecer la variable ingreso de mal pronóstico.

	<b>MAL PRONÓSTICO (%)</b>	<b>p-valor</b>
Sexo (V/M)	22/36,7	0,206
Edad de debut <2 (n/s)	24,6/33,3	0,411
Modificación de tratamiento (n/s)	21,7/37,9	0,105
Dieta cetogénica (n/s)	26,6/30	0,612
Corticoides (n/s)	26,8/28,6	0,921
Inmunoglobulinas (n/s)	26,7/33,3	1,0
Estancia UCIP (n/s)	19,2/37,8	0,112
Frecuencia de crisis diaria (n/s)	23,2/33,3	0,299
Motivo de ingreso neurológico (n/s)	24,4/30,1	0,656
Estatus epiléptico (n/s)	25/27,4	0,845
Debut epilepsia (n/s)	25,6/42,9	0,324
Procedencia otro hospital (n/s)	28/27,2	0,117
Dravet (n/s)	17,6/41,2	0,336
Lennox-Gastaut (n/s)	23/27,6	0,732
POCS (n/s)	0/28,9	0,185
Accidente cerebrovascular (n/s)	0/29,2	0,183
Malformación desarrollo cortical (n/s)	40/26	0,094
<b>Metabolopatía (n/s)</b>	<b>24/66,7</b>	<b>0,043</b>
SCN2A (n/s)	26,4/50	0,469
<b>Soporte respiratorio (n/s)</b>	<b>5,4/42,3</b>	<b>0,000</b>
<b>Soporte nutricional (n/s)</b>	<b>10,5/38</b>	<b>0,004</b>

Tabla 10 Comparación factores de mal pronóstico: p-valores de Chi- cuadrado de Pearson o estadístico exacto de Fisher para tablas de contingencia. En negrita p-valor <0,05.

Se estudió la asociación de variables a empeoramiento al alta, encontrando significación estadística para frecuencia de crisis (diarias), modificación de tratamiento antiepiléptico durante el ingreso, edad de debut menor de 2 años, empeoramiento del EEG, soporte nutricional, soporte respiratorio y tratamiento con dieta cetogénica. El único motivo de ingreso asociado a empeoramiento clínico con significación estadística fue debut de epilepsia (Tabla 11).

	EMPEORAMIENTO AL ALTA (%)	p-valor
Sexo (V/M)	22/6,7	0,067
<b>Edad de debut &lt;2 (n/s)</b>	<b>10,7/33,3</b>	<b>0,012</b>
<b>Modificación de tratamiento (n/s)</b>	<b>8,3/34,5</b>	<b>0,002</b>
<b>Empeoramiento EEG (n/s)</b>	<b>13,3/66,7</b>	<b>0,012</b>
<b>Dieta cetogénica (n/s)</b>	<b>13,9/40</b>	<b>0,038</b>
Corticoides (n/s)	14,6/42,9	0,056
Inmunoglobulinas (n/s)	16,3/33,3	0,429
Estancia UCIP (n/s)	11,5/24,3	0,112
<b>Frecuencia de crisis diaria (n/s)</b>	<b>9,1/30,3</b>	<b>0,009</b>
Motivo de ingreso neurológico (n/s)	8,9/30,3	0,163
Estatus epiléptico (n/s)	25/45,8	0,337
<b>Debut epilepsia (n/s)</b>	<b>13,4/57,1</b>	<b>0,003</b>
Procedencia otro hospital (n/s)	18,7/9,1	0,434
Dravet (n/s)	5,9/19,4	0,179
Lennox-Gastaut (n/s)	7,7/18,4	0,340
POCS (n/s)	0/18,1	0,584
Accidente cerebrovascular (n/s)	0/18,2	0,215
Malformación desarrollo cortical (n/s)	40/15	0,196
Metabolopatía (n/s)	14,4/50	0,057
SCN2A (n/s)	26,4/50	0,31
<b>Soporte respiratorio (n/s)</b>	<b>5,4/25</b>	<b>0,015</b>
<b>Soporte nutricional (n/s)</b>	<b>5,2/24</b>	<b>0,006</b>

Tabla 11 Comparación empeoramiento al alta p-valores de Chi- cuadrado de Pearson o estadístico exacto de Fisher para tablas de contingencia. En negrita p-valor <0,05.

Por último se ha utilizado el análisis de regresión lineal para estudiar la posible relación entre varias variables. Se ha analizado la relación entre la estancia (variable dependiente) y variables independientes (predictoras o explicativas). Se ha seleccionado las variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas, es decir: modificación del tratamiento, empeoramiento del EEG, empeoramiento clínico, tratamiento con dieta cetogénica, estancia en UCIP, necesidad de soporte respiratorio y nutricional y mutación SCN2A positiva.

El modelo ha descartado en los pasos sucesivos las variables que no llegan al grado de significación estadística: modificación del tratamiento, empeoramiento clínico, estancia en UCIP y soporte nutricional.

Tabla 12 Resumen del Modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,542 <sup>a</sup>	,293	,285	10,534
2	,638 <sup>b</sup>	,407	,393	9,709
3	,693 <sup>c</sup>	,480	,461	9,143
4	,713 <sup>d</sup>	,508	,485	8,944

Tabla 12. Resumen del modelo de regresión lineal para múltiples variables. a. Variables predictoras: Empeoramiento EEG. b. Variables predictoras: Empeoramiento EEG, SCN2A c. Variables predictoras: Empeoramiento EEG, SCN2A, Soporte respiratorio. d. Variables predictoras: Empeoramiento EEG, SCN2A, Soporte respiratorio, Dieta cetogénica.

La R cuadrado resultante del modelo es 0,508 (aumenta en cada paso del modelo), pero se encuentra lejos del 1. En la Tabla 13 se muestra el Analisis de varianza (ANOVA) para el estudio de la regresión lineal multivariante.

Modelo	Suma de cuadrados	GI	Media cuadrática	F	Sig.
1 Regresión	4005,437	1	4005,437	36,098	,000 <sup>a</sup>
1 Residual	9653,574	87	110,961		
1 Total	13659,011	88			
2 Regresión	5552,901	2	2776,450	29,456	,000 <sup>b</sup>
2 Residual	8106,110	86	94,257		
2 Total	13659,011	88			
3 Regresión	6554,096	3	2184,699	26,137	,000 <sup>c</sup>
3 Residual	7104,915	85	83,587		
3 Total	13659,011	88			
4 Regresión	6939,170	4	1734,793	21,685	,000 <sup>d</sup>
4 Residual	6719,841	84	79,998		
4 Total	13659,011	88			

Tabla 13. ANOVA: a. Variables predictoras: (Constante), Empeoramiento EEG. b. Variables predictoras: (Constante) Empeoramiento EEG, SCN2A. c. Variables predictoras: (Constante), Empeoramiento EEG, SCN2A, Soporte respiratorio. d. Variables predictoras: (Constante), Empeoramiento EEG, SCN2A, Soporte respiratorio, Dieta cetogénica. e. Variable dependiente: **ESTANCIA**

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	T	Sig.
	B	Error típ.	Beta		
1 (Constante)	7,578	1,156		6,554	,000
1 Empeoramiento EEG	26,755	4,453	,542	6,008	,000
2 (Constante)	7,227	1,069		6,760	,000
2 Empeoramiento EEG	22,248	4,252	,450	5,232	,000
2 SCN2A	29,149	7,194	,349	4,052	,000
3 (Constante)	3,293	1,519		2,168	,033
3 Empeoramiento EEG	22,082	4,005	,447	5,514	,000
3 SCN2A	26,304	6,824	,315	3,855	,000
3 Soporte respiratorio	6,862	1,983	,273	3,461	,001
<b>4 (Constante)</b>	<b>2,803</b>	1,502		1,866	,066
<b>4 Empeoramiento EEG</b>	<b>19,862</b>	4,046	,402	4,909	,000
<b>4 SCN2A</b>	<b>20,510</b>	7,180	,245	2,857	,005
<b>4 Soporte respiratorio</b>	<b>6,733</b>	1,941	,268	3,470	,001
<b>4 Dieta cetogénica</b>	<b>7,524</b>	3,429	,192	2,194	,031

Tabla14. Analisis de regresión con el coeficiente de correlación para la variable dependiente ESTANCIA.

Los coeficientes de correlación resultantes para el modelo 4 son 19,862 para empeoramiento de EEG, 20,51 para SCN2A, 6,733 para soporte respiratorio y 7,524 para dieta cetogénica. Con los resultados de los coeficientes de correlación y la constante del modelo 4 (tabla 14) podemos establecer el siguiente modelo de regresión lineal multivariante para la estancia:

$$\text{ESTANCIA} = 2,803 + 19,862 \times \text{EMPEORAMIENTO EEG} + 20,510 \times \text{SCN2A} + 6,733 \times \text{SOPORTE RESPIRATORIO} + 7,524 \times \text{DIETA CETOGÉNICA}.$$

Definiendo de este modo la relación entre estancia y las variables empeoramiento EEG, SCN2A, soporte respiratorio y dieta cetogénica. Observamos que el empeoramiento en el EEG permanece constante en todos los pasos del modelo hasta el final del estudio, siendo un resultado muy consistente en el estudio de una posible relación.

# PUBLICACIONES



## **6.1 Estudio 2: “Análisis descriptivo y estadístico del tratamiento de estados epilépticos en un hospital de referencia”.**





## Análisis descriptivo y estadístico del tratamiento de estados epilépticos en un hospital de referencia

M. Montesclaros Hortigüela-Saeta, David Conejo-Moreno, Miriam Gutiérrez-Moreno, Luna Gómez-Saiz

**Introducción.** Los estados epilépticos se definen como crisis recurrentes sin recuperación de la conciencia entre ellas o una sola crisis de más de 30 minutos.

**Objetivos.** Realizar un análisis descriptivo de los datos más relevantes de pacientes con estados epilépticos ingresados en la unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) y revisar los factores de riesgo asociados a estado epiléptico de mal pronóstico.

**Pacientes y métodos.** Se estudiaron las variables principales de los pacientes ingresados en la UCIP con estado epiléptico de un hospital terciario en un período de seis años.

**Resultados.** Se recogieron 68 pacientes (el 55,9%, varones) con una edad media de 3,7 años. La semiología más frecuente fue en forma de crisis tónicoclónicas generalizadas (50%). La duración media de los estados epilépticos fue de 51,44 minutos. Se utilizaron 3,21 fármacos antiepilépticos de media para yugular las crisis, y la media de fármacos utilizados previamente al ingreso en la UCIP fue de 2,37. El fármaco de primera línea más utilizado fue el diazepam (83,8%) rectal (75%), seguido del diazepam (52,9%) por vía intravenosa en segundo lugar, y la fenitoina fue el fármaco más utilizado como tercera línea. La causa más frecuente de estado epiléptico fue padecer epilepsia previa (33,9%), y el síndrome de Dravet fue la etiología epiléptica más frecuente.

**Conclusiones.** El tratamiento de los estados epilépticos es complejo y exige un manejo multidisciplinar e individualizado. Es necesaria la elaboración y revisión de protocolos y guías clínicas para un adecuado manejo de estos pacientes.

**Palabras clave.** Ácido valproico. Benzodiacepinas. Epilepsia. Estado epiléptico. Fenitoina. Levetiracetam.

### Introducción

El estado epiléptico se define clásicamente como crisis recurrentes sin recuperación completa de la conciencia entre ellas o como una crisis que dura más de 30 minutos [1-5]. Se define como estado epiléptico refractario aquél que persiste más de 60 minutos a pesar de un tratamiento adecuado [1,3] y, como estado epiléptico superrefractario, la persistencia de crisis a pesar del tratamiento adecuado con múltiples esquemas anticonvulsionantes que incluyan coma prolongado con anestésicos generales [6].

El estado epiléptico puede ser parcial o generalizado, y dividirse en convulsivo o no convulsivo [3].

Estudios prospectivos encuentran una incidencia de estado epiléptico en 40 pacientes/100.000 habitantes/año [1], con 17-23 episodios por 100.000 habitantes/año [7].

Los estados epilépticos en el primer año de vida representan la edad más frecuente de padecer un estado epiléptico [2], con una incidencia del 21% [3]. El 73% ocurre en menores de 3 años, y el 64-85%, en menores de 5 años [1,3].

La etiología difiere mucho dependiendo de la edad [8,9]. Hauser [10], en 1990, proponía que un tercio de los estados epilépticos representa una complicación o comienzo de la epilepsia, otro tercio se debe a crisis febriles, y el tercio restante son pacientes con complicaciones de una encefalopatía aguda.

La semiología más frecuente de los estados epilépticos es que se presenten con crisis tónicoclónicas generalizadas [8].

El tratamiento del estado epiléptico es una urgencia médica y, como tal, el principal objetivo es estabilizar al paciente (secuencia ABCD). Se ha demostrado que el retraso en el manejo inicial conlleva una peor respuesta farmacológica [11,12].

Respecto al manejo farmacológico de los estados epilépticos (Fig. 1), la primera línea de tratamiento son las benzodiacepinas [1-3,8,9,13,14]; éstas controlan hasta el 80% de las crisis [3,8]. En los primeros cinco minutos del estado, la primera benzodiacepina usada suele ser el diazepam rectal, sobre todo cuando no se tiene acceso venoso. La dificultad de lograr el acceso intravenoso, especialmente en los niños pequeños, exige la búsqueda de vías al-

Servicio de Pediatría.  
Hospital Universitario de Burgos,  
Burgos, España.

**Correspondencia:**  
Dra. María Montesclaros Hortigüela  
Saeta, Servicio de Pediatría,  
Hospital Universitario de Burgos,  
Avda. Iñaki Galarraga, 3. E-09006  
Burgos.

**E-mail:**  
montesclarosht@gmail.com

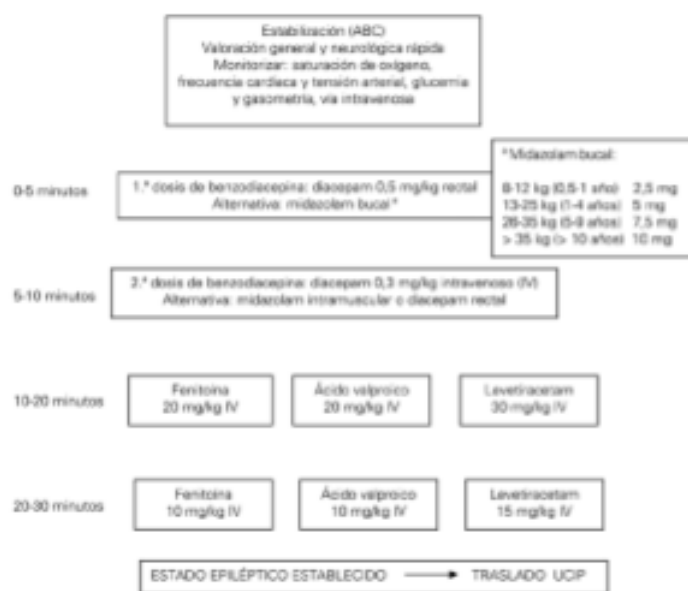
**Nota:**  
Presentado como comunicación  
en el IX Congreso Nacional de la  
Sociedad Española de Neurología  
Pediátrica (Palma de Mallorca,  
junio de 2014).

**Aceptado tras revisión externa:**  
09.10.15.

**Cómo citar este artículo:**  
Hortigüela Saeta MM, Conejo-  
Moreno D, Gutiérrez Moreno M,  
Gómez Saiz L. Análisis descriptivo  
y estadístico del tratamiento de  
estados epilépticos en un hospital  
de referencia. *Rev Neurol* 2015;  
60: 433-8.

© 2015 Sociedad de Neurología

Figura 1. Algoritmo de actuación ante un estado epiléptico.



ternativas para la administración de fármacos anti-epilépticos. Recientemente se ha comercializado el uso de midazolam bucal, que ha demostrado ser eficaz y seguro en población pediátrica [15,16] y aceptado por sus cuidadores [17], y ser tan eficaz como el diazepam rectal en estudios recientes [18].

En los siguientes cinco minutos, si persiste la crisis, se coloca una segunda benzodiazepina (diazepam, midazolam) intravenosa, siempre que se haya conseguido el acceso venoso. Los siguientes minutos (10-20 minutos desde el inicio del estado), si el estado no ha cesado pese a la colocación de dos benzodiazepinas, nos encontramos ante un estado resistente a las benzodiazepinas [19]. Fármacos como el ácido valproico, la fenitoína o el levetiracetam están aprobados para usarse en caso de estado epiléptico resistente a las benzodiazepinas [19].

Recientemente se ha añadido a este grupo de fármacos la lacosamida para el manejo agudo del estado epiléptico; sin embargo, los datos publicados en niños con este fármaco son todavía limitados [20].

Si la crisis persiste en los 20-30 minutos desde su inicio, se utilizará otro de estos tres fármacos o se podrá repetir una nueva dosis del fármaco usado previamente. Si con esto la crisis no cede, estamos

ante un estado epiléptico y el paciente debe ser manejado en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) [1-3,8,13].

En pacientes con estado epiléptico superrefractario, ante el fracaso de diferentes esquemas anticonvulsivos, la dieta cetogénica puede ser una opción válida. Es altamente efectiva y segura [6].

En general, la mortalidad de los estados epilépticos es del 1-5% [1,8,13] y está en relación con la lesión cerebral, las alteraciones sistémicas que se producen durante aquéllos y el posible daño cerebral que conllevan las descargas repetitivas. Sin embargo, la mortalidad en los niños es mucho menor que en los adultos (25%) [13]. El 9% de los estados presenta secuelas permanentes [13], y los febriles son los que asocian una morbimortalidad más baja.

Eriksson afirma que las secuelas neurológicas y los trastornos cognitivos se incrementan cuando la duración del estado es mayor de dos horas, y que aumenta también el riesgo de epilepsia posterior en un 23-48% [21].

De Lorenzo et al demostraron en su estudio que tanto la mortalidad como la necesidad de tratamiento anti-epiléptico para controlar y detener la actividad convulsiva fue mayor en el grupo con estados epilépticos prolongados [22].

Los objetivos del estudio se han basado en un análisis descriptivo de los datos más relevantes de los niños ingresados con diagnóstico de estado epiléptico en la unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario en un período de seis años. Se pretende establecer posibles factores de riesgo para el desarrollo de estados de mal pronóstico.

Las razones que han motivado la realización de este estudio incluyen:

- Observar el funcionamiento de algoritmos de actuación ante un estado epiléptico en un hospital terciario y comprobar el cumplimiento de estos algoritmos.
- Analizar el uso de nuevos fármacos incluidos recientemente en las secuencias de tratamiento, como el midazolam bucal [15,16], el levetiracetam intravenoso [9,19,23] y la lacosamida intravenosa [20,24].
- Observar la aceptación de estos nuevos fármacos y su uso en niños con estado epiléptico.

## Pacientes y métodos

Es un estudio descriptivo retrospectivo en el que se recogieron datos de todos los niños ingresados en la UCIP de un hospital terciario en un período de seis años.

Los criterios de inclusión fueron: crisis epiléptica de duración mayor de 30 minutos o crisis recurrentes sin recuperación de la conciencia entre ellas. Todos los pacientes que no ingresaron en la UCIP fueron excluidos de este estudio.

Las variables escogidas para generar la tabla de recogida de datos se dividieron en dos categorías según su finalidad: análisis descriptivo de las variables más significativas (Tabla I) y análisis de factores de riesgo.

Se analizó si el sexo, tener antecedentes neurológicos, tener parálisis cerebral infantil o diagnóstico previo de epilepsia, ser lactante o tener menos de 1 año, la etiología del estado o la procedencia constituían un factor de riesgo a la hora de desarrollar un estado de mal pronóstico.

Se definió como caso de estado de mal pronóstico aquel paciente que cumplía uno o más de los siguientes criterios: precisar intubación o necesidad de fármacos inótropos, tener secuelas graves o fallecimiento en el momento del alta, o duración del estado de más de una hora (p75).

Los datos se analizaron mediante la utilización del programa SPSS v. 19. Se realizó un análisis descriptivo de la población aportando medias (desviación estándar), mediana (IQR), frecuencias (porcentajes) según las características y distribuciones de las variables. Los resultados encontrados se obtuvieron al realizar test comparativos como la *t* de Student y el test de chi al cuadrado de Pearson. Se calculó la *odds ratio* y el intervalo de confianza al 95% para la *odds ratio* estimada. Se consideró significación estadística presente cuando  $p < 0,05$  (test de dos colas).

## Resultados

El total de niños incluidos en el estudio fue de 68, de los cuales el 55,9% eran varones. La media de edad fue de 3,7 años. De la muestra recogida, el 30,9% procedía de traslados de otros hospitales de la provincia.

El 57,4% de los pacientes presentaba antecedentes neurológicos, dentro de los cuales los más frecuentes fueron tener parálisis cerebral infantil en el 43,6% de los casos, tener epilepsia en el 30,8% de los casos o presentar una lesión estructural en el sistema nervioso central sin datos de parálisis cerebral infantil en el 10,3% de los casos. De los pacientes con antecedentes de epilepsia, el 50% estaba catalogado de encefalopatía epiléptica, y el síndrome de Dravet se encontró como la encefalopatía epiléptica más frecuente.

Tabla I. Variables descriptivas recogidas de la población estudiada.

<b>Edad y sexo</b>	
<b>Procedencia</b>	Urgencias, planta, traslado comarcal, traslado provincial
<b>Antecedentes personales y familiares</b>	
<b>Antecedentes neurológicos</b>	Síndrome polimalformativo, genético o cromosómico, retraso psicomotor, retraso mental, trastorno del espectro autista, parálisis cerebral infantil, epilepsia, trastornos del sueño, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, cefalea, trastorno parasitario no epiléptico, enfermedad neurocutánea, enfermedad neurometabólica, crisis febriles o alteración estructural del sistema nervioso central
<b>Estado epiléptico</b>	Semiología y duración
<b>Pruebas analíticas</b>	Sangre, orina y líquido cefalorraquídeo
<b>Pruebas de imagen</b>	Ecografía cerebral, TAC, resonancia magnética
<b>Pruebas neurofisiológicas</b>	Electroencefalograma
<b>Soporte respiratorio y hemodinámico</b>	
<b>Pruebas invasivas en la UCIP</b>	
<b>Constantes en el momento del ingreso</b>	Frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, glucemia, tensión arterial, gasometría y temperatura
<b>Fármacos para yugular la crisis</b>	Fármaco, número de dosis y vía de administración
<b>Toma de fármacos antiépilépticos previos</b>	
<b>Fármacos antiépilépticos nuevos iniciados durante el ingreso</b>	
<b>Fármacos antiépilépticos en el momento del alta</b>	
<b>Causa del estado</b>	
<b>Reingreso por estado</b>	
<b>Secuelas/mortalidad</b>	
TAC: tomografía axial computarizada; UCIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos.	

En cuanto a las características de los estados epilépticos, la semiología más frecuente fue tener crisis tonicoclónicas generalizadas (50%), seguidas de crisis parciales secundariamente generalizadas (13,6%).

La duración media del estado epiléptico fue de 51,44 minutos.

Se efectuaron distintas pruebas complementarias. Al 100% de los pacientes se les realizó una analítica de sangre, incluyendo hemocultivo en el 51,5% de los casos. Se realizaron análisis de tóxicos en la orina al 19,1% de la muestra. Se realizó punción lumbar al 51,5% de los casos y un electroencefalograma

Figura 2. Etiología de los estados epilépticos.

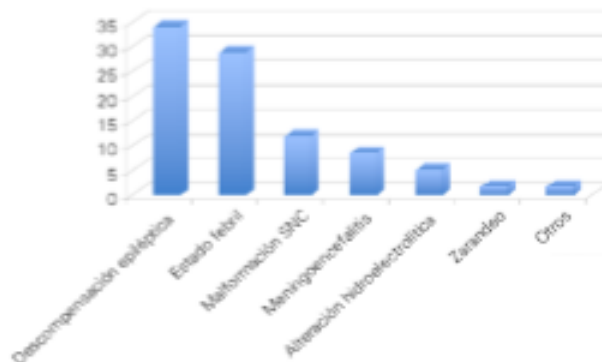


Tabla II. Fármacos antiepilépticos de primera línea utilizados en la muestra.

Diacepam	83,8%
Midazolam	8,8%
Ácido valproico	4,4%
Fenitoína	1,5%
Levetiracetam	1,5%

al 64,7% de los pacientes. Se hicieron pruebas de imagen al 48,5%; la prueba de imagen más realizada fue la tomografía computarizada de urgencia en el 36,8% de los casos, seguida de la resonancia magnética craneal en el 26,5%, y al 7,4% se le realizó una ecografía cerebral.

Al 100% de los pacientes se les canalizó un acceso venoso y sólo el 17,6% precisó un acceso vascular central. El 80,9% de los pacientes necesitó soporte respiratorio, y el 23,6%, ventilación mecánica convencional. El 13,3% requirió soporte inotrópico.

El 44,1% presentó fiebre y el 60,3% tuvo datos de hiperglucemia en su ingreso en la UCIP.

La media de fármacos antiepilépticos utilizados en total para yugular el estado fue de 3,21, y la del número de fármacos utilizados previamente al ingreso en la UCIP fue de 2,37. El fármaco más utilizado como primera línea fue el diacepam (el 83,8% de los casos) (Tabla II), el cual, en el 73% de los casos, se usó por vía rectal. El fármaco más utilizado como segunda línea fue el diacepam (52,9%), y la vía más empleada fue la intravenosa (63,2%). En cuanto

a la tercera línea, el fármaco más utilizado fue la fenitoína vía intravenosa. El 25% de los pacientes no precisó una tercera línea farmacológica para yugular el estado epiléptico. Del total de los pacientes, tres requirieron medidas más agresivas para el tratamiento del estado: inducción en coma barbitúrico. El 42,6% de los casos recibió tratamiento antibiótico, y el 29,4%, tratamiento antiviral con aciclovir. El 38,2% de los pacientes estaba en tratamiento con fármacos antiepilépticos por tener diagnóstico previo de epilepsia, y el fármaco más usado en esta muestra de pacientes fue el levetiracetam (22,1%), seguido del ácido valproico (19,1%).

El 77,9% de los pacientes marchó en el momento del alta de la UCIP con fármacos antiepilépticos, y la media de fármacos en ese momento fue de 1,37.

Uno de los fármacos más prescritos en el momento del alta fue el ácido valproico (38,2%), seguido del levetiracetam (35,3%), la fenitoína (13,2%) y la oxcarbacepina (7,4%).

La estancia media de ingreso en la UCIP fue de 4,89 días. Hasta el 26,5% de los pacientes tuvo que reingresar por otro estado epiléptico.

En el 86,8% se averiguó la etiología del estado (Fig. 2). Sólo falleció un caso de los 68 (1,5%), mientras que el 13,4% presentó secuelas graves en el momento del alta.

En cuanto a la búsqueda de factores de riesgo que pueden predisponer a la aparición de un estado epiléptico de mal pronóstico, tanto el sexo como los antecedentes personales (incluyendo parálisis cerebral infantil y diagnóstico previo de epilepsia), ser lactante o tener menos de 1 año y la etiología del estado epiléptico (descompensación de la epilepsia, estado febril y malformación del sistema nervioso central) no representaron un factor de riesgo de desarrollo de estado de mal pronóstico al no encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

Únicamente la variable procedencia de otro hospital supuso un factor de riesgo a la hora de desarrollar estado epiléptico de mal pronóstico ( $p = 0,03$ ) (Tabla III).

## Discusión

Entre la población epiléptica pediátrica, un 13-16% sufre algún episodio de estado epiléptico [1], muy frecuente en las epilepsias por encefalopatía grave. Según nuestro estudio, el 33,9% de las causas fue tras una descompensación de la epilepsia, y el 50% de estos niños tenía encefalopatía epiléptica. La causa de encefalopatía epiléptica más frecuente en nuestra muestra fue el síndrome de Dravet. La segunda

causa más frecuente de estado epiléptico en nuestra muestra fueron los estados febriles (28,8%). Estos resultados concuerdan con los datos encontrados en la bibliografía, aunque autores como Singh et al afirman que los estados febriles son la causa más frecuente en la población infantil [25].

El estado epiléptico puede presentarse en forma de primera crisis epiléptica en el 12% de los niños [26]. En nuestra muestra, en el 8,5% de los pacientes, fue la forma de comienzo de una epilepsia posterior.

En nuestro estudio, sólo la variable procedencia de otro hospital se relacionó con el desarrollo de estado de mal pronóstico (Tabla III). Sin embargo, en la bibliografía son diversas las variables que se relacionan con éste. Por ejemplo, se sabe que los menores de 1 año son particularmente vulnerables a los estados epilépticos con tasas de mortalidad más altas (hasta el 25%) [1] y mayor número de secuelas. Hasta el 29% de los niños menores de 1 año presenta secuelas [13]; sin embargo, en nuestra muestra, tener menos de 1 año no se relacionó con tener un estado de peor pronóstico. Quizás este apartado se haya visto limitado por la inclusión de los estados epilépticos ingresados en la UCIP, sin tener en cuenta los ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Otras variables que se tienen en cuenta como factor de mal pronóstico en la bibliografía son la causa que precipita el estado [7,27] y la duración del estado convulsivo [22,28]. En la serie de Cardoso et al, en la que se analizaron 15 pacientes con estado epiléptico refractario (estado de más de 60 minutos de duración), se observó que hasta el 87% de sus pacientes fue dado de alta con déficit neurológico añadido y epilepsia de difícil manejo [28]. Sin embargo, estos factores determinantes de pronóstico no se hallaron en nuestra muestra, lo que puede deberse al escaso tamaño de ésta. Al analizar globalmente los fármacos utilizados en nuestros pacientes, se correlacionan con lo propuesto en las guías clínicas utilizadas en nuestro medio. Los fármacos más utilizados han sido las benzodiazepinas (diazepam rectal: 72,1%; diazepam intravenoso: 45,6%), seguidas de fármacos como la fenitoína (45,6%) y el ácido valproico (35,3%). Llama la atención la no utilización del midazolam bucal en ningún paciente pese a que se conoce que puede mejorar el tratamiento de las crisis agudas en el medio hospitalario y, más especialmente, en el medio extrahospitalario, debido a su fácil manejo para personal no entrenado [16,18,29]. La no utilización del midazolam bucal en este estudio puede deberse a que este fármaco se comercializó después del inicio de la recogida de datos.

Tabla III. Factor de riesgo de desarrollo de estado epiléptico de mal pronóstico y traslado de otro hospital (prueba de  $\chi^2$ ).

	Valor	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
$\chi^2$ de Pearson	4,845	0,028		
Corrección por continuidad	3,758	0,053		
Razón de verosimilitudes	4,972	0,026		
Estadístico exacto de Fisher			0,037	0,025
Asociación lineal por lineal	4,774	0,029		
Número de casos válidos	68			

Destaca también el uso escaso del levetiracetam, tan sólo en un 10,3% de los casos de nuestra muestra, pese a que sus mecanismos de actuación en el estado epiléptico son bien conocidos [30] y en los últimos protocolos ha demostrado ser eficaz [19,23] y, por ello, ha pasado a formar parte del algoritmo terapéutico [9,19].

El uso de la fenitoína de forma aguda está justificado debido a que sus concentraciones cerebrales son de tres a cinco veces superiores a las plasmáticas, lo que explica la relativa rapidez con la que se produce la respuesta terapéutica [13]. Sin embargo, su uso de forma crónica es prácticamente testimonial, dados sus frecuentes efectos secundarios.

Esto se ve reflejado en nuestros pacientes, ya que del 45,6% de los casos en los que se usó fenitoína para tratar el estado epiléptico, sólo el 13,2% de los pacientes continuaba en tratamiento con fenitoína en el momento del alta de la UCIP.

El tratamiento de los estados epilépticos es complejo y exige un manejo multidisciplinar e individualizado. La aparición de nuevos fármacos, como el midazolam bucal, el levetiracetam o la lacosamida, lleva a replantearse el manejo previo de los estados epilépticos, siendo necesarias la elaboración y la revisión de protocolos y guías clínicas para lograr un adecuado manejo de estos pacientes.

#### Bibliografía

1. Verdú-Pérez A, García-Pérez A, Martínez-Menéndez B. Manual de neurología infantil. 1 ed. Madrid: Publimed; 2008.
2. Campos MG, Kanner AM. Epilepsias. Diagnóstico y tratamiento. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2004.
3. Domingo-Ortega G, Molina-Cabañero JC, Torro-Espi M. Manual de urgencias pediátricas. Madrid: Ergon; 2008.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised

- clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
5. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Status epilepticus in children with newly diagnosed epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 618-23.
  6. Vaccarezza M, Silva W, Maxit C, Agosta G. Estado de mal epileptico superrefractario: tratamiento con dieta cetogénica en pediatría. *Rev Neurol* 2012; 55: 20-5.
  7. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222-9.
  8. Palencia-Lanees R. Estado de mal convulsivo: protocolo de actuación. In Narboma-García J, Casas-Fernández C, eds. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la AEP: neurología pediátrica*. Madrid: AEP; 2008.
  9. Malagón-Vázquez J. Status epilepticus in childhood. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 (Suppl 1): S77-82.
  10. Hauser WA. Status epilepticus: epidemiologic considerations. *Neurology* 1990; 40 (Suppl 2): S9-13.
  11. Eriksson K, Metsäranta P, Huhtala H, Arvinen A, Kussela AJ, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology* 2005; 65: 1316-8.
  12. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol* 2008; 7: 696-703.
  13. Herranz JL, Argamasa A. Estatus convulsivo. *Boletín Pediatr* 2006; 46 (Supl 1): S42-8.
  14. Brophy GM, Bell R, Classen J, Aldredge B, Block TP, Glauser T, et al. Guidelines for the evaluation and management of status epilepticus. *Neurocrit Care* 2012; 17: 3-23.
  15. Anderson M. Buccal midazolam for paediatric convulsive seizures: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 27-34.
  16. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WJ, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-10.
  17. Khan A, Bahaarathian A, Setty G, Hussain N. Carers' express positive views on the acceptability, efficacy and safety of buccal midazolam for paediatric status epilepticus. *Acta Paediatr* 2014; 103: e165-8.
  18. Appleton R, Macleod S, Marland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001906.
  19. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167-74.
  20. Höfler J, Trinka E. Levetiracetam as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 393-404.
  21. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 652-8.
  22. De Lorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-9.
  23. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Hussain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 215-8.
  24. Santamarina E, Toledo M, Suetras M, Raspall M, Ailuntti N, Lainez E, et al. Usefulness of intravenous levetiracetam in status epilepticus. *J Neurol* 2013; 260: 3122-8.
  25. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vesina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010; 74: 636-42.
  26. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemen M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked febrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-25.
  27. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Schefter IE, Freeman JL, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 101-10.
  28. Cardoso I, Azevedo K, Hernández M, Santos J, Moja P, Godoy J, et al. Estado epiléptico refractario en niños: caracterización de las epilepsias, monitorización electroencefalográfica continua y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 56: 401-8.
  29. Armijo JA, Herranz JL, Peña-Pardo MA, Adán J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol* 2004; 38: 458-68.
  30. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol* 2014; 5: 11.

### Descriptive statistical analysis of the treatment of status epilepticus in a referral hospital

**Introduction.** Status epilepticus is defined as either recurring seizures without regaining consciousness between them or one single seizure lasting more than 30 minutes.

**Aims.** To perform a descriptive analysis of the most relevant data on the patients with status epilepticus who were admitted to a paediatric intensive care unit (PICU) and to review the risk factors associated to status epilepticus with a poor prognosis.

**Patients and methods.** A study was conducted of the main variables of the patients with status epilepticus hospitalised in the PICU of a tertiary hospital over a period of six years.

**Results.** Data were collected on a total of 68 patients (55.9% males), the mean age being 3.7 years. The most frequent signs and symptoms were generalised tonic-clonic seizures (50%). The mean duration of the status epilepticus was 51.44 minutes. The mean number of antiepileptic drugs used to stem the seizures was 3.21 and the mean number of drugs used prior to admission to the PICU was 2.37. The most commonly used first choice drug was diazepam (83.8%) administered rectally (75%), followed by intravenous diazepam (52.9%) in second place and phenytoin was the most frequently used drug as the third choice. The most usual cause of status epilepticus was having previously suffered from epilepsy (33.9%), and Dravet's syndrome was the most frequent epileptic causation.

**Conclusions.** Treatment of status epilepticus is complex and requires multidisciplinary and personalised management. Protocols and clinical guidelines need to be drawn up and reviewed to achieve an adequate management of these patients.

**Key words.** Benzodiazepines. Epilepsy. Levetiracetam. Phenytoin. Status epilepticus. Valproic acid.

## **6.2. Estudio 3: “Revisión crisis parainfecciosas de enero del 2012 a marzo del 2014”.**





especial énfasis en la dieta materna y medicaciones administradas durante la gestación<sup>5,6</sup>. En nuestra serie la exposición materna más frecuentemente asociada con este fenómeno son los antiinflamatorios no esteroideos como está descrito en la literatura<sup>1</sup>, pero encontramos otros como la hidroxilcloroquina que no estaba descrito hasta la fecha.

El diagnóstico precoz de la constricción precoz ductal intraútero y la identificación de su causa es esencial para revertir/minimizar las alteraciones hemodinámicas, ya que si la situación progresa se puede producir insuficiencia cardíaca y muerte fetal.

## Bibliografía

1. Shastri AT, Abdulkarim D, Clarke P. Maternal diclofenac medication in pregnancy causing in utero closure of the fetal ductus arteriosus and hydrops. *Pediatr Cardiol.* 2013;34:1925-7.
2. Zielinsky P, Manica JL, Piccoli Jr A, Nicoloso LH, Frajndlich R, Menezes HS, et al. Ductal flow dynamics and right ventricular size are influenced by maternal ingestion of polyphenol-rich common beverages in normal pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:397.
3. Choi EY, Li M, Choi CW, Park KH, Choi JY. A case of progressive ductal constriction in a fetus. *Korean Circ J.* 2013;43:774-81.

4. Enzensberger C, Wienhard J, Weichert J, Kawecki A, Degenhardt J, Vogel M, et al. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: Three cases and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2012;31:1285-91.
5. Sridharan S, Archer N, Manning N. Premature constriction of the fetal ductus arteriosus following the maternal consumption of chamomile herbal tea. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34:358-9.
6. Costa V, Carriço A, Valente F. Premature ductus arteriosus constriction: Consequences of excess maternal consumption of herbal and black tea. *Prog Obstet Gynecol.* 2013;56:144-6.

A. Ayerza Casas<sup>\*,a</sup>, L. Jiménez Montañés<sup>a</sup>,  
M. López Ramón<sup>b</sup>, D. Lerma Puertas<sup>b</sup>  
y M.D. García de la Calzada<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Sección de Cardiología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Obstetricia y Ginecología, Diagnóstico Prenatal, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aayerzac@hotmail.com

(A. Ayerza Casas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.07.008>

## Revisión crisis parainfecciosas de enero del 2012 a marzo del 2014



### Review of para-infectious seizures from January 2012 to March 2014

Sr. Editor:

Las crisis parainfecciosas son crisis convulsivas afebriles asociadas a procesos infecciosos banales, como la gastroenteritis aguda sin alteraciones hidroelectrolíticas ni deshidratación o las infecciones respiratorias de vías altas<sup>1-6</sup> y son aún una entidad poco conocida en nuestro medio<sup>1,3,4</sup>.

Los objetivos de este estudio descriptivo retrospectivo fueron definir la incidencia de las crisis parainfecciosas en un hospital terciario, además de analizar las características principales de dichas crisis junto con su evolución natural. Los criterios de inclusión fueron: crisis única o múltiple afebril (temperatura máxima de 37,9° C) asociada a procesos banales (infección respiratoria de vías altas o gastroenteritis aguda sin alteraciones hidroelectrolíticas ni signos clínicos de deshidratación); desarrollo psicomotor normal y pruebas complementarias con resultado anodino.

Se excluyó a todos los pacientes con fiebre en el momento de la crisis, diagnóstico previo de epilepsia o retraso psicomotor.

En nuestro estudio (tabla 1), se incluyó a 11 pacientes, con edades comprendidas entre los 3 meses y los 5 años, de los cuales 7 fueron varones y 4 mujeres. Tan solo uno de ellos había presentado previamente una crisis febril típica.

El número de crisis osciló desde una crisis única hasta 10 episodios agrupados, con una duración de menos de un minuto hasta los 20 min (duración media de 5,7 min), siendo en el 81,8% de las crisis inferiores a 5 min. El tipo de crisis más frecuente (54,5%) fue tónico-clónica generalizada (54,5%).

De los 11 pacientes, 5 presentaron infección respiratoria de vías altas y 6 gastroenteritis aguda.

De los 5 coprocultivos realizados, se aisló Salmonella en uno de ellos y rotavirus en 2.

Se realizó un electroencefalograma en fase aguda en 10 de los 11 pacientes, con resultado normal en el 40% (de los restantes 3 presentaban lentificación en el registro y otros 3 actividad irritativa).

En cuanto a las pruebas de neuroimagen, se realizaron 6 resonancias magnéticas y una tomografía computarizada, destacando un paciente con hidrocefalia no obstructiva ni progresiva.

Cinco pacientes precisaron fármacos antiépilépticos para yugular la crisis en el servicio de urgencias, utilizando benzodiazepinas (diazepam o midazolam). Posteriormente, 6 de los pacientes hospitalizados necesitaron fármacos antiépilépticos, siendo los más usados el valproico y el levitiracetam. Al alta, solo 4 de los pacientes precisaron tratamiento de mantenimiento y uno de ellos terapia combinada.

A todos los pacientes se les revisó en consulta. Un solo paciente desarrolló epilepsia posteriormente (parcial con crisis secundariamente generalizada).

Las crisis parainfecciosas o crisis convulsivas asociadas a procesos infecciosos banales, tipo gastroenteritis aguda o infección respiratoria de vías altas, son procesos poco conocidos en nuestro medio<sup>1-6</sup>.

Tabla 1 Casos recogidos

Caso	Sexo	Edad	AF	N.º crisis	Duración	Semiología	Inf. Intercu	A.S.	EEG	Neuroimagen	PL	T.º	T.º alta	Evolución
1	Varón	0,6	No	2	3	Tónica	IRVA	Neutrofilia + PCR	Normal	No	No			N
2	Varón	0,5	No	2	1	TCG	IRVA	Normal	Lento	RM: normal	Si: normal	LEV	LEV	N
3	Mujer	0,2	No	4	1	TCG	GEA	Normal	Normal	RM: normal	Si: normal	Urg: mida iv	Urg: mida iv	N
4	Varón	3,8	Epilepsia	2	10	TCG	IRVA	Normal	Lento	RM: normal	Si: normal	Urg: diacepam rec-tal + mida.	VPA	N
5	Varón	2,1	Narcolepsia	10	2	TCG	GEA	Normal	Normal	RM: normal	Si: normal	LEV	VPA + LEV	N
6	Mujer	1,4	No	3	5	Parcial 2.º gral	GEA	Normal	Irritación	RM: normal	Si: normal	LEV	LEV	N
7	Mujer	4,5	Epilepsia	1	20	Parcial 2.º gral	IRVA	Linfocitosis	Normal	No	No	Urg: diacepam rec-tal + mida.	VPA	N
8	Mujer	4,8	Crisis febriles	1	5	TCG	GEA	Normal	act irritativa centro temporal	RM: hidrocefalia	No			Epilepsia parcial
9	Varón	2,1	No	1	Descon	Tónica	IRVA	Normal	No	No	No	Urg diacepam rectal		N
10	Varón	2,1	No	2	2	TCG	GEA	Normal	Lento	TC: normal	Si: normal			N
11	Mujer	2,1	No	1	8	Parcial 2.º gral	GEA	Normal	act irritativa centro temporal	Normal	Normal	Urg diacepam rectal VPA		LEV

Hasta el momento, la mayoría de las series de casos realizadas en España asocian las crisis parainfecciosas a gastroenteritis aguda<sup>1-3,5,6</sup>.

En la serie de casos de Lara Helgueda et al.<sup>4</sup> se observó que las crisis parainfecciosas se producían en el contexto de gastroenteritis aguda en el 67,6% y de infección respiratoria de vías altas en el 32,4%, datos bastante aproximados a los encontrados en nuestra serie, con un 54,5 y 45,5%, respectivamente.

Es frecuente la tendencia a la agrupación de crisis durante el mismo proceso infeccioso, pero no es criterio indispensable para el diagnóstico<sup>1-6</sup>. De hecho, en nuestro estudio, objetivamos que 4 de nuestros pacientes (36,4%) presentaron una única crisis.

En cuanto a las pruebas de imagen, la más realizada fue la resonancia magnética craneal, que se solicitó en el 70% de los casos, con resultado alterado en un solo paciente (hidrocefalia). Estos datos son similares a los encontrados en la literatura<sup>4</sup>.

En las crisis parainfecciosas existe una tendencia a la refractariedad a pesar del tratamiento<sup>2-5</sup>. Esto no se objetivó en nuestra serie, donde precisó de mantenimiento por agrupación de las crisis el 54,4% de los pacientes y solo un paciente requirió terapia combinada.

Tan solo el 54,5% de los pacientes revisados con diagnóstico al ingreso de crisis convulsiva fueron dados de alta con el diagnóstico definitivo de crisis parainfecciosas.

La evolución de todos los pacientes, seguidos en consulta, fue favorable, sin historia posterior de crisis, salvo una epilepsia parcial.

En conclusión, las crisis parainfecciosas son cuadros poco conocidos en nuestro medio, motivo por el cual continúan siendo infradiagnosticados, lo que suscita la realización de una gran cantidad de pruebas complementarias y administración de tratamientos innecesarios.

## Bibliografía

1. Lacasa Maseri S, Ramos Fernández JM, Moreno Pérez D, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Crisis convulsivas asociadas a gastroenteritis: estudio de incidencia y análisis clínico. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79:162-6.
2. Cancho-Candela R, Peña-Valenceja A, Alcalde Martín C, Ayuso Hernández M, Medrano Sánchez O, Ochoa Sangrador C. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve por rotavirus. *Rev Neurol*. 2009;49:230-3.
3. Regueras Santos L, Iglesias Blázquez C, Rodríguez Fernández C, Fernández Pérez L, Jiménez González A, Recio Pacual V. Asociación entre gastroenteritis aguda leve y convulsiones afebriles benignas. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León*. 2010;50.
4. Lara Herguedas J, García Peñas JJ, Ruiz Falcó ML, Gutiérrez Solana LG, Duat Rodríguez A, Arrabal Fernández ML, et al. Crisis parainfecciosas en el niño: estudio retrospectivo de 34 casos. *Rev Neurol*. 2008;46:321-5.
5. Martí I, Cilla G, Gomáriz M, Elizaguirre J, García Pardo C, Pérez-yarza EG. Rotavirus y crisis convulsivas. Una asociación poco frecuente aunque bien definida. *An Pediatr (Barc)*. 2010;73:70-3.
6. Fernández Fernández MA, Madruga Garrido M, Blanco Martínez B, Rufo Campos M. Estado epiléptico asociado a una gastroenteritis leve por rotavirus. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:263-6.

E. Hernández Frutos<sup>a</sup>, D. Conejo Moreno,  
I. Arribas Montero, M. Hortigüela Saeta  
y M.L. Angulo García

*Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España*

<sup>a</sup> Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [estherhdezfrutos@gmail.com](mailto:estherhdezfrutos@gmail.com)

(E. Hernández Frutos).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.11.009>



## **6.3 Estudio 4: “Crisis parainfecciosas: estudio retrospectivo multicéntrico”**



**TÍTULO:**

Crisis parainfecciosas: estudio retrospectivo multicéntrico.

**Autores:**

David Conejo Moreno<sup>1</sup>, Cristina Rodríguez Fernández<sup>2</sup>, Irene Ruíz Ayúcar de la Vega<sup>3</sup>, Saturnino Ortiz Madinaveitia<sup>4</sup>, Antonio Hedrera Fernández<sup>5</sup>, Esther Maldonado Ruiz<sup>6</sup>, Aranzazu Hernández Fabian<sup>3</sup>, María Montesclaros Hortigüela Saeta<sup>1</sup>, Ramón Cancho Candela<sup>5</sup>.

**CENTRO DE TRABAJO:**

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Burgos. Islas Baleares s/n. 09006- Burgos.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de León.

<sup>3</sup> Hospital Universitario de Salamanca.

<sup>4</sup> Hospital Santa Bárbara de Soria.

<sup>5</sup>Hospital Universitario Río Hortega de Valladolid.

<sup>6</sup>Hospital Río Carrión de Palencia.

**DIRECCIÓN DE CORRESPONDENCIA:**

David Conejo Moreno. Neuropediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos. Islas Baleares s/n. 09006- Burgos.

E-mail: [dconejo@saludcastillayleon.es](mailto:dconejo@saludcastillayleon.es)

**Palabras clave:** Convulsión afebril. Crisis. Gastroenteritis. Infección respiratoria. Rotavirus. Fármaco antiepiléptico.

**Palabras de cabecera:** Crisis parainfecciosas.

## RESUMEN:

**Introducción:** Las crisis parainfecciosas son crisis convulsivas afebriles en el contexto de infecciones banales en niños sin afectación neurológica, siendo aún una patología poco conocida en nuestro medio.

**Métodos:** Estudio retrospectivo multicéntrico donde se incluyeron pacientes con crisis única o múltiple en el contexto de una infección banal afebril, con desarrollo psicomotor normal.

**Resultados:** Se recogieron 38 pacientes (47% varones, 53% mujeres) en un periodo de tres años (2012-2015) con edad media de 2,1 años. El 7,9% presentaba antecedentes de crisis febriles. La media de crisis por paciente fue de 2,2, siendo el 57,9% crisis tónico-clónicas generalizadas, con una duración media de 3,2 minutos. Se realizó EEG durante su ingreso al 73,7%. Se efectuó punción lumbar en un 34,2% (todas normales) y prueba de neuroimagen en el 36,9%, siendo la más realizada la RM craneal en el 21,1%, sin hallazgos patológicos. El proceso infeccioso más frecuente (68%) fue tener gastroenteritis aguda seguido de la infección respiratoria de vías altas (32%). El 63,2% no precisó medicación antimicrobiana. En urgencias el fármaco más usado fue el diazepam rectal. Posteriormente, debido a la agrupación de crisis, un 28,9% de los casos precisó administración de fármacos vía intravenosa (el más usado fue el ácido valproico), manteniéndose en el 16% tratamiento antiepiléptico al alta. El 76,3% de los pacientes fue diagnosticado al alta de crisis parainfecciosas.

**Conclusiones:** Es fundamental el conocimiento de las crisis parainfecciosas, su diagnóstico clínico y evolución benigna, ya que su identificación evita la realización de pruebas complementarias y tratamientos innecesarios.

## INTRODUCCIÓN

Las crisis parainfecciosas son crisis convulsivas afebriles, asociadas a procesos infecciosos banales, como la gastroenteritis aguda (GEA) sin alteraciones hidroelectrolíticas ni signos de deshidratación o las infecciones respiratorias de vías altas [1-5]. Fueron descritas por primera vez en 1982, en Japón, por Morooka [6]. Desde entonces han suscitado gran cantidad de estudios y series de casos, fundamentalmente en territorio asiático [3-4, 6-8]. Sin embargo, son aún una entidad poco conocida en nuestro medio [1-2, 5, 9-10]. Esta falta de conocimiento hace que estén infradiagnosticadas y que se realicen gran cantidad de pruebas complementarias innecesarias para conocer su etiología y establecer un diagnóstico y pronóstico [1-10]. Los objetivos de este estudio fueron definir la incidencia de las crisis parainfecciosas en los centros hospitalarios de Castilla y León, además de analizar las características principales de dichas crisis, el tratamiento y la evolución natural.



## PACIENTES Y MÉTODOS:

Estudio descriptivo retrospectivo en el que se recogieron datos de todos los niños menores de 14 años ingresados en seis Hospitales de nuestra Comunidad en el periodo de tres años (Enero 2012 – Enero 2015) con el diagnóstico de crisis convulsiva. Se utilizaron como criterios de inclusión: Crisis única o múltiple afebril (temperatura máxima de 37.9°) asociada a procesos banales como infección respiratoria de vías altas o gastroenteritis aguda sin alteraciones hidroelectrolíticas ni signos clínicos de deshidratación; desarrollo psicomotor previo normal y pruebas complementarias con resultado anodino. Se excluyeron a todos los pacientes con fiebre en el momento de la crisis, diagnóstico previo de epilepsia o retraso psicomotor (Tabla I).

Tabla I. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio.

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Niños con crisis convulsivas asociadas a procesos infecciosos menores, tales como una GEA o una IRVA	Niños con signos de meningitis, encefalitis o encefalopatía aguda asociada a una infección (alteraciones del nivel de conciencia, asociada o no a signos de focalidad neurológica)
Crisis convulsivas únicas o múltiples	Niños con alteraciones del desarrollo psicomotor o epilepsia previa
Temperatura máxima 37.9° axilar	Temperatura mayor de 38° axilar

Las variables analizadas de nuestra muestra a estudio fueron: sexo, edad, antecedentes familiares y personales patológicos, tipo de infección, semiología de las crisis, pruebas complementarias y resultado de las mismas, fármacos antiepilépticos (FAE) utilizados (de primera línea en el servicio de urgencias, en la hospitalización y tratamiento de mantenimiento al alta) y evolución posterior en consultas de neuropediatría.

## RESULTADOS:

Se incluyeron 38 pacientes, con edades comprendidas entre los 3 meses y los 8 años, con edad media de 2,1 años (desviación típica  $\pm 1,8$ ). El 47% varones y 53% mujeres. Entre los antecedentes neurológicos personales, tan sólo el 9% había presentado previamente crisis febriles típicas. Entre los antecedentes familiares, el 10,5% de nuestros pacientes tienen familiares de primer grado con epilepsia, y tan solo el 2,6 % presenta un familiar de primer grado con historia de crisis febriles en la infancia.

La media de tiempo que transcurrió entre el inicio del proceso infeccioso y el desarrollo de las crisis convulsivas fue de casi dos días (43,8 horas), con un rango de tiempo hasta la crisis de 2 horas a 7 días.

En cuanto al número de las crisis, fue de 2,2 de media ( $\pm 1,8$  desviación típica), osciló desde crisis única hasta agrupación de 10 episodios. La duración osciló entre menos de un minuto hasta los 20 minutos (3,24 minutos de media). El tipo de crisis más frecuente fueron tónico-clónica generalizadas (58%), seguidas de las crisis tónicas (18%).

Respecto a la infección intercurrente, de los 38 pacientes, el 32% presentaron infección respiratoria de vías altas y 68% gastroenteritis aguda. En todos los grupos de edad la GEA fue la etiología más frecuente salvo en los niños entre 6 meses y un año (Figura 1), donde fue la IRVA. De los 26 coprocultivos y análisis de heces realizados, se aisló salmonella (n=1), campylobacter (n=1), adenovirus (n=1) y rotavirus (n=5) siendo la etiología más frecuente de la muestra. Tan solo se realizaron 5 aspirados nasofaríngeos en los pacientes con infección respiratoria de vías altas, siendo uno de ellos positivo para gripe A y otro positivo para rinovirus.

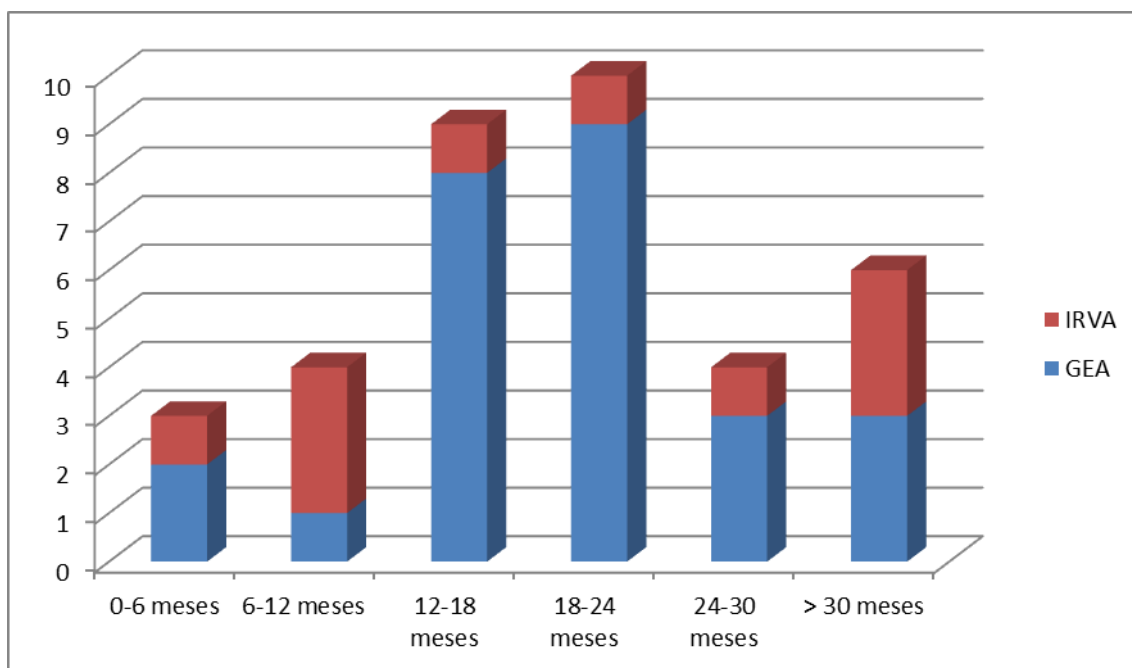


Figura 1. Relación edad-etología en las crisis parainfecciosas. IRVA: infección respiratoria de vías altas. GEA: gastroenteritis aguda.

Se extrajo analítica sanguínea con hemograma y bioquímica al 97% de los niños a su llegada al servicio de urgencias, con resultado anodino en el 76% de los casos. Se realizó electroencefalograma (EEG) durante su ingreso al 76%, el 14% presentaron lentificación en el registro, el 20% actividad irritativa, siendo el resto de EEG (60%), normales. Se realizaron 13 punciones lumbares (34%) con resultado normal. En cuanto a las pruebas de neuroimagen, se realizaron en el 37%, siendo la más realizada fue la RM craneal en el 21,1%, sin hallazgos patológicos en ninguna de ellas.

En cuanto al tratamiento, el 63,2% no precisó ningún fármaco antiepiléptico (FAE) y únicamente el 15,8% precisó más de un FAE. El 21% precisaron fármacos antiepilépticos para yugular la crisis en el servicio de urgencias, utilizando benzodiacepinas en todos los casos (diazepam o midazolam), siendo el diazepam rectal el fármaco más utilizado.

Posteriormente, el 28,9% de los pacientes hospitalizados necesitaron fármacos antiepilépticos ante la agrupación de crisis, siendo el más usado el ácido valproico, seguido del levetiracetam y de la fenitoína. Al alta, solo seis de los pacientes (16%) mantenían FAE por vía oral, la mitad con ácido valproico, la otra mitad con levetiracetam y uno de ellos terapia combinada de ambos.

Todos los pacientes fueron reevaluados en la consulta de Neuropediatría con una evolución favorable en más del 90 % de los casos. Dos de los pacientes desarrollaron epilepsia posteriormente con crisis parciales secundariamente generalizadas. Otro de los pacientes desarrolló sintomatología autista.

Se analizaron las posibles diferencias entre los dos subgrupos en función del tipo de infección: GEA o IRVA (Tabla II). Cuando presentaron una GEA, el intervalo de tiempo hasta la crisis fue de 50,41 horas (desviación típica de 48,24), y en los casos de IRVA fue de un 27,55 (desviación típica de 51,35); la diferencia entre ambas etiologías fue estadísticamente significativa ( $p = 0,037$ ). El número de crisis fue superior en los niños con GEA (media de 2,44, desviación típica 1,91) frente a los que presentaban IRVA (media de 1,45, desviación típica 0,69), y la duración de las crisis fue menor en los niños con GEA comparada con IRVA (media de 2,52 con desviación típica de 1,83 para GEA y 4,91 de media con desviación típica de 5,72 para IRVA), pero sin resultar estadísticamente significativa la diferencia.

Tabla II. Comparación entre las crisis parainfecciosas asociadas a GEA y a IRVA.

	GEA	IRVA
Edad (años) <sup>1</sup>	2,06 (1,81)	2,35 (2,15)
Intervalo libre hasta la crisis (horas) <sup>1</sup>	50,41 (48,24)	27,55 (51,35)
Número de crisis <sup>1</sup>	2,44 (1,91)	1,45 (0,69)
Duración de crisis (minutos) <sup>1</sup>	2,52 (1,83)	4,91 (5,72)
Utilización FAE (si/no porcentaje)	33,3/66,7	45,5/54,5

<sup>1</sup> Mediana (desviación típica). GEA: gastroenteritis aguda. IRVA: infección respiratoria de vías altas. FAE: fármaco antiepiléptico.

## DISCUSIÓN

Las crisis parainfecciosas o crisis convulsivas asociadas a procesos infecciosos banales, tipo gastroenteritis aguda o infección respiratoria de vías altas, no se han descrito como tal en la clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia, aunque se ha sugerido que podrían incluirse bajo el epígrafe de los síndromes especiales, de forma similar a lo que ocurre con las convulsiones febriles [11]. Son procesos poco estudiados en nuestro medio, pero profundamente analizados en el continente asiático [3-4,6-8]. Hasta el momento la mayoría de las series de casos realizadas en España, asocian las crisis parainfecciosas a GEA [1-2,10, 12-16]. En estudios realizados previamente, como en el de Lacasa et al [1], entre los pacientes se introdujeron tanto los que cursaron con crisis febriles como con crisis afebriles. Sin embargo, en nuestro estudio se han recogido solamente los pacientes con crisis afebriles.

En nuestra muestra incluimos un total de 38 pacientes, siendo por lo tanto la que más número de pacientes recoge hasta la fecha en nuestro medio [1-2, 9, 13-16]. En la serie de Lara et al [9] se observó que las crisis parainfecciosas se producían en el contexto de GEA en el 67.6% y de IRVA en el 32.4%, datos prácticamente iguales a los encontrados en nuestra serie con un 68% y 32% respectivamente. Igual que en la mayoría de las publicaciones, en nuestro estudio, el agente etiológico identificado con más frecuencia fue el rotavirus [1-10, 12-17]. Existen artículos que únicamente incluyen pacientes con edades comprendidas entre los 6 meses y 5 años [3,12], sin embargo, en nuestro estudio no excluimos a los pacientes por debajo de los 6 meses, observando que la evolución en estos casos es similar a la encontrada en la bibliografía [1-2, 10, 12-16]. La mediana de edad que encontramos en nuestro estudio es de 25 meses en el momento de presentación de las crisis, similares a lo encontrado por otros autores en nuestro medio [1-2,9, 13-16].

Es frecuente que exista agrupación de crisis durante el mismo proceso infeccioso, pero no es criterio indispensable para establecer el diagnóstico [1-10, 12-16]. De hecho, objetivamos que el 44,7% de nuestros pacientes presentó una única crisis. En cuanto a la semiología de las crisis lo más registrado fueron crisis tónico-clónicas generalizadas (58%) seguidas de las tónicas (18%), siendo la mayoría de ellas de corta duración, resultados comparables a los estudios realizados tanto en el Europa como en el continente asiático [3-4, 9, 12-16].

Con respecto a las características de las crisis según el tipo de proceso infeccioso, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a que las GEA presentan un mayor tiempo de evolución antes de aparecer las crisis, además se agrupan con más frecuencia y son de menor duración que las crisis asociadas a las IRVA (ambos datos sin significación estadística). Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios previos [5,9].

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas, se solicitó analítica sanguínea con hemograma y bioquímica en el 97% de los casos, siendo en la mayoría de los casos el resultado anodino. Se realizó punción lumbar en un 34% y neuroimagen en el 31% (la más realizada fue la resonancia magnética craneal, que se solicitó en el 21% de los casos). Estos datos son similares a los obtenidos por Lara et al [9], donde todas las pruebas complementarias tuvieron resultados normales, con lo queda patente la gran cantidad de pruebas que se realizan nuestro medio sin aportar datos de relevancia en el estudio de la crisis parainfecciosas.

Respecto al tratamiento de las crisis, existe una tendencia generalizada en la bibliografía a señalar la refractariedad de las crisis a pesar del tratamiento, siendo necesarias dos o más fármacos para controlar las crisis [3-4,7, 10, 12 13-14]. Esto no se objetivó en nuestro estudio, donde 63,2% no precisó de ningún FAE y sólo el 15,8% precisó más de uno.

Del total de los pacientes revisados con el diagnóstico de crisis parainfecciosas, tan solo el 76,3% de los pacientes fueron dados de alta con dicho diagnóstico, siendo el resto diagnosticados en el seguimiento en la consulta especializada. Todos los pacientes, fueron seguidos en consulta de neuropediatría, la mayoría con evolución favorable. Sólo en tres pacientes se observó sintomatología neurológica, dos con epilepsia parcial y uno con sintomatología autista. Esto supone el 8% de los pacientes, resultados similares a los referidos en la bibliografía [3, 8-9, 14] donde se observa que la evolución de los pacientes posterior a las crisis parainfecciosas fue normal en la mayoría de los casos.

En conclusión, es fundamental conocer la existencia de las crisis parainfecciosas, para llegar a su diagnóstico clínico, evitando pruebas complementarias y tratamientos innecesarios, y poder ofrecer un pronóstico acertado, en cuanto a su evolución benigna y escasa recurrencia de la enfermedad.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Lacasa Maseri S, Ramos Fernández JM, Moreno Pérez D, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Crisis convulsivas asociadas a gastroenteritis: estudio de incidencia y análisis clínico. *AnPediatr (Barc)* 2013; 79: 162-166.
2. García Luzardo M.R., Rodríguez Calcines N., PavlovicNesic S., Serrano Perdomo S. Crisis convulsivas afebriles en el contexto de una gastroenteritis aguda leve. *RevPediatr Aten Primaria* 2011; 13:403-9.
3. Uemura N, Okumura A., Negoro T., Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *BrainDev* 2002; 24:745-9.
4. Uemura N, Okumura A. 'Benign convulsions with mild gastroenteritis'--a world wide clinical entity. *BrainDev* 2005; 27: 78.
5. E. Hernández Frutos, D. Conejo Moreno, I. Arribas Montero, M. Hortigüela Saeta y M.L. Angulo García. Revisión crisis parainfecciosas de enero del 2012 a marzo del 2014. *An Pediatr* 2015;82:195-7.
6. Morooka k. Convulsions and mild diarrhea. *Shonika Rinsho* 1982;23:131-7.
7. Okumura A., Uemura N., Negoro T., Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *BrainDev* 2004;26:164-7.
8. Komoro H. Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: A report of 10 recent detailing clinical varieties. *BrainDev* 1995; 17:3347.

9. Lara Herguedas J., García Peñas J.J., Ruiz Falcó M.L., Gutiérrez Solana L.G., Duat Rodríguez A., Arrabal Fernández M.L., López Marín L. Crisis parainfecciosas en el niño: estudio retrospectivo de 34 casos. *RevNeurol* 2008. 46: 321-325.
10. Cancho-Candela R., Peña-Valenceja A., Alcalde Martín C., Ayuso Hernández M., Medrano Sánchez O., Ochoa Sangrador C. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve por rotavirus. *Rev.Neurol* 2009, 49:230-233
11. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
12. Regueras Santos L., Iglesias Blázquez C., Rodríguez Fernández C., Fernández Pérez L., Jiménez González A., Recio Pacual V. Asociación entre gastroenteritis aguda leve y convulsiones afebriles benignas. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León*. Vol. 50. Nº211, 2010.
13. Martí I., Cilla G., Gomáriz M., Eizaguirre J., García Pardos C., Pérez-yarza E.G. Rotavirus y crisis convulsivas. Una asociación poco frecuente aunque bien definida. *AnPediatr (Barc)* 2010; 73:70-73.
14. Fernández Fernández M.A., Madruga Garrido M., Blanco Martínez B., Rufo Campos M. Estado epiléptico asociado a una gastroenteritis leve por rotavirus. *AnPediatr (Barc)* 2008; 69:263-6.
15. Gómez-Lado C, García-Reboredo M, Monasterio-Corral L, BravoMata M, Eirís-Puñal J, Castro-Gago M. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve: a propósito de dos casos. *AnPediatr (Barc)* 2005; 63: 558-60.
16. Fasheh Youssef W, Pino Ramírez R, Campistol Plana J, Pineda Marfa M. Benign afebril convulsions in the Course of mild acute gastroenteritis: a study of 28 patients and a literaturereview. *PediatricEmergency Care*.2011. Volume 27, number 11.
17. Zhang T., Ma J., Gan X., Xiao N. Are afebrile seizures associated with minor infections a single seizure category? A hospital-based prospective cohort study on outcomes of first afebrile seizure in early childhood. *Epilepsia* 2014; 55:1001-8

## **6.4 Estudio 5: “Probable meningoencefalitis por virus de Epstein-Barr en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana”**





### Probable meningoencefalitis por virus de Epstein-Barr en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana

M. Iuz Angulo-García<sup>2</sup>, David Conejo-Moreno<sup>2</sup>, Raquel Portugal-Rodríguez<sup>2</sup>, Montesclaros Hortigüela-Saeta<sup>2</sup>, José Manuel Merino-Arribas<sup>2</sup>, M. Verísima Barajas-Sánchez<sup>2</sup>, Elena Pérez-Santaolalla<sup>2</sup>, Elizabeth Córdoba-Moncada<sup>3</sup>

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría, <sup>3</sup>Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España.

Correspondencia: Dra. M. Iuz Angulo García, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Burgos, Avda. Islas Baleares, 3. E-09006 Burgos.

E-mail: mlangulog@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 09.07.14.

Cómo citar este artículo: Angulo García MI, Conejo-Moreno D, Portugal-Rodríguez R, Hortigüela-Saeta M, Merino-Arribas JM, Barajas-Sánchez MV, et al. Probable meningoencefalitis por virus de Epstein-Barr en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana. *Rev Neurol* 2014; 59: 525-6.

© 2014 Revista de Neurología

El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpes virus transmitido por la saliva que afecta a los linfocitos B. La infección por VEB puede producir complicaciones neurológicas, como meningitis, encefalitis, mielorradiculitis, síndrome de Guillain-Barré o encefalomielitis aguda diseminada [1-4], que se observan en el 0,7-7,3% de todos los casos [1,5], siendo la meningoencefalitis el cuadro neurológico más descrito [6].

En pacientes afectados de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha relacionado con frecuencia la infección por VEB con el linfoma cerebral primario del sistema nervioso central [5]. La encefalitis por VEB es una complicación grave poco frecuente en pacientes VIH inmunodeprimidos que se debe investigar ante pacientes con clínica neurológica [7].

Niña de 9 años diagnosticada a los 6 meses de vida de infección por VIH por transmisión vertical. Realizó tratamiento antirretroviral hasta los 4 años, momento en el que abandonó el seguimiento y cumplimiento terapéutico. Ingresó por un cuadro de 15 días de evolución de ataxia, astenia, debilidad en la extremidad inferior derecha y alteración de la marcha. No presentaba cefalea, vómitos ni alteraciones visuales, y se encontraba afebril. En la exploración neurológica destacaba disminución de la fuerza en la extremidad inferior derecha, acompañada de una

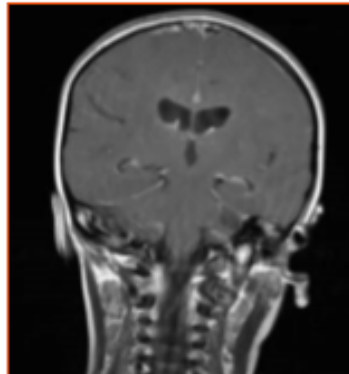


Figura 1. Resonancia magnética cerebral: captación leptomenígea en los lóbulos frontales.

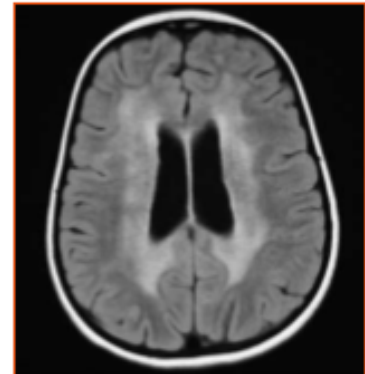


Figura 2. Resonancia magnética cerebral: afectación de la sustancia blanca periventricular.

marcha parética y reflejos osteotendinosos exaltados con reflejo cutáneo plantar extensor bilateral y clono intermitente. No existían alteraciones de la sensibilidad. En la analítica sanguínea destacaba una carga viral de VIH de 7.070 copias/ml; linfocitos T CD3, 1.246 células/ $\mu$ l, y linfocitos T CD4, 312 células/ $\mu$ l. En el análisis del líquido cefalorraquídeo se objetivaron leucocitos, 36 células/ $\mu$ l (mononucleares, 85%; polimorfonucleares, 15%); glucosa, 42 mg/dl; proteínas, 236 mg/dl; carga viral > 6.000.000 copias/ml, y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de VEB, positiva, siendo el estudio citológico de células tumorales negativo.

Se realizó una resonancia magnética (RM) que mostró captación de contraste leptomenígea en los lóbulos frontales en relación con meningitis. Se diagnosticó de meningoencefalitis por VEB en el contexto de una infección por VIH en estadio C2.

Recibió tratamiento con cefotaxima, aciclovir y azitromicina, y reinició la terapia antirretroviral con abacavir, lamivudina y lopinavir/ritonavir, con buena tolerancia. Presentó mejoría clínica progresiva de su situación neurológica, con recuperación de la fuerza y la marcha, persistiendo el piramidismo en ambas extremidades. En la RM cerebral de control se objetivó afectación de la sustancia blanca periventricular y atrofia cerebral de predominio temporal compatible con encefalopatía por VIH.

El VEB es un herpes virus neurotrópico que puede producir una gran variedad de manifestaciones

neurológicas, como meningitis, encefalitis, cerebelitis, mielorradiculitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada y linfoma cerebral primario en pacientes con VIH [8-10].

La encefalitis por VEB es una complicación rara y grave en pacientes inmunodeprimidos, y las complicaciones por VEB son mayores que en los inmunocompetentes [6]. El diagnóstico actualmente se realiza por amplificación de ADN del VEB en el líquido cefalorraquídeo mediante técnica de PCR [2,3,11]. En nuestro caso se realizó PCR cualitativa con resultado positivo, que se negativizó posteriormente. No se pudo realizar la PCR cuantitativa en nuestro laboratorio.

Como opciones terapéuticas en el tratamiento antiviral de la encefalitis por VEB se han empleado aciclovir, valaciclovir o ganciclovir, y no se han encontrado diferencias entre ellos [1,4,5]. Nuestra paciente presentó una mejoría significativa tras el tratamiento. Esta mejoría puede relacionarse con el tratamiento antiviral, pero, sin duda, también con el tratamiento antirretroviral recibido [5,12,13].

Respecto a las pruebas de imagen realizadas en nuestro caso, la RM inicial mostró captación leptomenígea sugestiva de encefalitis por VEB (Fig. 1) [9], aunque tanto el realce menígeo del contraste como las hiperintensidades periventriculares pueden observarse en el contexto de neuroinfección por VIH [14]. En el diagnóstico por imagen de la encefalopatía por VIH son característicos la atrofia cerebral, el agrandamiento del sistema ventricular, la atrofia cortical y subcortical, la afectación de la sustancia

blanca y las calcificaciones de los ganglios de la base, siendo la atrofia cerebral el hallazgo más común [10,11,14-18]. Tras el tratamiento antiviral y antirretroviral con lamivudina, abacavir y lopinavir/ritonavir [15,16], en la RM de control realizada se observó afectación de la sustancia blanca periventricular y atrofia cerebral de predominio temporal compatible con encefalopatía por VIH (Fig. 2) [17]. La terapia antirretroviral reduce el riesgo de encefalopatía por VIH de forma eficaz, sobre todo con fármacos con alta penetrancia en el sistema nervioso central [19].

La infección por VIH en el niño tiene una elevada morbilidad, que es mayor que en el adulto [18]. La encefalopatía por VIH es la alteración neurológica más grave, y la encefalopatía progresiva, la presentación más común en niños (30-50%), cuya clínica es la afectación del desarrollo con deterioro progresivo y déficit motor con hipertonia distal [7]. En nuestra paciente, la suma de la clínica neurológica con ataxia y alteración de la marcha, los hallazgos en las pruebas de imagen realizadas, donde se observa captación leptomeningea, y los datos de laboratorio con PCR compatible permiten tener una alta sospecha de meningoencefalitis por VEB en el contexto de infección por VIH, aunque ello no asegura el diagnóstico de certeza [5,20].

En conclusión, creemos que en niños con VIH y clínica neurológica aguda-subaguda, como el caso presentado, se debe investigar la infección por VEB e iniciar tratamiento precoz tanto antiviral como antirretroviral.

#### Bibliografía

- Barón J, Herreró Velázquez S, Ruiz Piliro M, Pedraza MJ, Rojas-Rello S, Guareño-Peral AL. Encefalitis por virus de Epstein Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2013; 57: 453-4.
- Kleines M, Schioler J, Silenen A, Blaum M, Riller K, Häuder M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1561-9.
- Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Ann Neurol* 2001; 52: 543-8.
- Doja A, Bitman A, Jones EL, Richardson S, Teller R, Petric M, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006; 21: 385-91.
- Treviñán JM, Mahony AA, McLean C, Hoy JF. Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: a diagnostic and therapeutic challenge. *Antivir Ther* 2013; 18: 257-61.
- De la Riva P, Martínez-Zabala MI, Arribas M, Díez-González N, Mondragón-Rosola E, González-Yubero M, et al. Cerebellitis aguda por virus de Epstein-Barr en dos mujeres jóvenes. *Rev Neurol* 2013; 56: 252-3.
- Muñoz-Yunta JA. Neurosisia en el niño. *Protocolos diagnósticos terapéuticos*. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 164-77.
- González-Martín I, Pérez-Gutiérrez E, Alcalá-Martín C, Gutiérrez-Albal C. Encefalomegalitis aguda diseminada por virus de Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 472-3.
- Ramsan I, Nelson M. Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection. *J Clin Virol* 2014; 59: 264-7.
- Polilli E, Soto F, Mazzotta E, Corsore A, Di Masi F, Agostinone A, et al. Rapidly progressive and fatal EBV-related encephalitis in a patient with advanced HIV-1 infection at presentation: a case report and review of the literature. *New Microbiol* 2010; 33: 275-80.
- Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskimäki M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-e57.
- Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hirschler C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titer against human herpesvirus 6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; 37 (Suppl 1): 533-8.
- Kamatrados AM, Sripathi N, Bar I, Mistsas PD. Intravenous ganciclovir consistently induces remission of persistent Epstein-Barr encephalitis in an HIV-1 infected patient. *AIDS* 2007; 69: 1789-99.
- Thumber MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the brain in HIV-1 infected patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 93-117.
- Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso del CINEP/SEIP/NEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012. URL: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/S\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/S_0.pdf). [28.04.2014].
- Gilgespie SL. Natural history and classification of pediatric HIV infection. In Paul ME, ed. *Uptodate*. Waltham, WA: UpToDate; 2013.
- Cubo P, Abad M, Vargas J, Estrada V. Posible encefalitis por virus de Epstein-Barr en un paciente infectado por el VIH. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2007; 25: 491-2.
- Mur A, Fortuny C. Situación actual de la infección pediátrica por virus de la inmunodeficiencia humana en España. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 133-5.
- Patel K, Ming X, Williams PI, Robertson KE, Oleske JM, Soaga GR, 3rd; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS* 2009; 23: 1893-901.
- Martelus T, Lappalainen M, Palomaki M, Anttila VL. Clinical characteristics of patients with Epstein-Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 281.

#### Importancia de la detección del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en el adulto

Fernando López-Seco<sup>1,2</sup>, Adela Masana-Marín<sup>1,2</sup>, Elsabet Vilella<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Hospital Universitario Institut Pere Mata. <sup>2</sup>ISPV. Universitat Rovira i Virgili. CIBERSAM. Reus, Tarragona, España.

Correspondencia: Dr. Fernando López-Seco. Hospital Universitario Institut Pere Mata. Ctra. de l'Institut Pere Mata, s/n. E-43206 Reus (Tarragona).

E-mail: [lopez@ipemata.com](mailto:lopez@ipemata.com)

Aceptado tras revisión externa: 16.10.14.

Cómo citar este artículo: López-Seco F, Masana-Marín A, Vilella E. Importancia de la detección del trastorno por déficit de atención/hiperactividad en el adulto. *Rev Neurol* 2014; 59: 526-7.

© 2014 Revista de Neurología

Estamos totalmente de acuerdo con Aragonés et al [1] en la necesidad de determinar la verdadera prevalencia de este trastorno en la población general, pero también en poblaciones de riesgo como es el caso de los adultos con hijos con diagnóstico de trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH). Los autores habían identificado en un estudio previo una prevalencia del TDAH adulto del 0,04% en Cataluña [2]. La prevalencia global del TDAH adulto se estima en el 3-5% [3]. En su reciente trabajo [1], hallan hasta un 12% de pacientes con posible TDAH. Estos pacientes tenían un mayor deterioro laboral, social y familiar, mayor nivel de estrés, más frecuente comorbilidad con trastorno afectivo y consumo de sustancias y un mayor consumo de psicofármacos.

En una muestra de 146 adultos con hijos en tratamiento por TDAH en nuestros centros de salud mental infantil y juvenil de Reus y Tarragona, encontramos que el 21,9% de los varones y el 17,8% de las mujeres superaban el punto de corte de cribado del cuestionario ASRS para TDAH (ASRS  $\geq 12$ ) [4]. El 53,4% de las mujeres y el 46,6% de los varones presentaban psicopatología actual según el cuestionario SCL-90-R [5]. El 37% de las mujeres y el 23% de los varones informaban de haber sido tratados debido a algún trastorno psiquiátrico. En las mujeres, la depresión (17,8%) y la ansiedad (13,7%) eran los antecedentes más habituales, y en los varones, los trastornos de adaptación (4,1%). Sin embargo, sólo el 0,7% de toda la muestra informaba de haber recibido el diagnóstico de TDAH en la adultez.

## **6.5. Estudio 6: “La dieta cetogénica como opción terapéutica en la Epilpsia Refractaria”.**



Manuscript Number: ANPEDIA-15-385R1

Title: La dieta cetogénica como opción terapéutica en la epilepsia refractaria.

Article Type: Carta científica

Corresponding Author: Ms. NEREA GORRIA REDONDO,

Corresponding Author's Institution: Hospital Universitario Burgos

First Author: NEREA GORRIA REDONDO

Order of Authors: NEREA GORRIA REDONDO; María Luz Angulo García; María Montesclaros Hortigüela Saeta; David Conejo Moreno

Abstract: Introducción: La epilepsia refractaria es aquella en la que persiste un mal control de las crisis a pesar del tratamiento anticonvulsante. La dieta cetogénica es una opción terapéutica en las epilepsias resistentes al tratamiento con fármacos antiepilepticos. Objetivos: Evaluar tolerancia, efectos secundarios, satisfacción general y respuesta al tratamiento en pacientes que han sido tratados con dieta cetogénica. Material y método: Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 7 pacientes en seguimiento en nuestro centro por epilepsia refractaria que utilizaron como tratamiento complementario la dieta cetogénica. Resultados: Cinco pacientes tuvieron una respuesta positiva al tratamiento (71%), tres de ellos con una reducción de más del 75 % y sin que ninguno de ellos empeorara. Las etiologías en las que se utilizaron este tipo de terapia fueron: genético-cromosómica en el 71 % (siendo la causa más frecuente el síndrome de Dravet) y lesional en el 29% de los casos. En tres de ellos (42%) ocurrieron efectos secundarios leves, pero ninguno fue la causa de finalizar el tratamiento. Conclusiones: La dieta cetogénica puede considerarse de forma cada vez más precoz, como un tratamiento válido en la epilepsia refractaria dada la buena respuesta y sus bajos efectos secundarios, pudiendo evitar opciones terapéuticas más agresivas.

Introduction: The refractory epilepsy is when a bad control to the anti-epileptic medicine happened. Ketogenic diet is a therapeutic option to handle epilepsies that are resistant to anticonvulsants. Objectives: Evaluation of tolerance, side effects, general satisfaction and response to the treatment in patients who have been treated with ketogenic diet. Material and methods: a retrospective review of the medical records of 7 patients treated with ketogenic diet. Results: Five patients had a positive response to the treatment (71 %), three of them reduce their seizures around a 75%, without any of them getting deteriorating. The etiologies that needed the use of this therapy were genetic -

chromosomal in 71 % (the most frequent one was Dravet's syndrome) and lesional in 29 % of the cases. Three of them (42 %) experienced minor side effects, but none of them were the reason to finish the treatment. Conclusions: Ketogenic diet is effective and has minor side effects. Therefore, it can be considered as an early valid treatment for refractory epilepsy, making it possible to avoid more aggressive therapeutic options.

**Título del artículo: Dieta cetogénica como opción terapéutica en la epilepsia refractaria.**

**Título abreviado:** Terapia antiepiléptica con dieta cetógena.

**Autores:**

-Nerea Gorria Redondo. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

- María Luz Angulo García. Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

-María Montesclaros Hortigüela Saeta. Servicio de Nuerología Infantil en el Hospital Universitario Niño Jesús. Madrid, España.

-David Conejo Moreno, Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España.

**Departamento dónde se ha realizado el trabajo y al que pertenecen todos los autores:**

Servicio de Pediatría y sus Áreas Específicas del Hospital Universitario de Burgos. Avenida de Islas Baleares nº 3. CP 09006. Burgos. TFN: 947281800 FAX: 947281612

**No existe fuente de financiación.**

**Datos del autor principal:**

Nerea Gorria Redondo. Nº tfn: 606294495.

Calle Valdeallin nº 9, 2º B. Estella, Navarra.

[nereagorria@hotmail.com](mailto:nereagorria@hotmail.com) [ngorria@saludcastillayleon.es](mailto:ngorria@saludcastillayleon.es).

**Agradecimientos:** A nuestros pacientes, que son quienes nos motivan a trabajar día a día. Por su sonrisa.

# **TÍTULO: LA DIETA CETOGÉNICA COMO OPCIÓN TERAPÉUTICA EN LA EPILEPSIA REFRACTARIA.**

## **RESUMEN**

Introducción: La epilepsia refractaria es aquella en la que persiste un mal control de las crisis a pesar del tratamiento anticonvulsionante. La dieta cetogénica es una opción terapéutica en las epilepsias resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos. Objetivos: Evaluar tolerancia, efectos secundarios, satisfacción general y respuesta al tratamiento en pacientes que han sido tratados con dieta cetogénica. Material y método: Se revisaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 7 pacientes en seguimiento en nuestro centro por epilepsia refractaria que utilizaron como tratamiento complementario la dieta cetogénica. Resultados: Cinco pacientes tuvieron una respuesta positiva al tratamiento (71%), tres de ellos con una reducción de más del 75 % y sin que ninguno de ellos empeorara. Las etiologías en las que se utilizaron este tipo de terapia fueron: genético-cromosómica en el 71 % (siendo la causa más frecuente el síndrome de Dravet) y lesional en el 29% de los casos. En tres de ellos (42%) ocurrieron efectos secundarios leves, pero ninguno fue la causa de finalizar el tratamiento. Conclusiones: La dieta cetogénica puede considerarse de forma cada vez más precoz, como un tratamiento válido en la epilepsia refractaria dada la buena respuesta y sus bajos efectos secundarios, pudiendo evitar opciones terapéuticas más agresivas.

## **PALABRAS CLAVE**

Dieta cetogénica. Efectos secundarios. Epilepsia. Fármacos antiepilépticos. Tratamiento.



**TITLE: USE OF KETOGENIC DIET AS THERAPEUTIC OPTION FOR DRUG RESISTANT EPILEPSY.**

**ABSTRACT**

Introduction: The refractory epilepsy is when a bad control to the anti-epileptic medicine happened. Ketogenic diet is a therapeutic option to handle epilepsies that are resistant to anticonvulsants. Objectives: Evaluation of tolerance, side effects, general satisfaction and response to the treatment in patients who have been treated with ketogenic diet. Material and methods: a retrospective review of the medical records of 7 patients treated with ketogenic diet. Results: Five patients had a positive response to the treatment (71 %), three of them reduce their seizures around a 75%, without any of them getting deteriorating. The etiologies that needed the use of this therapy were genetic - chromosomal in 71 % (the most frequent one was Dravet's syndrome) and lesional in 29 % of the cases. Three of them (42 %) experienced minor side effects, but none of them were the reason to finish the treatment. Conclusions: Ketogenic diet is effective and has minor side effects. Therefore, it can be considered as an early valid treatment for refractory epilepsy, making it possible to avoid more aggressive therapeutic options.

**KEY WORDS**

Ketogenic diet. Sides effects. Epilepsy. Anticonvulsants. Treatment.

La epilepsia refractaria (ER) es aquella en la que persiste un mal control de crisis a pesar del tratamiento anticonvulsivo. Representa un 25-30 % de los casos de epilepsia, lo que plantea un gran desafío terapéutico desde el punto de vista médico [1-6]. Una de las opciones terapéuticas efectivas de la ER es la dieta cetogénica (DC) [1-6]. La DC consiste en una nutrición rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos, con el objetivo de producir aumento de cuerpos cetónicos [1-6]. Existen múltiples teorías sobre su mecanismo de acción, sin ser ninguna de ellas concluyente [1-3,6].

A pesar de la popularidad conseguida en los últimos 20 años, queda pendiente de establecer un consenso universal sobre el manejo de la DC, para obtener la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios y expandir su uso [2].

El objetivo de nuestro estudio es evaluar la eficacia clínica, tolerancia, nivel de satisfacción de los padres y efectos secundarios en pacientes con ER que han sido tratados con DC. Se realizó un análisis descriptivo retrospectivo de los pacientes epilépticos tratados con dieta cetogénica en nuestro centro en los últimos 3 años.

La eficacia de la DC se evaluó en función del porcentaje de reducción de la frecuencia de crisis (> 75%, 74-50%, < 50% y sin respuesta). Se consideró una respuesta positiva cuando los pacientes presentaron una reducción > 50% de las crisis basales.

El grado de satisfacción de los padres se valoró mediante encuesta, preguntando cual había sido la categoría de agrado (mala, regular, buena, excelente). Se recogieron un total de 7 niños (seis varones y una mujer).

Todos debutaron antes de los 6 meses de vida, salvo los pacientes 5 y 6 que lo hicieron en torno a los 4 años.

En 5 pacientes la causa era genética; dos síndromes de Dravet (paciente 1 y 2), un síndrome de Rett (paciente 3), una mutación en SCN2A (paciente 4) y una microduplicación 15q13.3 (paciente 5). En dos pacientes la epilepsia era lesional; un infarto talámico perinatal (paciente 6) y una malformación del desarrollo cortical bihemisférica y extensa (paciente 7).

Todos los pacientes habían recibido varios fármacos antiepilépticos (FAEs) previo a la DC de manera adecuada sin respuesta (3-5 FAES (43%), 6-8 FAES (43%) y más de 9 FAEs (14%)).

(Tabla I)

Los pacientes que mejor respuesta obtuvieron, con reducción de crisis > 75 %, padecían diferentes alteraciones genéticas (dos Síndromes de Dravet, una mutación del SCN2A y una microduplicación 15q13.3). Los casos que obtuvieron peores resultados, con un tiempo libre de crisis de menos de una semana, fueron un Síndrome de Rett y un infarto talámico bilateral.

Los pacientes que habían padecido previamente un estado epiléptico (EE) (28,56 %), no lo volvieron a presentar tras el inicio de la dieta. Tampoco se observó en aquellos que no lo habían padecido.

El grado de satisfacción de los familiares generalmente fue bueno. El motivo de finalización fue por decisión familiar en dos pacientes y en el resto por ineficacia progresiva a pesar de buena respuesta inicial.

Los efectos secundarios más encontrados fueron los vómitos (42,85 %) y el insomnio. Sin embargo, en 4 de los casos (3 de ellos con un ratio de dieta 3:1) no se registró ningún efecto adverso.

(Tabla II).

La DC en el paciente con ER, es un tratamiento eficaz, transitorio en el tiempo, como se observa en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (>70 % tuvieron una reducción de crisis >50 % con reaparición o empeoramiento de las crisis con el tiempo) [1-6]. Los pacientes con mutaciones genéticas fueron los que más se beneficiaron de la dieta, especialmente los pacientes con Síndromes de Dravet, con una reducción de crisis >75 %. [2,4-6]

En los pacientes en los que se puso la dieta de manera precoz, tras probar menos número de FAEs previos a la DC, la respuesta fue mejor que en aquellos que se puso tras varios años de evolución de la epilepsia y tras varios tratamientos antiepilépticos (>6 FAEs) probados.

Los efectos secundarios son similares a los descritos en la bibliografía [2,6], siendo los vómitos la complicación más frecuente [6]. Ninguno de ellos fue causa de finalizar la dieta [2]. Con el ratio de dieta 3:1 se observaron menos efectos secundarios.

A pesar de ser un estudio retrospectivo y con una muestra limitada podemos concluir que la DC es eficaz en la ER. Sin embargo, son necesarios más estudios aleatorizados para mejorar su aplicación y evitar complicaciones.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Halböök T, Sjölander, Amark P, Miranda M, BjurulfBjörn, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *EuropeanJournal of PaediatricNeurology* 19-2015;29-36
2. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2014;58: 55-62.
3. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.* 2013; 36 (1): 2-8.
4. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Judy Nation1, Draffin K, Stewart K.G, SchefferI.E, Mackay M.T. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012; 53 (3): e55-59.
5. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012; 100 (3): 252-257
6. Caraballo R, Vaccarezza M, CersósimoR, Rios V, Soraru A, Arroyo H, Agosta G, Escobal N, Demartini M, Maxit C, Cresta A, Marchione D, Carniello M, Paníco L. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011; 20 (8): 640-64

TABLAS

**Tabla I. Características de los pacientes a estudio**

Paciente (n°)	Causa GENÉTICA	Género	Edad de inicio	N° crisis/día	Estatus previo a tratamiento	N° total de FAE previos utilizados	Otro tratamiento no FAE previo
1	S. Dravet	♂	3-6 meses	>50	Si	5	γ globulina
2	S. Dravet	♂	3-6 meses	<10	Si	7	No
3	S. Rett	♀	3-6 meses	>50	No	9	ACTH
4	Encefalopatía SCN2A	♂	<1 mes	>50	No	7	No
5	Encefalopatía multifocal dup 15q13.3	♂	4 años	<10	Si	3	Prednisolona

Causa ESTRUCTURAL							
6	Infarto talámico	♂	4 años	20-50	No	7	γ globulina
7	Malformación del desarrollo cortical bihemiférica extensa	♂	3-6 meses	20-50	No	5	ACTH

♂: varón. ♀: mujer. S.: síndrome. FAE: fármaco antiepiléptico. Dup: duplicación. ACTH: hormona adrenocorticotropa. γglobulina: gammaglobulina

**Tabla II. Resumen de resultados del estudio**

Paciente*	Ratio dieta	Estado cognitivo	Sueño	Disminución de n° crisis	EEG	Estatus posterior a tto	Tiempo libre de crisis	Efectos 2°	Duración de tto (meses)	Motivo de finalización	Satisfacción general
1	3:1	Leve mejoría	Empeoramiento	>75 %	Sin cambios	No	1 mes	Vómitos, irritabilidad, insomnio	13	Ineficacia posterior**	Muy buena
2	3:1	Gran mejoría	Gran mejoría	>75 %	No realizado	No	1 mes	Vómitos	9	No finalizada	Buena
3	3:1	Leve mejoría	Sin cambios	<50 %	Sin cambios	No	1 semana	Ninguno	12,5	Ineficacia posterior**	Moderada
4	4:1	Sin cambios	Sin cambios	>75 %	Sin cambios	No	3 meses	Ninguno	4	Ineficacia posterior**	Moderada
5	4:1	Sin cambios	Empeoramiento	>75 %	No realizado	No	Nulo	Vómitos, estreñimiento, trastorno de conducta alimenticia	2	Rechazo familiar	Mala
6	3:1	Sin cambios	Sin cambios	<50 %	Sin cambios	No	Nulo	Ninguno	3	Rechazo familiar	Mala
7	3:1	Gran mejoría	Sin cambios	50-75 %	Sin cambios	No	3 meses	Ninguno	12	Ineficacia posterior**	Buena

EEG: electroencefalograma. Efectos 2°: efectos secundarios. Tto: tratamiento

\*Numeración de paciente en referencia a la tabla previa.

\*\*Eficacia inicial con reaparición/empeoramiento de las crisis posteriormente en el tiempo.



## **6.6. Estudio 7: “Utilización de bromuros en pacientes epilépticos.”**





## **TITULO: UTILIZACIÓN DE BROMUROS EN PACIENTES EPILÉPTICOS.**

### **Autores:**

María Montesclaros Hortigüela Saeta.

Verónica Cantarín Extremera.

David Conejo Moreno.

Luis González Gutiérrez- Solana.

Saray Rekarte García.

Miguel Ángel Fernández García.

Saioa Jiménez Echevarría.

Ignacio Bermejo Arnedo.

María Lorenzo Ruiz.

### **Nombre de los departamentos desde donde se ha realizado el trabajo:**

Sección de Neuropediatría. Hospital Niño Jesús de Madrid

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Burgos.

### **Nombre y dirección del autor responsable de la correspondencia:**

María Montesclaros Hortigüela Saeta.

Calle Frómista nº6. 09001 Burgos.

646423474. montesclaroshs@gmail.com

No conflictos de interés a declarar.

Este estudio no cuenta con ninguna financiación.

Transfiero los derechos de este artículo a Revista de Neurología.

Presentado en la XXXVIII Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología  
Pediátrica. (Logroño, Mayo 2015) como comunicación.

## **RESUMEN**

**Introducción:** El bromuro de potasio fue un fármaco anticomitial muy utilizado en el siglo XIX. Recientemente, se ha restablecido su uso en epilepsia refractaria infantil. **Objetivo:** Análisis de los pacientes con epilepsia refractaria tratados con bromuros en el periodo de los dos últimos años. **Pacientes y métodos:** Presentamos 5 pacientes tratados con bromuros, cuatro de ellos diagnosticados de síndrome de Dravet y el quinto de epilepsia parcial migratoria maligna del lactante. **Resultados:** Todos los pacientes habían recibido entre 5 y 11 fármacos antiepilépticos antes de los bromuros. Tres de los 5 pacientes habían sido tratados con dieta cetogénica y 2 con inmunoglobulinas. Los bromuros se iniciaron entre los 4 y los 14 años de edad. La dosis de inicio osciló entre 7,5 mg/kg/día y 20 mg/kg/día; con dosis máximas entre 30 mg/kg/día y 75 mg/kg/día. Todos los pacientes, salvo uno que falleció, siguen tratamiento con bromuros tras un periodo de seguimiento de entre 12 meses y 30 meses. En cuanto a los efectos secundarios, sólo se evidenció ataxia en uno de los niños, que desapareció al descender la dosis, y trastorno de conducta en otro. En todos los pacientes se objetivó una mejoría

de las crisis, con reducción de hasta el 80%, así como un efecto positivo a nivel cognitivo en 3 de los 5 niños. Conclusiones: Los bromuros pueden ser una alternativa terapéutica en niños con epilepsia refractaria, demostrando ser útiles en pacientes con síndrome de Dravet y epilepsia parcial migratoria maligna del lactante en nuestra muestra.

### **PALABRAS CLAVE**

Bromuros. Crisis tónico clónicas generalizadas. Epilepsia refractaria. Epilepsia migratoria. Fármacos antiepilépticos. Síndrome de Dravet.

### **TEXTO**

#### **Introducción**

El bromuro de potasio fue un fármaco anticomicial muy utilizado en el siglo XIX (1), posteriormente se ha ido disminuyendo su uso, probablemente por sus efectos adversos y la aparición de nuevos fármacos antiepilépticos (FAES). Sin embargo, pueden tener un papel terapéutico importante en ciertos pacientes con epilepsia refractaria (2, 3, 4), especialmente en aquellos con crisis tónico- clónicas generalizadas (CTCG) (3, 5, 6, 7) y en síndromes específicos como el síndrome de Dravet (5, 8) y la epilepsia parcial migratoria maligna del lactante (EPMML) (9, 10, 11, 12).

Se desconoce su mecanismo de acción exacto (2); la hipótesis más extendida es que estabiliza las membranas neuronales evitando su hiperexcitabilidad al inhibir la anhidrasa carbónica (2) e incrementar el ácido gamma-aminobutírico (GABA) (2, 13).

En relación a su metabolismo, los bromuros se absorben de forma rápida y completa en el intestino, siendo los niveles en sangre más elevados que en el líquido cefalorraquídeo (3). No se metabolizan por vía hepática (2) proporcionando la ventaja de no interactuar con otros FAES que tome el paciente. Su vida media en niños es en torno a una semana (3) y la eliminación es casi exclusivamente renal (3).

Es importante conocer que los bromuros compiten en su absorción con el cloruro sódico, siendo necesario un control de sal estricto en la dieta (2, 4, 8).

Presentamos nuestra experiencia de cinco niños con epilepsia refractaria, en los que el uso del bromuro potásico consiguió una mejoría de la misma sin aparentes efectos deletéreos.

#### **Pacientes y métodos**

Se analizaron de forma retrospectiva los pacientes con epilepsia refractaria tratados con bromuro potásico en el periodo de los últimos dos años, recogiendo los siguientes parámetros descriptivos: síndrome epiléptico, semiología y número de crisis previo y tras el inicio de los bromuros, edad de los pacientes en el momento de su introducción, tratamientos utilizados previamente, dosificación de los bromuros incluyendo dosis de

inicio, pauta de ascenso y dosis máxima alcanzada, así como los niveles del fármaco con cada escalada de dosis.

## **Resultados**

Se recogen los datos de cinco pacientes tratados con bromuro potásico, todos ellos varones con edades entre 4 y 14 años.

En relación al síndrome epiléptico, 4 pacientes (paciente (p) 1-4) presentaban síndrome de Dravet y uno EPMML (p5). En el momento de inicio del tratamiento con bromuro potásico todos presentaban una situación de descompensación de su epilepsia refractaria.

En el grupo de pacientes con síndrome de Dravet (p1-4) todos presentaban CTCG con una media de 3,5 crisis semanales (mínimo 1 crisis semanal; máximo 1 crisis diaria), así como múltiples crisis diarias de ausencia o ausencias con contracciones mioclónicas muhas de estas autoinducidas, sólo en el paciente 1 estas últimas crisis eran esporádicas. El niño con EPMML presentaba crisis parciales consistentes en rigidez y desviación cefálica hacia uno u otro lado con llanto asociado. Estas crisis ocurrían a diario, de manera incontable, tanto en vigilia como en sueño.

Dada la situación clínica de los niños, se habían probado de 5 a 11 FAES antes de los bromuros, además de dieta cetogénica en 3 casos e inmunoglobulinas en 2. En la tabla 1 se recogen los FAES que estaban siendo administrados al inicio de los bromuros.

La obtención de bromuro de potasio se realizó en todos los casos como medicamento extranjero. El fármaco se dispensa en comprimidos de 825 mg, los cuales pueden partirse o machacarse para obtener la dosis necesaria dependiendo de cada paciente; en algún caso, se prepararon papelillos según la dosis correspondiente en la farmacia del hospital.

La dosis media de inicio fue de 15 mg/kg/día (dosis mínima de inicio de 7,5 mg/kg/día, dosis máxima de 20 mg/kg/día). Se realizaron ascensos de entre 7,5 mg/Kg/día y 15 mg/kg/día cada una o dos semanas. La dosis máxima alcanzada osciló entre 30 mg/kg/día y 75 mg/kg/día. Todos los pacientes se realizaron análisis de sangre periódicos con control de niveles de medicación. El rango de valor terapéutico según el laboratorio se encuentra entre 200-1200 mg/l y se consideran dosis tóxicas por encima de 3000 mg/l

Tras alcanzar una dosis media de bromuro potásico de 45 mg/Kg/día, en todos los pacientes con síndrome de Dravet se observó un descenso en el número de CTCG de hasta el 80% (de 3,5 crisis/semana a 2,5 crisis/mes). Tres de estos casos se quedaron sin crisis durante un periodo de tiempo máximo de 15 días (p1), 3 semanas (p2) y 3 meses (p4) respectivamente.

No se encontró una reducción ni clínica ni estadísticamente significativa en el número de ausencias o ausencias con contracciones mioclónicas en este grupo.

En el paciente con EPMML (p5) se observó una clara mejoría en el número de crisis pasando de incontables crisis a 2-3 crisis al día, incluso permaneciendo algún día libre de ellas. Mantuvo esta situación de mejoría durante 6 meses, posteriormente se produjo un empeoramiento clínico sin respuesta a las modificaciones de los FAES, llevando a su fallecimiento.

Teniendo en cuenta el binomio dosis de bromuro potásico – reducción de crisis, en la figura 1 queda patente que, tan sólo los pacientes 2 y 5 consiguieron mejoría de las crisis con niveles dentro del rango terapéutico, sin embargo los pacientes 1, 3 y 4 precisaron niveles por encima de lo establecido ( $> 1200$  mg/l), para lograr un efecto terapéutico. Ninguno de los pacientes alcanzó niveles tóxicos.

Además de una mejoría de la epilepsia, se registró un efecto beneficioso tanto a nivel cognitivo (mayor atención, concentración, mejoría del aprendizaje) como sobre la interacción social, en tres de los cinco pacientes (p 1, p 3 y p 5)

En cuanto a los efectos secundarios, estos se registraron únicamente en dos pacientes: el paciente 4, que presentó empeoramiento de la conducta con el último ascenso de bromuro potásico (75 mg/kg/día), llegando a prescribírselo risperidona y el paciente 3, en el cual se evidenció una marcha inestable e irritabilidad con dosis de bromuros de 60 mg/kg/día, precisando descenso a 45 mg/kg/día con resolución de la sintomatología pero empeoramiento de la epilepsia.

Excluyendo al paciente fallecido, todos continúan actualmente con bromuro potásico en politerapia (seguimiento de 12-30 meses).

## **Discusión**

En la mayoría de los países los bromuros han dejado de utilizarse como fármaco antiepiléptico, pero la literatura refleja la efectividad de los mismos en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria (3, 4), principalmente para el control de las CTCG (3, 5, 6, 7). También sobre las crisis parciales se ha objetivado un efecto beneficioso (4, 6), especialmente en casos EPMML (9, 10, 11, 12). Sin embargo, los resultados sobre las crisis de ausencias son menos prometedores, no encontrando efecto positivo en esta serie, hecho similar a lo que recogen las publicaciones (5, 6).

Un síndrome epiléptico donde el bromuro potásico tiene un papel importante por su respuesta en el control de las crisis, es el síndrome de Dravet (5, 8). Lotte et al (8) recogen 32 pacientes con este cuadro epiléptico tratados con bromuros evidenciando una respuesta terapéutica en el 81 % de ellos, fundamentalmente de las CTCG, y en

menor medida en las ausencias o mioclonías. Esto es similar a lo observado en nuestra muestra.

Sin embargo, este efecto terapéutico beneficioso, tanto en pacientes con síndrome de Dravet como EPMML parece ser transitorio. Así, el paciente con EPMML (p5) mantuvo una reducción de las crisis durante 6 meses, con reaparición posterior; periodo ligeramente superior al descrito en la literatura tanto por Okuda et al (3 semanas) (9), como por Unver et al (4 meses) (11).

En el propio trabajo de Lotte et al (8) se refiere que a los 12 meses de seguimiento, aunque el número de respondedores se mantiene en torno al 80%, el de pacientes libres de crisis pasa de un 31% a un 1%. Lo mismo recogen Oguni et al (5) quienes observaron que tras 12 meses de tratamiento con bromuros, 5 de sus pacientes con mejoría significativa inicialmente, ya no eran respondedores. En nuestro trabajo queda patente una situación similar, pues en 3 de los 4 pacientes con síndrome de Dravet que inicialmente quedaron libres de crisis, estas reaparecieron en un intervalo entre los 15 días y 3 meses, aunque en menor porcentaje total.

Las dosis empleadas en nuestros pacientes fueron inferiores a las descritas en la literatura, donde se proponen dosis de inicio medias de 50mg/kg/día (3, 9, 11) y dosis finales medias de 80mg/kg/día (3, 4, 9, 10, 11). Sólo las empleadas por Caraballo et al (12) se nos aproximan (dosis de inicio 10mg/kg/día con dosis finales de 65 mg/kg/día).

Es importante destacar en nuestro estudio que el efecto del bromuro potásico no sólo incide sobre el control de la epilepsia, sino que en 3/5 de nuestros pacientes, al igual que lo publicado previamente, hubo una mejoría cognitiva y del desarrollo psicomotor (9, 12).

Se han descrito efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, la piel (lesiones acneiformes (2) y bromoderma (2, 14)), y el tracto gastrointestinal (náuseas y vómitos) especialmente con dosis elevadas (2, 3, 8).

En nuestra muestra únicamente 2 de los 5 pacientes presentaron efectos secundarios del sistema nervioso central, uno en forma de ataxia y otro con marcada irritabilidad, similar a lo referido en otras publicaciones (3, 5, 8).

Aunque en nuestro estudio los efectos secundarios han sido escasos, creemos que es de especial importancia monitorizar los niveles del fármaco, teniendo en cuenta la relación encontrada en nuestros pacientes entre la aparición de estos y los niveles sanguíneos de bromuros.

Como conclusión, en vista de nuestros resultados y teniendo en cuenta la literatura actual, los bromuros son una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria, especialmente en pacientes con síndrome de Dravet y EPMML.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Reynolds JR. On the therapeutic uses of bromide of potassium. 1868. *Practitioner* 2008; 252:35.
2. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. *Pediatr Neurol* 1999; 21:523-8.
3. Korinthenberg R, Burkart P, Woelfle C, Moenting JS, Ernst JP. Pharmacology, efficacy, and tolerability of potassium bromide in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2007; 22:414-8.
4. Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Iinuma K. Two successful cases of bromide therapy for refractory symptomatic localization-related epilepsy. *Brain Dev* 2002; 24:194-6.
5. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezu R, Izumi T, Hara M. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994;35:1140-5.
6. Livingston S, Pearson PH. Bromides in the treatment of epilepsy in children. *Am J Dis Child* 1953; 86:717-20
7. Steinhoff BJ, Kruse R. Bromide treatment of pharmacoresistant epilepsies with generalized tonic- clonic seizures: a clinical study. *Brain Dev* 1992;14:144-149
8. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43:17-21
9. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000; 22:56-9.
10. Djuric M, Kravljanc R, Kovacevic G, Martic J. The efficacy of bromides, stiripentol and levetiracetam in two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Epileptic Disord* 2011; 13:22-6.
11. Ünver O, Incecik F, DüNDAR H, Kömür M, Ünver A, Okuyaz Ç. Potassium bromide for treatment of malignant migrating partial seizures in infancy. *Pediatr Neurol* 2013; 49:355-7.

12. Caraballo R, Pasteris MC2, Fortini PS2, Portuondo E3 Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: six patients treated with bromide. *Seizure* 2014; 23:899-902.
13. Woodbury DM, Pippenger CE. Other antiepileptic drugs: bromides. In: Woodbury DM, Penny JK, Pippenger CE, editors. *Antiepileptic drugs*, New York: Raven Press, 1982. pp.791-801.
14. Nabatame S, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Uchiyama K, Kosaka M. Bromoderma in a patient with migrating partial seizures in infancy *Epilepsy Res* 2010; 91:283-8.

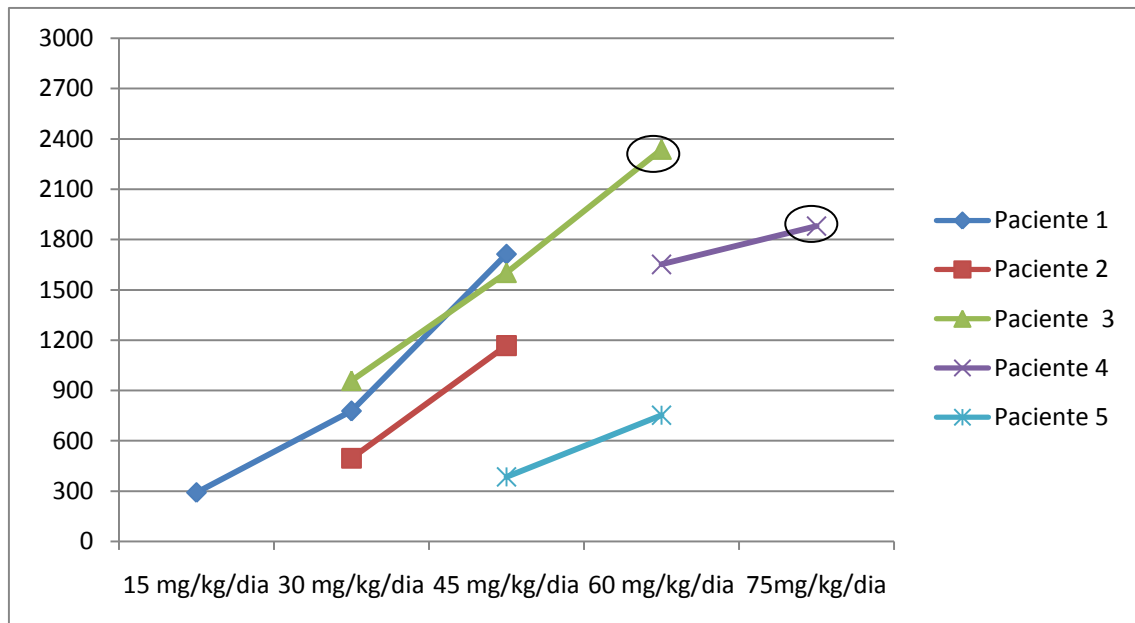
## TABLA

**Tabla 1. Tratamiento previo al uso de bromuros.**

	Paciente 1 (Sd. Dravet)	Paciente 2 (Sd. Dravet)	Paciente 3 (Sd. Dravet)	Paciente 4 (Sd. Dravet)	Paciente 5 (EPMMI)
Tratamiento	ESM (10 mg/kg/día)	CLB (0,5 mg/kg/día)	CLB (1 mg/kg/día)	CLB (0.7 mg/kg/día)	CLB (0,4 mg/kg/día)
	VPA (45 mg/kg/día)	VPA (30 mg/kg/día)	VPA (45 mg/kg/día)	VPA (50 mg/kg/día)	RUF (61 mg/kg/día)
	STP (25 mg/kg/día)	TPM (7 mg/kg/día)	STP (72 mg/kg/día)	STP (60 mg/kg/día)	ZNS (13 mg/kg/día)
					PHT (12 mg/kg/día)

ESM: Etosuximida, VPA: ácido valproico, STP: stiripentol, CLB: clobazam, TPM: topiramato, RUF: Rufinamida, ZNS: Zonisamida, PHT: fenitoína.

**Figura 1**



○ Efectos secundarios.

Correlación entre dosis por kilogramo de peso de bromuro potásico, niveles de fármaco en sangre y efectos secundarios ocurridos.



# DISCUSIÓN GENERAL



La epilepsia es una enfermedad con una alta incidencia y prevalencia [7-8,10]. Es una de las enfermedades neurológicas crónicas más frecuentes en el mundo, se estima que existen unos 65 millones de personas afectadas [69-70]. La epilepsia refractaria se presenta como una de las causas más importantes de morbilidad a nivel mundial [71] siendo la incidencia de la epilepsia en la infancia más del doble que en el adulto [7-8,72]. De ahí, el coste socio-sanitario que tiene la ER en la infancia y la importancia de los ingresos hospitalarios con diagnóstico de ER en nuestro medio.

Debido a la falta de consenso y a los escasos estudios, entre otras causas, la incidencia y la prevalencia real de la ER son algo incierto, esto es aún es más evidente en nuestro medio. La incidencia anual de epilepsia oscila entre 31 y 57/100.000 [7-8,10] y las estimaciones de la epilepsia refractarias respecto al total de la epilepsia fluctúan entre el 6 y el 23 por ciento, según se incluyan pacientes más o menos graves, por lo que las cifras de incidencia que se describen son muy variables, entre 2 y 13 casos nuevos de ER/100000 habitantes por año [19-20,22,73].

Para evitar discrepancias en la definición de ER, el diagnóstico en nuestro estudio se ha realizado por dos neuropediatras siguiendo los criterios actuales de la clasificación de la ILAE. Así epilepsia refractaria se define como el fracaso de dos regímenes terapéuticos bien tolerados y apropiadamente empleados e indicados para lograr un control de crisis sostenido [16].

En nuestro trabajo la incidencia estimada de epilepsia refractaria es de 2,5 casos nuevos en menores de 14 años por 100.000 habitantes/año. Estas cifras se encuentran en el rango bajo de lo referido en la bibliografía [19-20,22,72-73]. Nuestra principal limitación respecto a esta estimación es que está basado en ingresos hospitalarios y no todos los niños con epilepsia refractaria precisan ingreso hospitalario, lo que motiva una infraestimación de las cifras. Sin embargo, los pacientes estudiados, suponen una muestra representativa de la población general, ya que en la provincia de Burgos, el Hospital Universitario es el hospital de referencia, es el único con laboratorio de EEG, UCIP y consulta de neuropediatría. La mayoría de los datos de ER se refieren a hospitales de referencia para Cirugía de la Epilepsia [19-20,22,73], lo que podría justificar incidencias de ER más elevadas. Nuestro hospital no tiene Unidad de Cirugía de la Epilepsia y en centros como el nuestro las cifras de ER son menores [74].

La importancia de la epilepsia refractaria infantil en los centros hospitalarios generales de nuestro entorno está muy poco estudiada [74], de ahí el interés de nuestro estudio. Se ha puesto de manifiesto que una parte considerable (3,5%) del total de los ingresos generales pediátricos son pacientes con ER. A pesar de que la proporción de la epilepsia refractaria respecto al total de las epilepsias varía entre el 6 y el 23 por ciento según la bibliografía [19-20,22], en nuestro estudio la ER supone casi la mitad (48%) de los ingresos con diagnóstico de epilepsia.

Como en la mayoría de los estudios sobre epilepsia, nuestra serie muestra un predominio masculino (66,7%) [11], con un porcentaje de niños menores de 2 años mayor del 20%, similar a otros estudios en nuestro medio [74]. Este porcentaje está en relación con la incidencia de la epilepsia, que es máxima en el primer año de vida y desciende significativamente después [10]. Diversos estudios sugieren que la edad de presentación puede ser un factor en el desarrollo de ER [23,26]. Este grupo de edad presenta unas características etiológicas y terapéuticas específicas, además de una alta presencia de comorbilidades asociadas [14]. La edad de debut media en nuestro estudio es de 2,3 años con desviación típica de 3 y el tiempo de evolución de la epilepsia hasta el ingreso es de 4,13 años de media con desviación típica de 4. Se ha observado que los niños que debutan de forma temprana (< 2 años) no tienen estancias más prolongadas que el resto niños, ni reciben más fármacos, ni tienen mayor número de crisis, sin embargo, presentan un deterioro de su estado clínico al alta, especialmente tras el ingreso del debut, sólo por el hecho de haber iniciado una epilepsia de comienzo precoz. No se ha demostrado asociación estadísticamente significativa entre mayor tiempo de evolución de la epilepsia con empeoramiento clínico como lo descrito por otros autores, aunque se ha observado una tendencia no significativa.

Los niños con ER tienen una importante morbi-mortalidad [14], con comorbilidades frecuentes tanto neurológicas como no neurológicas que ensombrecen el pronóstico de estos pacientes y su calidad de vida [27-28,75]. La presencia de alteraciones del desarrollo y cognitivas en nuestra serie es elevada, presentando retraso psicomotor/retraso mental en el 86,7%, muy superior a las cifras del 20-30% que se presentan en epilepsia no refractaria y en la población sin epilepsia [27-28,75]. Además se observa un mayor riesgo de alteraciones psicológico-psiquiátricas, conductuales y trastornos del sueño. Estos datos han sido aportados previamente en otros estudios de ER infantil [28,67]. En nuestra serie ninguna comorbilidad neurológicas por si misma se asocia de forma estadísticamente significativa con estancias más prolongadas, mayor número de ingresos o mayor número de fármacos. Se ha observado una tendencia clara a mayores estancias en los niños que tienen PCI asociada a ER pero sin llegar al grado de significación estadística. Sin embargo se ha demostrado que pacientes con tres o más comorbilidades neurológicas, presentan una estancia media y un número de FAE significativamente mayores que el resto de los pacientes, similar a lo encontrado en otras series [14].

Además de presentar comorbilidades neurológicas los pacientes con ER presentan con mucha frecuencia comorbilidades no neurológicas [76], como se ha observado en el 66,7% de los pacientes de nuestra muestra. Los más frecuentes son los relativos a nutrición-gastroenterología y a patología respiratoria, igual que en otras series que incluyen pacientes con epilepsia refractaria o afectación neurológica severa en la infancia [77-78]. Así el 30% de nuestros pacientes precisan alimentación por gastrostomía y el 23,3% ventilación no invasiva domiciliaria, de la misma forma que ocurre en otros estudios [79]. Ambas técnicas requieren un cuidado minucioso por parte de las familias, cuidadores y personal sanitario, previa instrucción detallada, que no siempre resulta sencilla, aumentando la complejidad que siempre acompaña a estos niños [77-78]. Estas comorbilidades se acompañan en nuestra serie a factores de mal pronóstico de ingreso, estancias más prolongadas y empeoramiento al alta, ensombreciendo la calidad de vida de estos pacientes de forma importante [80].

La epilepsia más frecuente en nuestra serie es la epilepsia focal sintomática, resultados similares a los encontrados en otras publicaciones de ER infantil y del adulto [19-22,25]. La etiología más frecuente de ER en nuestros pacientes es la genético/cromosómica (23,3 %) y dentro de las alteraciones genéticas la más frecuente es la mutación en el gen SCN1A en el Síndrome de Dravet [81-82]. En 1978, Charlotte Dravet describió este Síndrome Epiléptico que se iniciaba el primer año de vida y cursaba con crisis hemicorporales o generalizadas clónicas, con fiebre o afebriles, con posterioridad aparecían crisis mioclónicas y otros tipos de crisis farmacorresistentes [83]. En el año 2001, se descubrieron mutaciones en el gen SCN1A en siete pacientes con Síndrome de Dravet [84] y, desde entonces, numerosos estudios han confirmado alteraciones en este gen en aproximadamente el 80% de los pacientes con este síndrome epiléptico [85]. Desde su descripción supone un importante porcentaje de los ingresos en niños con ER y de los estatus epilépticos que ingresan en UCIP [86], similar a lo observado en nuestro estudio. A pesar del gran avance en las investigaciones en los últimos años todavía existe un alto porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria con etiología desconocida, siendo el 23,3% en nuestra muestra, aunque este porcentaje es menor comparado a otras publicaciones de nuestro entorno [10]. En nuestro estudio desconocer la etiología no ha implicado peor evolución que en aquellos que sí se conoce, sin embargo llegar a un diagnóstico etiológico ayuda a valorar la evolución natural de una enfermedad, pudiendo dar pronósticos más acertados a los padres y utilizar herramientas terapéuticas previamente ensayadas y adecuadas para estos pacientes, evitando la realización de pruebas innecesarias que suponen un gran coste económico y resultan agresivas para los pacientes. La proporción de la epilepsia de etiología desconocida o criptogénica en los últimos años tiende a descender de forma considerable, aunque el porcentaje sigue siendo elevado. Es probable que con el desarrollo de la genética y las técnicas de neuroimagen este porcentaje siga disminuyendo en el futuro de forma considerable [10].

Aunque en la literatura se han descrito diversos síndromes epilépticos y etiologías asociados a factores de mal pronóstico de ER [19-22,25], en nuestro estudio (respecto a la etiología, tipo de crisis y síndrome epiléptico) únicamente se ha encontrado que los pacientes con trastornos neurometabólicos se asocian a factores de mal pronóstico en los ingresos, donde destacan, como en otras series, las enfermedades mitocondriales [87]. Si se ha observado una tendencia clara a la asociación con factores de mal pronóstico de ingreso sin llegar al grado de significación en el síndrome de Dravet, POCS, mutación SCN2A y ACV como en otros estudios [19-22,25]. Esta tendencia no se ha demostrado en nuestros pacientes con malformación del desarrollo cortical. En este sentido sería muy interesante realizar estudios multicéntricos para ampliar el tamaño de la muestra y aumentar el periodo de estudio, con el fin de incrementar la potencia del estudio.

Las crisis más frecuentes son las focales. No se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre tipo de crisis y factores de mal pronóstico, aunque en la literatura esta asociación está descrita con frecuencia [88-89].

La frecuencia de crisis es diaria en la mitad de los ingresos (diaria o pluricotidiana). Como se ha indicado, pueden existir periodos prolongados de remisión de crisis, sin que esto excluya el diagnóstico de ER, ya que el riesgo de recaída en estos individuos sigue siendo alto [20], pero ninguno de nuestros pacientes ha presentado control total de crisis durante el periodo del estudio.

En el EEG se ha encontrado de forma evolutiva un empeoramiento del trazado de base y de las anomalías epileptiformes con tendencia a la encefalopatía en el trazado de base y a una actividad intercrítica multifocal, de la misma manera que otros estudios [14-15, 82]. El 30% de los pacientes con ER al debut presentaban datos de encefalopatía en el EEG, mientras que de forma evolutiva se observaban datos de encefalopatía en el 50% de los niños. Estos resultados complican el curso de estos pacientes ya que, como se ha demostrado en el estudio, presentar un empeoramiento en el EEG está asociado a presentar un deterioro clínico al alta y a padecer ingresos más prolongados. También se ha investigado en los pacientes con alteraciones en el EEG basal (lentificado o encefalopatía) la asociación con mayor estancia, número de ingresos y fármacos observando una tendencia clara pero sin encontrar significación estadística.

Respecto al tratamiento antiepiléptico de los niños con ER, tanto el tratamiento de mantenimiento como en el tratamiento de rescate en los ingresos, el fármaco más utilizado es el ácido valproico, seguido del levetiracetam. En nuestro medio sigue siendo en el momento actual el fármaco más utilizado en ER independientemente del origen de las crisis [22,74]. Además el 36,7% de nuestros pacientes han recibido un tratamiento diferente a los FAE: 26,7% corticoterapia, 20% dieta cetogénica, inmunoglobulinas intravenosas en el 13,3% y el 3,3% cirugía de la epilepsia. En comparación con otras series se observa unas cifras más bajas de cirugía de la epilepsia y estimulador del nervio vago y más altas de dieta cetogénica [23-24, 74,90]. Realmente en el 30% de los pacientes se inició una valoración prequirúrgica, sin realizarse la cirugía o la implantación del ENV por diversos motivos. La mayor parte de los pacientes con ER son subsidiarios de una valoración prequirúrgica, una vez excluidas las contraindicaciones quirúrgicas por patología médica o enfermedad degenerativa o metabólica progresiva graves. Las indicaciones principales de la cirugía de la epilepsia se presentan en las ER focales y numerosos estudios abiertos recomiendan su estudio prequirúrgico una vez demostrada la resistencia a FAE [89-90]. Sin embargo, dentro del amplio espectro de etiologías de ER, existen muchos procesos que no son candidatos a cirugía. En nuestro caso no ser un centro con cirugía de la epilepsia y el tiempo tan prolongado que requiere su evaluación creemos que condiciona nuestras cifras más bajas. Así nos planteamos antes otras opciones disponibles y mucho más ágiles, como la dieta cetogénica, lo que motiva una proporción mayor en nuestra serie, respecto a la cirugía. En nuestro centro la dieta cetogénica se inicia en el medio hospitalario para evitar complicaciones mediante un breve ingreso. Además parece una opción interesante como puente a la cirugía en casos seleccionados, por lo que no son terapias excluyentes como indican diferentes publicaciones [39-40].

En el análisis de los ingresos se ha encontrado una estancia y una tasa de reingreso superior a la que se observa en otro tipo de patología pediátrica. El número de ingresos por pacientes es de 2,97 de media (desviación típica de 2,56) y la estancia media de 9,68 días con desviación típica de 9,9, más del doble de las cifras que publica la Sociedad Española de Pediatría Hospitalaria para hospitalización general de hospitales terciarios como el nuestro que es de 4,6 días de media con desviación típica de 1,42 [91]. Resultando un dato muy representativo de la complejidad de estos pacientes.

La procedencia de la mayoría de los ingresos es desde Urgencias Pediátricas (64%), lo que implica a múltiples pediatras y otros especialistas (no únicamente a neuropediatras) por lo que es fundamental aumentar el conocimiento en el manejo de estos pacientes sea cual sea el entorno de la consulta.

La población con ER, como se ha observado, presenta una elevada morbi-mortalidad con unas cifras de ingresos superiores a otras patologías no solo por causas neurológicas [92]. Así en nuestro estudio los ingresos por causa neurológica y no neurológica están repartidos casi al 50%. Dentro de las causas neurológicas, el 34,8% ha ingresado por estatus epiléptico, siendo una causa frecuente de ingreso en otros estudios [93]. En nuestra serie el motivo más frecuente de descompensación de crisis son las infecciones, a diferencia de la epilepsia refractaria del adulto, donde la causa más frecuente es el mal cumplimiento terapéutico [94]. El motivo de ingreso no neurológico más frecuente es la patología respiratoria al igual que en otras series de epilepsia refractaria y afectación neurológica severa [77-78].

Respecto al tratamiento durante el ingreso, el número de fármacos antiepilépticos utilizados como mantenimiento por paciente es de 5,87 de media con una desviación típica de 2,7 datos, similares a otras publicaciones referidas a ER [16-18,22,74,90]. Las benzodicepinas de rescate se han empleado en el 23,6% de los ingresos. El midazolam bucal-oral solo se ha administrado en el 3,3%, probablemente debido a su reciente comercialización en nuestro país, sin duda su uso aumentará en el futuro ya que se está incorporando a muchos protocolos de tratamiento de las crisis agudas y estatus epiléptico [95-96]. El 11,2% de los ingresos ha seguido tratamiento con dieta cetogénica durante su ingreso, asociándose de forma significativa a estancia media más prolongada y a un empeoramiento clínico, probablemente en relación a la complejidad de los casos (gastrostomía, deterioro cognitivo severo,...) y no con la propia dieta cetogénica, que en muchos pacientes asocia mejoría clínica y cognitiva independientemente del control de crisis [97]. En el 32,6% de los ingresos se ha modificado el tratamiento antiepiléptico habitual y en este grupo, también, la estancia media es mayor y existe un empeoramiento clínico al alta de forma estadísticamente significativa.

Se ha empleado soporte respiratorio en el 58,4% de los ingresos y soporte nutricional en el 56,2%, ambos se asocian a factores de mal pronóstico, estancia más prolongada y empeoramiento al alta de forma significativa. El 42,6 % de los ingresos ha precisado estancia en UCIP tanto por motivo neurológico como no neurológico, resultando ingresos más prolongados, con más factores de mal pronóstico y mayor empeoramiento al alta, pero siendo estadísticamente significativo únicamente para estancia prolongada, como indican otras publicaciones [24,93].

Respecto a la evolución de nuestros niños con ER, se ha observado que la frecuencia de crisis y el EEG tras ingreso ha empeorado en un 7,1 y un 7,3% respectivamente. Ambas situaciones se asocian a un empeoramiento clínico y en el caso del EEG también a estancias más prolongadas. Este empeoramiento clínico se ha producido en el 14,7%, siendo leve- moderado en el 7,9%, secuelas mayores en el 3,4% y fallecimiento en el 3,4%. La evolución que presentan nuestros ingresos es similar a la descrita previamente en otros pacientes con ER [63,67, 69-71,73-74,76]. El estado al alta de los niños tras el ingreso es similar al previo en el 77,5%, poniendo de manifiesto lo estacionaria que resulta la situación clínica de los niños con ER, sobre la que se añaden episodios descompensación y deterioro.

Para concluir se ha utilizado el análisis de regresión lineal para estudiar la posible relación entre la estancia (variable dependiente, criterio, explicada o respuesta) y variables independientes, predictoras o explicativas (modificación del tratamiento, empeoramiento del EEG, empeoramiento clínico, tratamiento con dieta cetogénica, estancia en UCIP, necesidad de soporte respiratorio y nutricional y mutación SCN2A positiva). De esta manera se ha buscado un modelo donde se seleccionen las variables que puedan influir, descartando aquellas que aporten menos información. En los pasos sucesivos el modelo ha descartado cuatro variables (modificación del tratamiento, empeoramiento clínico, estancia en UCIP y soporte nutricional), definiendo de este modo la relación entre estancia y las variables empeoramiento EEG, SCN2A, soporte respiratorio y dieta cetogénica. En la ecuación resultante los coeficientes de correlación son mayores para empeoramiento de EEG (19,862) y para SCN2A (20,51). Estos coeficientes proporcionan una ayuda muy útil sobre la importancia relativa de cada variable independiente en la ecuación de regresión. Así una variable tiene tanto más importancia en la ecuación cuanto mayor es su coeficiente. Además se ha observado que el empeoramiento en el EEG permanece constante en todos los pasos del modelo hasta el final, lo que aumenta su consistencia para una posible relación con la estancia de los ingresos, como se indicaba anteriormente. El signo de los coeficientes obtenidos es positivo en todos ellos, por lo que la relación con las variables independientes es directa. Así se puede interpretar que cambios en empeoramiento del EEG producen un aumento en la estancia de 19,862 días por sí solo, de forma independiente al resultado del resto de variables.

La R cuadrado ( $R^2$ ) resultante del modelo es 0,508, este coeficiente determina la calidad del modelo para replicar los resultados, y la proporción de variación de los resultados que puede explicarse por el modelo. Puede tomar valores entre 0-1, así modelos cercanos al 1 son muy potentes ya que explicarían cerca del 100% de valor de la variable; si es 0, el modelo no explica nada. En nuestro caso se puede decir que nuestro modelo (con cuatro variables) explica el 51% de la estancia.

Por supuesto, los contrastes estadísticos sirven de apoyo para tomar decisiones. Pero dado que la potencia de un contraste se incrementa conforme lo hace el tamaño muestral, se debe ser cauteloso con las conclusiones a las que llegamos.



A pesar de ser un estudio retrospectivo y con un limitado tamaño muestral se ha puesto de manifiesto la importancia de ER en nuestro medio y sus características fundamentales. Los niños con ER ingresan más pero además son ingresos más prolongados y complicados tanto por causa neurológica como no neurológica. Como se ha visto, estos pacientes son atendidos por múltiples profesionales, no únicamente por neuropediatras. Es fundamental incrementar el conocimiento de todos y cada uno de los profesionales implicados, coordinar el trabajo en favor de los niños con ER y protocolizar estrategias terapéuticas cada día más eficaces.



# DISCUSIÓN PUBLICACIONES



## 8.1 DISCUSIÓN ESTUDIO 2.

Dentro de nuestro estudio de epilepsia refractaria en la infancia el 34,8% ingresaron por estatus epiléptico, siendo una causa frecuente de ingreso en estos niños [93]. Las razones que han motivado la realización del estudio “Análisis descriptivo y estadístico del tratamiento de estados epilépticos en un hospital de referencia” incluyen: observar el funcionamiento de algoritmos de actuación ante un estado epiléptico en un hospital terciario y comprobar el cumplimiento de estos algoritmos; analizar el uso de nuevos fármacos incluidos recientemente en las secuencias de tratamiento, como el midazolam bucal [95,98], el levetiracetam intravenoso [99-101] y la lacosamida intravenosa [102-103] y observar la aceptación de estos nuevos fármacos y su uso en niños con estado epiléptico.

Entre la población epiléptica pediátrica, un 13-16% sufre algún episodio de estado epiléptico [104], muy frecuente en las epilepsias por encefalopatía grave. Según nuestro estudio, el 33,9% de las causas fue tras una descompensación de la epilepsia, y el 50% de estos niños tenía encefalopatía epiléptica. La causa de encefalopatía epiléptica más frecuente en nuestra muestra fue el síndrome de Dravet. La segunda causa más frecuente de estado epiléptico en nuestra muestra fueron los estados febriles (28,8%). Estos resultados concuerdan con los datos encontrados en la bibliografía, aunque autores como Singh et al afirman que los estados febriles son la causa más frecuente en la población infantil [105]. El estado epiléptico puede presentarse en forma de primera crisis epiléptica en el 12% de los niños [106]. En nuestra muestra, en el 8,5% de los pacientes, fue la forma de comienzo de una epilepsia posterior. En nuestro estudio, sólo la variable procedencia de otro hospital se relacionó con el desarrollo de estado de mal pronóstico (Tabla III). Sin embargo, en la bibliografía son diversas las variables que se relacionan con éste. Por ejemplo, se sabe que los menores de 1 año son particularmente vulnerables a los estados epilépticos con tasas de mortalidad más altas (hasta el 25%) [104] y mayor número de secuelas. Hasta el 29% de los niños menores de 1 año presenta secuelas [107]; sin embargo, en nuestra muestra, tener menos de 1 año no se relacionó con tener un estado de peor pronóstico. Quizás este apartado se haya visto limitado por la inclusión de los estados epilépticos ingresados en la UCIP, sin tener en cuenta los ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Otras variables que se tienen en cuenta como factor de mal pronóstico en la bibliografía son la causa que precipita el estado [108-109] y la duración del estado convulsivo [110-111]. En la serie de Cardoso et al, en la que se analizaron 15 pacientes con estado epiléptico refractario (estado de más de 60 minutos de duración), se observó que hasta el 87% de sus pacientes fue dado de alta con déficit neurológico añadido y epilepsia de difícil manejo [111]. Sin embargo, estos factores determinantes de pronóstico no se hallaron en nuestra muestra, lo que puede deberse al escaso tamaño de ésta.

Al analizar globalmente los fármacos utilizados en nuestros pacientes, se correlacionan con lo propuesto en las guías clínicas utilizadas en nuestro medio. Los fármacos más utilizados han sido las benzodiacepinas (diacepam rectal: 72,1%; diacepam intravenoso: 45,6%), seguidas de fármacos como la fenitoína (45,6%) y el ácido valproico (35,3%). Llama la atención la no utilización del midazolam bucal en ningún paciente pese a que se conoce que puede mejorar el tratamiento de las crisis agudas en el medio hospitalario y, más especialmente, en el medio

extrahospitalario, debido a su fácil manejo para personal no entrenado [95,112-113]. La no utilización del midazolam bucal en este estudio puede deberse a que este fármaco se comercializó después del inicio de la recogida de datos. Destaca también el uso escaso del levetiracetam, tan sólo en un 10,3% de los casos de nuestra muestra, pese a que sus mecanismos de actuación en el estado epiléptico son bien conocidos [114] y en los últimos protocolos ha demostrado ser eficaz [100-101] y, por ello, ha pasado a formar parte del algoritmo terapéutico [99-100]. El uso de la fenitoína de forma aguda está justificado debido a que sus concentraciones cerebrales son de tres a cinco veces superiores a las plasmáticas, lo que explica la relativa rapidez con la que se produce la respuesta terapéutica [107]. Sin embargo, su uso de forma crónica es prácticamente testimonial, dados sus frecuentes efectos secundarios. Esto se ve reflejado en nuestros pacientes, ya que del 45,6% de los casos en los que se usó fenitoína para tratar el estado epiléptico, sólo el 13,2% de los pacientes continuaba en tratamiento con fenitoína en el momento del alta de la UCIP. El tratamiento de los estados epilépticos es complejo y exige un manejo multidisciplinar e individualizado. La aparición de nuevos fármacos, como el midazolam bucal, el levetiracetam o la lacosamida, lleva a replantearse el manejo previo de los estados epilépticos, siendo necesarias la elaboración y la revisión de protocolos y guías clínicas para lograr un adecuado manejo de estos pacientes.

## 8.2 DISCUSIÓN ESTUDIO 3 y 4.

Hemos profundizado en las crisis parainfecciosas ya que existe una tendencia generalizada a señalar la refractariedad de las crisis a pesar del tratamiento [115-119] y dado que en nuestros estudios existen pacientes que posteriormente han desarrollado una epilepsia parcial refractaria.

Las crisis parainfecciosas o crisis convulsivas asociadas a procesos infecciosos banales, tipo gastroenteritis aguda o infección respiratoria de vías altas, no se han descrito como tal en la clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos de la Liga Internacional contra la Epilepsia, aunque se ha sugerido que podrían incluirse bajo el epígrafe de los síndromes especiales, de forma similar a lo que ocurre con las convulsiones febriles [5]. Son procesos poco estudiados en nuestro medio, pero profundamente analizados en el continente asiático [115-116, 120-122]. Hasta el momento la mayoría de las series de casos realizadas en España, asocian las crisis parainfecciosas a GEA [117-119,123-127]. En estudios realizados previamente, como en el de Lacasa et al [123], entre los pacientes se introdujeron tanto los que cursaron con crisis febriles como con crisis afebriles. Sin embargo, en nuestro estudio se han recogido solamente los pacientes con crisis afebriles.

En nuestra muestra incluimos un total de 38 pacientes, siendo por lo tanto la que más número de pacientes recoge hasta la fecha en nuestro medio [118-119,123-126,128]. En la serie de Lara et al [128] se observó que las crisis parainfecciosas se producían en el contexto de GEA en el 67.6% y de IRVA en el 32.4%, datos prácticamente iguales a los encontrados en nuestra serie con un 68% y 32% respectivamente. Igual que en la mayoría de las publicaciones, en nuestro estudio, el agente etiológico identificado con más frecuencia fue el rotavirus [115-128].

Existen artículos que únicamente incluyen pacientes con edades comprendidas entre los 6 meses y 5 años [115,117], sin embargo, en nuestro estudio no excluimos a los pacientes por debajo de los 6 meses, observando que la evolución en estos casos es similar a la encontrada en la bibliografía [117-119, 123-125]. La mediana de edad que encontramos en nuestro estudio es de 25 meses en el momento de presentación de las crisis, similares a lo encontrado por otros autores en nuestro medio [117-119, 123-124,128].

Es frecuente que exista agrupación de crisis durante el mismo proceso infeccioso, pero no es criterio indispensable para establecer el diagnóstico [115-128]. De hecho, objetivamos que el 44,7% de nuestros pacientes presentó una única crisis. En cuanto a la semiología de las crisis lo más registrado fueron crisis tónico-clónicas generalizadas (58%) seguidas de las tónicas (18%), siendo la mayoría de ellas de corta duración, resultados comparables a los estudios realizados tanto en el Europa como en el continente asiático [115-119,124-126, 128].

Con respecto a las características de las crisis según el tipo de proceso infeccioso, encontramos una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a que las GEA presentan un mayor tiempo de evolución antes de aparecer las crisis, además se agrupan con más frecuencia y son de menor duración que las crisis asociadas a las IRVA (ambos datos sin significación estadística). Estos resultados son comparables a los obtenidos en estudios previos [128].

En cuanto a las pruebas complementarias realizadas, se solicitó analítica sanguínea con hemograma y bioquímica en el 97% de los casos, siendo en la mayoría de los casos el resultado anodino. Se realizó punción lumbar en un 34% y neuroimagen en el 31% (la más realizada fue la resonancia magnética craneal, que se solicitó en el 21% de los casos). Estos datos son similares a los obtenidos por Lara et al [128], donde todas las pruebas complementarias tuvieron resultados normales, con lo queda patente la gran cantidad de pruebas que se realizan nuestro medio sin aportar datos de relevancia en el estudio de la crisis parainfecciosas.

Respecto al tratamiento de las crisis, existe una tendencia generalizada en la bibliografía a señalar la refractariedad de las crisis a pesar del tratamiento, siendo necesarias dos o más fármacos para controlar las crisis [115-119,121,123-126]. Esto no se objetivó en nuestro estudio, donde 63,2% no precisó de ningún FAE y sólo el 15,8% precisó más de uno.

Del total de los pacientes revisados con el diagnóstico de crisis parainfecciosas, tan solo el 76,3% de los pacientes fueron dados de alta con dicho diagnóstico, siendo el resto diagnosticados en el seguimiento en la consulta especializada. Todos los pacientes, fueron seguidos en consulta de neuropediatría, la mayoría con evolución favorable. Sólo en tres pacientes se observó sintomatología neurológica, dos con epilepsia parcial y uno con sintomatología autista. Esto supone el 8% de los pacientes, resultados similares a los referidos en la bibliografía [115, 119, 128] donde se observa que la evolución de los pacientes posterior a las crisis parainfecciosas fue normal en la mayoría de los casos.

En conclusión, es fundamental conocer la existencia de las crisis parainfecciosas, para llegar a su diagnóstico clínico, evitando pruebas complementarias y tratamientos innecesarios, y poder ofrecer un pronóstico acertado, en cuanto a su evolución benigna y escasa recurrencia de la enfermedad.



## 8.3 DISCUSIÓN ESTUDIO 5.

Un porcentaje de niños tienen epilepsia secundaria a las secuelas de una encefalopatía hipoxico-isquémica o un daño perinatal, eventos tóxicos (exposición a elementos tóxicos como el plomo, mercurio, monóxido de carbono, etc), errores congénitos del metabolismo y enfermedades neurodegenerativas (leucodistrofias,...), infecciones (particularmente meningitis bacteriana, encefalitis víricas, abscesos cerebrales bacterianos o parasitarios, enfermedades priónicas); tumores y lesiones vasculares (mucho más frecuente en la edad adulta). Las encefalitis y meningoencefalitis víricas son más frecuentes de lo que habitualmente se piensa como agentes causales de ER en la infancia [129]. Las encefalitis y meningoencefalitis víricas cursan como epilepsia refractaria en el 1,47-11% de los casos [129-130]. En nuestros pacientes con epilepsia refractaria dos eran secundarias a una infección vírica: una encefalitis herpética con encefalopatía epiléptica post-herpética y un citomegalovirus congénito con un síndrome de Lennox-Gastaut secundario.

Presentamos en este sentido una paciente con una meningoencefalitis por virus de Epstein-Barr en una paciente con virus de la inmunodeficiencia humana publicado en Revista de Neurología. El virus de Epstein-Barr (VEB) es un herpes virus transmitido por la saliva que afecta a los linfocitos B. La infección por VEB puede producir complicaciones neurológicas, como meningitis, encefalitis, mielorradiculitis, síndrome de Guillain-Barré o encefalomielitis aguda diseminada [131-134], que se observan en el 0,7-7,3% de todos los casos [131,135], siendo la meningoencefalitis el cuadro neurológico más descrito [136]. En pacientes afectados de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha relacionado con frecuencia la infección por VEB con el linfoma cerebral primario del sistema nervioso central [135]. La encefalitis por VEB es una complicación grave poco frecuente en pacientes VIH inmunodeprimidos que se debe investigar ante pacientes con clínica neurológica [137].

El VEB es un herpes virus neurotrópo que puede producir una gran variedad de manifestaciones neurológicas, como meningitis, encefalitis, cerebelitis, mielorradiculitis, síndrome de Guillain-Barré, encefalomielitis aguda diseminada y linfoma cerebral primario en pacientes con VIH [138-140]. La encefalitis por VEB es una complicación rara y grave en pacientes inmunodeprimidos, y las complicaciones por VEB son mayores que en los inmunocompetentes [136]. El diagnóstico actualmente se realiza por amplificación de ADN del VEB en el líquido cefalorraquídeo mediante técnica de PCR [132-133,141]. En nuestro caso se realizó PCR cualitativa con resultado positivo, que se negativizó posteriormente. No se pudo realizar la PCR cuantitativa en nuestro laboratorio. Como opciones terapéuticas en el tratamiento antiviral de la encefalitis por VEB se han empleado aciclovir, valaciclovir o ganciclovir, y no se han encontrado diferencias entre ellos [131,134-135]. Nuestra paciente presentó una mejoría significativa tras el tratamiento. Esta mejoría puede relacionarse con el tratamiento antiviral, pero, sin duda, también con el tratamiento antirretroviral recibido [135,142-143]. Respecto a las pruebas de imagen realizadas en nuestro caso, la RM inicial mostró captación leptomeníngea sugestiva de encefalitis por VEB (Fig. 1) [144], aunque tanto el realce meníngeo del contraste como las hiperintensidades periventriculares pueden observarse en el contexto de neuroinfección por VIH [144]. En el diagnóstico por imagen de la encefalopatía por VIH son característicos la atrofia cerebral, el agrandamiento del sistema

ventricular, la atrofia cortical y subcortical, la afectación de la sustancia blanca y las calcificaciones de los ganglios de la base, siendo la atrofia cerebral el hallazgo más común [140-141,144-148]. Tras el tratamiento antiviral y antirretroviral con lamivudina, abacavir y lopinavir/ritonavir [145,146], en la RM de control realizada se observó afectación de la sustancia blanca periventricular y atrofia cerebral de predominio temporal compatible con encefalopatía por VIH (Fig. 2) [147]. La terapia antirretroviral reduce el riesgo de encefalopatía por VIH de forma eficaz, sobre todo con fármacos con alta penetrancia en el sistema nervioso central [149]. La infección por VIH en el niño tiene una elevada morbilidad, que es mayor que en el adulto [148]. La encefalopatía por VIH es la alteración neurológica más grave, y la encefalopatía progresiva, la presentación más común en niños (30-50%), cuya clínica es la afectación del desarrollo con deterioro progresivo y déficit motor con hipertonia distal [147]. En nuestra paciente, la suma de la clínica neurológica con ataxia y alteración de la marcha, los hallazgos en las pruebas de imagen realizadas, donde se observa captación leptomeníngea, y los datos de laboratorio con PCR compatible permiten tener una alta sospecha de meningoencefalitis por VEB en el contexto de infección por VIH, aunque ello no asegura el diagnóstico de certeza [149,150].

En conclusión, creemos que en niños con VIH y clínica neurológica aguda-subaguda, como el caso presentado, se debe investigar la infección por VEB e iniciar tratamiento precoz tanto antiviral como antirretroviral.

## 8.4 DISCUSIÓN ESTUDIO 6.

Una de las opciones terapéuticas efectivas de la ER es la dieta cetogénica (DC) [57-58,151-156]. La DC consiste en una nutrición rica en grasa y pobre en proteínas y carbohidratos, con el objetivo de producir aumento de cuerpos cetónicos [151-156]. Existen múltiples teorías sobre su mecanismo de acción, sin ser ninguna de ellas concluyente [151-153,156].

A pesar de la popularidad conseguida en los últimos 20 años, queda pendiente de establecer un consenso universal sobre el manejo de la DC, para obtener la máxima eficacia con los mínimos efectos secundarios y expandir su uso [57-58, 152].

En nuestro estudio se recogieron un total de 7 niños (seis varones y una mujer). En 5 pacientes la causa de la epilepsia refractaria era genética; dos síndromes de Dravet, un síndrome de Rett, una mutación en SCN2A y una microduplicación. En dos pacientes la epilepsia era lesional; un infarto talámico perinatal y una malformación del desarrollo cortical bihemisférica y extensa.

Los pacientes que mejor respuesta obtuvieron, con reducción de crisis > 75 %, padecían diferentes alteraciones genéticas (dos Síndromes de Dravet, una mutación del SCN2A y una microduplicación 15q13.3. Los casos que obtuvieron peores resultados, con un tiempo libre de crisis de menos de una semana, fueron un Síndrome de Rett y un infarto talámico bilateral.

Los pacientes que habían padecido previamente un estado epiléptico (EE) (28,56 %), no lo volvieron a presentar tras el inicio de la dieta. Tampoco se observó en aquellos que no lo habían padecido.

El grado de satisfacción de los familiares generalmente fue bueno. El motivo de finalización fue por decisión familiar en dos pacientes y en el resto por ineficacia progresiva a pesar de buena respuesta inicial. La DC en el paciente con ER, es un tratamiento eficaz, transitorio en el tiempo, como se observa en la mayoría de los pacientes de nuestra muestra (>70 % tuvieron una reducción de crisis >50 % con reaparición o empeoramiento de las crisis con el tiempo) [151-156]. Los pacientes con mutaciones genéticas fueron los que más se beneficiaron de la dieta, especialmente los pacientes con Síndromes de Dravet, con una reducción de crisis >75 %. [152,154-156]

En los pacientes en los que se puso la dieta de manera precoz, tras probar menos número de FAEs previos a la DC, la respuesta fue mejor que en aquellos que se puso tras varios años de evolución de la epilepsia y tras varios tratamientos antiepilépticos (>6 FAEs) probados.

Los efectos secundarios son similares a los descritos en la bibliografía [152,156], siendo los vómitos la complicación más frecuente [156]. Ninguno de ellos fue causa de finalizar la dieta [152]. Con el ratio de dieta 3:1 se observaron menos efectos secundarios.

A pesar de ser un estudio retrospectivo y con una muestra limitada podemos concluir que la DC es eficaz en la ER. Sin embargo, son necesarios más estudios aleatorizados para mejorar su aplicación y evitar complicaciones.

## 8.6 DISCUSIÓN ESTUDIO 7.

En la mayoría de los países los bromuros han dejado de utilizarse como fármaco antiepiléptico, pero la literatura refleja la efectividad de los mismos en el tratamiento de pacientes con epilepsia refractaria [157-158], principalmente para el control de las crisis tónico-clónicas generalizadas [158,160-162]. También sobre las crisis parciales se ha objetivado un efecto beneficioso [159,161], especialmente en casos Epilepsia parcial migratoria maligna del lactante (EPMML) [163-166]. Sin embargo, los resultados sobre las crisis de ausencias son menos prometedores, no encontrando efecto positivo en nuestra serie, hecho similar a lo que recogen las publicaciones [161-162].

En nuestro estudio se recogieron cinco pacientes tratados con bromuros. Cuatro de ellos diagnosticados de síndrome de Dravet y el quinto de Epilepsia parcial migratoria maligna del lactante (EPMML).

Un síndrome epiléptico donde el bromuro potásico tiene un papel importante por su respuesta en el control de las crisis, es el síndrome de Dravet [160,167]. Lotte et al [167], recogen 32 pacientes con este cuadro epiléptico tratados con bromuros evidenciando una respuesta terapéutica en el 81 % de ellos, fundamentalmente de las CTCG, y en menor medida en las ausencias o mioclonías. Esto es similar a lo observado en nuestra muestra.

Sin embargo, este efecto terapéutico beneficioso, tanto en pacientes con síndrome de Dravet como EPMML parece ser transitorio. Así, el paciente con EPMML mantuvo una reducción de las crisis durante 6 meses, con reaparición posterior; periodo ligeramente superior al descrito en la literatura tanto por Okuda et al (3 semanas) [163], como por Unver et al (4 meses) [165].

En el propio trabajo de Lotte et al [167], (8) se refiere que a los 12 meses de seguimiento, aunque el número de respondedores se mantiene en torno al 80%, el de pacientes libres de crisis pasa de un 31% a un 1%. Lo mismo recogen Oguni et al [160], quienes observaron que tras 12 meses de tratamiento con bromuros, 5 de sus pacientes con mejoría significativa inicialmente, ya no eran respondedores. En nuestro trabajo queda patente una situación similar, pues en 3 de los 4 pacientes con síndrome de Dravet que inicialmente quedaron libres de crisis, estas reaparecieron en un intervalo entre los 15 días y 3 meses, aunque en menor porcentaje total.

Las dosis empleadas en nuestros pacientes fueron inferiores a las descritas en la literatura, donde se proponen dosis de inicio medias de 50mg/kg/día [158,163,165] y dosis finales medias de 80mg/kg/día [158-159,164-165]. Sólo las empleadas por Caraballo et al [166] se nos aproximan (dosis de inicio 10mg/kg/día con dosis finales de 65 mg/kg/día).

Es importante destacar en nuestro estudio que el efecto del bromuro potásico no sólo incide sobre el control de la epilepsia, sino que en 3/5 de nuestros pacientes, al igual que lo publicado previamente, hubo una mejoría cognitiva y del desarrollo psicomotor [163,166].

Se han descrito efectos adversos a nivel del sistema nervioso central, la piel (lesiones acneiformes [157] y bromoderma [157,168], y el tracto gastrointestinal (náuseas y vómitos) especialmente con dosis elevadas [157-158,167].

En nuestra muestra únicamente 2 de los 5 pacientes presentaron efectos secundarios del sistema nervioso central, uno en forma de ataxia y otro con marcada irritabilidad, similar a lo referido en otras publicaciones [158,160,167].

Aunque en nuestro estudio los efectos secundarios han sido escasos, creemos que es de especial importancia monitorizar los niveles del fármaco, teniendo en cuenta la relación encontrada en nuestros pacientes entre la aparición de estos y los niveles sanguíneos de bromuros.

Como conclusión, en vista de nuestros resultados y teniendo en cuenta la literatura actual, los bromuros son una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria, especialmente en pacientes con síndrome de Dravet y EPMML.



# CONCLUSIONES





1. La epilepsia refractaria más frecuente en nuestra serie es la epilepsia focal sintomática. La etiología más frecuente es la genético/cromosómica. Las crisis más frecuentes son las focales y el EEG presenta de forma evolutiva un empeoramiento del trazado de base y de las anomalías epileptiformes con tendencia a la encefalopatía y a una actividad intercrítica multifocal. Los pacientes con epilepsia refractaria presentan frecuentes comorbilidades neurológicas (la más frecuente retraso psicomotor/retraso mental) y no neurológicas (fundamentalmente respiratoria y gastro-nutricional). En su evolución presentan frecuentes ingresos con una estancia prolongada. El número de fármacos antiepilépticos utilizados de media es elevado (cercano a 6) y el más utilizado es el valproato, seguido del levetiracetam.
2. El 7,4% de los ingresos totales de un Servicio de Pediatría de un hospital de nivel terciario son por epilepsia y el 3,5% por epilepsia refractaria. En este medio la mitad de los niños que ingresan con epilepsia presentan epilepsia refractaria.
3. La etiología más frecuente de la ER es la genética/cromosómica (23,3 %), seguido de causa metabólica (13,3%), malformaciones del desarrollo cortical (10%), causa infecciosa (10%), secundaria a secuelas hipoxico-isquémicas (10%), secundarias a un ACV (6,7%) y asociada a complejo esclerosis tuberosa (3,3%), permaneciendo un elevado número de caso de causa desconocida (23,3%). Dentro de las etiologías genéticas la más importante, en nuestra serie, es la mutación en el gen SCN1A en el Síndrome de Dravet.
4. En niños con epilepsia refractaria los ingresos por causa neurológica y no neurológica están repartidos casi al 50%. Dentro de las causas neurológicas, la mayoría ingresan por empeoramiento en el número de crisis o estatus epiléptico. El motivo más frecuente de descompensación de las crisis son las infecciones. El motivo de ingreso no neurológico más habitual es la patología respiratoria.
5. La politerapia es la norma en los pacientes con epilepsia refractaria. El fármaco más utilizado es el valproato, seguido del levetiracetam. Más de un tercio de los pacientes recibe un tratamiento fuera de los fármacos antiepilépticos (corticoide, inmunoglobulinas, dieta cetogénica o cirugía). En los centros que no se realiza cirugía de la epilepsia se eleva el porcentaje de pacientes en los que se prueban antes otras opciones terapéuticas, como la dieta cetogénica. La dieta cetogénica ha demostrado ser útil y segura en el tratamiento de niños con epilepsia refractaria. Los bromuros pueden ser una opción terapéutica eficaz en el tratamiento de la epilepsia refractaria.
6. Entre la población epiléptica pediátrica, el estatus epiléptico es relativamente frecuente (13-16%), siendo muy frecuente en la epilepsia refractaria. La causa más frecuente de estatus epiléptico es una descompensación de una epilepsia ya diagnosticada, la mitad son epilepsias refractarias.

7. En niños con epilepsia refractaria, de todas las etiologías y síndromes epilépticos estudiados, la única que se asocia a factores de mal pronóstico son las enfermedades neurometabólicas. No se ha encontrado asociación significativa entre el tipo de crisis y los factores de mal pronóstico. En nuestra serie los pacientes con tres o más comorbilidades neurológicas, presentan una estancia media y un número de fármacos antiepilépticos significativamente mayores que el resto de los pacientes. Se identifican factores de ingreso de mal pronóstico en los niños que necesitan soporte nutricional y respiratorio. La asociación de variables a ingresos más prolongados encuentra significación estadística para la frecuencia de crisis (diarias), modificación de tratamiento antiepiléptico durante el ingreso, empeoramiento electro-clínico, estancia en UCIP, soporte nutricional/respiratorio y tratamiento con dieta cetogénica. La única etiología asociada a ingresos prolongados con significación estadística fue la mutación SCN2A. El empeoramiento al alta de niños ingresados por epilepsia refractaria se asocia a pacientes con frecuencia de crisis diarias, los que precisan modificación de tratamiento antiepiléptico, la edad de debut menor de 2 años, el empeoramiento del EEG, soporte nutricional, soporte respiratorio y tratamiento con dieta cetogénica. El único motivo de ingreso asociado a empeoramiento clínico es el debut de la epilepsia.
8. Las variables con más influencia en la estancia de los ingresos con epilepsia refractaria obtenidas en el estudio de regresión lineal multivariante son el empeoramiento del EEG y la mutación SCN2A.
9. Los niños con epilepsia refractaria son pacientes de una gran complejidad. Se requiere un manejo multidisciplinar pero cercano en el que intervengan no sólo neuropediatras, si no también, otros especialistas con intención de protocolizar estrategias terapéuticas más eficaces. Es fundamental conocer las diferentes opciones terapéuticas en la epilepsia refractaria infantil y cuáles son los fármacos antiepilépticos con mejor balance eficacia-seguridad en estos pacientes, reconocer aquellos fármacos potencialmente perjudiciales, no dilatar tratamientos potencialmente útiles (como la cirugía, la dieta cetogénica o los bromuros) y no insistir en politerapias innecesarias con devastadores resultados cognitivos y sistémicos. Se debe coordinar y optimizar el tratamiento multidisciplinar de estos niños con el fin de mejorar la calidad de vida en un grupo de pacientes crónicos y seriamente afectos, en los que un pequeño avance supone un reto, pero también, una victoria sin paliativos en su lucha diaria.

# BIBLIOGRAFÍA



1. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51:676.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475.
3. Sánchez Álvarez JC, Serrano Castro P, Mercadé Cerdá J, Cañadillas Hidalgo F, Moreno Alegre V, Ramos Linaza J. *Guía Andaluza de Epilepsia* 2009.
4. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1981; 22:489.
5. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30:389.
6. Engel J Jr; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostics for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2001 Jun; 42(6):796-803
7. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32:429.
8. Oka E, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Prevalence of childhood epilepsy and distribution of epileptic syndromes: a population-based survey in Okayama, Japan. *Epilepsia* 2006; 47:626.
9. Korff C, Nordli DR Jr. Do generalized tonic-clonic seizures in infancy exist? *Neurology* 2005; 65:1750.
10. Annegers JF, Hauser WA, Lee JR, Rocca WA. Incidence of acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia* 1995; 36:327.
11. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. *Pediatrics* 2012; 129:256.
12. Harvey AS, Jayakar P, Duchowny M, et al. Hemifacial seizures and cerebellar ganglioglioma: an epilepsy syndrome of infancy with seizures of cerebellar origin. *Ann Neurol* 1996; 40:91.
13. Marin-Padilla, M. Prenatal development of human cerebral cortex: An overview. *Int Pediatr* 1995; 10 Suppl 1:6.
14. Geerts A, Arts WF, Stroink H, Peeters E, Brouwer O, Peters B, Laan L, van Donselaar C. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia*. 2010 Jul; 51(7):1189-97
15. Devinsky O. Patients with refractory seizures. *N Engl J Med* 1999; 340:1565.

16. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51:1069.
17. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011; 365:919.
18. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47:431.
19. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314.
20. Callaghan B, Schlesinger M, Rodemer W, et al. Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia* 2011; 52:619
21. Bautista RE, Glen ET. Seizure severity is associated with quality of life independent of seizure frequency. *Epilepsy Behav* 2009; 16:325.
22. Kwan P, Brodie MJ. Drug treatment of epilepsy: when does it fail and how to optimize its use? *CNS Spectr* 2004; 9:110.
23. Bonnett L, Smith CT, Smith D, et al. Prognostic factors for time to treatment failure and time to 12 months of remission for patients with focal epilepsy: post-hoc, subgroup analyses of data from the SANAD trial. *Lancet Neurol* 2012; 11:331.
24. Sillanpää M. Remission of seizures and predictors of intractability in long-term follow-up. *Epilepsia* 1993; 34:930.
25. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug? *J Pediatr* 1997; 131:821.
26. Luciano AL, Shorvon SD. Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol* 2007; 62:375.
27. Camfield C, Camfield P, Gordon K, et al. Outcome of childhood epilepsy: a population-based study with a simple predictive scoring system for those treated with medication. *J Pediatr* 1993; 122:861.
28. Sillanpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129:617.
29. Berg AT. The natural history of mesial temporal lobe epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2008; 21:173.
30. Pitkänen A, Sutula TP. Is epilepsy a progressive disorder? Prospects for new therapeutic approaches in temporal-lobe epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1:173.
31. Bernhardt BC, Worsley KJ, Kim H, et al. Longitudinal and cross-sectional analysis of atrophy in pharmaco-resistant temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2009; 72:1747.
32. Schmidt D, Löscher W. Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 2005; 46:858.

33. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, et al. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348:1442.
34. Pedley TA, Hirano M. Is refractory epilepsy due to genetically determined resistance to antiepileptic drugs? *N Engl J Med* 2003; 348:1480.
35. Teichgräber LA, Lehmann TN, Meencke HJ, et al. Impaired function of GABA (B) receptors in tissues from pharmaco-resistant epilepsy patients. *Epilepsia* 2009; 50:1697.
36. Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM* 1999; 92:15.
37. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39:5.
38. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *EpilepsyBehav* 2002; 3:338.
39. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol* 2008; 7:514.
40. Benbadis SR, Tatum WO, Vale FL. When drugs don't work: an algorithmic approach to medically intractable epilepsy. *Neurology* 2000; 55:1780.
41. Steinbok P, Gan PY, Connolly MB, et al. Epilepsy surgery in the first 3 years of life: a Canadian survey. *Epilepsia* 2009; 50:1442.
42. Roulet-Perez E, Davidoff V, Mayor-Dubois C, et al. Impact of severe epilepsy on development: recovery potential after successful early epilepsy surgery. *Epilepsia* 2010; 51:1266.
43. Maton B, Jayakar P, Resnick T, et al. Surgery for medically intractable temporal lobe epilepsy during early life. *Epilepsia* 2008; 49:80.
44. Jayakar P, Dunoyer C, Dean P, et al. Epilepsy surgery in patients with normal or nonfocal MRI scans: integrative strategies offer long-term seizure relief. *Epilepsia* 2008; 49:758.
45. Basheer SN, Connolly MB, Lautzenhiser A, et al. Hemispheric surgery in children with refractory epilepsy: seizure outcome, complications, and adaptive function. *Epilepsia* 2007; 48:133.
46. Oguni H, Olivier A, Andermann F, Comair J. Anterior callosotomy in the treatment of medically intractable epilepsies: a study of 43 patients with a mean follow-up of 39 months. *Ann Neurol* 1991; 30:357.
47. Cukiert A, Burattini JA, Mariani PP, et al. Outcome after extended callosal section in patients with primary idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50:1377.
48. De Tisi J, Bell GS, Peacock JL, et al. The long-term outcome of adult epilepsy surgery, patterns of seizure remission, and relapse: a cohort study. *Lancet* 2011; 378:1388.

49. Hoppe C, Poepel A, Sassen R, Elger CE. Discontinuation of anticonvulsant medication after epilepsy surgery in children. *Epilepsia* 2006; 47:580.
50. Beekwilder JP, Beems T. Overview of the Clinical Applications of Vagus Nerve Stimulation. *J Clin Neurophysiol* 2010; 27: 130–138.
51. Tecoma E, Iragui V. (2004). Estimulación del nervio vago en epilepsia. En: Campos MG, Kanner AM (Eds.), *Epilepsias Diagnóstico y tratamiento*, (pp 697-707). Santiago de Chile: Editorial Mediterraneo Ltda
52. Ben-Menachem E. Vagus-nerv stimulation for the treatment of epilepsy. *Lancet Neurol* 2002; 1: 477-82.
53. Theodore WH, Fisher RS. Brain stimulation for epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3:111.
54. Sprengers M, Vonck K, Carrette E, et al. Deep brain and cortical stimulation for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 6:CD008497.
55. Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60:447.
56. DeGiorgio CM, Soss J, Cook IA, et al. Randomized controlled trial of trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Neurology* 2013; 80:786.
57. Kossoff H, Zupec-Kania B, Amark P et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the international ketogenic study group. *Epilepsia* 2008.
58. Cross JH, Neal E. The ketogenic diet: update on recent clinical trials. *Epilepsia* 2008; 49 (suppl 8):S6-10.
59. Geng J, Dong J, Li Y, et al. Intravenous immunoglobulins for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; :CD008557.
60. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012; 69:582.
61. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5; 6:CD001770.
62. Gayatri NA, Ferrie CD, Cross H. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD005222.
63. Chin RF, Cumberland PM, Pujar SS, et al. Outcomes of childhood epilepsy at age 33 years: a population-based birth-cohort study. *Epilepsia* 2011; 52:1513.
64. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011; 70:566.
65. Berg AT, Zelko FA, Levy SR, Testa FM. Age at onset of epilepsy, pharmaco-resistance, and cognitive outcomes: a prospective cohort study. *Neurology* 2012; 79:1384.



66. Hermann BP, Jones JE, Jackson DC, Seidenberg M. Starting at the beginning: the neuropsychological status of children with new-onset epilepsies. *Epileptic Disord* 2012; 14:12.
67. Rathouz PJ, Zhao Q, Jones JE, et al. Cognitive development in children with new onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2014; 56:635.
68. Nicolai J, Ebus S, Biemans DP, et al. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 2012; 53:1051.
69. Zuberi SM, Symonds JD. Update on diagnosis and management of childhood epilepsies. *JPediatr (RioJ)* 2015.
70. D.J. Thurman, E. Beghi, C.E. Begley, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. 2011 Sep;52 Suppl 7:2-26.
71. J.A. Salomon, T. Vos, D.R. Hogan, et al. Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2129–2143
72. I.A. Kotsopoulos, T. van Merode, F.G. Kessels, M.C. de Krom, J.A. Knottnerus. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* 2002; 43: 1402–1409.
73. Braathen G, Theorell K. A general hospital population of childhood epilepsy. *Acta Paediatr* 1995; 84:1143–6.
74. Ramos-Lizana J, Aguilera-López P, Aguirre-Rodríguez J, Cassinello-García E. Response to sequential treatment schedules in childhood epilepsy: risk for development of refractory epilepsy. *Seizure*. 2009 Nov; 18(9):620-4.
75. Cardarelli WJ, Smith BJ. The burden of epilepsy to patients and payers. *Am J Manag Care*. 2010 Dec; 16(12 Suppl):S331-6.
76. Sillanpää M, Anttinen A, Rinne JO, Joutsa J, Sonninen P, Erkinjuntti M, Hermann B, Karrasch M, Saarinen M, Tiitta P, Shinnar S. Childhood-onset epilepsy five decades later. A prospective population-based cohort study. *Epilepsia*. 2015 Oct 4.
77. Proesmans M, Vreys M, Huenaerts E, Haest E, Coremans S, Vermeulen F, Feys H. Respiratory morbidity in children with profound intellectual and multiple disability. *Pediatr Pulmonol*. 2015 Oct; 50(10):1033-8.
78. Somerville H, Tzannes G, Wood J, Shun A, Hill C, Arrowsmith F, Slater A, O'Loughlin EV. Gastrointestinal and nutritional problems in severe developmental disability. *Dev Med Child Neurol*. 2008 Sep; 50(9):712-6.
79. Li P, Ghadersohi S, Jafari B, Teter B, Sazgar M. Characteristics of refractory vs. medically controlled epilepsy patients with obstructive sleep apnea and their response to CPAP treatment. *Seizure*. 2012 Nov; 21(9):717-21.

80. González-Pal S, Stokes H. Calidad de vida y epilepsia. En *Epilepsias diagnóstico y tratamiento*. 2004. Editorial Mediterraneo Ltda: 853-862.
81. Hani AJ, Mikati HM, Mikati MA. Genetics of pediatric epilepsy. *Pediatr Clin North Am*. 2015 Jun; 62(3):703-22.
82. Panayiotopoulos CP. *A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their treatment*. 2ª ed. London: Springer-Verlag. 2007.
83. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978; 8:543-8.
84. Claes L, Del Favero J, Ceulemans B, Lagae L, Van Broeckhoven C, De Jonghe P. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1327-32.
85. Sugawara T, Mazaki-Miyazaki E, Fukushima K, Shimomura J, Fujiwara T, Hamano S, et al. Frequent mutations of SCN1A in severe myoclonic epilepsy in infancy. *Neurology* 2002; 58: 1122-4.
86. Takayama R, Fujiwara T, Shigematsu H, Imai K, Takahashi Y, Yamakawa K, Inoue Y. Long-term course of Dravet syndrome: a study from an epilepsy center in Japan. *Epilepsia*. 2014 Apr; 55(4):528-38.
87. Desguerre, I., Hully, M., Rio, M., Nabbout, R. Mitochondrial disorders and epilepsy. *Revue Neurologique*. 2014; 170 (5): 375-380.
88. Mohamed BP, Scott RC, Desai N, Gutta P, Patil S. Seizure outcome in infantile spasms, a retrospective study. *Epilepsia*. 2011 Apr;52(4):746-52.
89. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD003277.
90. J.C. Sánchez-Álvarez et al. Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía terapéutica en epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2005: IV. Principios generales de politerapia antiepiléptica y estrategias terapéuticas en epilepsia refractaria. *Rev Neu* 2005; 40 (12): 743-750.
91. Ramos Fernández JM, Montiano Jorge JI, Hernández Marco R, García García JJ; Working group to study the status of pediatric hospitals, Spanish Pediatric Hospital Medicine Society (SEPHO). Status of pediatric hospital medicine in Spain: a report by the Spanish Pediatric Hospital Medicine Society (SEPHO). *An Pediatr (Barc)* 2014; 81(5):326.
92. García-Ramos R, García Pastor A, Masjuan J, Sánchez C y Gilb A. FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en España. *Neurología* 2011; 26(9):548-555.
93. Hortigüela-Saeta MM, Conejo-Moreno D, Gutiérrez-Moreno M, Gómez-Saiz L. Descriptive statistical analysis of the treatment of status epilepticus in a referral hospital. *Rev Neurol*. 2015 May 16; 60(10):433-8.
94. Tan JH, Wilder-Smith E, Lim EC, Ong BK. Frequency of provocative factors in epileptic patients admitted for seizures: a prospective study in Singapore. *Seizure*. 2005; 14: 464-9.

95. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus Diazepam rectal for emergency treatment of seizures en children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:205–210.
96. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus en children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2010; 17(6):575–582.
97. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2014; 58: 55-62.
98. Anderson M. Buccal midazolam for pediatric convulsive seizures: efficacy, safety, and patient acceptability. *Patient Prefer Adherence* 2013; 7: 27-34.
99. Malagón-Valdez J. Status epilepticus in childhood. *Medicina (B Aires)* 2013; 73 (Supl 1): S77-82.
100. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure* 2014; 23: 167-74.
101. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 215-8.
102. Höfler J, Trinka E. Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54: 393-404.
103. Santamarina E, Toledo M, Sueiras M, Raspall M, Ailouti N, Lainez E, et al. Usefulness of intravenous lacosamide in status epilepticus. *J Neurol* 2013; 260: 3122-8.
104. Verdú-Pérez A, García-Pérez A, Martínez-Menéndez B. *Manual de neurología infantil*. 1 ed. Madrid: Publimed; 2008.
105. Singh RK, Stephens S, Berl MM, Chang T, Brown K, Vezina LG, et al. Prospective study of new-onset seizures presenting as status epilepticus in childhood. *Neurology* 2010; 74: 636-42.
106. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98: 216-25.
107. Herranz JL, Argumosa A. Estatus convulsivo. *Bol Pediatr* 2006; 46 (Supl 1): S42-8.
108. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet* 2006; 368: 222-9.
109. Howell KB, Katanyuwong K, Mackay MT, Bailey CA, Scheffer IE, Freeman JL, et al. Long-term follow-up of febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epilepsia* 2012; 53: 101-10.

110. De Lorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, Waterhouse EJ, Boggs JG, Morton L, et al. Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 1999; 40: 164-9.
111. Cardoso I, Acevedo K, Hernández M, Santín J, Moya P, Godoy J, et al. Estado epiléptico refractario en niños: caracterización de las epilepsias, monitorización electroencefalográfica continua y respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 2013; 56: 401-8.
112. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD001905.
113. Armijo JA, Herranz JL, Peña-Pardo MA, Adín J. Midazolam intranasal y bucal en el tratamiento de las convulsiones agudas. *Rev Neurol* 2004; 38: 458-68.
114. Deshpande LS, Delorenzo RJ. Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy. *Front Neurol* 2014; 5: 11.
115. Uemura N, Okumura A., Negoro T., Watanabe K. Clinical features of benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2002; 24:745-9.
116. Uemura N, Okumura A. 'Benign convulsions with mild gastroenteritis'--a world wide clinical entity. *Brain Dev* 2005; 27: 78.
117. Regueras Santos L, Iglesias Blázquez C, Rodríguez Fernández C, Fernández Pérez L, Jiménez González A, RecioPacual V. Asociación entre gastroenteritis aguda leve y convulsiones afebriles benignas. *Boletín de la Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria y Castilla y León*. Vol. 50. Nº211, 2010.
118. Martí I, Cilla G, Gomáriz M, Eizaguirre J, García Pardos C, Pérez-yarza EG. Rotavirus y crisis convulsivas. Una asociación poco frecuente aunque bien definida. *An Pediatr (Barc)* 2010; 73:70-73.
119. Fernández Fernández MA, Madruga Garrido M, Blanco Martínez B, Rufo Campos M. Estado epiléptico asociado a una gastroenteritis leve por rotavirus. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69:263-6.
120. Morooka k. Convulsions and mild diarrhea. *Shonika Rinsho* 1982;23:131-7.
121. Okumura A, Uemura N, Negoro T, Watanabe K. Efficacy of antiepileptic drugs in patients with benign convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev* 2004; 26:164-7.
122. Komoro H, Wada M, Eto M, Oki H, Aida K, Fujimoto T. Benign convulsions with mild gastroenteritis: A report of 10 recent detailing clinical varieties. *Brain Dev* 1995; 17:3347.
123. Lacasa Maseri S, Ramos Fernández JM, Moreno Pérez D, Urda Cardona A, Martínez Antón J. Crisis convulsivas asociadas a gastroenteritis: estudio de incidencia y análisis clínico. *AnPediatr (Barc)* 2013; 79: 162-166.

124. García Luzardo M.R., Rodríguez Calcines N., Pavlovic Nestic S., Serrano Perdomo S. Crisis convulsivas afebriles en el contexto de una gastroenteritis aguda leve. *Rev Pediatr Aten Primaria* 2011; 13:403-9.
125. Cancho Candela R, Peña Valenceja A, Alcalde Martín C, Ayuso Hernández M, Medrano Sánchez O, Ochoa Sangrador C. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve por rotavirus. *Rev Neurol* 2009, 49:230-233
126. Gómez-Lado C, García-Reboredo M, Monasterio-Corral L, BravoMata M, Eirís-Puñal J, Castro-Gago M. Convulsiones benignas durante gastroenteritis leve: a propósito de dos casos. *An Pediatr (Barc)* 2005; 63: 558-60.
127. Fasheh Youssef W, Pino Ramírez R, Campistol Plana J, Pineda Marfa M. Benign afebril convulsions in the Course of mild acute gastroenteritis: a study of 28 patients and a literature review. *Pediatric Emergency Care*.2011. Volume 27, number 11.
128. Lara Herguedas J, Garcia Peñas JJ, Ruiz Falcó ML, Gutiérrez Solana LG, Duat Rodríguez A., Arrabal Fernández M.L., López Marín L. Crisis parainfecciosas en el niño: estudio retrospectivo de 34 casos. *Rev Neurol* 2008; 46: 321-325.
129. Nieto-Barrera M. Clinical, neuro-radiological and prognostic aspects of post-encephalitic catastrophic epilepsies. *Rev Neurol* 2002 Sep; 35 Suppl 1:S30-8.
130. Trinka E, Dubeau F, Andermann F, Bastos A, Hui A, Li Min L, Köhler AO. Clinical findings, imaging characteristics and outcome in catastrophic post-encephalitic epilepsy. *Epileptic Disord* 2000; 2: 153-61.
131. Barón J, Herrero-Velázquez S, Ruiz-Piñero M, Pedraza MI, Rojo-Rello S, Guerrero-Peral AL. Encefalitis por virus de Epstein-Barr: descripción de un caso clínico y revisión de la bibliografía. *Rev Neurol* 2013; 57: 451-4.
132. Kleines M, Schiefer J, Stienen A, Blaum M, Ritter K, Häusler M. Expanding the spectrum of neurological disease associated with Epstein virus activity. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; 30: 1561-9.
133. Weinberg A, Li S, Palmer M, Tyler KL. Quantitative CSF PCR in Epstein-Barr virus infections of the central nervous system. *Ann Neurol* 2001; 52: 543-8.
134. Doja A, Bitnun A, Jones EL, Richardson S, Tellier R, Petric M, et al. Pediatric Epstein-Barr virus-associated encephalitis: 10-year review. *J Child Neurol* 2006; 21: 385-91.
135. Trevillyan JM, Mahony AA, McLean C, Hoy JF. Successful treatment of Epstein-Barr virus encephalitis in the setting of HIV-associated neurocognitive disorder: a diagnostic and therapeutic challenge. *Antivir Ther* 2013; 18: 257-61.
136. De la Riva P, Martínez-Zabaleta MT, Arruti M, Díez- González N, Mondragón-Rezola E, Gonzalo-Yubero N, et al. Cerebelitis aguda por virus de Epstein-Barr en dos mujeres jóvenes. *Rev Neurol* 2013; 56: 252-3.

137. Muñoz-Yunta JA. Neurosida en el niño. Protocolos diagnóstico-terapéuticos. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 164-77.
138. González-Martín L, Pérez-Gutiérrez E, Alcalde-Martín C, Gutiérrez-Abad C. Encefalomielitis aguda diseminada por virus de Epstein-Barr. *An Pediatr (Barc)* 2009; 71: 472-3.
139. Raman L, Nelson M. Cerebral vasculitis and encephalitis due to Epstein-Barr virus in a patient with newly diagnosed HIV infection. *J Clin Virol* 2014; 59: 264-7.
140. Polilli E, Sozio F, Mazzotta E, Consorte A, Di Masi F, Agostinone A, et al. Rapidly progressive and fatal EBV- related encephalitis in a patient with advanced HIV-1 infection at presentation: a case report and review of the literature. *New Microbiol* 2010; 33: 275-80.
141. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol* 2010; 17: 999-e57.
142. Kogelnik AM, Loomis K, Hoegh-Petersen M, Rosso F, Hirschier C, Montoya JG. Use of valganciclovir in patients with elevated antibody titers against human herpesvirus-6 (HHV-6) and Epstein-Barr virus (EBV) who were experiencing central nervous system dysfunction including long-standing fatigue. *J Clin Virol* 2006; 37 (Suppl 1): S33-8.
143. Kamatrados AM, Sripathi N, Brar I, Mitsisas PD. Intravenous ganciclovir consistently induces remission of persistent Epstein-Barr encephalitis in an HIV-1 infected patient. *AIDS* 2007; 69: 1789-99.
144. Thurnher MM, Donovan Post MJ. Neuroimaging in the brain in HVI-1-infected patients. *Neuroimaging Clin N Am* 2008; 18: 93-117.
145. Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso del CEVIHP/SEIP/AEP/SPNS respecto al tratamiento antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH. 2012. URL: [http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5\\_0.pdf](http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/5_0.pdf). [28.04.2014].
146. Gillespie SL. Natural history and classification of pediatric HIV infection. In Paul ME, ed. UpToDate. Waltham, WA: UpToDate; 2013.
147. Cubo P, Abad M, Vergas J, Estrada V. Posible encefalitis por virus de Epstein-Barr en un paciente infectado por el VIH. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25: 491-2.
148. Mur A, Fortuny C. Situación actual de la infección pediátrica por virus de la inmunodeficiencia humana en España. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 133-5.
149. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR 3rd; International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C Study Team. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS* 2009; 23: 1893-901.
150. Martelius T, Lappalainen, M, Palomaki M, Anttila VJ. Clinical characteristics of patients with Epstein-Barr virus in cerebrospinal fluid. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 281.

151. Halböök T, Sjölander, Amark P, Miranda M, Bjurulf Björn, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *European Journal of Paediatric Neurology* 19-2015;29-36
152. Pablos-Sánchez T, Oliveros-Leal L, Núñez-Enamorado N, Camacho-Salas A, Moreno Villares JM, Simón-De las Heras R. Experiencia en el tratamiento con dieta cetogénica de la epilepsia refractaria en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2014;58: 55-62.
153. Kossoff EH, Wang HS. Dietary therapies for epilepsy. *Biomed J.* 2013; 36 (1): 2-8.
154. Thammongkol S, Vears DF, Bicknell-Royle J, Judy Nation<sup>1</sup>, Draffin K, Stewart K.G, Scheffer I.E, Mackay M.T. Efficacy of the ketogenic diet: which epilepsies respond? *Epilepsia.* 2012; 53 (3): e55-59.
155. Nangia S, Caraballo RH, Kang HC, Nordli DR, Scheffer IE. Is the ketogenic diet effective in specific epilepsy syndromes? *Epilepsy Res.* 2012; 100 (3): 252-257
156. Caraballo R, Vaccarezza M, Cersósimo R, Rios V, Soraru A, Arroyo H, Agosta G, Escobal N, Demartini M, Maxit C, Cresta A, Marchione D, Carniello M, Paníco L. Long-term follow-up of the ketogenic diet for refractory epilepsy: multicenter Argentinean experience in 216 pediatric patients. *Seizure.* 2011; 20 (8): 640-645.
157. Ryan M, Baumann RJ. Use and monitoring of bromides in epilepsy treatment. *Pediatr Neurol* 1999; 21:523-8.
158. Korinthenberg R, Burkart P, Woelfle C, Moenting JS, Ernst JP. Pharmacology, efficacy, and tolerability of potassium bromide in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 2007; 22:414-8.
159. Takayanagi M, Yamamoto K, Nakagawa H, Munakata M, Kato R, Yokoyama H, Haginoya K, Iinuma K. Two successful cases of bromide therapy for refractory symptomatic localization-related epilepsy. *Brain Dev* 2002; 24:194-6.
160. Oguni H, Hayashi K, Oguni M, Mukahira A, Uehara T, Fukuyama Y, Umezu R, Izumi T, Hara M. Treatment of severe myoclonic epilepsy in infants with bromide and its borderline variant. *Epilepsia* 1994; 35:1140-5.
161. Livingston S, Pearson PH. Bromides in the treatment of epilepsy in children. *Am J Dis Child* 1953; 86:717-20
162. Steinhoff BJ, Kruse R. Bromide treatment of pharmacoresistant epilepsies with generalized tonic-clonic seizures: a clinical study. *Brain Dev* 1992;14:144-149
163. Okuda K, Yasuhara A, Kamei A, Araki A, Kitamura N, Kobayashi Y. Successful control with bromide of two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Brain Dev* 2000; 22:56-9.
164. Djuric M, Kravljanac R, Kovacevic G, Martic J. The efficacy of bromides, stiripentol and levetiracetam in two patients with malignant migrating partial seizures in infancy. *Epileptic Disord* 2011; 13:22-6.

165. Ünver O, Incecik F, Dünder H, Kömür M, Ünver A, Okuyaz Ç. Potassium bromide for treatment of malignant migrating partial seizures in infancy. *Pediatr Neurol* 2013; 49:355-7.
166. Caraballo R, Pasteris MC2, Fortini PS2, Portuondo E3 Epilepsy of infancy with migrating focal seizures: six patients treated with bromide. *Seizure* 2014; 23:899-902.
167. Lotte J, Haberlandt E, Neubauer B, Staudt M, Kluger GJ. Bromide in patients with SCN1A-mutations manifesting as Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2012; 43:17-21
168. Nabatame S, Saito Y, Sakuma H, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M, Uchiyama K, Kosaka M. Bromoderma in a patient with migrating partial seizures in infancy *Epilepsy Res* 2010; 91:283-8.



# ANEXOS



# ANEXO 1

● Hospital Universitario  
●● de Burgos

Avda. Islas Baleares, 3 - 09006 BURGOS  
Teléfono 947 28 18 00



## Conforme del Comité Ético de Investigación Clínica

Doña María Jesús Coma del Corral Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Burgos y Soria,

### CERTIFICA:

Que este Comité ha evaluado el Estudio, titulado: **“Características clínicas, etiología, tratamiento y evolución de la epilepsia refractaria en la infancia”** (Ref. CEIC 1507) y considera que:

Este Comité constata que dicho Estudio, no le es de aplicación el Real Decreto 223/2004 de Ensayos Clínicos con Medicamentos.

El Comité se da por enterado, no formula objeciones y acepta que el citado Estudio sea realizado en el Complejo Asistencial Universitario de Burgos por el Dr. David Conejo Moreno del Servicio de Pediatría como investigador principal.

Lo que firmo en Burgos, 29 de septiembre de 2015

Firmado:  
Doña MARÍA JESÚS COMA DEL CORRAL

 Junta de  
Castilla y León  
Consejería de Sanidad



## ANEXO 2



-Plaza Teluán 7. E-08010 Barcelona. Tel. +34 932 475 155 Fax +34 932 317 250 info@vigueras.com www.vigueras.com

# Revista de Neurología

## Informe de Evaluación

Barcelona, 23/10/2015

**Referencia: 2015241**

**Título: Utilización de bromuros en cinco pacientes epilépticos**

**Evaluación:**  Primera  Segunda

**Fecha recepción:** 15/06/2015

### Conclusión de la evaluación

Distinguida Dra. Hortigüela Saeta,

Le estamos muy agradecidos por remitir su trabajo a Revista de Neurología. La lectura crítica del mismo, realizada por nuestros revisores, ha conducido a su aceptación definitiva como Correspondencia.

Reiteramos nuestro agradecimiento por su confianza en Revista de Neurología. Reciba un cordial saludo,

Responsable

Firma del Editor

**Dr. Javier Salas Puig**  
Director de área

1 / 1



## ANEXO 3

El Doctor **HERMENEGILDO GONZALEZ GARCÍA**, profesor Asociado de  
Pediatría de la  
Universidad de Valladolid

CERTIFICA que:

Don **David Conejo Moreno**, licenciado en Medicina y Cirugía, ha realizado bajo mi  
dirección el proyecto de investigación titulado “**Características clínicas, etiología,  
tratamiento y evolución de la Epilepsia Refractaria en la infancia**”, con el objeto de  
optar al grado de Doctor.

El presente trabajo reúne, a mi juicio, las condiciones de originalidad y rigor  
metodológico, necesarios para que pueda ser leído y defendido públicamente ante el  
tribunal correspondiente.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en  
Valladolid a 26 de octubre de dos mil quince  
Firmado: Hermenegildo González García.

A handwritten signature in blue ink, reading "H. González", with a horizontal line underneath it.