

Evolución clínica y funcional de pacientes con epilepsia rolándica no sometidos a tratamiento farmacológico hasta el momento de las complicaciones

Andrade Machado René¹

RESUMEN

Introducción: La involución neurocognitiva y los trastornos conductuales en la epilepsia rolándica se han asociado al uso de medicamentos de tipo gabaérgico; sin embargo, la relación causa-efecto de esta asociación no ha sido evaluada. **Objetivo:** Describir la evolución funcional de pacientes con EFBI-pct no medicados hasta la presentación de complicaciones. **Pacientes y métodos:** Se siguieron con electroencefalogramas seriados en vigilia y sueño, tomografías por emisión de fotón único y estudios neuropsicológicos a un grupo de pacientes diagnosticados con epilepsia rolándica. Los pacientes fueron seguidos desde el diagnóstico y se manejaron sin medicación antiepiléptica a menos que se presentaran déficits cognitivos, crisis en racimos o status eléctrico en el sueño. Los resultados del estudio neuropsicológico se compararon con los de un grupo control de niños sanos. Se tomaron como significativos valores de $p < 0.05$. **Resultados:** Se estudiaron 45 niños, 17 tuvieron crisis en racimos, 11 status eléctrico en el sueño y 14 déficits cognitivos. Las complicaciones se desarrollaron sin el uso de los clásicos medicamentos gabaérgicos. **Conclusiones:** Las complicaciones en la epilepsia rolándica parecen depender de subtipos genéticos con expresión fenotípica variable. Las drogas antiepilépticas gabaérgicas serían un factor detonante que actúa sobre un terreno predispuesto genéticamente y no una causa directa. **Palabras clave:** epilepsia rolándica, deterioro, medicamentos antiepilépticos, SPECT, crisis epilépticas.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 350-359

Functional and clinical evolution in patients with rolandic epilepsy without antiepileptic treatment until presence of complications.

ABSTRACT

Introduction: Both cognitive regression and behaviour disorders had been associated with gabaergic antiepileptic medication in patients with rolandic epilepsy, nevertheless the cause-effect relation of this phenomenon had not been evaluating. **Objective:** To describe the clinical and functional evolution of patients with Benign Childhood Epilepsy of Infancy with centro-temporal spikes without antiepileptic medication until presentation of complications. **Patients and method:** A group of 45 patients with rolandic epilepsy were assessed with clinical and serial sleep and wake electroencephalograms, Single Photon Emission Tomography and Neuropsychological tests. The patients were followed from the diagnosis up to they presented complications such as: cognitive deficits, electrical status during slow sleep and cluster seizures. Neuropsychological skills were compared with those of a group of children of similar age and sex (control group). $P < 0.05$ value was considered as significant. **Results:** The study included 45 children, 17 had cluster seizures, 11 showed electrical status during slow wave sleep and 14 had cognitive deficits. All complication were found in patients without antiepileptic medication. **Conclusions:** Complicate variants of rolandic epilepsy depend on genetic subtypes with variable phenotypic expression. Gabaergic antiepileptic drugs could be a trigger factor acting in special genetically predisposed patients but they are not the cause.

Key words: Rolandic epilepsy, regression, antiepileptic medications, SPECT, seizures.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 350-359

INTRODUCCIÓN

La epilepsia focal benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales (EFBI-pct) o epilepsia rolándica, representa 6 a 16% de las epilepsias de la infancia. En los últimos años la benignidad de este

síndrome ha sido cuestionada porque se han descrito numerosos pacientes con involución neurocognitiva y trastornos conductuales, que mejoran con la curación de la enfermedad.^{1,2} Varios autores han descrito que este empeoramiento puede estar inducido

1. Profesor e investigador de Neurología. Especialista de Segundo Grado en Neurología. Master en Psicología Médica. Instituto Nacional de Neurología (INN), Departamento de Epilepsia.

Correspondencia:

Dr. René Andrade Machado

San Isidro CMF No. 9, entre Arenciba y Esperanza, Managua, Arrollo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.

Correo electrónico: ylopez@finlay.edu.cu

por medicamentos del tipo de la carbamazepina o el ácido valproico; sin embargo, la relación causa-efecto de esta asociación no ha sido evaluada.¹⁻⁵ En el presente trabajo nos proponemos describir la evolución funcional de pacientes con EFBI-pct no medicados hasta la presentación de complicaciones.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de los niños del grupo testigo

Escogimos una muestra probabilística por conglomerado de niños supuestamente sanos con siete años y \pm seis meses y hasta diez años de edad. Los objetivos de la investigación fueron discutidos con padres y maestros previamente. Excluimos a los niños que tuvieran riesgo de encefalopatía hipoxicoisquémica o retardo del desarrollo psicomotor. Los maestros excluyeron a los niños con trastornos del aprendizaje, rechazo escolar, a los que conocieran con alguna enfermedad psicológica, psiquiátrica o procedían de hogares disfuncionales. Los tutores firmaron el consentimiento informado para participar en la investigación. Los niños se eligieron mediante una lista aleatorizada.

Selección de los pacientes epilépticos

Los pacientes se escogieron en la Consulta de Epilepsia del Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Villa Clara, en el periodo de mayo del año 2000 a mayo del año 2004. Estudiamos a los pacientes entre siete y 10 años de edad que cumplían los criterios de EFBI-pct según la ILAE⁶ y no habían ingerido fármacos antiepilépticos, psicofármacos, tenían estudios imagenológicos estructurales normales y los padres firmaron el consentimiento informado. Excluimos a los que abandonaron el seguimiento y los que durante la evolución se diagnosticó alguna causa que explicara la epilepsia.

Procedimientos

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo durante cuatro años. Los pacientes fueron atendidos una vez por mes, en el primer año y cada tres meses en el segundo. Las variables clínico-demográficas se obtuvieron interrogando a dos de sus familiares separadamente y al paciente cuando cooperó. La semiografía de las crisis se obtuvo siguiendo las recomendaciones de la ILAE.⁷ A todos los pacientes se le realizó examen físico completo. Se construyó el árbol genealógico y analizamos los electroencefalogramas de familiares cuando se dispuso de éstos. El comportamiento temporal de las crisis fue dividido en:

- Crisis aisladas (si las crisis fueron sólo dos).
- Crisis aisladas y poco frecuentes (cuando existían

más de dos crisis y se espaciaban más de tres meses).

- Crisis aisladas y frecuentes (cuando tenían una o más crisis por mes además de las crisis del diagnóstico, pero nunca grupos y evolucionaban con este comportamiento en los meses sucesivos de forma recurrente).
- Presencia de racimos (si las crisis se agrupaban [crisis diarias por semanas o más de seis en un mes]).

Se realizó electroencefalograma (EEG) de vigilia y el EEG obtenido con privación de sueño (ps) tras diez horas de su privación. En ambos casos se utilizaron electrodos de superficie de plata clorurada, según el montaje estandarizado internacionalmente (10/20). El EEG con ps se realizó cada mes si el paciente tenía un patrón de punta-ondas (PO) que ocupaba más de 85% del sueño no-REM (POCSL) o existía déficit cognitivo. Se indicó una tomografía axial (TAC), potenciales evocados multimodales y una resonancia magnética nuclear (RMN) cuando existían déficit o deterioro neurocognitivos.

Evaluación de la conducta social, escolar y familiar

La maestra fue entrenada para reportar cualquier trastorno que incluyera:

- Distractibilidad.
- Hiperactividad.
- Trastorno de la memoria o del lenguaje.
- Dificultades en las matemáticas o en las letras.

Todo esto durante el tiempo que duró el estudio.

El informe de la evaluación académica se puntuó de la siguiente forma:

- Ausente = 0.
- Ligera (existen quejas de aprovechamiento académico, pero continúa con la escolaridad normal) = 1.
- Moderada (requiere ayuda individualizada [un año de retraso]) = 2.
- Severa (requiere educación especial) = 3.

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad se obtuvo mediante la aplicación del cuestionario de Conner para padres y profesores, que se llenó cada tres meses.⁸ La conducta hiperactiva y distráctil se puntuó de la siguiente manera:

- Ausente = 0; menos de seis puntos en el cuestionario de Conner.
- Ligera = 1; puntuación en la escala de Conner 7-10.

- Moderada = 2; puntuación en la escala de Conner 11-14.
- Severa = 3, puntuación en la escala de Conner mayor de 14 puntos.

El estudio neuropsicológico se realizó cada año en ambos grupos en las condiciones estándares que se exige, aplicándoles las subescalas de Weschler:⁹

- Escala verbal:
 - Información.
 - Comprensión.
 - Aritmética.
 - Semejanzas y dígitos.
 - Vocabulario.
- Escala ejecutiva:
 - Laberintos.
 - Figuras incompletas.
 - Diseño de bloques e historietas.

Los pacientes fueron valorados en Consulta de Psicología y Psiquiatría del hospital. Cuando existieron dudas del origen idiopático de la epilepsia se le practicó al paciente una resonancia magnética nuclear. Los pacientes no fueron tratados excepto si se mostraron déficit cognitivos y POCSL, indicándose clobazán o cuando el número de crisis lo requirió. Se definió deterioro cognoscitivo cuando el rendimiento cognitivo inferior a 3 DS de la media de grupo testigo según el estudio neuropsicológico, tenía una puntuación en las escalas de conducta hiperactiva y rendimiento escolar mayor o igual a dos. El rendimiento por subescalas se consideró anormal cuando el desempeño en ésta era inferior

a tres desviaciones estándar comparados con el rendimiento de los niños del grupo control.

Análisis estadístico

Los datos se incluyeron en una base de datos en el programa Estadística. Las diferencias para variables cuantitativas discretas se analizaron mediante el test de diferencia de medianas y la U de Mann-Whitney. Las variables cuantitativas continuas utilizando el estadígrafo t de Student. En todos los casos, los niveles de significación se aceptaron para $p = 0.05$.

RESULTADOS

Se reclutaron 45 pacientes, todos finalizaron el seguimiento. Se realizó una TAC a 100% de los pacientes y en otros 21 pacientes RMN que resultaron todas normales. En 16 pacientes realizamos un SPECT cerebral intercrítico; 15 de ellos mostraron un área de hipoperfusión fronto-temporal unilateral y en uno fue normal. A todos los pacientes se les realizó potencial evocado visual y potencial evocado auditivo de tallo cerebral (PEATC) mostrando en ambos casos normalidad en sus latencias y valores de intervalos interpicos (PEATC).

Ambos grupos, pacientes y controles, eran homogéneos en cuanto a la edad, nivel de escolaridad y sexo $p > 0.05$ (Tabla 1). En las genealogías estudiadas, 30 pacientes tenían antecedentes hereditarios de esta epilepsia. De ellos, 15 tenían un patrón de herencia compatible con una herencia autosómica dominante. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la edad de debut de la epilepsia de nuestros casos y la mediana de la edad de debut en la primera generación de su

Tabla 1
Grupo de estudio y control según edad, sexo y nivel de escolaridad

Variable	Grupo de estudio	Grupo control	Estadígrafo
• Edad			
Mínimo	7	7	
Máximo	10	10	
Mediana	8	8	U de Mann-Whitney
CI	7	7	$p = 0.25$
CS	9	9	
• Sexo			
Masculino	29	175	$X = 0.30$
Femenino	16	174	$p = 0.58$
Total	45	349	
• Escolaridad			
Mediana	4	4	U de Mann-Whitney
Mínimo	1	1	$p = 0.79$
Máximo	5	5	
CI	2	2	
CS	5	5	
Total	45	349	

Tabla 2
Descripción de los fenómenos genéticos clínicos en las genealogías estudiadas

	No.
• Antecedentes hereditarios	
Sí	30
No	15
• Genealogías compatibles con herencia	
Autosómica dominante	15
Autosómica recesiva	2
• Con herencia autosómica dominante	
Penetrancia reducida	9
Expresividad variable	6
Posibilidad de fenómeno de anticipación*	
Edad de debut de la epilepsia en la primera generación. Media 8.3 rango (1-19) DE \pm 4.6.	
Edad de debut de la epilepsia en el caso estudio. Media 7.8 rango (3-12) DE 1.9**	

* En cuatro familias, la epilepsia debutó dos años antes que en el caso índice. ** $p > 0.05$.

familia $p = 0.63$. En cuatro familias el caso índice debutó al menos dos o más años más temprano que la epilepsia en la primera generación de sus familiares, y el comportamiento evolutivo posterior de las crisis fue peor (Tabla 2).

Semiología de las crisis epilépticas

En 19 pacientes las crisis siempre fueron localizadas (Tabla 3). En 12 pacientes las crisis fueron focales con generalización secundaria. Predominaron las crisis clónicas en 36 de 45 pacientes. Afectaban fundamentalmente la hemicara en 31 de ellos y se localizan en la región perioral en 21 de 31 pacientes. Se presentaron como promedio 5.9 crisis durante el seguimiento. Aparecieron durante el sueño solamente en 29 pacientes. En 12 casos se repetían cada mes, aunque en 14 las crisis se agruparon en periodos llamados "malos" (crisis agrupadas).

Estudios electrográficos

Del estudio de 37 pacientes se deslinda que en 32 de ellos los paroxismos adoptaron la morfología de puntas y ondas; mientras que 36 presentaron localización centro-temporal (Tabla 4). Encontramos actividad paroxística focal independiente en cuatro de 45 pacientes. Las puntas se presentaron con gran amplitud con un intervalo de 105-523 y la media de 315.99 μ v. Se registraron como promedio 514.9 puntas por paciente en los registros electrográficos. En 14 pacientes con punta-ondas centro-temporales mostraron un patrón de POCSL, con una importante reactivación de los paroxismos con la privación de sueño, en seis de ellos la presencia de POCSL pudo explicarse como un fenómeno de sincronía bilateral secundaria. En todos los casos el fenómeno eléctrico desapareció en los meses subsiguientes.

Flujo sanguíneo

cerebral intercrítico (Tabla 5)

En 16 pacientes se realizó el SPECT cerebral, estos pacientes tenían déficit cognitivos, deterioro o cambios de conducta. Tenían un SPECT intercrítico normal 5%, el resto tenía áreas de hipoperfusión cerebral manifiesta. En la mayor parte de los casos ésta se situaba en la región fronto-temporal, 75%. Es importante señalar que en todos los pacientes existía porcentaje elevado de concordancia con la localización de la actividad paroxística en el EEG v , $p = 0.008$.

Desempeño cognitivo y

lateralidad de las descargas (Tabla 6)

El estudio psicométrico no mostró diferencias entre los grupos. Los pacientes con epilepsia rolándica tienen un desempeño inferior a los controles en la escala verbal $p < 0.01$. Las diferencias fueron notablemente significativas para los déficit audio-verbales y la amnesia verbal $p < 0.01$. La lateralidad de los paroxismos se correlacionó con los déficit encontrados.

- **Conducta y desempeño escolar.** En 15 de 45 pacientes con epilepsia encontramos que existían trastornos de conducta manifestados por impulsividad, hiperactividad e inatención y en 12 pacientes epilépticos existía al menos un año de retraso escolar, mientras que esta afectación no se encontró en el grupo de niños normales $p < 0.01$ (Tabla 7).

Características

clínico-electrográficas distintivas según la forma evolutiva (Tabla 8)

El tiempo de evolución con la epilepsia de nuestros pacientes fue de 5-48 meses. La edad de inicio fue

Tabla 3
Crisis epilépticas y fenómenos poscríticos según la semiología aceptada por la ILAE

	No.
• Clasificación según glosario semiológico de la ILAE	
Focales	19
Focales Sec. generalizadas	12
Focales y generalizadas	26
• Clasificación según tipos de crisis epilépticas aceptadas por la ILAE	
Clónicas	36
Clónicas-tónico-clónicas	22
Versivas	6
Anartria crítica	22
Sensitivas	11
Vegetativas*	3
Mioclónicas	10
Otras†	6
• Clasificación según su localización	
Hemicara (n-31)	31
Periorales	21
Palpebrales	5
Lengua	2
Mejilla	2
Encía	1
Cabeza/Cuello	26
Brazo‡	22
Miembro inferior	4
No. de crisis	media (5.9) rango (2-33) DE ± 3.6
• Duración de las crisis	media (4.7) rango (20 seg- 20 min) ± 3.9
• Relación con el ciclo de sueño	
• Dormido/ vigilia/ambos	29 / 7 / 7
• Frecuencia de las crisis	
Mensual	12
Semanal	10
Anuales	8
Diaría	7
Más de seis meses	9
• Fenómenos post críticos (n - 13)	
Afasia motora	5
Hemiparesia derecha	4
Paresia en M. inferior	3
Hemihipoestesia	1
Otras	

* Se manifestaron dentro de este tipo: relajación de esfínteres (1), babeo (7) y vómito (10).

† Se describieron además crisis de ausencias y atónicas cada una en números de dos, además 16 generalizadas clónicas-tónico-clónicas que se presentaron evolutivamente tras el diagnóstico de EFBI – R, durante un intervalo variable.

‡ Se interpretaron, dentro de esta localización, cualquier segmento del brazo fuese antebrazo, mano o dedos.

|| Se recogieron además otras manifestaciones que no fueron cuadros focales, entre ellos somnolencia (22), cefalea (6), hiperactividad (2), vómito (1) y desorientación (1) con respecto al total de pacientes.

significativamente menor en los pacientes con deterioro $p < 0.05$. Las crisis generalizadas específicamente las ausencias, atónicas y mioclónicas no aparecieron en los pacientes sin deterioro $p < 0.01$. El número de crisis total y por mes fue menor en el grupo de epilépticos sin deterioro, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística $p < 0.05$. Cuatro características electrográficas se presentaron durante la evolución de los pacientes con deterioro y no se observaron en los pacientes sin esta complicación:

1. POCSL.
2. Presencia de un foco de pseudoenlentecimiento.
3. Amplitud de las puntas mayor.
4. Presencia de focos independientes todos con $p < 0.01$.

DISCUSIÓN

La definición clásica de la EFBI-pct incluye la ausencia de déficit cognitivos y neurológicos al debut y durante la evolución de la enfermedad.^{3-5,8} Sin em-

Tabla 4
Descripción de la actividad epileptogénica
neurofisiológica en diferentes estados de la actividad cerebral

Estudios electrográficos	
Morfología (n-37) *	
Punta – Ondas	32
Seudoenlentecimiento	4
Puntas	1
Localización (n-37)	
Centrotemporales	36
Parietales	1
Foco independiente (n-7)	4
Amplitud	(media) 315.9 rango (105-523) DE ± 21.36
Duración	(media) 0.31 rango (0.10-0.12) DE ± 0.1
EEG de Sueño	
No. de Puntas	(media) 514.9 rango (2-1935) DE ± 212.51
React con privación de sueño	37
% de ondas en el EEG	
Más de 80**	11
Menos de 40	34
SBS	6

* Un paciente (1.88%) mostró tipo eléctrico con punta-onda generalizada a 5c/seg asimétricas.

** Las POCSL desaparecieron en los EEG evolutivos con una media de nueve meses ± 2,3. SBS se refiere a sincronía bilateral secundaria.

Tabla 5
Fujo sanguíneo cerebral según la
localización y lateralidad de la actividad paroxística interictal*

Variable	Flujo sanguíneo cerebral EEG / (zona de hipoperfusión) n = 20					
	Fronto-parietal		Temporo-parietal		Fronto-temporal	
Puntas centro-temporales derechas	3	3	2	1	6	6
Puntas centro-temporales izquierdas	1	1	0	0	3	2
Total n = 16	4	4 (100)	2	1 (50)	9	8 (80)

* Tasa de lateralización correcta 81%, Phi-square test ($p = 0.008$).

bargo, estudios de cohorte reportan que la media del nivel intelectual de los niños con esta epilepsia es ligeramente inferior al de sus controles sanos, sugiriendo que los niños con esta epilepsia están en riesgo de presentar disfunción cognitiva. De hecho, las funciones verbales y las funciones visuomotoras se han encontrado severamente afectadas.⁹⁻¹⁵ Algunos autores han asociado la aparición de complicaciones (déficit cognitivos, crisis agrupadas y estatus eléctrico en el sueño) al uso de gabaérgicos como la carbamacepina y el ácido valproico; para otros, éste es un síndrome que incluye diferentes condiciones nosológicas, formas complicadas y no complicadas, aunque pudiera ser una enfermedad única debido a un desorden continuo de la maduración cerebral con variabilidad fenotípica marcada.^{6,7,16-18}

En nuestro estudio, existen varios hechos que incluyen novedad. Controlamos variables que consideramos han afectado las conclusiones a las que

han llegado otros autores: en ninguno de los pacientes seleccionados para participar en el estudio el retraso mental pudo explicar el rendimiento neuropsicológico y el aprendizaje escolar. Excluimos a los pacientes que se presentaron con neurosis o psicosis, pues es sabido producen afectación cognitiva y de comportamiento. La evaluación cognitiva, el aprendizaje y el comportamiento no se pueden interpretar como efectos adversos inducidos por la medicación antiepiléptica porque se estudiaron sin tratamiento hasta que comenzaron los síntomas de deterioro. El comportamiento informado por los padres (test de Conner) y la evaluación del rendimiento escolar fueron adecuadamente corroborados por el estudio neuropsicológico. Por tanto, los factores subjetivos y psicológicos derivados de la relación entre la familia y el niño epiléptico que pueden afectar la evaluación no parecen haber influido en los resultados. Todos los casos con trastor-

Tabla 6
Desempeño cognitivo y selectividad de la afectación
neuropsicológica según locus de la actividad epileptiforme

Estado neuropsicológico	Epilépticos n = 45	Controles n = 349
CI verbal*	(88-95) DE ± 5.54**	(96-108) DE ± 1.46
CI ejecutivo	(89-93) DE ± 4.43	(92-96) DE ± 3.51
CI total	(89-93) DE ± 4.43	(92-96) DE ± 3.51
Amnesia verbal a corto plazo*	17 / 45	12 / 349**
Ligera	2	9
Moderada	5	3
Severa	10	0
Déficit audio-verbal*	13 / 45	16 / 349**
Ligera	5	13
Moderada	12	3
Severa	4	0
Déficit visuo-espacial*	2 / 45	19 / 349
Ligera	1	17
Moderada	1	2
Severa	0	0
Déficit atencional	18 / 45	11 / 349**
Ligera	3	9
Moderada	10	2
Severa	5	0
Total	14 / 45	17 / 349**

DE: desviación estándar.

* Correlación con la lateralidad de la actividad epileptiforme.

** $p < 0.01$.

Tabla 7
Desempeño educacional y de la conducta hiperactiva y distráctil según los grupos estudiados

Criterio	n = 45	n = 349
Afectación educacional	14 / 45	19 / 349
Ausente, puntuación = 0	31	330
Ligero, puntuación = 1	2	19
Moderado/Severo, puntuación = 2-3	12	0
Inatención, hiperactividad e impulsividad	16 / 45	21 / 349
Ausente, puntuación < 3	29	328
Ligero, puntuación = 3	1	16
Moderado, puntuación > 3 < 6	8	4
Severa, puntuación > 6	7	1
Interacción socio-familiar < 3	29 / 45	0 / 20
Interacción socio-familiar > 3	15 / 69	20 / 20

nos de conducta, del aprendizaje y con deterioro, fueron estudiados con RMN, descartándose apropiadamente las lesiones estructurales como causas de la afectación e interpretados como resultado de la inhibición funcional en la zona epileptogénica. Es importante señalar que, en los pacientes que desarrollaron déficit cognitivos y POCSL transitorias, estos hallazgos no pudieron explicarse debido a la inducción por medicamentos antiepilépticos, pues no se empleó alguno al inicio de la enfermedad. Además, el clobazán fue una droga que resultó útil en estos casos, pues su utilización revirtió el estatus eléctrico en el sueño y su afectación conductual, lo

que sugiere que puede emplearse por cortos periodos de tiempo.

Dentro de las limitaciones de nuestra investigación figura el hecho de que no se realizó durante toda la fase activa de la enfermedad, lo que hubiera posibilitado obtener datos en el momento de la curación y estudiar a los pacientes con mayor tiempo de evolución. Los estudios neurofisiológicos no incluyeron el análisis del video-EEG que se considera el método diagnóstico de elección para el estudio de afectación cognitiva transitoria. En segundo lugar, los estudios de imágenes funcionales sólo pudieron obtenerse en el periodo intercrítico que

Tabla 8
Características de la epilepsia en los pacientes con epilepsia focal con paroxismos centro-temporales según la evolución con o sin déficit cognitivos

Características	Sin deterioro n = 31	Con deterioro n = 14
Edad de inicio, años	3.2 (2-10) DE ± 0.9	5.5 (3 -10) DE ± 1.4
Género masculino / femenino	21 / 10	8 / 6
Duración de la enfermedad, meses	9.3 (5-14) DE ± 14.2	15.4 (5-48) DE ± 26.1
Crisis generalizadas atónicas, mioclónicas, ausencias y tónico-clónicas generalizadas	14 / 31*	12 / 14**
Crisis nocturnas / crisis diurnas (ambas)	23 / 3 (5)	0 / 0 (6)*
Crisis focales por mes	1.1 (4-6) DE ± 0.01	3.3 (4-12) DE ± 1.6
Número total de crisis	3.3 (2-11) DE ± 6.7	7.3 (2-22) DE ± 6.7
POCSL	0 (0%)	11 (70.7%)**
Foco de pseudoenlentecimiento	0 (0%)	4 (28%)**
Amplitud de las ondas	(105-188) DE ± 12.3	(154-523) DE ± 29.4**
Focos independientes	0 (0%)	4 (28%)**
SBS	1 (3.2%)	5 (30.5%)

* Sólo tenían crisis tónico-clónicas generalizadas. ** $p < 0.01$.

sabemos que son útiles para conocer la lateralidad del foco, pero con una sensibilidad de 85-90%, pues 10-15% pueden presentar hipoperfusiones contralaterales al área epileptogénica.¹⁹ Sin embargo, es fácil comprender que en una epilepsia donde las crisis sean predominantemente nocturnas y escasas; obtener estudios críticos es prácticamente imposible. Además, el objetivo en nuestro estudio de realizar el SPECT cerebral no fue localizar el área epileptogénica, sino determinar la relación con la actividad epileptogénica y la implicación en el conocimiento de los déficit cognitivos.

Características de la epilepsia, su ubicación nosológica

La EFBI-pct afecta a niños en edad preescolar y escolar, pues en 80 a 90% de los pacientes la primera crisis se registra entre los cuatro y diez años de edad, aunque existen casos publicados con debut a los 18 meses.¹¹⁻¹⁸ En un estudio de metaanálisis se ha demostrado que la mediana de debut de la epilepsia corresponde con los ocho años.²⁰ En el presente estudio no están excluidos pacientes que hayan tenido su primera crisis entre los 18 meses y los siete años de edad, debido a que para el diagnóstico de la epilepsia era necesario que los pacientes tuvieran al menos dos crisis epilépticas, la primera de ellas pudo tener lugar mucho tiempo antes del estudio de la enfermedad.

Nuestros resultados sugieren que esta enfermedad puede tener una etiología genética. En dos estudios anteriores, se ha señalado que la prevalencia de epilepsia es mucho más alta entre los familiares

cercanos de los niños con EFBI-pct que en un grupo control.²¹ Heijbel y col.²¹ plantearon que el patrón del EEG con puntas centro-temporales de la niñez se hereda con carácter autosómico dominante. Estudios de concordancia en gemelos monocigóticos con descargas rolándicas y de antígenos HLA y sus haplotipos apoyan la hipótesis de la herencia AD.²¹⁻²³ Existe evidencia de ligamiento de esta epilepsia al cromosoma 15q14, donde se encuentra el gen que codifica la subunidad $\alpha 7$ del receptor nicotínico.²² En 1995, Scheffer y col. describieron la epilepsia rolándica autosómica dominante con dispraxia del lenguaje con alta penetrancia (100%) y con fenómeno de anticipación.²⁴ Cuatro de nuestras familias mostraron anticipación genética.

Frecuencia y naturaleza de las complicaciones clínicas

En nuestro estudio se tomaron a 45 niños epilépticos diagnosticados con EFBI-pct, en 14 de ellos existía afectación cognitiva y se remitieron por sus maestras a despistaje de retraso mental. La afectación neuropsicológica interfería con las actividades académicas y las relaciones en la casa. De los pacientes atendidos por nosotros, otros 15 se trataron con psicología por trastornos de conducta e hiperactividad que se inició en relación con la epilepsia (Tabla 7). Esta forma atípica de presentación es frecuentemente interpretada como consecuencia del estigma psicológico y social de la epilepsia. Por ejemplo, Casa-Fernández y col.⁹ encontraron afectación cognitiva en 20% de los pacientes, considerando que tenían un nivel cognitivo normal bajo o bajo. En

60% apareció una alteración del nivel perceptivo motor, en 30% se halló alteración en el lenguaje. De sus pacientes, 80% tenían ansiedad, 60% tenían una vivencia negativa de las crisis y de 40 a 60% tenían una percepción negativa sobre el efecto de las crisis en el rendimiento intelectual, el aprendizaje escolar y el comportamiento. Estos factores no jugaron un papel determinante en nuestro estudio, debido a que se diseñó, como ya explicamos, para minimizar esta influencia. Por otra parte, los déficit cognitivos y el comportamiento hiperactivo fueron debidamente corroborados por el estudio neuro-psicológico (Tabla 6) y la observación de juego.

Otras de las complicaciones de mayor impacto en esta epilepsia son la recurrencia de las crisis. Habitualmente no es esperable un número elevado de crisis en esta enfermedad; sin embargo, está descrito que un grupo de pacientes puede tener crisis frecuentes.^{15-18, 25-27} Las crisis se agrupan durante los periodos de involución neuropsíquica, en 14 pacientes (tres con déficit cognitivos aislados y 11 en los que la evolución fue hacia una epilepsia con POCSL transitoria. La importancia de este hecho viene dada por la ansiedad familiar que provoca, por la vivencia negativa de las crisis para los pacientes, el ausentismo escolar y por la implicación que tiene en las conductas terapéuticas que llevan a la politerapia, así como en la génesis de mecanismos de autocontrol y regulación personalógicos inadecuados.²⁷⁻³¹

Características del electroencefalograma interictal en los pacientes complicados

La abundancia de anomalías interictales, el grado de activación durante el sueño y especialmente la persistencia del patrón de POCSL, han sido frecuentemente relacionados con la afectación cognitiva en pacientes con EFBI-pct;^{4,8,16-18} nuestros resultados confirman esta relación causa-efecto. Massa y col. plantearon que la afectación de las funciones psíquicas superiores se correlacionan significativamente con la morfología, la localización y la organización de los paroxismos intercríticos en diferentes estados de activación cortical, todo ello describiendo tres variantes que se asociaron con las formas complicadas y que fueron persistentes por lo menos en un periodo mayor a seis meses:

1. Foco de ondas lentas temporal en el EEG obtenido en vigilia.
2. Registro de punta-ondas agrupadas, de gran duración, asociadas a un foco contralateral asincrónico independiente en vigilia.
3. Foco de punta-ondas agrupadas de gran amplitud bilateral y asincrónico en los registros de vi-

gilia con patrón casi continuo en el EEG de sueño.³²

Diferentes combinaciones de estos hallazgos se asociaron a las formas complicadas en nuestros pacientes, sin que pudiera adjudicarse el empleo de medicación antiepiléptica, pues ésta se usó sólo después de que se diagnosticó la complicación.

¿Cómo puede entenderse la aparición de otros focos epilépticos en una epilepsia focal? Probablemente como la epilepsia rolándica es un síndrome genético relacionado con la edad, lo que permitiría suponer la etiología genética es la existencia de epileptiformes multifocales ampliamente distribuidos por la corteza cerebral. Los focos epilépticos tendrían diferentes frecuencias de descargas e intensidad de las mismas produciendo la falsa ilusión de que un foco primario genera uno secundario.^{17,32} Este fenómeno podría explicar el hecho de que existen cuatro pacientes en nuestro estudio con actividad eléctrica independiente que sería, en realidad, actividad multifocal (Tabla 8). La intensa inhibición dirigida al foco primario: ondas de gran amplitud, áreas de extensa hipoperfusión documentadas en los estudios de SPECT cerebrales interictales (Tablas 3 y 4) apoyan esta hipótesis. A favor de esta hipótesis encontramos la posible tendencia de los antiepilépticos gabaérgicos a incrementar las descargas subclínicas que reiteradamente se ha citado en la literatura.^{16,17,32-35}

Formas complicadas y no complicadas bajo una misma denominación

Haber encontrado un grupo de pacientes complicados y otro no, con claras diferencias de los patrones electroencefalográficos, potente inhibición cortical (ondas de gran amplitud y zonas hipoperfundidas en los SPECT realizados) y diferentes patrones evolutivos de las crisis, así como asociaciones que no son explicables por el azar, nos hace pensar en la posibilidad de que la EFBI-pct es un síndrome epiléptico con variantes, y no uno continuo. El hecho de que estas formas se presentaran sin el uso de medicación antiepiléptica pone en duda el papel patogénico que se le ha asignado.

CONCLUSIONES

Las complicaciones en la epilepsia rolándica parecen depender de subtipos genéticos con expresión fenotípica variable. Las drogas antiepilépticas gabaérgicas serían un factor detonante que actúa sobre un terreno predisposto genéticamente y no una causa directa.

REFERENCIAS

1. D'alexandro P, Piccirilli M, Tiscci C, Ibba A, Maiotti M, Sciarma T. Neuropsychological features of benign partial epilepsy in children. *Ital J Neurol Sci* 1990; 11: 265-9.
2. Deonna T, Zesiger P, Davidoff V, Maeder M, Muyor C, Roulet E. Benign partial epilepsy of childhood: a longitudinal Neuropsychological and EEG study of cognitive function. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 595-603.
3. Robinson RJ. Causes and associations of severe and persistent specific speech and language disorders in children. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 943-62.
4. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlermann G. Neuropsychological, intelectual, and behavioral findings in patient with centro-temporal spikes with and without Seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.
5. Klein SK, Tuchman RF, Rapin I. The influence of premorbid language skills and behavior on language recovery in children with verbal audito y agnosia. *J Child Neurol* 2000; 15: 36-43.
6. Commission on clasification and terminology of the international Laegue Againt Epilepsy. Proposal for revised clasification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
7. Commision on Epidemiology and prognosis, International League Againt Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592-6.
8. Swanson JM, Sergeant JS, Taylor E, Sonuga-Barke EJ. Attention deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet* 1998; 351: 429-33.
9. Wechsler D. *Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children*. 3rd. Ed. San Antonio: The Psychological Corporation; 1991.
10. Dubois CM, Zesiger P, Pérez ER, et al. Acquired epileptic dysgraphia: a longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 807-12.
11. Casa-Fernández C. Aspectos más recientes de la genética de las epilepsias. *Rev Neurol* 2000; 30(Suppl. 1): S46-S59.
12. Carlsson G, Igelbrink-Schulze N, Neubauer BA, Stephani U. Neuropsychological longterm outcome of Rolandic EEG traits. *Epileptic Disord* 2000; 2(Suppl. 1): S636.
13. Gunduz E, Demirbilek V, Korkmaz B. Benign Rolandic epilepsy: neuropsychological findings. *Seizure* 1999; 8: 24-69.
14. Ong HT, Wyllie E. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: is it always benign? *Neurology* 2000; 54: 118-25.
15. Gelisse P, Genton P, Raybaud C, Thiry A, Pincemaille O. Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes and hippocampal atrophy. *Epilepsia* 1999; 40: 131-25.
16. Piccirilli M, Dálexandro P, Tiacci C, Ferroni A. Language lateralization in children with benign partial epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 19-25.
17. Herranz JL. Amplio espectro clínico y pronóstico de las epilepsias rolándicas: acuerdos desacuerdos y cuestiones abiertas. *Rev Neurol* 2002; 35(1): 79-81.
18. Fejerman N. Evoluciones atípicas de las epilepsias parciales benignas en los niños. *Rev Neurol* 1996; 24(135): 1415-20.
19. Prats J, Rua MJ, Mandoz P. Epilepsia benigna infantil con paroxismos rolándicos. Su historia natural y sus limites. *Anuario Neurología Evolutiva*. Guipúzcoa: Aspace; 1983, p. 123-5.
20. Reagan MOE, Braun JK, Goodwin GM, Clarke M. Epileptic Aphasia: A consequence of regional Hypometabolic Encephalopathy? *Developmental Medicine and Child Neurology* 1998; 40: 508-16.
21. Weglage J, Demsky A, Pietsch M, Kurlermann G. Neuropsychological, intelectual, and behavioral findings in patient with centro-temporal spikes with and without Seizures. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 646-51.
22. Doose H, Brigger-Heber B, Neubauer B. Children with focal sharp waves: clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1997; 28: 788-96.
23. Prita D, Persico I, Serra D, De Montis N, Congil R, Loi M. Lack of association with the 15q14 candidate region for benign epilepsy of childhood with centro-temporal spike in a Sardinian population. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. Florence): 164 (abstract).
24. Scheffer JE, Jones L, Pozzebon M, Howell RA, Saling MM, Ver Kovic SF. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: A new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 28: 4622-42.
25. Scheffer IE, Jones L, Pozzebos M. Autosomal dominant rolandic epilepsy and speech dyspraxia: A new syndrome with anticipation. *Ann Neurol* 1995; 38: 633-42.
26. Arcos BM, Palacio LG, Sánchez JL, Jiménez ME, Mora D, Zuluaga L, et al. Anticipación genética en epilepsia idiopática. *Rev Neurol* 1999; 29(7): 597-9.
27. Beavmanoir A, Ballis T, Burfis D, Ausari K. Benign epilepsy of childhood with rolandic spikes. A clinical, electroencephalografic and telecephalographic study. *Epilepsia* 1974; 16: 301-15.
28. Patry G, Lyagouby S, Tassinari CA. Subclinical Electrical Status Epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-52.
29. Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign epilepsy of childhood epilepsy. *Arch Neurol* 1982; 24: 281-92.
30. Deonna T, Ziegler AL, Despland PA. Combined myoclonic astatic and benign focal epilepsy of childhood (Atypical benign partial epilepsy of childhood). A separate syndrome? *Neuropediatrics* 1986; 17: 144-51.
31. Markland ON. Slow spike-wave activity in EEG and associated clinical features: Often called Lennox or Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1977; 27: 746-57.
32. Peter JM, Camfield CS, Camfield PR. Population study of bening rolandic epilepsy: Is treatment need? *Neurology* 2001; 57: 537-9.
33. Massa R, Saint-Martin de A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, et al. EEG criteria predictive of complicated evolution in idiopathic rolandic epilepsy. *Neurology* 2001; 37: 1071-9.
34. Arroocelo G, Giovatarci-Rosi P, Tassittari TA. Predictive factor of seizure frequency and titratin of antiepileptic treatment in rolandic epilepsy. A retrospective study. *Brain Dev* 1987; 9: 300-4.
35. Bouma PA, Boverkerk AC, Westercorp RG, Brolwer OF. The course of bening partial epilepsy of childhood with centro-temporal spikes. A metaanalysis. *Neurology* 1997; 48: 430-7.

