ARTÍCULO ORIGINAL

Revista Mexicana de Neurociencia
2007; 8(5): 481-490

Factores pronósticos en la epilepsia focal benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales

Andrade Machado René,* Machado Rojas Arlán,†
de la Cruz Turruelles Alexander,‡ García Espinosa Arlety.§ Arteché Prior Marianela.‖

RESUMEN

Introducción: La epilepsia de Rolando es una entidad aceptada por la ILAE. No se han encontrado indicadores pronósticos al inicio del diagnóstico. Por tanto determinar qué variables están asociadas a una evolución desfavorable al diagnóstico es prioritario. **Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio transeccional correlacional a 69 pacientes con diagnóstico de EFBI-pct al debut de la enfermedad. Se excluyeron aquéllos con rendimiento deficiente, funcionamiento psicológico neurótico, psicótico y los pacientes con lesiones estructurales según la imagenología. La evaluación cognitiva se obtuvo aplicando la Batería Neurocognitiva Abreviada [BNA] estandarizada en un grupo de 349 niños con rendimiento cognoscitivo normal; se correlacionaron, utilizando la estadística no paramétrica, las variables clínicas y del electroencefalograma con el rendimiento cognitivo, comportamental [conducta hiperactiva y distráctil] y el aprendizaje escolar al diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos por dos años, al término de éstos se obtuvo una evaluación del aprendizaje y del comportamiento hiperactivo y distráctil según el cuestionario de Conner. El pronóstico fue evaluado utilizando la ecuación del riesgo proporcional de estar libre de crisis y tener un rendimiento inferior al tercer percentil en la BNA. **Resultados:** Se estudiaron 69 pacientes con esta epilepsia. Las variables asociadas con el deterioro y la probabilidad de presentar nuevas crisis durante el seguimiento fueron la duración de la actividad paroxística intercrítica, la amplitud de la punta-ondas centro temporales [mayor de 350 microvoltios] y el porciento de POCSL. **Conclusiones:** Las variables clínico-electroencefalográficas evaluadas al debut de la enfermedad son buenos indicadores pronósticos.

Palabras clave: epilepsia de Rolando, puntas centrotemporales, pronóstico, cognición, descargas subclínicas, deterioro, punta y ondas continuas en el sueño lento.

Prognostic indicators in Benign Epilepsy with centro-temporal spikes of infancy and childhood

ABSTRACT

Introduction: *Rolandic Epilepsy is an epileptic disorder accepted by ILAE since 1989. Prognostic variables at the beginning of disease remained unknown. For that reason, to find prognostic indicators since the beginning of seizures is essential.* ***Patients and methods:*** *A cohort study of 69 patients with Benign Epilepsy with Centro-temporal Spikes of Infancy and Childhood had studied when the disorder was diagnosed. Mental retardation, neurosis, psychosis or structural lesion detected by Magnetic Resonance Images were considered exclusion criteria. Neuropsychological functioning was evaluated applying a standardised neuropsychological battery (ANB). The patients assisted monthly for 2 years after diagnosed was done. Then parents and teachers should reported behaviour problems and educational achievement and answered Conner test. Cognitive skill under 3 percentile and likely of recurrent seizures were taken into account to evaluate prognosis. Nonparametric analysis was used to evaluate clinical and electroencephalografic variables. The equation of proportional harzard (Cox) regression was considered to know the risk of keep-on seizures free during the course of this epileptic disorder.* ***Results:*** *The present study included 69 patients. Four variables were associated with bad prognosis at the beginning such as the duration of spikes and waves on electroencephalographs registered, the amplitude of electrographic waves more than 350 microvolts and percentage of continuos spikes and waves in slow sleep.* ***Conclusion:*** *Clinic and electroencephalography variables were useful predictors of bad outcome in Benign Epilepsy with Centro-temporal spikes of Infancy and Childhood.*

Key words: *Rolandic Epilepsy, Centro-temporal spikes, Prognostic, Cognition, subclinical epileptiform discharges, developmental regresion, continuos spikes and waves during slow sleep.*

INTRODUCCIÓN

La epilepsia focal benigna de la infancia con paroxismos centro-temporales (EFBI-pct), es una entidad aceptada por la ILAE.[1] La descripción de involución psicomotora y la aparición de déficit cognitivos en pacientes con esta epilepsia ha tenido un gran impacto en la nosología, el tratamiento y en el pronóstico. Sería de gran utilidad juzgar al inicio de la enfermedad qué indicadores clínico-electroencefalográficos están relacionados con las for-

* Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Master en Psicología. Profesor Auxiliar de Neurología e investigador auxiliar.
† Hospital Clínico-Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián". Profesor asistente de Fisología clínica. Instituto Superior de Ciencias Médicas.
‡ Hospital Clínico-Quirúrgico Universitario "Arnaldo Milián".
§ Hospital Psiquiátrico de La Habana.
‖ Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

mas que cursan con afectación cognitiva y un número incrementado de crisis epilépticas, debido a que son los criterios usados para iniciar el tratamiento antiepiléptico. Con estas premisas nos propusimos determinar las variables epileptogénicas pronósticas del rendimiento cognitivo-comportamental y la evolución de las crisis epilépticas al inicio de la enfermedad.

PACIENTES Y MÉTODOS

Selección de los niños del grupo testigo. Escogimos una muestra probabilística por conglomerado de niños supuestamente sanos con 7 años y ± 6 meses y hasta 10 años de edad. Los objetivos de la investigación fueron discutidos con padres y maestros previamente. Excluimos a los niños que tuvieran riesgo de encefalopatía Hipóxico-Isquémica 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 período de mayo del año 2000 a mayo del 2003. Estudiamos a los pacientes entre siete y diez años de edad que cumplían los criterios de EFBI-pct según la ILAE[1] 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 transeccional correlacional al inicio y longitudinal de evolución de grupos prospectivo durante dos 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.[2] 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:

a) crisis aisladas, si las crisis fueron sólo dos,
b) poco frecuentes, cuando existían más de dos crisis y se espacian más de tres meses,
c) 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, y
d) presencia de racimos, si las crisis se agrupaban [crisis diarias por semanas o más de 6 en un mes].

Se realizó electroencefalograma [EEG] de vigilia y el EEG obtenido con privación de sueño (ps) tras 10 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 ocupaban más del 85 % del sueño no-REM (POCSL) o existía déficit cognitivo. Se indicó una tomografía axial computarizada (TAC), potenciales evocados multimodales y una resonancia magnética nuclear (RMN), cuando existían déficit o deterioro neurocognitivos. La maestra debía constatar si existía distractibilidad, hiperactividad, trastorno de la memoria o del lenguaje, dificultades en las matemáticas o en las letras, ofreciendo un punto a cada alteración y un punto si se consideró que existían trastornos del aprendizaje en relación temporal con la epilepsia (evaluación psicopedagógica). El Trastorno por déficit de atención e hiperactividad se obtuvo mediante la aplicación del cuestionario de Conner para padres y profesores.[3] Ambos se repitieron al término de los dos años. El estudio neuropsicológico se realizó en ambos grupos en las condiciones estándares que se exige, aplicándoles la batería neurocognitiva abreviada (BNA) que está formada por 11 subescalas adecuadamente baremadas y estandarizadas en nuestra institución, datos no publicados. La lateralidad se conoció aplicando el cuestionario de lateralidad de Humphrey.[4] El porcentaje de lateralidad contrariada se calculó según la siguiente fórmula: RD-RI / RD+RI en los individuos derechos y RI-RD / RI+RD en los zurdos [R significa respuestas, I y D que la actividad en concreto se realizaba mejor con la izquierda o la derecha]. Los rendimientos de los ítems se dieron en centiles, considerándose normal bajo cuando era igual o inferior al tercer percentil y el rendimiento total se consideró deficiente, cuando el puntaje fue menor que tres desviaciones estándar de la media para cada edad. Las funciones cognitivas que se incluyen en la BNA son las siguientes: Subescala I [simultaneidad de los movimientos] de Luria.[5] Subescala II [funciones audio-

motrices] de Luria.[5] Subescala III [atención y memoria] de test de Weschler.[6] Subescala IV [pensamiento espacial] (Cubos de Kohs-Goldstein adaptado por Zazó modelos I y VI.[7] Subescala V [razonamiento y juicio] tomados de Terman Merrill y AR Luria.[5,8] Subescala VI [lenguaje] (Fluidez verbal, Terman Merrill.[8] Subescala VII [funciones visuomotoras].[9] Subescala VIII [vocabulario de imágenes] tomado de Terman Merrill.[8] Subescala X [lenguaje expresivo].[9] Subescala IX prosopagnosia.[9] Subescala XI [comprensión de órdenes verbales].[9] En la consulta de Psicología y Psiquiatría se aplicó la escala de inteligencia de Weschler para niños (WISC), el Dembo-Rubestein, el dibujo de la figura humana, el Rotter y una observación de juego con el objetivo de excluir a los pacientes con nivel de funcionamiento neurótico, psicótico, síndrome ansioso o depresión, o pacientes con CI < o igual a 85 puntos que podían afectar el rendimiento cognitivo. 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 al diagnóstico, indicándose clobazán o cuando el número de crisis lo requirió, en este caso se usó carbamazepina, difenilhidantoína o valproato de magnesio. Se definió deterioro cognoscitivo cuando el rendimiento cognitivo inferior a 3 DS de la media de grupo testigo según la BNA, tenía repercusión en su aprendizaje escolar, en el

Tabla 1
Características generales socio-demográficas y de la epilepsia según los grupos estudiados

Variables	*(%)*	*Pacientes (%)*	*Controles*	*Estadística*
Edad				
Mínimo		*7*	*7*	*P = 0.25 Mann Whitney U test*
Máximo		*10*	*10*	
Mediana		*8*	*8*	
Sexo				
M	*36 (52.16)*	*175 (50.1)*	*P = 0.58* χ^2	
F	*33 (47.88)*	*174 (49.9)*		
Escolaridad				
Mediana		*4*	*4*	*P = 0.79 Mann Whitney U test*
Mínimo		*1*	*1*	
Máximo		*5*	*5*	
Estimulación neuro-psíquica		*16*	*17*	*P = 0.36 Mann Whitney U test*
Índice de lateralidad contrariada				
Mediana		*0.84*	*0.84*	*P = 0.03 Mann Whitney U test*
Mínimo		*0.20*	*0.52*	
Máximo		*1*	*1*	
10 percentil		*0.60*	*0.68*	
Total		*69*	*349*	
Coeficiente de inteligencia				
Mínimo		*85*		
Máximo		*121*		
Media (SD)		*95.7 (10.92)*		
Tiempo de evolución (meses)				
Mínimo		*0.5*		
Máximo		*72*		
Media (SD)		*7.4 (12.4)*		
7-8 / 9-10 (años)		*4 / 13*	*P = 0.03 Mann Whitney U test*	
Antecedentes hereditarios		*45 (61.3)*		
Autosómica dominante		*22 (91.7)*		
Autosómica Recesiva		*2 (2.9)*		
Penetrancia reducida		*18 (75)*		
Expresividad variable		*8 (25)*		
Fenómeno de anticipación genética 4 familias				

Fuente los archivos clínicos. Los porcentajes están referidos al total del grupo de estudio y del control.

contexto de relación sociofamiliar o el paciente cumplía con los criterios de impulsividad e inatención, de lo contrario sólo asumimos que existía un déficit cognitivo. El rendimiento por subescalas se consideró normal bajo cuando el desempeño en esta era igual o inferior al tercer percentil.

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. Para el análisis de la influencia de variables independientes sobre una dependiente utilizamos el modelo de la regresión múltiple por pasos, consideramos significativo los valores de $R > 0.70$. La probabilidad de permanecer libre de crisis se calculó mediante las curvas de Kaplan-Meier, utilizando el Test F de Cox. El análisis multivariado para el riesgo de recurrencia de crisis se realizó utilizando la ecuación del riesgo de regresión proporcional (Cox)-c^2. En todos los casos los niveles de significación se aceptaron para $p = 0.05$.

RESULTADOS

En el grupo control se estudiaron 349 sujetos, el grupo de niños epilépticos estuvo conformado por 69 pacientes. En la Tabla 1 puede verse que el rendimiento intelectual medio fue de 95.7 y el tiempo de evolución de 7.4 meses. El 61.3 % de los pacientes tenían antecedentes hereditarios. En cuatro familias se documentó la posibilidad de que existiera fenómeno de anticipación. El índice de lateralidad contrariada fue diferente entre epilépticos y no epilépticos con significación estadística $p = 0.03$. En la Tabla 2 aparece la actividad neurofisiológica intercrítica. En el 43.8 % de los pacientes se encontraron paroxismos intercríticos. Predominó la morfología de punta-onda (PO) en el 91.4% de ellos. La actividad se registró en la zona centro-temporal en el (84.5%) y existía un foco asincrónico en otros lóbulos (78.8%), fundamentalmente en el lóbulo frontal (57.7%). El máximo de la amplitud de las puntas fue de 935 microvoltios (uv). Se registró una media de 10.2 puntas por pacientes en el EEG de vigilia. El número de puntas medio en el EEG de sueño fue de 514 puntas y en el 78.3% de los pacientes existió reactividad durante el sueño. En la Tabla 3 aparecen los subtipos de EFBI-pct encontrados en nuestro estudio. Un 37.7 % de los pacientes no mostró trastornos cognitivos, mientras que en el 37.7 % de los niños epilépticos se pudo encontrar alguna afectación cognitiva inferior al tercer percentil esperado para su edad, pero ésta no alcanzó afectar el normal funcionamiento socio-familiar y del aprendizaje escolar, mientras que el 15.9 % de nuestros enfermos sí mostraron deterioro neuropsicológico. Un grupo de pacientes 8.7 % tuvo registros electroencefalográficos que mostraron punta-ondas continuas durante más de 85% del trazado de sueño sin que se asociaran a crisis generalizadas, déficit cognitivos ni deterioro. En la Tabla 4 aparecen los determinantes en el rendimiento cognitivo que son el tiempo libre de crisis, el tiempo después de la primera crisis epiléptica, el número de crisis,

Tabla 2
Actividad epileptogénica neurofisiológica intercrítica en pacientes con EFBI-pct

EEG en vigilia	*# (%)*
Actividad paroxística intercrítica (el n-69)	
Sí	*33 (47.8)*
No	*36 (52.2)*
El número de puntas por paroxismo	*Mediana (10.2)*
*Morfología (el n-58) **	
Punta-onda	*53 (91.4)*
Ondas lentas	*4 (6.9)*
Puntas	*1 (1.7)*
Localización (el n-58)	
Centro-temporal	*49 (84.5)*
Frontal	*4 (6.9)*
Parietal	*5 (8.6)*
Foco asincrónico (el n-33)	
Sí	*26 (78.8)*
No	*7 (21.2)*
Actividad asincrónica	
Frontal	*15 (57.7)*
Parietal	*8 (30.8)*
Temporal	*6 (23.1)*
Amplitud	
Mínimo	*105*
Máximo	*935*
Media - (ds)	*315.99 (232.8)*
Duración	
Min	*0.1*
Max	*0.9*
Media- (ds)	*0.31 (0.2)*
EEG con privación de sueño	
Número de puntas	
Mínimo	*2*
Máximo	*1935*
Media- (ds)	*514.94 (551.5)*
Difusión	
Sí	*39 (72.2)*
No	*15 (27.8)*
Incremento de la actividad paroxística en los registros de sueño	
Sí	*54 (78.3)*
No	*15 (21.7)*
Porciento de punta-ondas durante el sueño	
Más de 80 @	*17 (24.6)*
Entre 60 y 80	*-*
Entre 40 y 60	*-*
Menos de 40	*52 (75.4)*

** 1.9% de los pacientes presentaron punta-ondas a 5 Hz generalizadas asimétricas. El porcentaje se refiere al subtotal (n).*

Tabla 3
Variantes de la epilepsia de Rolando según las variables aceptadas por la ILAE para la subclasificación

Variantes	*F Racimos*	*POCSL*	*Ausencias*	*Atónicas*	*CTC*	*Herencia*	*Crisis en*
EFBIpct-típica †	*26 (37.7)*	*NO*	*NO*	*NO*	*NO*	*11[42,3]*	*2[7,7]*
EFBIpct-típica con POCSL †	*6 (8.7)*	*SÍ*	*NO*	*NO*	*6[100]*	*2 [33,3]*	*4 [66,7]*
EFBI-A	*11 (15.9)*						
Con Crisis Generalizadas ††*	*10 (90.9)*	*SÍ*	*2[18.9]*	*2[18.9]*	*9 [81.8]*	*10 [90.9]*	*10 [90.9]*
Con CTC solamente	*1 (9.1)*	*SÍ*	*NO*	*NO*	*1[100]*	*1[100]*	*1[100]*
EFBI-ATC ¶ ††	*26 (37,7)*	*NO*	*NO*	*NO*	*NO*	*NO*	*NO*
Total	*69 (100)*	*17 [24.6]*	*2[2.8]*	*2 [2.8]*	*16 [23.2]*	*24 [34.9]*	*17 [24.6]*

( )** Representa los porcientos referidos al total de pacientes.**[ ]** Porcientos referidos para cada variedad. **CTC** se refiere a crisis Clónico-tónico-clónicas generalizadas primarias. **C-G** significa Crisis generalizadas. ¶ Con deterioro ocho pacientes, el resto con sólo déficit. ** 8 pacientes tenían deterioro. † Significa que no incrementó la puntuación en la escala de Conner o en el rendimiento psicopedagógico en los dos años subsiguientes, ni requirió reevaluación cognitiva posteriormente. **@** Tiempo mínimo con el patrón de POCSL 2 meses, máximo 11 meses, mediana 8 meses. †† Los pacientes con deterioro disminuyeron la puntuación (mediana) de la escala de Conner de 14 a 9 y la evaluación Psicopedagógica de 5 a 3 puntos en los dos años subsiguientes $p < 0.05$ en cada uno. **EFBI-A** significa con evolución a una epilepsia con Puntas y ondas continuas en el sueño lento, **ATC** se refiere a formas Atípicas con trastornos cognitivos.*

Tabla 4
Determinantes del rendimiento cognitivo, psicopedagógico y de la conducta hiperactiva y distráctil

Variables	*Beta*	*Correlaciones*		*Tolerancia*	*T de student (22)*	*p*
		Parciales	*Semiparciales*			
Factores asociados con el rendimiento cognitivo R = 0.83, p = 0.000						
Tiempo libre de crisis epilépticas	*0.18*	*–0.11*	*–0.06*	*0.13*	*–0.5*	*0.59*
Tiempo de evolución	*–0.19*	*–0.31*	*–0.18*	*0.92*	*–1.6*	*0.13*
Número de crisis	*–0.29*	*–0.44*	*–0.27*	*0.87*	*–2.3*	*0.03*
Número de crisis generalizadas	*–0.43*	*–0.59*	*–0.40*	*0.87*	*–3.4*	*0.00*
Duración de las punta-ondas en el EEG de vigilia	*–0.16*	*–0.27*	*–0.16*	*0.90*	*–1.3*	*0.20*
Porcentaje de POCSL	*–0.56*	*–0.70*	*–0.53*	*0.90*	*–4.6*	*0.00*
Factores asociados a la conducta hiperactiva y distractil R = 0.73, p = 0.03						
Tiempo de evolución	*0.37*	*0.45*	*0.32*	*0.75*	*1.9*	*0.05*
Duración de las crisis	*0.34*	*–0.44*	*–0.31*	*0.83*	*–1.8*	*0.05*
Duración de los paroxismos en vigilia	*0.20*	*–0.29*	*–0.19*	*0.91*	*–1.1*	*0.28*
Número de lóbulos afectados por la actividad paroxística asincrónica EEG p.s	*0.57*	*–0.59*	*–0.46*	*0.65*	*–2.7*	*0.02*
Amplitud de las ondas EEG v	*0.30*	*0.38*	*0.26*	*0.77*	*1.6*	*0.14*
Número de puntas en el EEG de sueño	*0.42*	*0.54*	*0.41*	*0.92*	*2.4*	*0.03*
Factores relacionados con el rendimiento Psicopedagógico R = 0.88, p = 0.000						
Tiempo de evolución	*0.14*	*0.28*	*0.13*	*0.94*	*1.38*	*0.18*
Duración de los paroxismos en vigilia	*0.23*	*0.43*	*0.22*	*0.96*	*2.28*	*0.03*
Amplitud de las Ondas	*0.09*	*–0.16*	*–0.07*	*0.68*	*–0.77*	*0.45*
Porcentaje de punta-ondas en el EEG de sueño	*0.27*	*0.47*	*0.25*	*0.82*	*2.54*	*0.02*

Correlación entre el rendimiento cognitivo {y la puntuación en el test de Conner –0.32, p = 0.00}; y el rendimiento psicopedagógico –0.50, p = 0.00 y correlación entre el rendimiento psicopedagógico y el rendimiento en el test de Conner 0.48, p = 0.00.

el número de crisis generalizadas, duración de las punta-ondas en el EEG de vigilia y el porciento de POCSL con un coeficiente de correlación muy alto R = 0.83 con p = 0.000. Los determinantes en el comportamiento hiperactivo y distráctil fueron el tiempo de evolución, la duración de las crisis, el número de paroxismos en el EEG de privación de sueño, el número de lóbulos afectado por la difusión de la actividad paroxística asincrónica durante el sueño, la amplitud de las puntas y la duración de los paroxismos generalizados en el EEG de vigilia. Encontramos que existe una correlación alta y significativa R = 0.77 y p = 0.03. El grado de dificultad Psicopedagógica dependió del tiempo de evolución con las crisis, la duración de la actividad paroxística intercrítica en vigilia, la amplitud de las puntas centro-temporales y el porciento de POCSL. El coeficiente de correlación R es muy alto 0.88 con una p = 0.00. En la Tabla 4 aparecen los valores de p asociados a la T de student indicando la probabilidad de que cada variable individualmente de asocie con el rendimiento cognitivo, la conducta hiperactiva y distráctil y el rendimiento psicopedagógico, las variables con $p < 0.05$ determinan individualmente a las variables antes mencionadas, las demás lo hacen en asociación de unas con otras. El coeficiente beta señala la correlación, cuando éste es negativo, una variable aumenta mientras la otra disminuye. Tanto en el cuestionario de Conner como en la evaluación psicopedagógica, una puntuación mayor se asocia con la posibilidad de que exista una conducta hiperactiva y distráctil y trastornos del aprendizaje. Existe una correlación no muy alta pero sí significativa entre el desempeño cognitivo, los trastornos del aprendizaje y la puntuación en el cuestionario de Conner con una p = 0.00. En la Tabla 5 vemos las variables que resultaron al buscar la ecuación de predicción de la probabilidad de estar libre de crisis, en pacientes con nivel cognitivo por debajo de tres desviaciones estándar de la media teniendo en cuenta la actividad epileptogénica. Esta ecuación anali-

Tabla 5
Probabilidad de estar libre de crisis epilépticas según el rendimiento cognitivo y la actividad epileptogénica

Variables	*Beta Estándar*	*Error*	*t*	*p*
Número de crisis generalizadas	*–0.50*	*0.35*	*–1.41*	*0.15*
Actividad paroxística intercrítica (duración)	*–0.49*	*0.32*	*–1.51*	*0.12*
Amplitud de las puntas	*–0.51*	*0.37*	*–1.35*	*0.17*
Porciento de punta-ondas EEG sueño	*–0.53*	*1.77*	*–1.98*	*0.04*

Riesgo de regresión proporcional Cox's χ^2, grados de libertad 4, p 0.02.

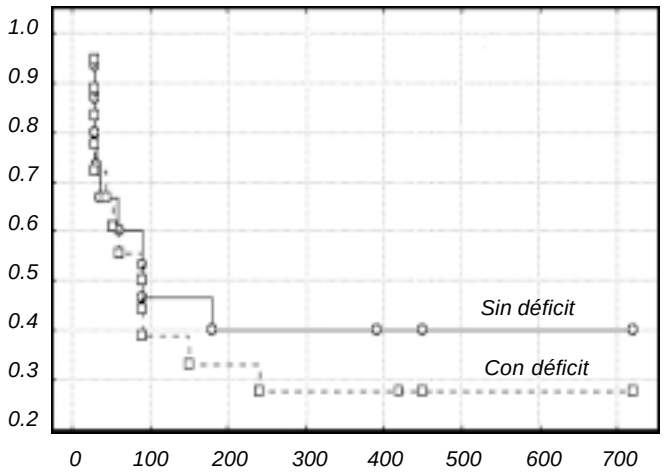

Figura 1. *Probabilidad de permanecer libre de crisis según desempeño cognitivo. N = 39 (7-8 años). p = 0.25. La gráfica representa la probabilidad de permanecer libre de crisis (Prueba F Cox) en dos años de seguimiento. En el eje de la (y) aparece la proporción acumulada de casos libres de crisis. En el eje de la x los días de seguimiento.*

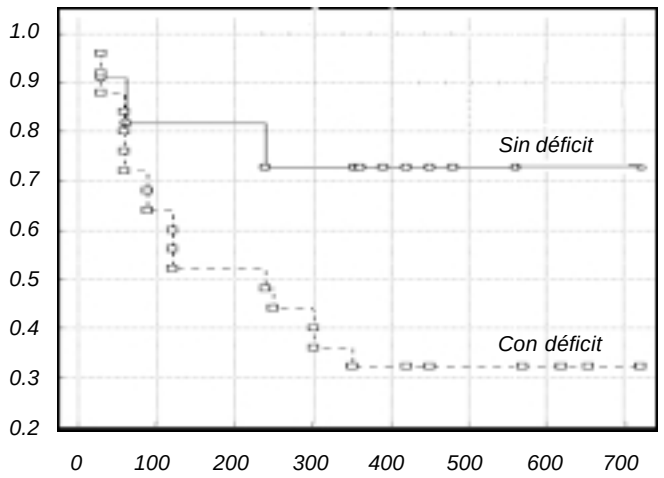

Figura 2. *Probabilidad de permanecer libre de crisis según desempeño cognitivo p = 0.01. N = 36 (9-10 años). Diferencia del % de POCSL entre 7-8 y 9-10 años p = 0.007. La gráfica representa la probabilidad de permanecer libre de crisis (Prueba F Cox) en dos años de seguimiento. En el eje de la (y) aparece la proporción acumulada de casos libres de crisis. En el eje de la x los días de seguimiento.*

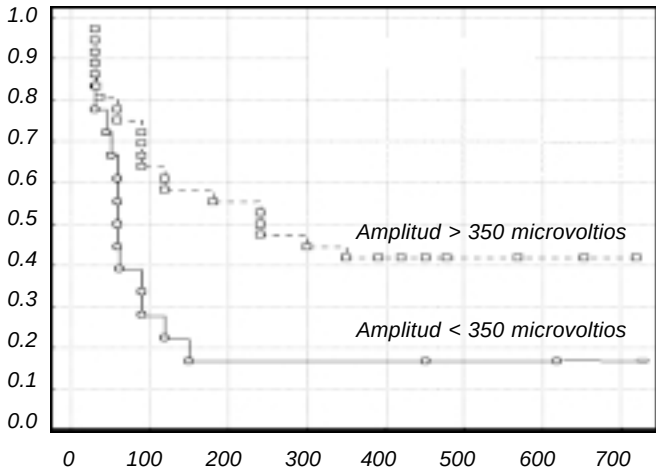

Figura 3. *Probabilidad de permanecer libre de crisis según la amplitud de las puntas p = 0.007. N = 69. La gráfica representa la probabilidad de permanecer libre de crisis (Prueba F Cox) en dos años de seguimiento. En el eje de la (y) aparece la proporción acumulada de casos libres de crisis. En el eje de la x los días de seguimiento.*

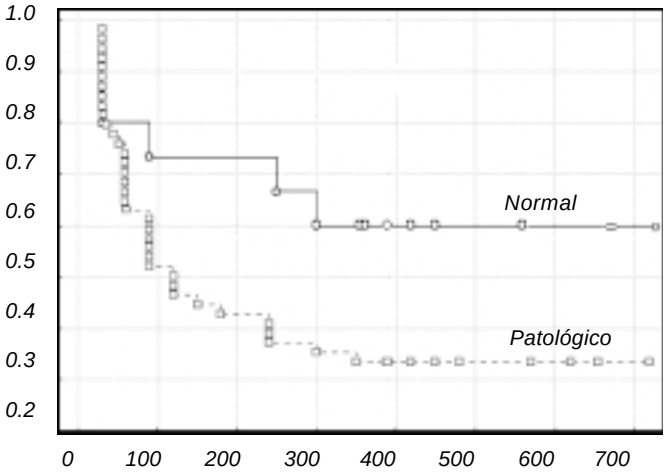

Figura 4. *Probabilidad de permanecer libre de crisis según la existencia de paroxismos en el sueño. N = 69, p = 0.02. La gráfica representa la probabilidad de permanecer libre de crisis (Prueba F Cox) en dos años de seguimiento. En el eje de la (y) aparece la proporción acumulada de casos libres de crisis. En el eje de la x los días de seguimiento.*

za las variables implicadas en la evolución maligna de esta epilepsia [el déficit cognitivo y la recurrencia de las crisis epilépticas]. Las variables fueron: el número de crisis generalizadas, el número de paroxismos en vigilia, la amplitud de las puntas y el porciento de POCSL al diagnóstico de la enfermedad, todos con un coeficiente de correlación (Beta) negativo indicando que a medida que disminuyen las crisis generalizadas, el número de paroxismos en vigilia, la amplitud de las puntas y el porciento de POCSL se incrementa la probabilidad de estar libre de crisis epilépticas y no presentar déficit cognitivos. En las figuras 1 y 2 aparecen las curvas de Kaplan Meier que muestran la probabilidad de estar libre de crisis según el desempeño cognitivo y las edades, Figura 1 (7-8 años), Figura 2 (9-10 años). En los niños con siete y ocho años no existieron diferencias significativas, entre los niños con rendimiento superior e inferior al tercer percentil p = 0.25. Sin embargo, cuando vemos los niños de nueve y 10 años, los que tenían un rendimiento cognitivo mayor del tercer percentil tuvieron una probabilidad de presentar nuevas crisis muy inferior que los niños con rendimiento inferior al tercer percentil, siendo esta diferencia muy significativa p = 0.01. En la Figura 3 aparece representada la probabilidad de estar libre de crisis según la amplitud de las puntas. Puede verse que los niños con paroxismos, cuyas puntas alcanzan menos de 350 microvoltios, tienen más probabilidad de permanecer libre de crisis en los dos años posteriores al debut de la enfermedad. En las figuras 4 y 5 aparecen representadas la probabilidad de estar libre de crisis según la existencia de paroxismos intercríticos en el sueño y en vigilia, siendo la probabilidad

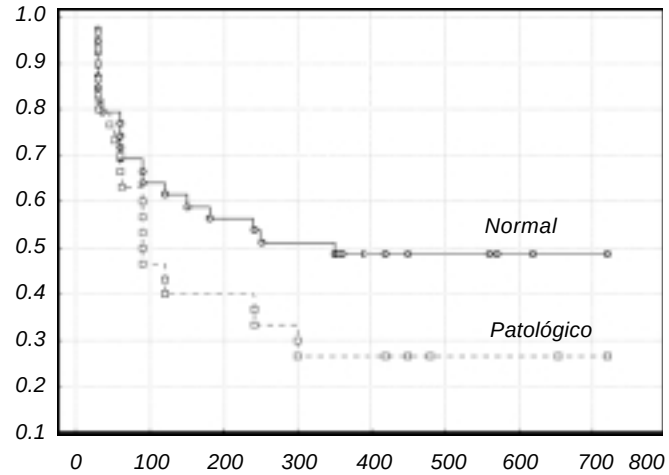

Figura 5. *Probabilidad de permanecer libre de crisis según la existencia de paroxismos intercríticos. p = 0.04. EEG vigilia. N = 69. La gráfica representa la probabilidad de permanecer libre de crisis (Prueba F Cox) en dos años de seguimiento. En el eje de la (y) aparece la proporción acumulada de casos libres de crisis. En el eje de la x los días de seguimiento.*

de estar libre de crisis mayor cuando el electroencefalograma de sueño y vigilia eran normales.

DISCUSIÓN

Hoy día se reconoce que la EFBI-pct puede tener una evolución "maligna". Sin embargo, las variables que permiten evaluar esta evolución al inicio de la enfermedad

permanecen desconocidas.[10-15] Massa y cols. publicaron por primera vez, variables electroencefalográficas con implicación en el comportamiento evolutivo de esta enfermedad.[16] Estos autores subestimaron variables electroencefalográficas con implicaciones patogénicas en la clínica y seguimiento de los pacientes epilépticos.[17-19] En varias investigaciones desarrolladas en este sentido, no ha quedado bien explicado el nivel de funcionamiento psicológico [neurótico, psicótico, ansiedad o depresión] que presentaban los pacientes estudiados, y se ha olvidado el impacto que tienen en el rendimiento cognitivo-comportamental.[20-27] Aún así se utilizan para evaluar las subclases de este síndrome y su evolución. Lo que quizás explique los desacuerdos existentes.

En el presente estudio los déficit no pudieron ser explicados por lesiones estructurales del cerebro ni por retraso mental, pues el cociente intelectual varió desde 85-121 y los estudios imagenológicos fueron normales. No incluimos niños neuróticos, psicóticos, ansiosos o deprimidos. Los déficit sensoperceptuales fueron descartados por el examen físico y los potenciales evocados multimodales. El estudio cognitivo-comportamental se realizó al diagnóstico de la enfermedad, lo que minimizó el efecto del duelo por la enfermedad y excluyó los efectos deletéreos sobre la función cognitiva de los antiepilépticos. Ambos grupos eran comparables, ya que no se halló diferencias en cuanto a la edad, sexo, raza, nivel de escolaridad según edad y procedencia $p > 0.05$ (Tabla 1).

Naturaleza y frecuencia de las complicaciones

En 17 / 69 pacientes se documentó un patrón de POCSL, crisis agrupadas y en dos pacientes crisis generalizadas con atonía y ausencias, mientras que 16 sufrieron crisis tónico-clónicas generalizadas. En seis pacientes el patrón de POCSL no se asoció a otra complicación. En otros 11 pacientes se asoció a crisis generalizadas, ocho tenían deterioro neuropsicológico. Existían déficits cognitivos en 26 pacientes que no tenían POCSL y siendo suficiente como para afectar el aprendizaje escolar y la vida familiar en ocho de ellos. La aparición de déficit cognitivos ha sido considerada por algunos un estigma psicológico de la epilepsia,[23,28-31] pero esto no pudo ser la explicación en nuestros pacientes debido a que esta variable fue controlada adecuadamente, y el examen neuropsicológico permitió explicar el comportamiento social, familiar y educacional de nuestros pacientes. Factores determinantes de la afectación neuropsicológica y del aprendizaje se pudieron predecir desde el debut de la epilepsia. Previamente se han reportado cambios de la normal asimetría cerebral de las zonas del lenguaje en pacientes en que el foco rolándico.[32] Se ha encontrado que las alteraciones neuropsicológicas son dependientes de la lateralidad del foco epileptogénico, inclusive dependientes del número de puntas por minuto.[11-15,22,32-34] El trastorno por déficit de atención con hiperactividad es considerado un hallazgo de las epilepsias focales idiopáticas.[32-34] Los mecanismos atencionales implican el funcionamiento de redes neuronales distribuidos en el lóbulo frontal y del balance funcional bihemisférico. Estos circuitos maduran entre los siete años y la edad de la adolescencia.[16,35-37] La EFBI-pct con un pico de debut sobre los siete a ocho años [ocho años en nuestra serie] puede afectar la normal maduración de estos circuitos, máxime cuando el foco se sitúa en la corteza frontal. En el estudio de Massa y cols.,[16] debido al escaso número de crisis, no hallaron relación entre los déficit cognitivos y la frecuencia de las crisis, concediendo como otros autores marcada importancia a la actividad subclínica intercrítica.[38-40]

Cuando no se realizan estudios sincronizados vídeo-EEG, una alternativa para determinar la implicación de los paroxismos intercríticos en el deterioro puede ser evaluar su intensidad y correlacionarlo con el trastorno del aprendizaje. Los registros sincronizados aunque muy específicos, son poco sensibles, por la conocida inhibición que produce la activación cognitiva en la frecuencia de las descargas electroencefalográficas.[16,40] En nuestro estudio el rendimiento psicopedagógico demostró correlacionarse con la duración de descargas paroxísticas en los registros electroencefalográficos en vigilia.

La evolución con POCSL fue hallada en pacientes libres de medicación antiepiléptica, remitiendo con el uso de clobazán. Cuando se indicó carbamazepina, valproato de magnesio o difenilhidantoína no se estudió la evolución de los EEG, por lo que no podemos excluir la posibilidad de que en estos pacientes los antiepilépticos se relacionaran con la inducción de POCSL como se ha descrito.[21,29-40] La aparición del patrón con POCSL podría ser una coincidencia con el inicio de la terapia antiepiléptica. Pensamos que sería más importante la predisposición genética, que el antiepiléptico administrado para desarrollar un patrón de POCSL al igual que otros autores.[19,21,25-40]

El efecto de las descargas subclínicas en el aprendizaje ha sido evaluado por Papazian y cols.[40] Para estos autores una hiperaferentación provocada por las descargas recurrentes es causada por una disminución de los procesos de poda sináptica. El proceso de poda sináptica se mantiene hasta la adolescencia. La hiperaferentación sería deletérea para la cognición de los prepúberes.[40] Varios autores han expresado tal relación, pero las diferencias no han sido estadísticamente significativas, han estudiado a pocos pacientes o existieron problemas metodológicos el diseño de investigación.[31-40]

La probabilidad de recurrencia de las crisis es significativamente alta cuando el desempeño cognitivo es bajo, existen paroxismos en vigilia, en el sueño, o la amplitud de las punta-ondas es mayor de 350 microvoltios p = 0.00, 0.04, 0.02, 0.00 respectivamente. En los estudios revisados no se hacen referencias a la recurrencia de las crisis y la asociación con estos factores.[16,17,20,21,36-40] Las variables que determinaron la recurrencia de las crisis son tanto clínicas como neurofisiológicas, el número de crisis epilépticas, la duración de los paroxismos en vigilia, el porciento de POCSL, y la amplitud de las puntas con nivel de significado estadístico de p = 0.02.

El paradigma que permite relacionar la actividad de POCSL con el deterioro es el síndrome de Landau Kleffner (SLK). En el estudio de Takeoka y cols. por primera vez se demostró que las descargas de puntas y ondas en el sueño producen una reducción significativa del volumen de la corteza temporal en los pacientes con SLK.[40] Las ondas de gran amplitud es una constante de los pacientes que muestran deterioro y déficit cognitivos.[16] Su reactividad farmacológica es similar al de las puntas rolándicas sugiriendo que tienen un mismo mecanismo bioquímico y neurofisiológico en su generación.[16,40] La amplitud de las ondas refleja el componente de potenciales postsinápticos inhibitorios Gabaérgicos sincrónicos, una potente inhibición que tiende a frenar las crisis clínicas.[16,32-40] Esta inhibición afecta el procesamiento normal de la información y determina, junto a otras variables, la aparición del trastorno de atención con hiperactividad. Sin embargo, cómo explicar que los pacientes con EFBI-pct complica tengan un incremento de las crisis si existe una potente inhibición (Figura 2). Posiblemente la causa sea que se interprete el mioclonus negativo y positivo (manifestación clínica de las ondas lentas) como crisis epilépticas cuando no se dispone de vídeo-EEG, o que la potente inhibición hacia el foco primario desencadene la activación de focos de descarga independientes [epilepsia multifocal]. La EFBI-pct es un síndrome focal de etiología genética. Esta explicaría la aparición de circuitos epileptiformes multifocales ampliamente distribuidos por la corteza cerebral. Los focos epilépticos tendrían diferentes frecuencia de descargas produciendo la falsa ilusión de que un foco primario genera uno secundario.[16,40] Este fenómeno se ve reflejado en el hecho de que existen 29 pacientes con actividad eléctrica asincrónica (Tabla 2), 17 pacientes con difusión de las descargas epileptiformes en más de 85% del sueño lento y la marcada actividad paroxística sin crisis clínicas, incremento de la duración de los paroxismos, que a medida que aumenta el tiempo de evolución y asociados con el incremento de la amplitud determinan el comportamiento, el aprendizaje y la cognición.

En consonancia con la hipótesis propuesta se ha demostrado en estudios con SPECT cerebral intercríticos, que grandes zonas cerebrales son inhibidas temporalmente, y que éstas se correlacionan con la actividad epileptiforme subclínica. Este estado de inhibición funcional se asocia a la presencia de ondas de gran amplitud y déficit cognitivos (encefalopatía epiléptica), reversible con antiepilépticos adecuados.[16,36-40]

El comportamiento evolutivo de las crisis dependió del rendimiento cognitivo sólo en niños de nueve a 10 años (figuras 1 y 2). Esto sugiere que otro factor estaría implicado en la generación de los déficit cognitivos. Hemos demostrado que existe un elevado índice de lateralidad contrariada en el grupo de niños epilépticos (pérdida de la normal asimetría cerebral) [Tabla 1]. Se necesita tiempo para que se produzcan cambios funcionales en la corteza cerebral de los pacientes. Quizás esto explica las diferencias en cuanto al poder predictivo del rendimiento cognitivo en los niños de siete y ocho años y los de nueve y 10 años. Nótese primero que entre los determinantes del rendimiento cognitivo está el tiempo de evolución y que los niños con siete y ocho años tienen un tiempo de evolución significativamente menor (Tabla 1 leyenda).

CONCLUSIONES

La epileptogénesis tiene implicaciones pronósticas en la EFBI-pct que pueden evaluarse desde el inicio del diagnóstico.

REFERENCIAS

1. *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.*
2. *Commision on Epidemiology and prognosis, International League Againt Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. Epilepsia 1993; 34: 592-6.*
3. *Goyette CH, Conner CK, Ultrich RF, Normative data on revised Conner parent and teacher rating scales. J Abnorm Child Psychol 1978; 6: 221-36.*
4. *Humphrey M, Zangwill O. Dysphasia in left-handed patients with unilateral brain lesion. Journ Neurol Neurosurg Psychiatr 1952, 15: 542-5.*
5. *Christensen A. Luria's Neuropsychological Investigation. Munksgaard: ED. Schmidts Bogtrykkeri Vojens, 1979.*
6. *Weschler D. Weschler Intelligence Scale for Children. London: Ed. Psychological Corporation: 1992.*
7. *Galifret-Granjón N, Santucci H. Test adaptado de Kohs-Goldstein. En Zazzó R., Eds. Manual para el examen psicológico del niño. Cuba: Ed. Pueblo y educación, 1970, 153-78*
8. *Terman LM, Merrill MA. Medida de la inteligencia. Madrid: Ed. Espasa-Calpe S.A. 1970.*
9. *Ardila A, Castoskij F. Diagnóstico del daño cerebral, enfoque neuropsicológico. En Roger Gil, Eds. Manual de Neuropsicología. Barcelona: Ed. Masson, SA, 1999, 10-21.*
10. *Croona C, Kihlgren M, Lundberg S, Eeg-Olafsson O, Eeg-Olofsson K. Neuropsychological findings in children with benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes. Dev Med and child neurology 1999; (41): 813-8.*

11. *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 funtion. Der Med Child Neurol 2000; 42: 595-603.*
12. *Gunduz E, Derminbilek V, Korkmaz B. Benign Rolandic epilepsy: Neuropsychological findings. Seizure 1999; 8: 246-9.*
13. *Piccirilli M, Dálexandro P, Sciarma T. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. Epilepsia 1994; 35: 1091-6.*
14. *Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison Tn. Cognitive and behavioral problems in chidren with centro-temporal spikes. Pediatr Neurol 2000; 23: 391-5.*
15. *Staden U, Isaac E, Boyd SG, Brandl U, Neville BGR. Language dysfuntion in children with Rolandic epilepsy. Neuropediat 1998; 29: 242-8.*
16. *Massa R, Saint Martin A, Carcangiu R, Rudolf G, Seegmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz MN, Hirsch E, Marescaux C. EEG criteria predictive of complicated evolution of Idiopatic Rolandic epilepsy. Neurology 2001; 57:1071-9.*
17. *Holmes G. Benign focal epilepsies of childhood Epilepsia 1993; 34(suppl 3):S19-S61.*
18. *Wirrel EG. Benign epilepsy of childhood with centro-temporal spikes. Epilepsia 1998;39(suppl 4):S32-41.*
19. *De Negry M. Electrical Status epilepticus during sleep (ESES): different clinical syndromes toward a unifying view? Brain Dev 1997; 19: 447-51.*
20. *Fejerman N. Epilepsias Focales Benignas en la infancia, niñez y adolescencia. Rev Neurol 2001; 34(1): 7-18.*
21. *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.*
22. *Ardila A. Neuropsychological approach to intelligence. Neuropsychol Rev 1999; 3: 117-36.*
23. *Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign epilepsy of childhood epilepsy. Arch Neurol 1982; 24: 281-92.*
24. *Prats JM, Garnizar C, García Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and Atypical evolution of Idiopatic partial epilepsy. Pediatr Neurol 1998; 18: 402-6.*
25. *Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison Tn. Cognitive and behavioral problems in chidren with centro-temporal spikes. Pediatr Neurol 2000; 23: 391-5.*
26. *Herranz JL. Amplio espectro clínico y pronóstico de las epilepsias rolándicas: acuerdos desacuerdos y cuestiones abiertas. Rev Neurol 2002; 35(1): 79-81.*
27. *Fejerman N. Evoluciones atípicas de las epilepsias parciales benignas en los niños. Rev Neurol 1996; 24(135): 1415-20.*
28. *Piccirilli M, Dálexandro P, Tiacci C, Ferroni A. Language lateralization in children with Benign Partial Epilepsy.Epilepsia, 1988; 39 (1): 19-24.*
29. *Piccirilli M, Dálexandro P, Sciarma T. Attention problems in epilepsy: possible significance of the epileptogenic focus. Epilepsia 1994; 35: 1091-6.*
30. *Kasteleijn-Nolst Treinite DGA, Siebelink BH, Berends BM, Van Strien JW, Meinardi H. Lateralized effects of subclinical epileptiform EEG discharges on scholastic performance in children. Epilepsia 1990; 31: 740-6.*
31. *Yung AW, Park YD, Cohen MJ, Garrison Tn. Cognitive and behavioral problems in chidren with centro-temporal spikes. Pediatr Neurol 2000; 23: 391-5.*
32. *Aarts JHP, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairement during focal and generalized epileptiform EEG activity. Brain 1984; 107: 293-308.*
33. *Patry G, Lyagouby S, Tassinari CA. Subclinical "Electrical Status Epilepticus induced by sleep in children. Arch Neurol 1971; 24: 242-52.*
34. *Ballaban-Gil K. Language disorders and epilepsy. En Pedley AT, Meldrum BS, Eds. Recent advances in epilepsy. London: Ed. Churchill Livingstone; 1998, 205-221.*
35. *Ong HT, Wyllie E. Benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes, it is always benign? Neurology 2000; 54: 1182-1185.*
36. *Staden V, Isaacs E, Boyd SG, Brandl U, Neville BG. Language dysfuntion in children with Rolandic epilepsy. Neuropediatrics 1998; 29: 242-8.*
37. *Nieto-Barrera M. Amplio espectro clínico y pronóstico de las epilepsias rolándicas. Formas Típicas. Rev Neurol 2002; 35(1): 67-72.*
38. *Takeoka M, Riviello JJ Jr, Duffy. Bilateral volume reduction of the superior temporal areas in Landau-Kleffner syndrome. Neurology 2004; 63: 1289-92*
39. *Reagan ME, Brown JK, Goodwin GM, Clarke M. Epileptic Aphasia: A consequence of regional Hipometabolic Encephalopathic. Dev Medicine and Child Neurology 1998; 40(8): 508-17.*
40. *Papazian O, Alfonso I. Efecto de las descargas epileptiformes sobre el aprendizaje: Un modelo experimental. Rev Neurol Clin 2001; 2(1): 1-4.*

Correspondencia: Dr. René Andrade Machado
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Sección Epilepsia
San Isidro 137 interior, entre Arenciabia y María Baluja, Managua,
Arrollo Naranjo, Ciudad de La Habana, Cuba.
Correo electrónico: ylopez@finlay.edu.cu