



ORIGINAL

Estudio de las epilepsias según la edad de inicio, controladas durante 3 años en una unidad de neuropediatría de referencia regional



Laura Ochoa-Gómez^a, Javier López-Pisón^{a,*}, Carlos Lapresta Moros^b,
Cristina Fuertes Rodrigo^a, Ruth Fernando Martínez^a, Pilar Samper-Villagrasa^c,
Lorena Monge-Galindo^a, José Luis Peña-Segura^a y María Concepción García-Jiménez^d

^a Unidad de Neuropediatría, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Servicio de Medicina Preventiva, Hospital de Barbastro, Huesca, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Lozano Blesa, Zaragoza, España

^d Unidad de Metabolismo, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 10 de noviembre de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2016

Disponible en Internet el 10 de junio de 2016

PALABRAS CLAVE

Epilepsia;
Epilepsia
criptogénica;
Epilepsia idiopática;
Epilepsia
sintomática;
Epilepsia refractaria;
Infancia;
Síndrome epiléptico

Resumen

Objetivo: Estudio de las epilepsias según la edad de inicio de las crisis y la etiología, de los pacientes controlados en una unidad de neuropediatría durante 3 años.

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes históricas. Revisión de historias de niños con epilepsia de la base de datos de neuropediatría controlados del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010.

Resultados: De 4.595 niños atendidos en el periodo, se estableció el diagnóstico de epilepsia en 605 (13,17%), siendo 277 (45,79%) epilepsias sintomáticas, 156 (25,79%) idiopáticas y 172 (28,43%) criptogénicas. La epilepsia de ausencias y la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales son los síndromes epilépticos idiopáticos con mayor prevalencia, y las encefalopatías prenatales las epilepsias sintomáticas más prevalentes. El 26,12% iniciaron su epilepsia el primer año, siendo sintomáticas el 67,72%. Se han considerado refractarias el 25,29% de las epilepsias; el 42,46% asocia déficit cognitivo, el 26,45% afectación motora y el 9,92% trastorno del espectro autista, siendo más frecuentes a menor edad de inicio.

Conclusiones: La ausencia de una clasificación universalmente aceptada de los síndromes epilépticos dificulta trabajos como este, empezando por la terminología. Una clasificación útil es la etiológica, con 2 grupos: un gran grupo con las etiologías establecidas o síndromes genéticos muy probables, y otro de casos sin causa establecida. La edad de inicio de la epilepsia en cada grupo etiológico añade orientación pronóstica. El pronóstico de la epilepsia lo ensombrecen la

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezpi@salud.aragon.es (J. López-Pisón).

KEYWORDS

Epilepsy;
Cryptogenic epilepsy;
Idiopathic epilepsy;
Symptomatic
epilepsy;
Refractory epilepsy;
Childhood;
Epileptic syndrome

refractariedad y las alteraciones asociadas del neurodesarrollo, siendo peor en general a más precoz inicio y en etiologías concretas.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A study of epilepsy according to the age at onset and monitored for 3 years in a regional reference paediatric neurology unit

Abstract

Objective: A study of epilepsy, according to the age at onset of the crisis and its causes, monitored by a Paediatric Neurology Unit over a period of three years.

Patients and methods: Historical cohorts study was conducted by reviewing the Paediatric Neurology medical records data base of epileptic children followed-up from 1 January 2008 to 31 December 2010.

Results: A total of 4,595 children were attended during the study period. The diagnosis of epilepsy was established in 605 (13.17%): 277 (45.79%) symptomatic, 156 (25.79%) idiopathic, and 172 (28.43%) with cryptogenic epilepsy. Absence epilepsy and benign childhood epilepsy with centro-temporal spikes are the idiopathic epileptic syndromes most prevalent, and the most prevalent symptomatic epilepsies are prenatal encephalopathies. More than one-quarter (26.12%) of epilepsies began in the first year of life, and 67.72% were symptomatic. Refractory epilepsy was observed in 25.29%, 42.46% with cognitive impairment, 26.45% with motor involvement, and 9.92% with an autism spectrum disorder, being more frequent at an earlier age of onset.

Conclusions: The absence of a universally accepted classification of epileptic syndromes makes tasks like this difficult, starting with the terminology. A useful classification would be aetiological, with two groups: a large group with established aetiology, or very likely genetic syndromes, and another with no established cause. The age of onset of epilepsy in each aetiological group helps in the prognosis, which is worsened by refractoriness and associated neurodevelopmental disorders, and are generally worse at an earlier onset and in certain aetiologies.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La epilepsia es uno de los problemas neurológicos más frecuentes de la infancia, con una prevalencia estimada de 3,4-11,3 casos por 1.000 habitantes¹⁻³.

Los síndromes epilépticos son edad-dependientes, cuyas características dependen de la maduración cerebral, siendo que algunos se presentan predominantemente en determinadas edades.

El pronóstico de la epilepsia está determinado básicamente por su etiología. Otro factor determinante es la edad de inicio de las crisis (dependiente de la etiología), estando asociada en general una evolución peor al comienzo precoz de las crisis⁴⁻⁷. La epilepsia de inicio en el primer año de vida, peor cuanto más precoz, tiene frecuentemente un mal pronóstico, con elevada refractariedad y alteraciones del neurodesarrollo asociadas^{8,9}, aunque existen epilepsias en lactantes con pronóstico favorable^{5,10}.

Se realiza un estudio de las epilepsias y síndromes epilépticos según la edad de inicio de las crisis y su etiología, controlados en una unidad de neuropediatría de referencia regional durante 3 años. Se analizan las diferencias etiológicas y pronósticas que tiene la epilepsia, según su edad

de comienzo, en nuestra experiencia durante el periodo de estudio.

Material y métodos

La población de estudio está formada por todos los pacientes mayores de un mes de vida, diagnosticados de epilepsia valorados (por primera vez o en revisiones sucesivas) en la Unidad de Neuropediatría del Hospital Miguel Servet de Zaragoza durante un periodo de 3 años (del 1 de enero de 2008 al 31 de diciembre de 2010). La actividad asistencial desarrollada por esta unidad, desde su puesta en marcha en 1990, está recogida en una base de datos informatizada, con todos los datos de interés conocidos de cada paciente^{11,12}, que se actualizan cada vez que existe alguna incidencia en la evolución clínica, resultado de exámenes complementarios o cambio de tratamiento.

Se ha realizado un estudio de cohortes históricas mediante la revisión de las historias clínicas de la población incluida.

Se ha considerado epilepsia cuando se han dado al menos 2 crisis epilépticas espontáneas. Exclusiones: convulsiones neonatales sin posterior epilepsia, crisis afebriles aisladas,

convulsiones febriles y otras convulsiones provocadas o sintomáticas agudas.

Se ha considerado una epilepsia sintomática cuando sea debida a una lesión cerebral y que además de las crisis existan otras manifestaciones neurológicas. Se ha elaborado una clasificación propia con grupos etiológicos para facilitar su estudio: encefalopatías prenatales, encefalopatías perinatales, encefalopatías posnatales, encefalopatías metabólicas y degenerativas, esclerosis mesial temporal, síndromes neurocutáneos, malformaciones vasculares, cavernomas, tumores intracraneales y otras.

Se ha considerado una epilepsia idiopática cuando no sea debida a una lesión cerebral, las convulsiones sean la manifestación predominante del síndrome y no existan otros signos o síntomas neurológicos asociados, presumiendo que son síndromes genéticos y dependientes de la edad. Se han considerado criptogénicas aquellas que no podemos clasificar como idiopáticas ni como sintomáticas, por no disponer de datos clínico-evolutivos suficientes. El término criptogénico se ha utilizado atendiendo a su significado etimológico: génesis críptica¹³.

Para evaluar el pronóstico se ha tenido en cuenta la eficacia del tratamiento (refractariedad) y la repercusión funcional neurológica. Se ha considerado epilepsia refractaria, siguiendo las últimas definiciones de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 2010¹⁴, cuando habiendo utilizado al menos 2 anticonvulsivantes con indicación y dosis adecuadas en monoterapia o politerapia no se haya alcanzado un estado libre de crisis. Luego, a cada paciente se le asignó un diagnóstico funcional neurológico (o varios) pudiendo ser: normalidad neurológica (si no hemos observado ninguna alteración neurológica además de la epilepsia), trastorno cognitivo, trastorno del espectro autista y afectación motora.

Para el análisis estadístico se han utilizado los test estadísticos de Chi cuadrado, test no paramétrico de U de Mann-Whitney y test de Kruskal-Wallis con contrastes *post-hoc* con corrección de Bonferroni. Los datos fueron exportados y analizados con el programa STATA para Windows versión 14.0 (StataCorp LP, Texas, EE. UU.). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

En el momento del estudio la base de datos de la unidad tenía 15.808 pacientes registrados. Durante el periodo de estudio se atendieron 4.595 pacientes. De ellos, 1.654 tenían el motivo de consulta de trastorno paroxístico (35,99%) y 605 fueron diagnosticados de epilepsia (13,17% del total de pacientes y 36,58% de los trastornos paroxísticos). La etiología de la epilepsia se consideró sintomática en 277 casos (45,79%), idiopática en 156 casos (25,78%) y criptogénica en 172 casos (28,43%). Durante los 3 años de estudio se diagnosticaron 184 casos nuevos de epilepsia, siendo el resto revisiones de pacientes epilépticos conocidos. El 53,22% fueron varones y el 46,78% mujeres. El tiempo medio de seguimiento del total ha sido de 6,21 años, siendo el de las epilepsias sintomáticas de 8,13, el de las idiopáticas de 4,66 y el de las criptogénicas de 4,54.

La edad media de inicio de la epilepsia en el total de la muestra ha sido de 4,78 años, siendo en las sintomáticas

de 3,53, en las idiopáticas de 6,31 y en las criptogénicas de 5,43.

La **tabla 1** muestra la edad de inicio de la epilepsia (por grupos de edad) según su etiología. El 26,12% de los casos comenzaron con crisis en el primer año de vida. La etiología de la epilepsia predominante en edades precoces es la sintomática (en menores de un año el 67,09% y entre 1-3 años el 61,39%). Las epilepsias idiopáticas predominan en el grupo de 6-10 años (43,75%) y las criptogénicas en el de 3-6 años (43,10%). La **tabla 2** analiza las diferencias entre los 3 grupos etiológicos según edad de inicio.

La **tabla 3** recoge la incidencia, prevalencia y edades de presentación de los síndromes epilépticos idiopáticos y criptogénicos. La **tabla 4** recoge la incidencia, prevalencia y edades de presentación de las epilepsias sintomáticas, atendiendo a su etiología.

La **tabla 5** muestra las formas de presentación clínica de las crisis epilépticas según la edad de inicio de la epilepsia. En todos los grupos de edad es más frecuente las crisis focales (55,70%) que generalizadas (34,21%). En el 25,95% de los menores de un año se presentaron como espasmos infantiles. La **tabla 6** muestra la comparación de la edad de inicio de la epilepsia según el tipo de crisis convulsiva.

La **tabla 7** muestra la repercusión funcional y refractariedad por grupos de edad. El tiempo medio de seguimiento de las epilepsias refractarias ha sido de 8,87 años. La edad mediana de inicio en epilepsias refractarias es notablemente inferior (1,5 años) a la de las epilepsias con buena respuesta terapéutica (4,5 años). El 25,29% del total se consideró que presentaba epilepsia refractaria, y solo el 52,56% no presentaba otro déficit neurológico asociado. A menor edad de inicio mayor porcentaje de presentar refractariedad al tratamiento y de presentar otro déficit neurológico asociado: en los de inicio por debajo del año de edad, fueron refractarios el 46,83% y no asociaron otro déficit neurológico el 17,72%.

En la **tabla 8** se comparan las características evolutivas según la edad de inicio.

Excluidos los tumores intracraneales malignos y malformaciones cerebrales, 14 casos han sido catalogados como candidatos a cirugía de la epilepsia por su refractariedad, y finalmente fueron intervenidos 5: 3 displasias corticales, una esclerosis mesial y un tumor de bajo grado; en una de las displasias corticales disminuyeron ostensiblemente el número de crisis y en los otros 4 desaparecieron las crisis tras la intervención (en un caso de displasia cortical hubo recaída con refractariedad 2 años tras la intervención).

Discusión

La clasificación de los síndromes epilépticos es un tema no resuelto desde 1989¹⁵, puesto que la propuesta de la ILAE de 2010¹⁶ no ha sido aceptada de forma mayoritaria, lo que dificulta las definiciones, la delimitación de los síndromes y la comparación entre casuísticas. Esta nueva propuesta de clasificación de la ILAE ha suscitado muchas críticas entre los epileptólogos¹⁷⁻¹⁹, ya que en lugar de una nueva clasificación parece que ha ofrecido una nueva terminología. Así, en ella, no se acepta la subdivisión de epilepsias generalizadas y epilepsias focales, aunque se insiste en mantener la división entre crisis epilépticas de uno y otro tipo

Tabla 1 Grupos de edad de inicio de la epilepsia según su etiología

	Idiopáticas (n = 156)	Criptogénicas (n = 172)	Sintomáticas (n = 277)	Total (n = 605)
< 1 año	24 (15,18%)	27 (17,09%)	107 (67,72%)	158 (26,12%)
1-3 años	12 (11,88%)	27 (26,73%)	62 (61,39%)	101 (16,69%)
3-6 años	32 (27,59%)	50 (43,10%)	34 (29,31%)	116 (19,17%)
6-10 años	63 (43,75%)	37 (25,69%)	44 (30,55%)	144 (23,80%)
10-14 años	19 (28,79%)	28 (42,42%)	19 (28,79%)	66 (10,91%)
> 14 años	5 (41,67%)	2 (16,67%)	5 (41,67%)	12 (1,98%)
Desconocido	1 (12,50%)	1 (12,50%)	6 (75%)	8 (1,32%)

En negrita se señalan el número total y porcentaje (sobre la muestra total) de epilepsias de cada grupo de edad.

y, simultáneamente, suprime los conceptos de epilepsias idiopáticas, sintomáticas y presumiblemente sintomáticas. Incluye síndromes electroclínicos (distribuidos según la edad de inicio), constelaciones distintivas (síndromes caracterizados clínicamente por asociarse con lesiones específicas, como la epilepsia temporal medial con esclerosis del hipocampo), epilepsias de causa estructural/metabólica y un grupo de epilepsias de causa desconocida (que la comisión en la actualidad considera que englobaría la tercera parte de todas la epilepsias)^{16,17}.

Los síndromes epilépticos son edad-dependientes, con características clínicas y electroencefalográficas dependientes del grado de maduración cerebral^{7,20,21}, como se ha visto en nuestro estudio. En nuestra muestra el 26,12% del total de epilepsias se iniciaron en el primer año de vida, siendo sintomáticas el 67,72%. Además, las epilepsias sintomáticas se iniciaron a una edad mediana de 1,5 años, significativamente menor que las criptogénicas e idiopáticas (4,5 y 6,5 respectivamente).

Algunos síndromes epilépticos predominan a unas edades específicas. En nuestra muestra el síndrome de West, el síndrome de Ohtahara, el síndrome de Dravet o la epilepsia parcial benigna de la lactancia se inician en los primeros meses de vida, mientras que la epilepsia de ausencias, la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales y otras epilepsias idiopáticas generalizadas comienzan en la edad escolar. En las epilepsias sintomáticas algunas etiologías inician las crisis en el primer año de vida, como la lisencefalia genética, el síndrome de Down, la encefalopatía hipóxico-isquémica o la esclerosis

tuberosa, mientras que otras etiologías la inician a edades posteriores.

En nuestro estudio, en el primer año de vida predominan las crisis focales (43,67%) sobre las generalizadas (27,22%), destacando además que se manifestaron como espasmos epilépticos en el 25,95%.

A pesar de los avances en epileptología en los últimos años, y del desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos, existe un alto número de casos de epilepsia refractaria, estimándose una incidencia de entre el 6-24%²²⁻²⁵, siendo en nuestro estudio del 25,29%. Uno de los factores que influyen en la refractariedad es la edad de comienzo, siendo mayor a edades más precoces (2-3 primeros años de vida)^{26,27}. En nuestra experiencia la edad mediana de inicio es muy inferior en las epilepsias refractarias que en las no refractarias (1,5 frente a 4,5 años). En las epilepsias iniciadas antes del año de vida, el 46,83%, se consideraron refractarias, muy superior al de los otros grupos de edad.

Numerosas publicaciones destacan que la repercusión cognitiva de las epilepsias es tanto mayor cuanto menor sea la edad de los niños que las presentan^{5,28,29}. En nuestro estudio solo el 17,72% de los pacientes epilépticos que iniciaron la epilepsia antes del año de vida tuvieron normalidad neurológica, siendo que el 76,58% presentaron déficit cognitivo, el 51,90% afectación motora y el 17,72% trastorno del espectro autista. En el grupo de inicio de 1-3 años observamos normalidad neurológica en el 41,58%.

Parece que el elemento que más influye sobre el desarrollo cognitivo en las primeras etapas de la vida es la etiología de la epilepsia¹⁰. Así, las epilepsias que se inician

Tabla 2 Comparación de la edad de inicio de la epilepsia según su etiología (test de Kruskal-Wallis con contrastes *post-hoc* con corrección de Bonferroni)

	Edad		Significación estadística (p)			Test global
	Mediana	Rango intercuartílico	Contraste con idiopáticas	Contraste con criptogénicas	Contraste con sintomáticas	
Idiopáticas (n = 156)	6,50	6,00	-	0,133	< 0,001*	< 0,001*
Criptogénicas (n = 172)	4,50	6,00	0,133	-	< 0,001*	
Sintomáticas (n = 277)	1,50	6,00	< 0,001*	< 0,001*	-	

* Existen diferencias estadísticamente significativas: $p < 0,05$.

En negrita se muestra el resultado del test estadístico sobre el total de las epilepsias de la muestra.

Tabla 3 Datos de prevalencia, incidencia y edad de inicio (expresada en años) de los síndromes epilépticos idiopáticos y criptogénicos

	Prevalencia (n = 605)	Incidencia (n = 184)	Edad (mediana)	Edad (mínimo- máximo)
Síndromes idiopáticos	156 (25,78%)	57 (30,98%)		
<i>Generalizados</i>	98 (16,20%)	36 (19,57%)		
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	13 (2,15%)	4 (2,17%)	1,5	0,5-3,5
Epilepsia de ausencias	28 (4,63%)	10 (5,43%)	6,5	3,5-12,5
Epilepsia refleja	2 (0,33%)	2 (1,09%)	7	5,5-8,5
Epilepsia mioclónica juvenil	8 (1,32%)	4 (2,17%)	13	9,5-17,5
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	2 (0,33%)	2 (1,09%)	11	9,5-12,5
Epilepsia generalizada con crisis febriles plus	7 (1,16%)	2 (1,09%)	3,5	0,4-6,5
Epilepsia mioclónica grave de la infancia (síndrome de Dravet) ^a	8 (1,32%)	3 (1,63%)	0,5	0,2-0,7
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	30 (4,96%)	9 (4,89%)	7,5	1-14,5
<i>Focales</i>	58 (9,59%)	21 (11,41%)		
Epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales	45 (7,44%)	17 (9,24%)	7,5	3,5-12,5
Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales	5 (0,83%)	1 (0,54%)	5,5	2,5-8,5
Epilepsia parcial benigna de la lactancia	8 (1,32%)	3 (1,63%)	0,55	0,2-1
Síndromes criptogénicos	172 (28,43%)	69 (37,50%)		
<i>Síndrome de West criptogénico</i>	5 (0,83%)	2 (1,09%)	0,7	0,5-0,9
<i>Síndrome de Lennox-Gastaut criptogénico</i>	2 (0,33%)	1 (0,54%)	1,88	0,25-3,5
<i>Síndrome con crisis mioclónicas-astáticas</i>	1 (0,17%)	1 (0,54%)	3,5	3,5-3,5
<i>Síndrome de Ohtahara criptogénico</i>	3 (0,50%)	1 (0,54%)	0,2	0,1-0,2
<i>Epilepsias focales criptogénicas</i>	83 (13,72%)	31 (16,84%)	4,5	0,1-13,5
<i>Epilepsias generalizadas criptogénicas</i>	78 (12,89%)	33 (17,93%)	4,5	0,1-14,5

^a Se realizó estudio genético del gen *SCN1A* en 34 pacientes, resultando positivo en 8, que son los que tienen diagnóstico de síndrome de Dravet.

En negrita se señalan los datos agrupados de los síndromes epilépticos idiopáticos y criptogénicos, y dentro de los idiopáticos los generalizados y focales.

en el primer año de vida suelen ser de etiología sintomática, de diverso origen (genético, infeccioso, metabólico, problemas perinatales...)^{5,8}. En nuestro estudio el 67,09% de las epilepsias de inicio en el primer año de vida fueron sintomáticas, y en las de inicio entre 1-3 años el 61,39% (siendo las etiologías más prevalentes las encefalopatías prenatales y perinatales). Por ello, suelen asociar trastornos del neurodesarrollo a las convulsiones. Sin embargo, existen algunas epilepsias que se inician precozmente con un pronóstico favorable. La epilepsia parcial benigna de la infancia presenta en general un pronóstico excelente y las crisis pueden ceder de manera espontánea^{30,31}, siendo en nuestra experiencia que los 8 casos respondieron favorablemente a los antiepilépticos, y solo uno asoció un déficit cognitivo. En la epilepsia mioclónica benigna de la infancia, en general, se describe un buen pronóstico, con buen control de las crisis y un desarrollo neurológico normal en el 60-80% de los casos, pero el resto pueden presentar retraso psicomotor y/o trastornos de conducta y del aprendizaje y crisis en etapas posteriores^{20,32,33}. Por ello, quizás el término «benigno»

no es muy apropiado en este síndrome; incluso la ILAE planteó retirarlo, pero la clasificación de 2010 mantiene esta denominación de «benigna»³²⁻³⁴. De nuestros 13 pacientes con este síndrome ninguno ha sido considerado refractario y 3 (23%) asocia algún otro déficit neurológico.

En nuestra experiencia en el grupo de 1-3 meses (18 casos, casi el 3% de la muestra) el 66,67% son sintomáticas. El 50% son refractarias al tratamiento y el 83,33% asocian otra alteración neurológica. En este grupo de inicio tan precoz son muy amplias las etiologías, por lo que se debe tener una estrategia diagnóstico-terapéutica para intentar llegar precozmente al diagnóstico y evitar incertidumbres, y además identificar los posibles casos tratables, como algunas enfermedades metabólicas hereditarias. Los avances en genética, sobre todo los paneles genéticos de encefalopatías epilépticas precoces y los estudios del exoma, permitirán un diagnóstico precoz.

Durante el periodo escolar la mayoría de las epilepsias son de origen genético, siendo menos frecuentes aquellas en las que existe una alteración estructural⁷. En nuestra muestra

Tabla 4 Datos de prevalencia, incidencia y edad de inicio (expresada en años) de los síndromes epilépticos sintomáticos

	Prevalencia (n = 605)	Incidencia (n = 184)	Edad (mediana)	Edad (mínimo-máximo)
Epilepsias sintomáticas	277 (45,79%)	58 (31,52%)		
<i>Encefalopatías prenatales</i>	148 (24,46%)	35 (19,02%)		
<i>Sin etiología identificada</i>	113 (18,68%)	22 (11,96%)		
Trastornos de la migración	12 (1,98%)	2 (1,09%)	1,5	0,1-11,5
Accidente cerebrovascular/lesión focal	26 (4,30%)	4 (2,17%)	2,5	0,1-10,5
Agnesia del cuerpo calloso	2 (0,33%)	1 (0,54%)	4,5	2,5-6,5
Otras malformaciones	21 (3,47%)	1 (0,54%)	1,5	0,2-14,5
Sin lesiones asociadas	52 (8,60%)	14 (7,61%)	1,5	0,1-11,5
<i>Genéticas</i>	22 (3,64%)	9 (4,89%)		
Síndrome de Down	3 (0,50%)	1 (0,54%)	0,75	0,4-0,8
Síndrome de Angelman	2 (0,33%)	2 (1,09%)	1,5	1,5-1,5
Lisencefalia genética ^a	2 (0,33%)	1 (0,54%)	0,3	0,1-0,5
Otras cromosomopatías	13 (2,15%)	5 (2,72%)	1,5	0,1-11,5
Encefalopatías epilépticas ^b	2 (0,33%)	0 (0%)	0,15	0,1-0,2
<i>Disruptivas</i>	13 (2,15%)	4 (2,17%)		
Infecciones congénitas	8 (1,32%)	2 (1,09%)		
Citomegalovirus	6 (0,99%)	2 (1,09%)	0,6	0,35-7,5
Toxoplasmosis	2 (0,33%)	0 (0%)	4	1,5-6,5
Encefalopatía disruptiva gemelar	3 (0,50%)	1 (0,54%)	0,8	0,5-7,5
Síndrome alcohólico fetal	2 (0,33%)	1 (0,54%)	11,5	11,5-11,5
<i>Encefalopatías perinatales</i>	56 (9,26%)	8 (4,35%)		
Prematuridad	17 (2,81%)	3 (1,63%)	1,5	0,1-11,5
Encefalopatía hipóxico-isquémica	39 (6,45%)	5 (2,72%)	0,8	0,1-12,5
<i>Encefalopatías posnatales</i>	19 (3,14%)	3 (1,63%)		
<i>Accidentes</i>	6 (0,99%)	0 (0%)		
Traumatismos craneoencefálicos	2 (0,33%)	0 (0%)	7	4,5-9,5
Lactante zarandeado	2 (0,33%)	0 (0%)	1,4	0,3-2,5
Otros accidentes	1 (0,17%)	0 (0,54%)	2,5	2,5
<i>Accidentes vasculares posnatales</i>	4 (0,66%)	1 (0,54%)	4	0,2-12,5
<i>Infecciones intracraneales</i>	9 (1,49%)	1 (0,54%)		
Meningitis neonatal	4 (0,66%)	1 (0,54%)	3,5	0,1-6,5
Meningitis niño	2 (0,33%)	0 (0%)	0,32	0,25-0,4
Encefalitis herpética	2 (0,33%)	0 (0%)	0,15	0,1-0,2
Absceso cerebral	1 (0,17%)	0 (0%)	7,5	7,5
<i>Encefalopatías metabólicas y degenerativas</i>	12 (1,98%)	1 (0,54%)		
Síndrome de Rett ^c	3 (0,50%)	0 (0%)	0,2	0,15-4,5
Enfermedades mitocondriales	1 (0,17%)	0 (0%)	5,5	5,5
Enfermedad lisosomal	2 (0,33%)	0 (0%)	5	3-10,5
Trastorno CDG	1 (0,17%)	0 (0%)	0,1	0,1
Trastorno del metabolismo intermediario	1 (0,17%)	0 (0%)	0,2	0,2
Otras enfermedades metabólicas	3 (0,50%)	1 (0,54%)	9	4-13,5
<i>Esclerosis mesial temporal</i>	8 (1,32%)	0 (0%)	2,5	1-8,5
<i>Síndromes neurocutáneos</i>	16 (2,64%)	5 (2,72%)		
Esclerosis tuberosa ^d	8 (1,32%)	3 (1,63%)	0,5	0,2-2
Neurofibromatosis	2 (0,33%)	0 (0%)	4	3,5-4,5
Sturge Weber	3 (0,50%)	2 (1,09%)	1,5	0,3-7,5
Otros síndromes neurocutáneos	3 (0,50%)	0 (0%)	1,5	0,5-4,5
<i>Malformaciones vasculares</i>	1 (0,17%)	1 (0,54%)	14,5	14,5
<i>Cavernomas</i>	1 (0,17%)	1 (0,54%)	11,5	11,5
<i>Tumores intracraneales</i>	15 (2,48%)	4 (2,17%)		
Tumor precirugía	9 (1,49%)	3 (1,63%)	9,5	1,5-13,5
Tumor poscirugía	3 (0,50%)	0 (0%)	14	12,5-18,5
Tumor de bajo grado	2 (0,33%)	1 (0,54%)	4	1,5-6,5
Diseminación leptomenígea	1 (0,17%)	0 (0%)	17,5	17,5
<i>Otros</i>	1 (0,17%)	0 (0%)		
Lupus eritematoso sistémico	1 (0,17%)	0 (0%)	11,5	11,5

^a Los casos de lisencefalías genéticas, uno es por mutación del gen *LIS1* y la otra del gen *EN2*.^b Las 2 encefalopatías epilépticas son debidas a mutación en el gen *STXBP1*.^c Los casos de síndrome de Rett 2 son por mutación del gen *CDKL5* y uno del gen *MECP2*.^d En los casos de esclerosis tuberosa 7 son debidos a mutación en el gen *TSC-2* y uno en el gen *TSC-1*.

En negrita se señalan los datos agrupados de los diferentes grupos etiológicos en los que se han dividido las epilepsias sintomáticas.

Tabla 5 Tipo de crisis convulsiva según grupo de edad de inicio de la epilepsia

	Focales	Generalizadas	Espasmos	Indeterminadas	Total
< un año	69 (43,67%)	43 (27,22%)	41 (25,95%)	6 (3,80%)	158 (26,12%)
1-3 años	61 (60,39%)	37 (36,63%)	1 (0,99%)	2 (1,98%)	101 (16,70%)
3-6 años	68 (58,12%)	44 (37,61%)	0 (0%)	5 (4,27%)	117 (19,34%)
6-10 años	93 (65,49%)	46 (32,39%)	0 (0%)	3 (2,11%)	142 (23,47%)
10-14 años	37 (55,22%)	29 (43,28%)	0 (0%)	1 (1,49%)	67 (11,07%)
> 14 años	7 (58,33%)	5 (41,67%)	0 (0%)	0 (0%)	12 (1,98%)
Desconocido	2 (25%)	4 (50%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	8 (1,32%)
Total	337 (55,70%)	207 (34,21%)	43 (7,11%)	18 (2,98%)	605

En negrita se señalan los datos de los distintos tipos de crisis convulsivas sobre el total de la muestra.

Tabla 6 Comparación de la edad de inicio de la epilepsia según el tipo de crisis convulsiva (test de Kruskal-Wallis con contrastes *post-hoc* con corrección de Bonferroni)

	Edad		Significación estadística (p)				Test global
	Mediana	Rango intercuartílico	Contraste con focales	Contraste con generalizadas	Contraste con espasmos	Contraste con indeterminadas	
Focales (n = 335)	4,50	6,00	-	1,000	<0,001*	1,000	<0,001*
Generalizadas (n = 203)	4,50	6,00	1,000	-	<0,001*	0,958	
Espasmos (n = 42)	0,50	0,55	<0,001*	<0,001*	-	0,004*	
Indeterminadas (n = 17)	3,50	5,58	1,000	0,958	0,004*	-	

* Existen diferencias estadísticamente significativas: $p < 0,05$.

En negrita se muestra el resultado del test estadístico sobre el total de las epilepsias de la muestra.

Tabla 7 Diagnóstico funcional neurológico y refractariedad según la edad de inicio de la epilepsia

	Normalidad	Trastorno cognitivo	Afectación motora	Trastorno del espectro autista	Epilepsia refractaria	Total (n = 605)
Total (n = 605)	318 (52,56%)	257 (42,48%)	160 (26,45%)	60 (9,92%)	153 (25,29%)	
< 1 año	28 (17,72%)	121 (76,58%)	82 (51,90%)	28 (17,72%)	74 (46,83%)	158 (26,12%)
1-3 años	42 (41,58%)	53 (52,48%)	35 (34,65%)	16 (15,84%)	32 (31,68%)	101 (16,70%)
3-6 años	77 (66,38%)	34 (29,31%)	15 (12,93%)	10 (8,62%)	18 (15,52%)	117 (19,34%)
6-10 años	104 (72,22%)	34 (23,61%)	20 (13,89%)	3 (2,08%)	21 (14,58%)	142 (23,47%)
10-14 años	56 (84,85%)	8 (12,12%)	5 (7,58%)	2 (3,03%)	8 (12,12%)	67 (11,07%)
> 14 años	10 (83,33%)	1 (8,33%)	2 (16,67%)	1 (8,33%)	0 (0%)	12 (1,98%)
Desconocido	1 (12,50%)	6 (75,00%)	1 (12,50%)	0 (0,00%)	0 (0%)	8 (1,32%)

En negrita se señalan el número total y porcentaje (sobre la muestra total) de epilepsias de cada grupo de edad.

las epilepsias que se inician entre los 3-10 años han supuesto el 42,98%. De estas el 36,54% han sido epilepsias idiopáticas, el 30% sintomáticas y el 33,46% criptogénicas. En este periodo aparecen síndromes bien definidos, como la epilepsia de ausencias y la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales⁷, que son los síndromes epilépticos más prevalentes en nuestro estudio en este grupo de edad. Se ha observado que el pico de edad de presentación de las epilepsias de ausencias es entre los 7-8 años y el de la epilepsia benigna de la infancia con paroxismos centrotemporales es entre 9-10 años. En general, en estas edades suelen ser epilepsias benignas y la mayoría evolucionan de forma favorable⁹; en nuestro caso el 15% de las epilepsias de inicio entre los 3-10 años fueron refractarias y el 70% no asociaron otra alteración neurológica.

Según diversas publicaciones afecta al 1,5-2% de adolescentes (19% de las epilepsias de todas las edades)^{35,36}. En nuestro estudio la epilepsia de inicio entre 10-14 años supone el 10,91% y en los mayores de 14 años el 1,98%. En esta etapa el cerebro ya está maduro, por lo que la expresividad clínica no difiere mucho de la del adulto³⁶. Predominan crisis generalizadas tónico-clónicas, ausencias y crisis focales simples y complejas. Se describe que los síndromes epilépticos más frecuentes en este periodo son las epilepsias generalizadas idiopáticas, como la epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis generalizadas al despertar³⁶ (si bien estos síndromes en la práctica clínica resulta difícil diferenciarlos en muchas ocasiones, ya que todos pueden manifestarse con crisis mioclónicas y/o ausencias y/o crisis tónico-clónicas³⁷).

Tabla 8 Diagnóstico funcional neurológico y refractariedad según la edad de inicio de la epilepsia (test U de Mann-Whitney)

	N	Edad de inicio		Significación estadística (p)
		Mediana	Rango intercuartílico	
<i>Normalidad</i>				
Sí	317 (53,10%)	6,50	6,00	< 0,001*
No	280 (46,90%)	1,50	4,10	
<i>Trastorno cognitivo</i>				
Sí	251 (42,04%)	1,50	4,10	< 0,001*
No	346 (57,96%)	6,50	6,00	
<i>Afectación motora</i>				
Sí	159 (26,63%)	0,90	3,30	< 0,001*
No	438 (73,37%)	5,50	6,00	
<i>Trastorno del espectro autista</i>				
Sí	60 (10,05%)	1,50	3,74	< 0,001*
No	537 (89,95%)	4,50	6,00	
<i>Epilepsia refractaria</i>				
Sí	153 (25,63%)	1,50	4,10	< 0,001*
No	444 (74,37%)	4,50	7,00	

* Existen diferencias estadísticamente significativas: $p < 0,05$.

En nuestro estudio el 30,77% de las epilepsias a partir de los 10 años son idiopáticas, el 30,77% sintomáticas y el 38,46% criptogénicas. Se ha preferido clasificar en diversos pacientes la epilepsia como criptogénica cuando sus características clínicas y/o evolutivas no encajaban completamente con un síndrome idiopático bien definido. Hay que reseñar la benignidad de las epilepsias de esta edad, ya que una parte importante tiende a desaparecer sin secuelas, reflejando la naturaleza no lesional, siendo la mayoría determinadas genéticamente⁷. En nuestros casos de epilepsia entre 10-14 años fueron refractarios el 11,98%, y en los mayores de 14 años ningún caso, y además en el 85% no encontramos otra alteración neurológica asociada.

En el abordaje de la epilepsia en la infancia la edad de inicio es determinante; en niños mayores en general puede ser suficiente con los estudios de neuroimagen y electroencefalograma, pero en lactantes se pueden precisar amplios estudios (metabólicos y genéticos)²⁰. En nuestra serie no hemos identificado ninguna epilepsia de origen autoinmune, pero es causa emergente (como toda la neuroinmunología) de epilepsia refractaria, y es necesario su planteamiento para el adecuado, aunque complejo, diagnóstico y manejo terapéutico. En las epilepsias precoces es mucho más frecuente que la causa sea un grave problema cerebral con mala respuesta al tratamiento antiepiléptico y mal pronóstico neurológico y del desarrollo⁵. Raramente pueden deberse a enfermedades metabólicas hereditarias, algunas de las cuales pueden tener tratamiento específico (con vitaminas o dieta cetógena) y que no responden a los antiepilépticos. Dadas la importante preocupación en cuanto al pronóstico, el riesgo de repetición (al tratarse con frecuencia de un problema genético), junto a las opciones, aunque poco frecuentes, de respuesta a tratamiento específico, es necesario un protocolo diagnóstico-terapéutico que permita, en el caso que sea posible, establecer un tratamiento precoz e identificar la causa, y que contemple el tratamiento con vitaminas.

En epilepsias refractarias a cualquier edad es obligatorio buscar lesiones potencialmente quirúrgicas, puesto que la lesionectomía puede ser curativa, por lo que en epilepsias focales debe insistirse en las técnicas de neuroimagen y neuroimagen funcional; la cirugía debe realizarse lo antes posible para evitar los efectos negativos de las crisis y de los fármacos^{38,39}.

La ausencia de una clasificación universalmente aceptada de los síndromes epilépticos^{16,40} dificulta trabajos como este, empezando por la terminología. El síndrome de Dravet y otras encefalopatías epilépticas con mutación identificada, como nuestros casos de *STXBP1* y *CDKL5*, podrían clasificarse tanto como idiopáticos (genéticamente determinados y la epilepsia es nuclear) como sintomáticos (encefalopatía genéticamente determinada con disfunción del neurodesarrollo no necesariamente secundaria a la epilepsia). Las encefalopatías prenatales no disruptivas, los síndromes neurocutáneos, las enfermedades metabólicas degenerativas y muchos casos de malformaciones vasculares, cavernomas, tumores cerebrales y esclerosis mesial temporal están genéticamente determinados. Obviamente todas las epilepsias son sintomáticas, puesto que tienen causa, sea genética o adquirida.

Una clasificación útil es la etiológica; habría 2 grupos: un gran grupo con las etiologías establecidas o síndromes genéticos muy probables y otro de casos sin causa establecida. La edad de inicio de la epilepsia en cada grupo etiológico añade orientación pronóstica.

El pronóstico de la epilepsia lo ensombrecen la refractariedad y las alteraciones asociadas del neurodesarrollo, siendo peor en general a más precoz inicio y en etiologías concretas.

Como se ha expuesto, la epilepsia es edad-dependiente por lo que es muy importante conocer las características de los distintos síndromes epilépticos en cada edad para saber identificarlos, poder hacer un abordaje correcto

evitando pruebas complementarias innecesarias, instaurar el tratamiento antiepiléptico más adecuado y poder ofrecer un pronóstico a las familias con niños epilépticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Durá-Travé T, Yoldi Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Incidencia de la epilepsia infantil. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:37-43.
- Waalder PE, Blom BH, Skeidsvill H, Mykletun A. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in Western Norway. *Epilepsia*. 2000;41:802-10.
- Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia*. 1994;35 Suppl 2:S1-6.
- Berg AT, Shinnar S. The contributions of epidemiology of the understanding of childhood seizures and epilepsy. *J Child Neurol*. 1994;9:19-26.
- Perez Delgado R, Galve Pradel Z, López-Pisón J, Soria Marzo A, García Oguiza A, Peña Segura JL. Epilepsia de inicio entre los 3 y 12 meses de edad. Nuestra experiencia de 10 años. *Rev Neurol*. 2008;47:561-5.
- Tuchman RF, Moshé SL, Rapin I. Trastornos del neurodesarrollo y epilepsia. *Rev Neurol*. 2005;40 Supl 1:S3-10.
- Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's epilepsy in children. 3rd ed Philadelphia, EE. UU.: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Durá Travé T, Yoldi Petri ME, Hualde Olascoaga J, Etayo Etayo V. Epilepsias y síndromes epilépticos durante el primer año de vida. *Rev Neurol*. 2009;48:281-4.
- Sanmartí FX, Málaga I. Atlas de epilepsia en la edad pediátrica. Madrid: Springer Healthcare; 2011.
- Sánchez-Carpintero R. Variabilidad de la evolución cognitiva en los distintos tipos de epilepsia del niño. *Rev Neurol*. 2010;50 Supl 3:S31-6.
- López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de neuropediatría en un hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. *Rev Neurol*. 1997;25:1685-8.
- Monge Galindo L, López-Pisón J, Samper Villagrasa P, Peña-Segura JL. Evolución de la demanda asistencial neuropediátrica en un hospital español de tercer nivel a lo largo de 20 años. *Neurología*. 2014;29:36-41.
- Commission on Epidemiology and Prognosis International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiological studies on epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-6.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen HW, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia*. 2010;51:1069-77.
- 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.
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51:676-85.
- Casas Fernández C. Análisis clínico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. *Rev Neurol*. 2012;54 Supl 3:S7-18.
- Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: Radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia*. 2010;51:713-4.
- Shinnar S. The new ILAE Classification. *Epilepsia*. 2010;51:717-8.
- Casas Fernández C. Aspectos esenciales de la epilepsia infantil. Síndromes epilépticos desarrollados en la infancia. En: Rufo Campos M, editor. Principios básicos en epilepsia. Madrid: Ergon; 2006. p. 17-41.
- Durá-Travé T, Yoldi-Petri ME, Gallinas-Victoriano F. Estudio descriptivo de la epilepsia infantil. *Rev Neurol*. 2007;44:720-4.
- Ramos-Lizana J, Rodríguez-Lucenilla MI, Aguilera-López P, Aguiere-Rodríguez J, Casinello-García E. A study of drug-resistant childhood epilepsy testing the new ILAE criteria. *Seizure*. 2012;21:266-72.
- Arts WF, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, Peeters EA, Schmitz P, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain*. 2004;127:1774-84.
- Camfield PR, Camfield GS, 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;131:821-4.
- Berg A, Vickrey BG, Testa FM, Levy SR, Shinnar S, Dimario EF, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol*. 2006;60:73-9.
- MacDonald BK, Johnson AL, Goodridge DM, Cockerell OC, Sander JW, Shorvon SD. Factors predicting prognosis of epilepsy after presentation with seizures. *Ann Neurol*. 2000;48:833-41.
- Sánchez-Álvarez JC, Serrano-Castro PJ, Cañadillas-Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol*. 2002;35:931-53.
- Doose H, Lunau H, Castiglione E, Waltz S. Severe idiopathic generalized epilepsy of infancy with generalized tonic-clonic seizures. *Neuropediatrics*. 1998;29:229-38.
- Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: A case-control study. *Epilepsy Res Suppl*. 1996;6:24-30.
- Palencia R. Epilepsias parciales benignas de la infancia. *Rev Neurol*. 2001;33:1167-79.
- Carrera B, Berrare-Zubiri S, Yoldi-Petri ME, Gurtubay IG, Carrero I, Morales G, et al. Epilepsia parcial benigna familiar de la infancia temprana. *Rev Neurol*. 1998;26:1013-4.
- Maris Ferraro S. Síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas. En: Asconapé J, Gil-Nagel A, editores. Tratado de epilepsia. Madrid: McGraw-Hill; 2004. p. 75-86.
- Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia*. 2006;47:1558-68.
- Prats-Viñas JM, Garaizar C, Ruiz-Espinoza C. Epilepsia mioclónica benigna del lactante. *Rev Neurol*. 2002;34:201-4.
- Gastaut H. Individualisation des épilepsies dites bénignes ou fonctionnelles aux différents âges de la vie. Appreciation des variations correspondantes de la prédisposition épileptique a ces âges. *Rev EEG Neurophysiol*. 1981;11:346-66.
- Pascual-Pascual SI. Características clínicas de las epilepsias del adolescente. *Rev Neurol*. 1999;28:36-43.
- Nieto-Barrera M. Síndromes epilépticos generalizados idiopáticos del niño. *Rev Neurol*. 2001;32:650-9.
- Camfield P, Camfield C, Arts WF, Brouwer OF, Arzimanoglou A. The outcome of childhood epilepsy: What improvements are needed? *Epileptic Disord*. 2013;15:101-4.
- Jobst BC, Cascino GD. Resective epilepsy surgery for drug-resistant focal epilepsy: A review. *JAMA*. 2015;313:285-93.
- 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.