

- Braak, H., Rub, U., Steur, J., et al. 2005, Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 1404-1410
- Brey, R. L., Holliday, S. L., Saklad, A. R., et al. 2002, Neuropsychiatric syndromes in lupus: prevalence using standardized definition, *Neurology*, vol. 58, pp. 1214-1220
- Cairns, N., Grossman, M., Arnold, S., et al. 2004, Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease, *Neurology*, vol. 63, pp. 1376-1384
- Canada lifts the ban on blood donors with Creutzfeldt-Jakob disease [editorial], 1999, *Lancet*, vol. 353, p. 132
- Chang, L., Ernst, T., Leonido-Yee, M., et al. 1999, Cerebral metabolite abnormalities correlate with clinical severity of HIV-1 cognitive motor complex, *Neurology*, vol. 52, pp. 100-108
- Childs, E. A., Lyles, R. H., Seines, O. A., et al. 1999, Plasma viral load and CD4 lymphocytes as predictive markers for HIV-associated dementia and sensory neuropathy, *Neurology*, vol. 52, pp. 607-613
- Chui, H. 2000, Vascular dementia, a new beginning: shifting focus from clinical phenotype to ischemic brain injury, in *Neurologic Clinics: Dementia*, edited by S. T. DeKosky, W. B. Saunders, Philadelphia, pp. 951-977
- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., et al. 2005, Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid-beta levels in vivo, *Neuron*, vol. 48, pp. 913-922
- Collinge, J., Sidle, K. C., Meads, J., et al. 1996, Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD, *Nature*, vol. 383, pp. 685-690
- Collins, S., Law, M. G., Fletcher, A., et al. 1999, Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case control study, *Lancet*, vol. 353, pp. 693-697
- Davies, R., Hodges, J., Kril, J., et al. 2005, The pathological basis of semantic dementia, *Brain*, vol. 128, pp. 1984-1995
- Davis, K. L., Mohs, R. C., Marin, D., et al. 1999, Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer's disease, *JAMA*, vol. 281, pp. 1401-1406
- DeCarli, C., Frisoni, G. B., Clark, C. M., et al. 2007, Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia, *Arch Neurol*, vol. 64, pp. 108-115
- De Groot, J. C., de Leeuw, F. E., Oudkerk, M., et al. 2000, Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study, *Ann Neurol*, vol. 47, pp. 145-151
- DeKosky, S. T., Ikonomic, M. D., Styren, S. D., et al. 2002, Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment, *Ann Neurol*, vol. 51, pp. 145-155
- Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., et al. 1999, The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease, *Neurology*, vol. 52, pp. 1158-1165
- Demaerel, P., Sciort, R., Robberecht, W., et al. 2003, Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *J Neurol*, vol. 250, pp. 222-225
- Desmond, D. W., Moroney, J. T., Paik, M. C., et al. 2000, Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke, *Neurology*, vol. 54, pp. 1124-1131
- Doody, R. S., Stevens, J. C., Beck, C., et al. 2001, Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 56, pp. 1154-1166
- Drzezga, A., Grimmer, T., Riemenschneider, M., et al. 2005, Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET, *J Nucl Med*, vol. 46, pp. 1625-1632
- Emre, M., Aarsland, D., Albanese, A., et al. 2004, Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease, *N Engl J Med*, vol. 351, pp. 2509-2518
- Eng, J. A., Frosch, M. P., Choi, K., et al. 2004, Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation, *Ann Neurol*, vol. 55, pp. 250-256
- Erkinjuntti, T., Kurz, A., Gauthier, S., et al. 2002, Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial, *Lancet*, vol. 359, pp. 1283-1290
- Foster, J. W., Schafer, A. J., Critcher, R., et al. 1996, High-resolution whole genome radiation hybrid map of human chromosome 17q22-q25.3 across the genes GH and TK, *Genomics*, vol. 33, pp. 185-192
- Galvin, J. E., Pollack, J., & Morris, J. C. 2006, Clinical phenotype of Parkinson dementia, *Neurology*, vol. 67, pp. 1605-1611
- Geschwind, M. D., Martindale, J., Miller, D., et al. 2003, Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Arch Neurol*, vol. 60, pp. 813-816
- Ghetti, B., Hutton, M., Wszolek, Z. K., et al. 2003, Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 associated with tau gene mutations (FTDP-17T), in *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*, edited by D. Dickson, International Society of Neuropathology Press, Basel
- Gilman, S., Low, P. A., Quinn, N., et al. 1999, Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy, *J Neurol Sci*, vol. 163, pp. 94-98
- Goebels, N., & Soyka, M. 2000, Dementia associated with vitamin B(12) deficiency: presentation of two cases and review of the literature, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 12, pp. 389-394
- Goker-Alpan, O., Giasson, B., Eblan, M., et al. 2006, Glucocerebrosidase mutations are an important risk factor for Lewy body disorders, *Neurology*, vol. 67, pp. 908-910
- Graham, K. S., Becker, J. T., & Hodges, J. R. 1997, On the relationship between knowledge and memory for pictures: evidence from the study of patients with semantic dementia and Alzheimer's disease, *J Int Neuropsych Soc*, vol. 3, pp. 534-544
- Gultekin, S. H., Rosenfeld, M. R., Voltz, R., et al. 2000, Paraneoplastic limbic encephalitis: neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients, *Brain*, vol. 123, pp. 1481-1494
- Guyant-Marechal, L., Laquerriere, A., Duyckaerts, C., et al. 2006, Valosin-containing protein gene mutations: clinical and neuropathologic features, *Neurology*, vol. 67, pp. 644-651
- Hachinski, V., Iadecola, C., Peterson, R., et al. 2006, National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Network Vascular Cognitive Impairment Harmonization Standards, *Stroke*, vol. 37, pp. 2220-2241
- Hansson, O., Zetterberg, H., Buchhave, P., et al. 2006, Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study, *Lancet Neurol*, vol. 5, pp. 228-234
- Hayflick, S. J., Westaway, S. K., Levinson, B., et al. 2003, Genetic, clinical, and radiographic delineation of Hallervorden-Spatz syndrome, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 33-40
- Hejl, A., Hough, P., & Waldemar, G. 2002, Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 73, pp. 390-394
- Henderson, V. W., Paganini-Hill, A., Miller, B. L., et al. 2000, Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Neurology*, vol. 54, pp. 295-301
- Houlden, H., Baker, M., Morris, H. R., et al. 2001, Corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy share a common tau haplotype, *Neurology*, vol. 56, pp. 1702-1706
- Hurtig, H. I., Trojanowski, J. Q., Galvin, J., et al. 2000, Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease, *Neurology*, vol. 54, pp. 1916-1921
- Hutton, M., Lendon, C. L., Rizzu, P., et al. 1998, Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17, *Nature*, vol. 393, pp. 702-705
- Jack, C. R., Jr., Petersen, R. C., Xu, Y. C., et al. 1999, Prediction of AD with MRI-based hippocampal volume in mild cognitive impairment, *Neurology*, vol. 52, pp. 1397-1403
- Jicha, G., Petersen, R., Knopman, D., et al. 2006, Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 65, pp. 602-609
- Johnson, R. T., & Gibbs, C. J. 1998, Medical progress: CJD and related transmissible spongiform encephalopathies, *N Engl J Med*, vol. 339, pp. 1994-2004
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Christine, D., et al. 1998, Assessing the impact of behavioral disturbances in Alzheimer's disease: the Neuro-psychiatric Inventory Caregiver Distress Scale, *J Am Geriatr Soc*, vol. 46, pp. 210-215
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., Smith, V., et al. 2000, Validation of the NPI-Q, a brief clinical form of the Neuropsychiatric Inventory, *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, vol. 12, pp. 233-239

- Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., et al. 2004, Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B, *Ann Neurol*, vol. 55, pp. 306-319
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., et al. 2001, Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 56, pp. 1143-1153
- Knudsen, K. A., Rosand, J., Karluk, D., & Greenberg, S. M. 2001, Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria, *Neurology*, vol. 56, pp. 537-539
- Kompoliti, K., Goetz, C. G., Boeve, B. F., et al. 1998, Clinical presentation and pharmacological therapy in corticobasal degeneration, *Arch Neurol*, vol. 55, pp. 957-961
- Kopelman, M. D. 2002, Disorders of memory, *Brain*, vol. 125, pp. 2152-2190
- Kordower, J. H., Chu, Y., Stebbins, G. T., et al. 2001, Loss and atrophy of layer II entorhinal cortex neurons in elderly people with mild cognitive impairment, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 202-213
- Kretschmar, H. A., Ironside, J. W., DeArmond, S. J., & Tateishi, J. 1996, Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Arch Neurol*, vol. 53, pp. 913-920
- Kropp, S., Schulz-Schaeffer, W. J., Finkenstaedt, M., et al. 1999, The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease, *Arch Neurol*, vol. 56, pp. 55-61
- Krupp, L. B., Christodoulou, C., Melville, P., et al. 2004, Donepezil improved memory in multiple sclerosis patients in a randomized clinical trial, *Neurology*, vol. 63, pp. 1579-1585
- Litvan, I., Agid, Y., Caine, D., et al. 1996, Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop, *Neurology*, vol. 44, pp. 1-9
- Litvan, I., Phipps, M., Pharr, V. L., et al. 2001, Randomized placebo-controlled trial of donepezil in patients with progressive supranuclear palsy, *Neurology*, vol. 57, pp. 467-473
- Lobotesis, K., Fenwick, J. D., Phipps, A., et al. 2001, Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD, *Neurology*, vol. 56, pp. 643-649
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Kaufer, D. I., et al. 2002, Research evaluation and prospective diagnosis of dementia with Lewy bodies, *Arch Neurol*, vol. 59, pp. 43-46
- Lopez, O. L., Litvan, I., Catt, K. E., et al. 1999, Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias, *Neurology*, vol. 53, pp. 1292-1299
- Mackenzie, I., Shi, J., Shaw, C., et al. 2006, Dementia lacking distinctive histopathology (DLHD) revisited, *Acta Neuropathol*, vol. 112, pp. 551-559
- Masellis, M., Momeni, P., Meschino, W., et al. 2006, Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome, *Brain*, vol. 129, pp. 3115-3123
- Masliyah, E., Hansen, L., Adame, A., et al. 2005, Abeta vaccination effects on plaque pathology in the absence of encephalitis in Alzheimer disease, *Neurology*, vol. 64, pp. 129-131
- Mathis, C. A., Klunk, W. E., Price, J. C., & DeKosky, S. T. 2005, Imaging technology for neurodegenerative diseases: progress toward detection of specific pathologies, *Arch Neurol*, vol. 62, pp. 196-200
- Maurer, K., Ihl, R., Dierks, T., & Frolich, L. 1997, Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGB 761 in dementia of the Alzheimer type, *J Psychiatr Res*, vol. 31, pp. 645-655
- Mayeux, R., Saunders, A. M., Shea, S., et al. 1998, Utility of the apolipoprotein E genotype in the diagnosis of Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, vol. 338, pp. 506-511
- McKeith, I. G., Del Ser, T., Spano, P., et al. 2000, Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study, *Lancet*, vol. 356, pp. 2031-2036
- McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., et al. 2005, Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: Third Report of the DLB Consortium, *Neurology*, vol. 65, pp. 1863-1872
- McKeith, I. G., Galasko, D., Kosaka, K., et al. 1996, Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the Consortium on DLB International Workshop, *Neurology*, vol. 47, pp. 1113-1124
- McKhann, G. M., Albert, M. S., Grossman, M., et al. 2001, Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease, *Arch Neurol*, vol. 58, pp. 1803-1809
- McManus, D. Q., Arvanitis, L. A., & Kowalczyk, B. B. 1999, Quetiapine, a novel antipsychotic: experience in elderly patients with psychotic disorders, *J Clin Psychiatry*, vol. 60, pp. 292-298
- Mendez, M. F., Ghajarania, M., & Perryman, K. M. 2002, Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease, *Dement Geriatr Cogn Disord*, vol. 14, pp. 33-40
- Mesulam, M. M. 2003, Primary progressive aphasia—a language-based dementia, *N Engl J Med*, vol. 349, pp. 1535-1542
- Miech, R. A., Breitner, J. C., Zandi, P. P., et al. 2002, Incidence of AD may decline in the early 90s for men, later for women: the Cache County study, *Neurology*, vol. 58, pp. 209-218
- Min, W. K., Park, K. K., Kim, Y. S., et al. 2000, Atherothrombotic middle cerebral artery territory infarction: topography diversity with common occurrence of concomitant small cortical and subcortical infarcts, *Stroke*, vol. 31, pp. 2055-2061
- Minoshima, S., Foster, N. L., Sima, A. A., et al. 2001, Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation, *Ann Neurol*, vol. 50, pp. 358-365
- Mintun, M. A., Larossa, G. N., Sheline, Y. I., et al. 2006, [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease, *Neurology*, vol. 67, pp. 446-452
- Morris, J. C., & Price, A. L. 2001, Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease, *J Mol Neurosci*, vol. 17, pp. 101-118
- Mosconi, L., Tsui, W. H., De Santi, S., et al. 2005, Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis, *Neurology*, vol. 64, pp. 1860-1867
- Mufson, E., Ma, S. Y., Dills, J., et al. 2002, Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *J Comp Neurol*, vol. 443, pp. 136-153
- Mulnard, R. A., Cotman, C. W., Kawas, C., et al. 2000, Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study, *JAMA*, vol. 283, pp. 1007-1015
- Neary, D., Snowden, J. S., Gustafson, L., et al. 1998, Frontotemporal lobar degeneration. A consensus on clinical diagnostic criteria, *Neurology*, vol. 51, pp. 1546-1554
- Neumann, M., Sampathu, D., Kwong, L., et al. 2006, Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis, *Science*, vol. 314, pp. 130-133
- Nicoll, J. A. R., Wilkinson, D., Holmes, C., et al. 2003, Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: a case report, *Nat Med*, vol. 9, pp. 448-452
- Nordahl, C. W., Ranganath, C., Yonelinas, A. P., et al. 2005, Different mechanisms of episodic memory failure in mild cognitive impairment, *Neuropsychologia*, vol. 43, pp. 1688-1697
- Oba, H., Yagishita, A., Terada, H., et al. 2005, New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy, *Neurology*, vol. 64, pp. 2050-2055
- O'Brien, J. H., Erkinjuntti, T., Reisberg, B., et al. 2003, Vascular cognitive impairment, *Lancet Neurol*, vol. 2, pp. 89-98
- Orgogozo, J. M., Gilman, S., Dartigues, J. F., et al. 2003, Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization, *Neurology*, vol. 61, pp. 46-54
- Orgogozo, J. M., Rigaud, A. S., Stoffler, A., et al. 2002, Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia in a randomized placebo-controlled trial (MMM 300), *Stroke*, vol. 33, pp. 1834-1839
- Oslin, D., Atkinson, R. M., Smith, D. M., & Hendrie, H. 1998, Alcohol related dementia: proposed clinical criteria, *Int J Geriatr Psychiatry*, vol. 13, pp. 203-212
- Petersen, R. C. 2003, *Mild Cognitive Impairment: Aging to Alzheimer's Disease*, New York, Oxford University Press
- Petersen, R. C. 2004, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity, *J Intern Med*, vol. 256, pp. 183-194
- Petersen, R. C., Stevens, J. C., Ganguli, M., et al. 2001, Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review).

- Report of the Quality Standard Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 56, pp. 1133-1142
- Petersen, R. C., Thomas, R. G., Grundman, M., et al. 2005, Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment, *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 2379-2388
- Prasher, V. P., Farrer, M. J., Kessling, A. M., et al. 1998, Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome, *Ann Neurol*, vol. 43, no. 3, pp. 380-383
- Prusiner, S. B. 2001, Shattuck lecture—neurodegenerative diseases and prions, *N Engl J Med*, vol. 344, pp. 1516-1526
- Ravdin, L. D., Katzen, H. L., Agrawal, P., et al. 2003, Letter and semantic fluency in older adults: effects of mild depressive symptoms and age-stratified normative data, *Clin Neuropsychol*, vol. 17, pp. 195-202
- Reiman, E. M., Caselli, R. J., Yun, L. S., et al. 1996, Preclinical evidence of Alzheimer's disease in persons homozygous for the s4 allele for apolipoprotein E, *N Engl J Med*, vol. 334, pp. 752-758
- Reisberg, B., Doody, R., Stoffler, A., et al. 2003, Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 1333-1341
- Renner, J. A., Bums, J. M., Hou, C. E., et al. 2004, Progressive posterior cortical dysfunction: a clinicopathologic series, *Neurology*, vol. 63, pp. 1175-1180
- Rogaeva, E., Meng, Y., Lee, J. H., et al. 2007, The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease, *Nat Genet*, vol. 39, pp. 168-177
- Rogawski, M. A., & Wenk, G. L. 2003, The neuropharmacological basis for the use of memantine in the treatment of Alzheimer's disease, *CNS Drug Rev*, vol. 9, pp. 275-308
- Ross, G. W., Petrovich, H., White, L., et al. 1999, Characterization of risk factors for vascular dementia: the Honolulu-Asia Aging Study, *Neurology*, vol. 53, pp. 337-343
- Sacktor, N., Lyles, R. H., Skolasky, R. L., et al. 2001, HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS Cohort Study 1990-1998, *Neurology*, vol. 56, pp. 257-260
- Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R. G., et al. 1997, A controlled study of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatments for Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, vol. 336, pp. 1216-1222
- Saxton, J., Munro, C., Butters, M., et al. 2000, Alcohol dementia and Alzheimer's disease: comparison of neuropsychological profiles, *J Geriatr Psychiatry Neurol*, vol. 13, pp. 141-149
- Scahill, R. I., Schott, J. M., Stevens, J. M., et al. 2002, Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI, *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 99, pp. 4703-4707
- Schneeweiss, S., Setoguchi, S., Brookhart, A., et al. 2007, Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients, *CMAJ*, vol. 176, pp. 627-632
- Schneider, L. S., DeKosky, S. T., Farlow, M. R., et al. 2005, A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type, *Curr Alzheimer Res*, vol. 2, pp. 541-551
- Schneider, L. S., Tariot, P. N., Dagerman, K. S., et al. 2006, Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 1525-1538
- Schrag, A., Ben-Shlomo, Y., & Quinn, N. P. 1999, Prevalence of progressive supranuclear palsy and multisystem atrophy: a cross-sectional study, *Lancet*, vol. 354, pp. 1771-1775
- Selkoe, D. J., & Schenk, D. 2003, Alzheimer's disease: molecular understanding predicts amyloid-based therapeutics, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, vol. 43, pp. 545-584
- Sergeant, N., Watzel, A., & Delacourte, A. 1999, Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms, *J Neurochem*, vol. 72, pp. 1243-1249
- Shumaker, S. A., Legault, C., Rapp, S. R., et al. 2003, Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 289, no. 20, pp. 2651-2662
- Silverman, D. H., Small, G. W., Chang, C. Y., et al. 2001, Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome, *JAMA*, vol. 286, pp. 2120-2127
- Small, G. W., Kepe, V., Ercoli, L. M., et al. 2006, PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment, *N Engl J Med*, vol. 355, pp. 2652-2663
- Snowden, J., Neary, D., & Mann, D. M. A. 1996, *Frontotemporal Lobar Degeneration: Frontotemporal Dementia, Progressive Aphasia, Semantic Dementia*, London, Churchill-Livingstone
- Snowden, J., Pickering-Brown, S., Mackenzie, I., et al. 2006, Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia, *Brain*, vol. 129, pp. 3091-3102
- Stanford, P. M., Shepherd, C. E., Halliday, G. M., et al. 2003, Mutations in the tau gene that cause an increase in three repeat tau and frontotemporal dementia, *Brain*, vol. 126, pp. 814-826
- Sunderland, T., Linker, G., Mirza, N., et al. 2003, Decreased (beta)-amyloid $\beta$ -42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease, *JAMA*, vol. 289, pp. 2094-2103
- Tang-Wai, D. F., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., et al. 2004, Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy, *Neurology*, vol. 12, pp. 1168-1174
- Tariot, P. N., Farlow, M. R., Grossberg, G. T., et al. 2004, Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial, *JAMA*, vol. 291, pp. 317-324
- Thai, D. R., Rub, U., Orantes, M., & Braak, H. 2002, Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD, *Neurology*, vol. 58, pp. 1791-1800
- Tiraboschi, P., Hansen, L. A., Alford, M., et al. 2000, The decline in synapses and cholinergic activity is asynchronous in Alzheimer's disease, *Neurology*, vol. 55, pp. 1278-1283
- Tozzi, V., Balestra, P., Galgani, S., et al. 1999, Positive and sustained effects of highly active antiretroviral therapy on HIV-1-associated neurocognitive impairment, *AIDS*, vol. 13, pp. 1889-1897
- Waldemar, G., Dubois, B., Emre, M., et al. 2000, Diagnosis and management of Alzheimer's disease and other disorders associated with dementia. The role of neurologists in Europe. European Federation of Neurological Societies, *Eur J Neurol*, vol. 7, pp. 133-144
- Whitwell, J. L., Jack, C. R., Jr., Kantarci, K., et al. 2007, Imaging correlates of posterior cortical atrophy, *Neurobiol Aging*, vol. 28, pp. 1051-1056
- Wiley, C., Soontomniyomkij, V., Radhakrishnan, L., et al. 1998, Distribution of brain HIV load in AIDS, *Brain Pathol*, vol. 8, pp. 277-284
- Winblad, B., Palmer, K., Kivipelto, M., et al. 2004, Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment, *J Intern Med*, vol. 256, pp. 240-246
- Windl, O., Dempster, M., Estibeiro, J. P., et al. 1996, Genetic basis of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene, *Hum Genet*, vol. 98, pp. 259-264
- World Health Organization. 1999, Creutzfeldt-Jakob disease, in *WHO Recommended Surveillance Standards*, 2nd ed., WHO, Geneva, pp. 35-38
- Zhukareva, V., Vogelsberg-Ragaglia, V., Van Deerlin, V. M., et al. 2001, Loss of brain tau defines novel sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia, *Ann Neurol*, vol. 49, pp. 165-175

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).

Epidemiología 1921	Manifestaciones clínicas 1940
Pronóstico 1922	Genética 1940
Clasificación de las crisis y síndromes epilépticos 1922	Tratamiento 1940
Crisis parciales 1924	Complicaciones de las crisis y de la epilepsia 1941
Síndromes epilépticos parciales 1926	Fisiopatología 1941
Crisis generalizadas 1929	Esclerosis mesial temporal 1941
Síndromes epilépticos generalizados 1932	Mecanismos 1941
Crisis sintomáticas 1935	Genética 1942
Epilepsia postraumática 1935	Evaluación de las crisis 1943
Causas infecciosas de las crisis 1936	Historia clínica y exploración física 1943
Crisis psicógenas 1936	Electroencefalografía 1943
Manifestaciones clínicas 1936	Magnetoencefalografía 1944
Electroencefalografía 1937	Neuroimagen 1944
Tratamiento 1937	Principios del tratamiento 1945
Otros procesos paroxísticos 1937	Inicio de la terapia 1945
Epilepsia y hormonas 1937	Interrupción del tratamiento 1946
Epilepsia catamenial 1937	Monitorización del tratamiento farmacológico 1946
Otras crisis mediadas por hormonas 1938	Efectos adversos de la medicación 1946
Estado epiléptico 1938	Farmacorresistencia 1947
Manifestaciones clínicas 1938	Elección de la medicación 1947
Epidemiología 1938	Fármacos antiepilépticos 1948
Morbilidad y mortalidad 1938	Otros tratamientos médicos de la epilepsia 1954
Tratamiento 1938	Cirugía 1954
Convulsiones febriles 1940	

La epilepsia se conoce desde la antigüedad. *Epilepsia* es una palabra de origen griego que significa «apoderarse» o «agarrarse», e indica que la persona que tiene una crisis está «poseída» o fuera de control, como mínimo. Las manifestaciones clínicas de la epilepsia con frecuencia causaban miedo. Los primeros tratamientos incluyeron desde el exorcismo hasta la práctica de sangrías. Sin embargo, la epilepsia no es una entidad única sino más bien un grupo de trastornos diferentes y a menudo bien definidos que tienen en común la existencia de crisis.

Las crisis con frecuencia se describen como *convulsivas* o *no convulsivas*, en función del predominio de las manifestaciones motoras. Esta distinción omite la diversidad de crisis no convulsivas y la más importante diferenciación entre crisis de origen cortical *focal* y *no focal*. Además, las crisis de causa inmediata y próxima, como la alteración metabólica aguda, la infección o el traumatismo craneal, pueden considerarse *sintomáticas* o provocadas. En otros casos, las crisis pueden ser consecuencia de una lesión cerebral anterior, y pueden describirse como *sintomáticas lejanas*. No puede identificarse ninguna causa en un amplio número de crisis. Estas crisis pueden denominarse *idiopáticas* o *criptogénicas*. El término *idiopático* indica con mayor precisión un trastorno por sí mismo, con una definición secundaria que surge de una causa desconocida (Engel, 2001b). Se supone que las crisis idiopáticas tienen una base genética (Steinlein, 2001).

Se producen en síndromes epilépticos parciales o generalizados con características concretas clínicas y electroencefalográficas (EEG). Sin embargo, el término *criptogénico* implica una causa sintomática que no puede diagnosticarse con la tecnología médica actualmente disponible. Por último, las crisis con frecuencia se producen como parte de los síndromes epilépticos etiquetados como *benignos* frente a *catastróficos*. Esta dicotomía no deja traslucir el amplio rango de deterioro que se produce entre las personas con epilepsia, incluso dentro de un síndrome específico. Muchos procesos descritos como benignos tienen efectos adversos significativos sobre la vida de las personas afectadas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La epilepsia es un trastorno neurológico relativamente frecuente. Sin embargo, los esfuerzos por comparar las tasas de incidencia y prevalencia entre estudios se complican por problemas en la definición de los casos, los criterios de exclusión, los métodos de determinación de los casos y las diferencias regionales de la población. En los países más desarrollados, las tasas de incidencia oscilan en 40-70 por 100.000, pero en los países en vías de desarrollo estas tasas pueden ser de hasta

100-190 por 100.000 (Sander, 2003). De forma similar, la prevalencia de la epilepsia activa, definida como *personas que toman antiepilépticos o que han tenido una crisis en los últimos 5 años*, oscila entre 4 y 10 por 10.000 en los países desarrollados y hasta 57 por 10.000 en los países en vías de desarrollo. Los estudios han calculado que el 1,5-5,0% de la población tendrá una crisis en algún momento. Las crisis parciales, con o sin generalización secundaria, son el tipo más habitual de crisis, seguido por las crisis tónicoclónicas generalizadas. Otros tipos de crisis, como las ausencias, las tónicas puras, las atónicas o las mioclónicas, son relativamente infrecuentes.

En la mayor incidencia y prevalencia de la epilepsia en los países en vías de desarrollo intervienen diversos factores (Burneo et al, 2005; De Bittencourt et al, 1996; Preux y Druet-Cabanac, 2005). Los problemas derivados del traumatismo craneal y las lesiones al nacer se deben al acceso limitado a la asistencia sanitaria. Unas malas condiciones de salud comportan una tasa elevada de trastornos infecciosos que afectan al sistema nervioso central (SNC) y producen crisis. La pobreza y el analfabetismo aumentan el riesgo de enfermedades sociales, como el consumo de alcohol y el abuso de sustancias, que indirectamente contribuyen a la epilepsia. Además, el tratamiento de la epilepsia en los países en vías de desarrollo está influido por una combinación de percepciones sociales locales, políticas gubernamentales y disponibilidad de fármacos antiepilépticos (FAE).

La incidencia de epilepsia por edad es bimodal en los países desarrollados (Forsgren et al, 2005). Las tasas son elevadas en la primera década de la vida, especialmente en los menores de un año, con un descenso posterior durante la infancia, y alcanzando un mínimo entre los 20-39 años de edad. Se produce un segundo aumento de la incidencia después de los 60 años, que aumenta espectacularmente con la edad (Brodie y Kwan, 2005). En los países en vías de desarrollo, esta distribución bimodal no es tan evidente. La incidencia de epilepsia específica de la edad sigue siendo elevada durante la vida adulta, en gran parte relacionada con la epilepsia sintomática remota secundaria a una infección o a un traumatismo (De Bittencourt et al, 1996).

En estudios de poblaciones hospitalarias y clínicas, así como en estudios de campo, la etiología de la epilepsia puede identificarse sólo en una cuarta parte a un tercio de casos, aproximadamente. El mayor riesgo de epilepsia se asocia con trastornos perinatales, retraso mental, parálisis cerebral, traumatismo craneal, infecciones del SNC, enfermedad vascular cerebral, tumores cerebrales, enfermedad de Alzheimer y consumo de alcohol o heroína. Los hombres tienen una probabilidad 1,0-2,4 veces mayor de presentar epilepsia que las mujeres. Diversos estudios muestran tasas más altas de epilepsia entre las personas de países africanos, aunque ello puede estar relacionado con diferencias en el estado socioeconómico (Sander, 2003).

## PRONÓSTICO

El riesgo de recurrencia de las crisis después de padecer la primera oscila entre el 27 y el 80%; las tasas más bajas clásicamente proceden de cálculos hospitalarios, y las tasas más altas, de estudios poblacionales (Sander, 2003). Las recurrencias se producen con mayor frecuencia en los 6 meses siguientes a la aparición de la primera crisis. El riesgo de nuevas crisis disminuye cuanto mayor es el intervalo de tiempo transcurrido desde el episodio inicial. Las crisis asociadas con lesiones del SNC, especialmente en el período neonatal, tienen una alta tasa de recurrencia.

Una vez establecido el diagnóstico de epilepsia por la presencia de dos o más crisis, el pronóstico de remisión total es bueno, aunque

depende de la causa. Los pacientes que desarrollan crisis epilépticas forman parte de cuatro grupos pronósticos (Sander, 2003). Se espera un *pronóstico excelente* aproximadamente en el 20-30% de los individuos con diversos procesos genéticos, como crisis neonatales benignas, epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o epilepsia mioclónica benigna de la infancia. Con frecuencia, se produce remisión sin tratamiento con FAE. Un *buen pronóstico* es característico de aproximadamente el 30-40% de las personas con epilepsia cuyas crisis se controlan fácilmente con FAE. La remisión con frecuencia es permanente al suspender la medicación. Algunos de los procesos que tienen un buen pronóstico son la epilepsia de ausencia infantil, la epilepsia con crisis tónicoclónicas generalizadas del despertar, e incluso un pequeño subgrupo de epilepsias relacionadas con la localización. En un grupo de *pronóstico indeterminado*, que incluye aproximadamente al 10-20% de las personas con epilepsia, los FAE son más supresivos que curativos. En este grupo, la medicación debe continuar para mantener el control de las crisis. En esta categoría se incluyen los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y la mayoría de casos con epilepsia relacionada con la localización. Un subgrupo de este último grupo podría beneficiarse del tratamiento quirúrgico de la epilepsia. Hasta el 20% de los individuos con epilepsia tienen un *mal pronóstico*, dato que significa que la mayoría de los tratamientos, incluida la cirugía, reduce las crisis sólo parcialmente. Los pacientes de este grupo con frecuencia tienen antecedentes de espasmos del lactante, síndrome de Lennox-Gastaut o crisis relacionadas con la localización, asociadas a una amplia lesión estructural del cerebro o trastornos congénitos, como la esclerosis tuberosa.

## CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS Y SÍNDROMES EPILEPTICOS

Los esfuerzos por ordenar los muchos tipos de crisis y síndromes epilépticos han sido la base de dos clasificaciones desarrolladas por la International League Against Epilepsy (ILAE): la Clinical and Electroencephalographic Classification of Epileptic Seizures, publicada en 1981 (Tabla 71.1), y la International Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes, introducida en 1989 (Tabla 71.2) (Engel, 2001a). Las dos clasificaciones comparten la dicotomía básica entre crisis y síndromes epilépticos como generalizados frente a parciales. En el esquema de la segunda clasificación también se incluyó un eje etiológico con referencia a los síndromes «idiopáticos» o «sintomáticos». Ambas clasificaciones aceptaban que no todas las crisis o síndromes se ajustan claramente a la división básica entre crisis parciales o generalizadas. La información nueva aportada por los métodos mejorados de registro electrofisiológico, neuroimagen y genética ha desafiado las suposiciones de los esquemas de la clasificación original y ha dado lugar a que se creara un nuevo sistema de clasificación (Engel, 2001b; Stefan et al, 2001).

El problema más importante de las clasificaciones actuales es que no consideran los mecanismos subyacentes de las crisis. El conocimiento científico de las crisis y de las epilepsias se ha ampliado espectacularmente desde las primeras clasificaciones. Los avances en genética y sobre la base molecular subyacente de las crisis han aumentado la necesidad de plantear sistemas de clasificación de la epilepsia. Con un mayor conocimiento de la etiología o de la patogenia específica, algunos síndromes se han redefinido como enfermedades. En segundo lugar, también es más difícil que antes distinguir entre crisis generalizadas y localizadas. Análisis complejos de algunas descargas epileptiformes generalizadas en el EEG han mostrado una ac-

TABLA 71.1

### Clasificación de las crisis epilépticas de la International League Against Epilepsy

- I. Crisis parciales (focales, locales)
  - A. Crisis parciales simples (no se altera la consciencia)
    1. Con síntomas motores
    2. Con síntomas somatosensitivos o sensitivos especiales
    3. Con síntomas autónomos
    4. Con síntomas psíquicos
  - B. Crisis parciales complejas (se altera la consciencia)
    1. Inicio parcial simple seguido de alteraciones de la consciencia
    2. Sin otras manifestaciones
    3. Con manifestaciones de crisis parciales simples
    4. Con automatismos
  - C. Con alteración de la consciencia al inicio
    1. Sin otras manifestaciones
    2. Con manifestaciones de crisis parciales simples
    3. Con automatismos
  - D. Crisis parciales que evolucionan a crisis secundariamente generalizadas
    1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
    2. Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
    3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y a crisis generalizadas
- II. Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas)
  - A. Crisis de ausencia
    1. Crisis de ausencia
    2. Crisis de ausencia atípicas
  - B. Crisis mioclónicas
  - C. Crisis clónicas
  - D. Crisis tónicas
  - E. Crisis tonicoclónicas
  - F. Crisis atónicas (crisis astáticas)
- III. Crisis epilépticas no clasificadas (incluyen todas las crisis que no pueden clasificarse por datos inadecuados o incompletos, y algunas que desafían la clasificación en las categorías descritas hasta ahora. Incluyen algunas crisis neonatales, como movimientos oculares rítmicos, movimientos de masticación y natatorios)

tividad de origen focal, que puede ser susceptible de resección quirúrgica focal. En tercer lugar, los esquemas actuales no explican los aspectos dinámicos de las crisis o síndromes. Algunos individuos tienen múltiples tipos de crisis. Con frecuencia, los diferentes tipos de crisis no se producen aleatoriamente, sino que un tipo puede evolucionar a otro de forma que puede transmitir información referente a las vías involucradas. Este patrón de propagación de la crisis tiene consecuencias para los tratamientos, especialmente para los quirúrgicos. Además, la transición de un síndrome epiléptico a otro, como del *síndrome de West* al *síndrome de Lennox-Gastaut*, no está incluida en la clasificación actual de los síndromes. En cuarto lugar, la gravedad de los diversos trastornos se considera sólo en el sentido más amplio, y no incluye la información relacionada con el grado de discapacidad. A pesar de los defectos de las clasificaciones actuales, siguen siendo guías ampliamente aceptadas para el tratamiento clínico y la investigación. El desarrollo de una nueva clasificación o clasificaciones ha terminado por ser una tarea difícil. La ILAE creó un Seizure

TABLA 71.2

### Clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos de la International League Against Epilepsy

- I. Epilepsias y síndromes relacionados con la localización (focal, local, parcial)
  - A. Idlopáticas (relacionadas con la edad de Inicio)
 

Por el momento se han establecido dos síndromes:

    1. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
    2. Epilepsia infantil con paroxismos occipitales
  - B. Sintomáticas. Esta categoría incluye síndromes de gran variabilidad individual
- II. Epilepsias y síndromes generalizados
  - A. Idlopáticas (relacionadas con la edad de Inicio, según la edad de aparición)
    1. Convulsiones neonatales familiares benignas
    2. Convulsiones neonatales benignas
    3. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
    4. Epilepsia infantil con ausencias (picnolepsia, *petit mal*)
    5. Epilepsia juvenil con ausencias
    6. Epilepsia mioclónica juvenil (*petit mal* impulsivo)
    7. Epilepsia con crisis de *granel mal* del despertar
  - B. Idiopáticas y/o sintomáticas (según la edad de aparición)
    1. Síndrome de West (espasmos del lactante)
    2. Síndrome de Lennox-Gastaut
    3. Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas
    4. Epilepsia con ausencias mioclónicas
  - C. Sintomáticas
    1. Causa no específica. Encefalopatía mioclónica precoz
    2. Síndromes específicos. Las crisis epilépticas pueden complicar diversos estados patológicos. Bajo este encabezado se incluyen aquellas enfermedades cuyas crisis son la manifestación de inicio o predominante
- III. Epilepsias y síndromes indeterminados en cuanto a si son focales o generalizados
  - A. Con crisis generalizadas y focales
    1. Crisis neonatales
    2. Epilepsia mioclónica grave de la Infancia
    3. Epilepsia con puntas-ondas continuas durante el sueño de ondas lentas
    4. Afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
  - B. Sin características focales o generalizadas Inequivocas
- IV. Síndromes especiales
  - A. Crisis relacionadas con situaciones especiales (*Gelegheitsanfälle*)
    1. Convulsiones febriles
    2. Crisis relacionadas con otras situaciones identificables, como estrés, hormonas, fármacos, alcohol o privación del sueño
  - B. Episodios epilépticos aislados aparentemente no provocados
  - C. Epilepsias caracterizadas por modos específicos de crisis desencadenadas
  - D. Epilepsia parcial continua progresiva crónica de la Infancia

and Epilepsy Classification Group que presentó una propuesta para una nueva clasificación de las crisis y los síndromes epilépticos en el año 2001 (Engel, 2001b); sin embargo, sigue existiendo una considerable controversia sobre la nueva clasificación (Woolf, 2003).

Lo esencial para la comprensión de la epilepsia es una caracterización precisa de las crisis. Las características sutiles de una crisis ayudan a localizar su origen y, junto con otras manifestaciones del cuadro clínico, pueden apuntar hacia un síndrome específico.



## Crisis parciales

La categoría de crisis parciales fue y sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos de la clasificación de la ILAE (Stefán et al, 2001). La definición de *crisis parciales* de la ILAE hace referencia a crisis en las que, por lo general, el primer cambio clínico y EEG indican una activación inicial de un sistema neuronal limitada a parte de un hemisferio cerebral. Se utilizan otros términos, como *focal* y *relacionada con la localización*; sin embargo, no son sinónimos ni se aplican a todas las crisis parciales.

La clasificación original de la ILAE definió la *crisis parcial compleja* como la asociada con una alteración de la consciencia, y la *crisis parcial simple*, como la que no presenta alteración de la consciencia, independientemente de la complejidad del cuadro clínico. Con frecuencia, es difícil establecer esta distinción en la práctica clínica. La *consciencia* se ha definido funcionalmente como el nivel de consciencia y/o respuesta del individuo a estímulos externos. Las crisis pueden conservar la consciencia, pero alterar la respuesta. Además, con frecuencia se malinterpreta el recuerdo histórico del individuo o de los observadores. Muchos individuos que parecen estar atentos durante una crisis pueden presentar una alteración a la exploración.

Un concepto importante de la clasificación de la ILAE de 1981 fue la aceptación de la evolución secuencial de las fases de las crisis. Una clasificación precisa de las crisis requiere la identificación de las características iniciales y de su progresión. La clasificación de la ILAE identifica seis combinaciones básicas de progresión de las crisis parciales: 1) crisis parciales simples; 2) crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas; 3) crisis parciales complejas; 4) crisis simples o 5) parciales que evolucionan a crisis tónico-clónicas generalizadas, y 6) crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después se generalizan secundariamente. Esta clasificación no incluye todo el espectro y progresión de las crisis que se encuentran en la práctica clínica. El esquema ha sido criticado por diversas razones, como por su capacidad limitada de describir la progresión de las crisis, la falta de especificidad en la información de lateralización y somatotópica, y la complejidad de la terminología (Luders et al, 2003).

### Crisis parciales simples

La clasificación de la ILAE divide las crisis parciales simples en cuatro categorías principales: 1) sin signos motores; 2) con síntomas somatosensoriales o sensoriales especiales; 3) con signos o síntomas autónomos, y 4) con síntomas psíquicos (v. Tabla 71.1). Las manifestaciones clínicas de las crisis parciales simples dependen de la región cerebral activada. Se cree que la descarga inicial está relativamente localizada, aunque la actividad ictal se propaga después a áreas cerebrales adyacentes y produce una progresión del patrón clínico de la crisis. A pesar de manifestaciones clínicas muy elaboradas, la crisis sigue clasificándose como parcial simple si la consciencia está conservada. Al evaluar las manifestaciones clínicas de las crisis parciales hay otros dos puntos importantes: la crisis puede tener un inicio clínicamente silente y todas las manifestaciones pueden atribuirse a la propagación posterior de la actividad ictal, e idénticas manifestaciones clínicas pueden deberse a la activación ictal de diferentes regiones cerebrales. Los patrones más habituales de las crisis parciales simples son los que tienen síntomas motores y los que presentan síntomas sensoriales.

Las *auras epilépticas* son crisis parciales que duran de segundos a minutos. Pueden producirse aisladas o como precursoras de crisis más largas. Las auras pueden incluir cambios somatosensitivos unilaterales

o focales, que pueden ser dolorosos, además de fenómenos auditivos y visuales, que pueden tener un valor de localización en la evaluación de las crisis (Loddenkemper y Kotagal, 2005). Las auras se distinguen de la *premonición* o pródromos, que no se asocian a actividad epileptiforme en el EEG y no son acontecimientos ictales. Una premonición o pródromo es un estado de nerviosismo o ansiedad durante horas o incluso días antes de una crisis. También pueden producirse cambios leves de la conducta, como un aumento de la irritabilidad.

### Crisis parciales complejas

Las crisis parciales complejas se caracterizan por una alteración de la consciencia sin actividad tónico-clónica generalizada. Las dos manifestaciones esenciales son la ausencia parcial o completa de la consciencia y la amnesia del episodio. La alteración de la consciencia debe distinguirse de un bloqueo transitorio del *output* verbal o motor, o de la comprensión verbal, a pesar de conservarse la consciencia. Durante una crisis parcial compleja pueden producirse respuestas a estímulos externos, como resistencia a la limitación del movimiento. Habitualmente, los individuos no son conscientes de que han tenido una crisis o no pueden recordar qué pasó durante la misma. El lóbulo temporal es el lugar de origen de la mayoría de las crisis parciales; sin embargo, los focos extratemporales explican casi la mitad de todas las crisis parciales (Siegel, 2004). El foco extratemporal más frecuente del inicio de las crisis es el lóbulo frontal, pero las crisis parciales también pueden originarse en los lóbulos parietal y occipital.

Los *automatismos* son una actividad motora involuntaria, más o menos coordinada, que se produce durante un estado de alteración de la consciencia durante o después de una crisis epiléptica y, suelen ir seguidos de amnesia. Se han identificado diversos tipos. Los *automatismos de novo* son conductas que empiezan espontáneamente después de iniciarse la crisis, y se cree que son fenómenos de liberación. Los *automatismos reactivos* también empiezan después de iniciarse la crisis, pero parecen reacciones a estímulos externos. Por ejemplo, un paciente puede tener goma de mascar en la boca o sostener e incluso beber de un vaso que tiene en la mano. Los *automatismos perseverantes* son la continuación de actos complejos que empezaron antes de iniciarse la crisis. Los automatismos con frecuencia se asocian con crisis del lóbulo temporal, pero también pueden producirse durante crisis parciales complejas de origen extratemporal y crisis de ausencia típicas y atípicas.

### Crisis del lóbulo temporal

Con frecuencia es difícil identificar las crisis parciales simples con origen en el lóbulo temporal como episodios epilépticos. La descripción de los síntomas por el paciente puede ser la única prueba clara del episodio. Puede ser difícil distinguir entre las crisis parciales simples y las complejas. Las crisis parciales complejas del lóbulo temporal pueden empezar con una alteración de la consciencia o ir precedidas de una crisis parcial simple o de un aura. La duración de las auras puede oscilar entre segundos y varios minutos antes de que se altere la consciencia. Las crisis parciales más complejas pueden durar más de 30 segundos, habitualmente hasta 1-2 minutos; algunas duran menos de 10 segundos, dato que es una característica distintiva de las crisis de ausencia. La recuperación poscrítica suele ser lenta, con confusión importante que puede durar varios minutos. Se ha sugerido una correlación entre las manifestaciones clínicas y el lugar de descarga de la crisis, aunque este concepto no se ha aceptado universalmente (Rosenow y Luders, 2001). En el lóbulo temporal, las crisis pueden surgir de es-

estructuras temporales mesiales (núcleo amigdalino e hipocampo) o de regiones neocorticales. Algunos autores han indicado que la sintomatología clínica al inicio de la crisis ocasionalmente puede aportar las claves sobre el lugar de inicio de la crisis en el lóbulo temporal (Loddenkemper y Kotagal, 2005). Puede incluir alucinaciones auditivas u olfatorias, síntomas emocionales o psíquicos, sensaciones de movimiento o rotación o síntomas autónomos. El foco suele encontrarse en la circunvolución temporal superior. Las alucinaciones auditivas oscilan entre sonidos muy simples y la percepción de lenguaje complejo. La causa de las crisis olfatorias (*crisis uncinadas*), habitualmente un olor desagradable, son descargas en el lóbulo temporal medio. Las crisis gustativas están causadas por descargas profundas en la fisura silviana o en el opérculo. Las sensaciones epigástricas de náuseas, «nervios», sensación de vacío u opresión normalmente están producidas por la actividad del lóbulo temporal. Los cambios emocionales y los fenómenos psíquicos a veces se atribuyen a crisis parciales simples originadas en el lóbulo temporal, aunque con mayor frecuencia se asocian con crisis parciales complejas. Las distorsiones de la memoria incluyen estados soñadores, recuerdos, sensaciones de familiaridad con episodios no familiares (*déjà vu*), o sensaciones de no familiaridad con episodios previamente vividos (*jamais vu*). Cuando estas sensaciones son experiencias auditivas, se conocen como *déjà vu entendu* o *jamais entendu*. Ocasionalmente, durante la crisis los pacientes presentan una forma de pensamiento forzado, caracterizado por un recuerdo rápido de episodios de experiencias vividas (*visión panorámica*). Otras posibles manifestaciones de las crisis son alteraciones del estado cognitivo (distorsiones del sentido del tiempo y sensaciones de irrealidad, indiferencia o despersonalización) o afecto (sensaciones de extremo placer o desagrado o miedo o terror e intensa depresión, con sentimientos de falta de valía y rechazo). La ira o cólera epiléptica es infrecuente. Cuando se produce, difiere del temperamento colérico, porque no está provocada y se mitiga rápidamente. Si se inicia en el lóbulo mesial temporal, puede producirse un paro inicial del comportamiento o un breve estado de inmovilidad, con sensación epigástrica, síntomas emocionales y alucinaciones olfatorias o gustativas. Las alucinaciones auditivas o el vértigo indican un inicio neocortical. Las crisis operculares pueden ir acompañadas de movimientos clónicos de la cara que pueden ser ipsolaterales, auras auditivas o viscerales y fenómenos motores viscerales, como salivación, escupir, arcadas y vómitos. Sin embargo, la rápida propagación de la crisis hacia el lóbulo temporal con frecuencia dificulta la clara delimitación del lugar de origen basado únicamente en la sintomatología clínica.

### Crisis del lóbulo frontal

Las crisis del lóbulo frontal generalmente tienen un origen súbito, son de breve duración, muestran una mínima confusión poscrítica, y habitualmente, se producen en grupos. Con frecuencia puede ser difícil diferenciar entre las crisis parciales simples y las complejas del lóbulo frontal. La consciencia puede no estar alterada, pero una interrupción del habla o posturas tónicas o distónicas pueden indicar incorrectamente una alteración de la consciencia. Predominan las manifestaciones motoras, y las manifestaciones clínicas pueden variar según la región afectada del lóbulo frontal (Zimmerman y Sirven, 2003). La zona motora produce actividad clónica del brazo o la pierna contralateral o de la cara. La actividad epiléptica que se inicia en un área de la corteza motora y se propaga a regiones contiguas produce espasmos progresivos de sucesivas partes del cuerpo en lo que, con frecuencia, se denominan *crisis jacksonianas*, por Hughlings Jackson. El área prerrolándica altera el habla y produce movimientos tonicoclónicos de la cara

contralateral o deglución repetitiva. La corteza motora suplementaria produce giros de la cabeza con extensión del brazo del mismo lado (postura del esgrimista). La corteza prefrontal dorsolateral produce un giro forzado de los ojos y de la cabeza hacia el lado opuesto, además de interrupción del habla. El lóbulo paracentral ocasiona un movimiento tónico del pie ipsilateral y, con frecuencia, afectación contralateral de las piernas. Las crisis pueden ser extrañas, con automatismos motores en los que las piernas realizan movimientos de bicicleta o pedaleo. También se producen automatismos sexuales estereotipados y vocalizaciones. Las crisis del cíngulo producen automatismos gestuales motores complejos, con cambios en el estado del ánimo y el afecto, y signos autónomos. Las crisis frontopolares anteriores producen pensamiento forzado, movimientos aversivos de la cabeza, movimientos contraversivos, y espasmos clónicos axiales que pueden producir una caída. Las crisis orbitofrontales producen automatismos motores y gestuales, y alucinaciones olfatorias e ilusiones.

### Crisis del lóbulo parietal

Las crisis parciales sensitivas suelen originarse en el lóbulo parietal. El hormigueo o el entumecimiento suelen estar limitados a una región corporal, aunque pueden progresar de forma jacksoniana. La probabilidad de que se afecte una parte específica del cuerpo se relaciona con el tamaño de su representación cortical. Las sensaciones en la lengua de reptación, rigidez o frialdad y los fenómenos sensitivos faciales, como hormigueo o adormecimiento, con frecuencia son bilaterales. Otras crisis sensitivas son el deseo de mover una parte del cuerpo o la sensación de que se está moviendo. Los fenómenos negativos de la crisis son sentir la ausencia de una parte del cuerpo o percibir que se ha perdido una parte o incluso todo un lado del cuerpo (asomatognosia), especialmente con afectación del hemisferio no dominante. Una sensación de depresión, ahogo o náuseas habitualmente indica que la crisis se origina en el lóbulo parietal inferior y lateral. El vértigo importante o la desorientación espacial indican crisis del lóbulo parietal inferior. Las sensaciones rudimentarias vagas de dolor o frialdad suelen indicar crisis operculares en la segunda área sensitiva; pueden ser bilaterales, contralaterales o ipsolaterales a la actividad ictal. Las crisis del lóbulo parietal dominante también pueden producir alteraciones del lenguaje receptivo o conductivo.

### Crisis del lóbulo occipital

Las crisis del lóbulo occipital se asocian con síntomas visuales (Taylor et al, 2003). Las imágenes epilépticas habitualmente son elementales: *flashes* de luz, escotomas, hemianopsia o amaurosis. Estos síntomas pueden estar aislados a una porción del campo visual o pueden diseminarse. Las crisis de la unión occipito-temporo-parietal producen imágenes complejas. Puede haber una distorsión del tamaño (micropsia o macropsia), forma (metamorfopsia) de los objetos o de la distancia percibida del individuo. También pueden producirse alucinaciones visuales que, habitualmente, consisten en imágenes previamente experimentadas. A veces están distorsionadas, pero con frecuencia son complejas y vistosas. Son infrecuentes las imágenes de la persona que presenta la crisis (autoscopia). Las crisis del lóbulo occipital pueden causar contraversión tónica o clónica de los ojos (desviación oculoclónica u oculógira), espasmos palpebrales clónicos o cierre forzado de los párpados. El giro forzado de los ojos (movimiento versivo) suele asociarse con crisis parciales simples del lóbulo frontal, pero también puede producirse durante una crisis de origen parietooccipital.



Características electroencefalográficas de las crisis parciales

El lóbulo temporal, con mayor frecuencia el lóbulo temporal anterior, es el área de inicio de aproximadamente el 50% de las crisis parciales (Cascino, 2001). Durante el periodo intercrítico, las alteraciones del ritmo o las descargas epileptiformes transitorias sugieren un foco de crisis (v. Capítulo 35A). Un único EEG de rutina puede ser normal en el 30-50% de los pacientes con epilepsia probable, pero la aparición de alteraciones aumenta con múltiples trazados. La actividad epileptiforme intercrítica se relaciona bastante bien con el lugar de inicio de la crisis, aunque la actividad de las ondas agudas temporales puede ser bilateral en un tercio de los casos. La actividad intercrítica anómala tiende a distribuirse más difusamente en los pacientes con crisis parciales de focos extratemporales. La actividad intercrítica en los niños con epilepsias benignas con frecuencia es característica (v. «Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales» y «Epilepsia infantil con paroxismos occipitales» más adelante en este capítulo).

Los trazados EEG del cuero cabelludo durante las crisis parciales simples e incluso algunas complejas pueden ser normales (Cascino, 2001). Durante un aura, los ritmos de fondo del EEG pueden atenuarse antes de iniciarse la actividad de la crisis. Los patrones EEG que pueden producirse durante las crisis parciales complejas con origen en el lóbulo temporal incluyen: 1) actividad rítmica, con frecuencia a 5-7 Hz sin actividad de puntas u ondas agudas; 2) actividad rítmica de puntas u ondas agudas, y 3) atenuación focal de la actividad normal. Sin embargo, la actividad ictal del cuero cabelludo puede ser bilateral o estar mal localizada hasta en el 50% de casos.

La actividad EEG con frecuencia se localiza peor durante las crisis de focos extratemporales, especialmente de inicio en el lóbulo frontal, que durante las crisis temporales (Cascino, 2001). Las crisis

breves del lóbulo frontal pueden no tener un patrón ictal claramente definido, especialmente con montajes convencionales sin una cobertura adecuada de las regiones frontales.

Síndromes epilépticos parciales

En la clasificación internacional de las epilepsias de la ILAE se identifican varios síndromes epilépticos focales o parciales (Engel, 2001b). Algunos de los trastornos representan una epilepsia parcial sintomática, como la epilepsia del lóbulo temporal, que puede asociarse con esclerosis del hipocampo u otros trastornos etiológicos específicos, además de epilepsias extratemporales lesionales o sintomáticas. Otros trastornos son idiopáticos o tienen una clara base genética. Los síndromes identificados incluyen *epilepsia del lóbulo temporal familiar*, *epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales* (EBPCT), *epilepsia infantil con paroxismos occipitales* (epilepsia occipital benigna) y *epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante*.

Epilepsias focales sintomáticas

La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el síndrome epiléptico focal o parcial sintomático más frecuente (Devinsky, 2004). Los pacientes con ELT pueden presentar crisis parciales simples, parciales complejas o generalizadas secundarias. Las características de las crisis varían según el lugar de origen y el patrón de propagación, pero con frecuencia son estereotípicas en un paciente dado. Un patrón de diferentes tipos de crisis puede indicar más de un foco epiléptico. Por otro lado, las crisis que se originan en el mismo foco pueden variar de sintomatología según el grado de propagación de la crisis.

La ELT se clasifica en síndromes mediales y laterales (Tabla 71.3). Las crisis que se originan en el lóbulo temporal medial se acompañan

TABLA 71.3 Síndromes epilépticos del lóbulo temporal medial y lateral		
MANIFESTACIÓN CLÍNICA	MEDIAL	LATERAL
Media de edad de inicio	9 años	14 años
Etiología identificada	85%*	65%
Convulsiones febriles prolongadas	25-75%	<5%
Lesión craneal	10%	20%
Tumor bien diferenciado	<5%	5-10%
Meningitis/encefalitis	10%	15-25%
Displasia/malformación cortical	<5%	5-20%
Latencia (entre la lesión y las crisis habituales)	Identificada en 95%	Identificada en 15%
Tiempo entre la lesión y las crisis habituales	7,5 años de promedio	7,5 años de promedio
Crisis parciales simples"	Identificadas en -95%	Identificadas en 75%
Sensación abdominal	60%	25%
Miedo	15-20%	10-15%
Déjà vu	5%	30-40%
Despersonalización	<5%	10-20%
Olfativas/gustativas	15-20%	10-15%
Acúfenos/vértigo	<5%	5-10%
Trastorno del lenguaje	<5%	10-20%
Crisis parciales complejas		
Distonía de la mano contralateral	40%	20%
Actividad clónica precoz después de automatismos	20-25%	5-10%
Electroencefalograma Interictal		
Normal	5-10%	5-10%
Actividad epileptiforme unilateral	50%	85%
Actividad epileptiforme independiente bilateral	40%	5-10%

\*Todos los porcentajes son aproximados.  
\*\*Muchos pacientes tenían más de un tipo de crisis parcial simple.  
Reproducido con permiso de: Devinsky, O. 2004, «Diagnosis and treatment of temporal lobe epilepsy», *Rev Neurol Dis*, vol. 1, págs. 2-9.

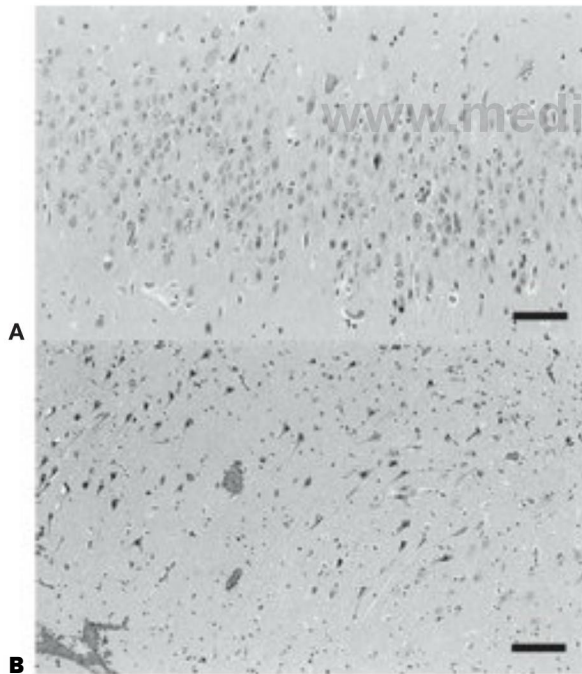
de sensaciones abdominales o de miedo, pero no son patognomónicas. En la ELT lateral, son habituales los síntomas psíquicos, como *déjà vu* o despersonalización. Las crisis suelen iniciarse al final de la infancia o en la adolescencia, aunque también se inician en la edad adulta.

La lesión identificada con mayor frecuencia en la ELT medial es la esclerosis temporal mesial (Figs. 71.1 y 71.2). Los factores de riesgo de ELT incluyen una historia de lesión craneal o meningitis/encefalitis, pero con frecuencia no se evidencia ninguna causa. Se encuentran antecedentes de convulsiones febriles prolongadas en el 25% o más de los individuos con ELT medial. La regla es una latencia de 5 a 10 años entre la lesión inicial y el desarrollo de la epilepsia. Los factores de riesgo de epilepsia del lóbulo temporal lateral son similares a los de la ELT medial, pero las displasias o la malformación cortical y los tumores bien diferenciados son más frecuentes, y los antecedentes de convulsiones febriles son menos habituales en los síndromes de ELT lateral. El diagnóstico requiere obtener la historia detallada para diferenciar las crisis de otras patologías con síntomas similares, como ansiedad o crisis de angustia, síncope, angina y episodios psicógenos no epilépticos.

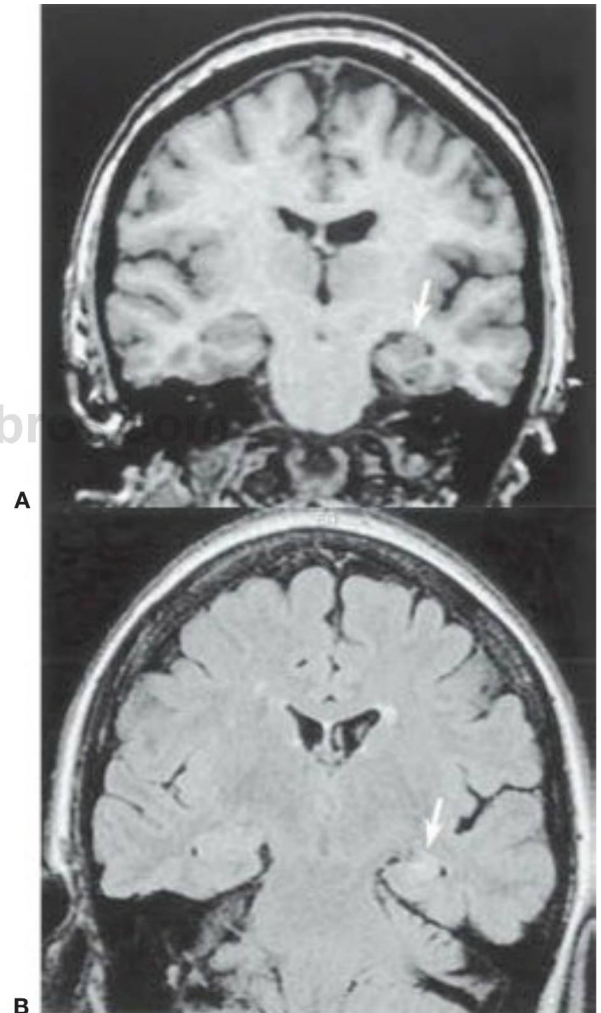
El electroencefalograma (EEG) es básico para el diagnóstico. Un único EEG de rutina entre los episodios puede no mostrar alteraciones. El EEG ambulatorio prolongado y la monitorización por video EEG están indicados cuando las cuestiones sobre la naturaleza de los acontecimientos

no pueden resolverse con una historia clara, el EEG y los estudios de imagen. Entre las personas con sólo crisis parciales simples que se originan en el lóbulo temporal, el EEG registrado en el cuero cabelludo, incluso durante el acontecimiento, puede aparecer normal en más de la mitad de los casos. En todos los pacientes con ELT es necesario realizar el diagnóstico con resonancia magnética (RM).

El tratamiento inicial de la ELT son los antiepilepticos, con atención especial a los efectos adversos. La *carbamazepina* y la *fenitoína* son eficaces para el tratamiento de los adultos con crisis de inicio parcial, y la *carbamazepina* o la *oxcarbazepina* están indicadas en los niños con crisis parciales (Glauser et al, 2006; Karczeski et al,



**FIGURA 71.1** Histología de la esclerosis mesial temporal de un adulto con antecedentes de encefalitis y posterior desarrollo de crisis parciales. **A**, Capa de células granulares dentadas con conservación relativa y dispersión de células granulares. **B**, Capa de células piramidales, CA1, con notable pérdida neuronal (tinción de hematoxilina-eosina). Las barras representan 16 μm en **A** y 10 μm en **B**. (Cortesía de Irina Mikolamenko, M.D.)



**FIGURA 71.2** Resonancia magnética de la esclerosis mesial temporal de un adulto con antecedentes de encefalitis y crisis parciales (mismo Individuo de la Fig. 71.1). **A**, La imagen potenciada en T1 muestra un hipocampo izquierdo más pequeño (*flecha*) en comparación con el hipocampo derecho. **B**, Señal hiperintensa en T2 en el hipocampo izquierdo (*flecha*).

2005; Wheless et al, 2005). Los antiepilépticos más nuevos también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de las crisis parciales nuevas, pero se carece de pruebas para escogerlos frente a los fármacos más antiguos. Si las crisis no se controlan con un primer fármaco, puede probarse una segunda medicación; sin embargo, si con dos medicamentos y quizás con una combinación de dos no se consigue controlar las crisis, debe considerarse la derivación a un centro de epilepsia para una evaluación quirúrgica (Engel et al, 2003).

Los pacientes con ELT y otras formas de epilepsia con frecuencia tienen problemas cognitivos y conductuales. No existen pruebas claras que indiquen un patrón específico conductual o de la personalidad en la ELT. Los pacientes con ELT pueden presentar alteraciones de la memoria. Los focos del lado izquierdo alteran con mayor frecuencia la memoria verbal, y los focos del lado derecho afectan la memoria visual, espacial y geográfica. Puede producirse una depresión en un tercio de los pacientes con ELT. La identificación y el tratamiento precoz son básicos para la salud a largo plazo de las personas con epilepsia.

La epilepsia extratemporal sintomática tiene una presentación aún más diversa por el rango más amplio de focos de origen de las crisis.

### ***Epilepsias del lóbulo temporal familiares***

Las características de las crisis de las epilepsias del lóbulo temporal familiares (ELTF) son indistinguibles de las formas esporádicas o sintomáticas de la ELT (Andermann et al, 2005). Se producen las formas medial (ELTFM) y lateral (ELTFL) (v. Capítulo 68). El diagnóstico de estos procesos requiere la identificación de familiares con ELT, confirmada por la correlación clínico-EEG y la ausencia de otras causas. La demostración de otros factores de riesgo en el probando o los familiares no excluye el diagnóstico. Las crisis suelen iniciarse en las primeras tres décadas de vida. Existen formas de ELTFM benignas y más graves. En un grupo de pacientes, la cefalea se asocia con las crisis. En algunos casos graves, se desarrolla atrofia del hipocampo, y el control de las crisis entonces es quirúrgico. No se identifica ningún gen en la ELTFM.

La ELTFL parece ser un síndrome epiléptico benigno, con crisis caracterizadas por auras auditivas (Andermann et al, 2005). No existe atrofia del hipocampo, pero los estudios de RM muestran un patrón en el lóbulo temporal lateral de malformación cortical leve en casi la mitad de los individuos afectados. Se producen mutaciones en el producto génico LGT-1, una supuesta proteína anclada en la membrana, aunque no está clara la relación con la fisiopatología subyacente.

### ***Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales***

La epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales (EBPCT) también se conoce como epilepsia rolándica benigna (Camfield y Camfield, 2002; Nicolai et al, 2006). Las crisis empiezan entre los 3 y los 13 años, con un inicio máximo a los 9-10 años. Las crisis suelen caracterizarse por alteración somatosensitiva de la boca, conservación de la consciencia, excesiva acumulación de saliva y actividad tónica y tonicoclónica de la cara, e interrupción del habla si se afecta el hemisferio dominante. La actividad somatosensitiva o motora puede extenderse hacia el brazo. Puede producirse una generalización secundaria, especialmente si las crisis son nocturnas. Las crisis suelen producirse poco después de iniciarse el sueño, justo antes del despertar y durante las siestas. Las crisis pueden producirse durante el día. Pueden ir acompañadas de cefalea y vómitos. El desarrollo, la exploración neurológica y los estudios neurorradiológicos son

normales en el momento del diagnóstico. Las crisis suelen interrumpirse en la adolescencia, y el pronóstico es favorable. Algunos niños con EBPCT tienen problemas cognitivos o conductuales, especialmente problemas para mantener la atención, la lectura y el procesamiento del lenguaje (Nicolai et al, 2006). Se encuentran antecedentes familiares de epilepsia aproximadamente en el 10% de los casos.

El EEG consiste en un fondo normal, con puntas mediotemporales y centrales, de alta amplitud y a menudo difásicas, y ondas agudas con frecuencia aumentadas durante el sueño (Drury, 2002). Las puntas y las ondas agudas habitualmente son unilaterales, pero también pueden ser bilaterales (v. Capítulo 35A). Debido al buen pronóstico general de la epilepsia benigna de la infancia, normalmente no se necesita tratamiento después de la primera o incluso la segunda crisis, y quizá nunca se necesite en algunos sujetos. La mayoría de antiepilépticos son eficaces en monoterapia.

### ***Epilepsia infantil con paroxismos occipitales***

La epilepsia infantil con paroxismos occipitales es más heterogénea que la epilepsia rolándica infantil (Taylor et al, 2003). La epilepsia infantil de inicio tardío con puntas occipitales (*tipo Gastaut*) se presenta entre los 3 y los 16 años. Las alucinaciones visuales caracterizan las crisis. Puede producirse ceguera, amaurosis, fosfenos y desviación tónica ocular durante las crisis. Éstas suelen durar menos de un minuto, y pueden incluir crisis hemiclónicas, parciales complejas y tonicoclónicas generalizadas. Los signos conductuales y autónomos, como los vómitos, son infrecuentes. La cefalea postictal es frecuente. Las crisis se resuelven en 2-5 años en el 50-60% de los niños.

Los niños con *síndrome de Panayiotopoulos* suelen presentarse a los 3-6 años de edad, pero puede oscilar entre 1 y 14 años (Taylor et al, 2003). Las crisis suelen producirse durante el sueño, y son característicos los signos conductuales y autónomos, como vómitos, palidez, sudoración, irritabilidad y desviación tónica ocular. Las crisis pueden durar horas hasta en un tercio de los pacientes. Sin embargo, las crisis suelen ser infrecuentes y el pronóstico global es bueno; la remisión se produce en 1-2 años. Un tercio de los niños presenta sólo una crisis. El tratamiento con antiepilépticos es innecesario si las crisis son infrecuentes.

Los EEG interictales en la epilepsia occipital tipo Gastaut y el síndrome de Panayiotopoulos son similares, con salvas de complejos de ondas lentas y agudas de 2-3 Hz y de alta amplitud en los cuadrantes posteriores. Sin embargo, muchos niños con síndrome de Panayiotopoulos pueden tener puntas centrotemporales o frontales. El EEG ictal en el tipo Gastaut de la epilepsia occipital muestra descargas occipitales prominentes, que pueden extenderse, mientras que el EEG ictal característico en el síndrome de Panayiotopoulos es un enlentecimiento posterior. Debido a las distintas características electroclínicas, el síndrome de Panayiotopoulos debe considerarse más una epilepsia autónoma que occipital (Ferrie et al, 2006).

Los niños con epilepsia occipital fotosensible idiopática se presentan entre los 5 y los 17 años (Taylor et al, 2003). Las crisis se desencadenan por ver la televisión y jugar con videojuegos. Las crisis empiezan con puntos en color y en movimiento en el campo periférico de la visión. Al progresar la crisis, se desarrolla una versión tónica de cabeza y ojos, con visión borrosa, náuseas, vómitos, dolor intenso de cabeza y órbita y ausencia de respuesta. El estado cognitivo y los resultados de la exploración neurológica y el diagnóstico por imagen cerebral son normales. El EEG interictal muestra puntas y complejos de ondas, y puntas occipitales sincrónicas o asincrónicas bilaterales. La estimulación luminosa intermitente puede producir una respuesta

fotoparoxística occipital y descargas generalizadas. El EEG ictal muestra actividad epileptiforme occipital, que puede cambiar de un lado a otro. Es necesario distinguir esta epilepsia de la epilepsia generalizada idiopática (EGI) y la fotosensibilidad.

Las epilepsias idiopáticas con paroxismos occipitales deben distinguirse clínicamente de otras patologías que pueden asociarse con descargas occipitales manifiestas, como enfermedad de Lafora, trastornos mitocondriales, malformaciones del desarrollo cortical occipital, epilepsia occipital con calcificaciones occipitales bilaterales y celiacía (Taylor et al, 2003).

### ***Epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante***

La epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante (ELFNAD) suele iniciarse en la infancia (v. Capítulo 68) (Andermann et al, 2005; Lerche et al, 2001). Las crisis se producen durante el sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM), y los despertares con manifestaciones hipercinéticas o tónicas breves son características. El paciente con frecuencia está consciente y suele describir auras de escalofríos, cosquilleos y sensación epigástrica o torácica, además de otros fenómenos sensitivos y psíquicos. La crisis puede producirse en accesos. Los registros de vídeo-EEG muestran que las crisis son parciales y se originan en el lóbulo frontal. Es habitual diagnosticarla erróneamente por una parasomnia. Se han descrito más de 100 familiares con localización en tres cromosomas (20q13.2, 15q24 y 1q) y mutaciones en dos genes que codifican diferentes subunidades del receptor nicotínico de acetilcolina (AChRn) neuronal. Este receptor influye en la excitabilidad neuronal al controlar la liberación presináptica de neurotransmisores excitadores e inhibidores, pero todavía debe aclararse cómo las mutaciones en los receptores distribuidos ampliamente producen las crisis características del lóbulo frontal.

### ***Síndrome de Landau-Kleffner***

La principal manifestación del síndrome de Landau-Kleffner es una afasia progresiva adquirida normalmente, pero no siempre asociada con las crisis. Suele iniciarse a los 3-9 años. Se producen varios tipos de crisis, como crisis tonicoclónicas generalizadas, parciales y mioclónicas (Camfield y Camfield, 2002). La gravedad del trastorno epiléptico no se relaciona con la pérdida del lenguaje. De forma característica, los niños tienen sordera a las palabras, ante una audición por lo demás normal. El EEG puede mostrar actividad de puntas sobre las regiones centrotemporales, con frecuencia bilateral. Se producen otros patrones en el EEG, como ondas lentas y puntas multifocales. Las características del EEG indican que el síndrome de Landau-Kleffner puede ser una forma grave de EBPCT (Nicolai et al, 2006). Los FAE estándar suelen controlar las crisis, pero la recuperación del lenguaje es variable. El uso de dosis altas de corticoides ha tenido un éxito variable.

### ***Estado epiléptico eléctrico durante el sueño de ondas lentas***

El signo de presentación en los niños de 1 a 12 años con estado epiléptico eléctrico durante el sueño de ondas lentas es la regresión neuropsicológica, con o sin crisis (Camfield y Camfield, 2002). Este trastorno parece diferente del síndrome de Landau-Kleffner. El EEG muestra de forma característica ondas lentas y puntas continuas durante el sueño de movimientos oculares no rápidos. Se producen varios tipos de crisis, que suelen ser nocturnas. Las crisis y los cambios del EEG suelen de-

saparecer en la segunda década de la vida, aunque la función cognitiva y del lenguaje con frecuencia puede seguir alterada.

### ***Epilepsia parcial continua***

Las crisis focales prolongadas se denominan *epilepsia parcial continua* (Pandian et al, 2002). Las manifestaciones características son crisis focales motoras repetidas o jacksonianas que se producen en grupos. Las crisis focales a veces pasan a ser secundariamente generalizadas. La actividad mioclónica puede persistir entre las crisis. La causa habitual de la epilepsia parcial continua es una lesión focal en la corteza por anoxia, inflamación o alteración metabólica.

### ***Encefalitis de Rasmussen***

La encefalitis de Rasmussen es un trastorno progresivo crónico de origen desconocido. Originalmente descrito en niños previamente sanos de menos de 10 años, también se presenta en niños mayores y en los adultos (Bien et al, 2002). Las crisis motoras parciales se limitan a un hemisferio al inicio, pero posteriormente pueden ser bilaterales. La manifestación inicial consiste habitualmente en crisis motoras parciales frecuentes de un miembro. Son frecuentes los episodios de generalización secundaria. Las crisis se propagan pronto, y habitualmente se produce una hemiplejía progresiva. Al principio, las crisis responden al tratamiento anticonvulsivo estándar, pero pronto se hacen refractarias. El análisis histopatológico muestra un patrón característico de inflamación con signos de reacción de células T citotóxicas contra las neuronas. No se ha identificado la causa. En algunos pacientes se ha definido un anticuerpo frente a la subunidad GluR-3 de los receptores del glutamato, implicando un proceso autoinmunitario. En algunos pacientes puede ser beneficioso administrar corticoides, inmunoglobulina por vía intravenosa y plasmáferesis, aunque no se ha establecido su eficacia. En la mayoría de niños afectados es necesario realizar una hemisferectomía para controlar las crisis (Kossoff et al, 2003).

### ***Crisis generalizadas***

En el siglo xtx, el término *epilepsia generalizada* se refería a procesos caracterizados por episodios de convulsiones por todo el cuerpo, que contrastaban con episodios claramente parciales y con frecuencia acompañados de nombres como «epilepsia larval», «equivalente epiléptico» o «equivalente psíquico» (Wolf, 2005). Con la aparición de la electroencefalografía, los investigadores denominaron epilepsias generalizadas a estas patologías con actividad extensa o bilateral de puntas y ondas, a diferencia de las epilepsias parciales con puntas localizadas. Las comisiones de la ILAE para la clasificación de los tipos de crisis (1981) y síndromes epilépticos (1989) definieron más claramente las crisis parciales y generalizadas y los síndromes (Wolf, 2005). Los esquemas de clasificación dicotómicos resultaron muy útiles para poner en orden la investigación y el tratamiento de la epilepsia, pero también generó áreas de confusión. Por ejemplo, los términos epilepsia primaria y secundaria generalizada no son sinónimos de crisis primaria y secundariamente generalizadas. En la descripción de los síndromes epilépticos, «primario» y «secundario» se han sustituido con los términos *idiopático* y *sintomático*. Otra área de confusión es la ubicación de algunos tipos de crisis en la categoría generalizada. Como ejemplo, las crisis mioclónicas se producen con crisis generalizadas idiopáticas, pero los episodios individuales de mioclonías pueden ser generalizados o focales. La clara distinción

entre epilepsias parciales y generalizadas está cambiando con el mejor conocimiento de la genética y los mecanismos subyacentes de estos trastornos. No obstante, sigue siendo útil agrupar los tipos de crisis generalizadas y los síndromes epilepticos.

### **Crisis tónicoclónicas generalizadas**

El tipo más frecuente de crisis generalizada es la crisis tónicoclónica generalizada. Anteriormente, se denominó *grand mal*, término que aún se utiliza.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas de las crisis generalizadas tónicoclónicas se dividen en cinco fases. No todas se producen en cada persona con crisis tónicoclónicas generalizadas o con cada crisis generalizada en el mismo paciente. La primera fase, *premonición*, se caracteriza por una vaga sensación de la inminencia de la crisis. Las premoniciones pueden durar de horas a días. Con frecuencia, se producen cambios del estado de ánimo, identificados por el individuo o por otras personas. Se cree que la mayor irritabilidad y las cefaleas son debidas a una mayor irritabilidad cortical. Las premoniciones no son auras ni tienen valor de localización. La segunda fase es la *fase pretonicoclónica inmediata*. Pueden producirse algunos espasmos mioclónicos o breves crisis clónicas, con crisis generalizadas primarias o en transición de otro tipo de crisis. Algunos pacientes presentan desviación de la cabeza y los ojos; sin embargo, no se ha determinado el valor localizador de esta actividad. La tercera fase (*tónica*) suele empezar con una contracción tónica súbita de la musculatura axial, acompañada de desviación ocular hacia arriba y dilatación pupilar. Rápidamente se produce una contracción tónica de los miembros. La afectación de los músculos respiratorios produce una espiración forzada de aire, que con frecuencia desencadena un «grito epileptico» o un quejido al inicio de la crisis. La contractura tónica de los músculos mandibulares produce lesiones en la boca o la lengua. Con frecuencia, se desarrolla cianosis durante esta fase. La progresión de la fase tónica a la cuarta fase (*clónica*) es gradual. Inicialmente, la actividad clónica es de baja amplitud, con una frecuencia relativamente rápida de aproximadamente ocho sacudidas por segundo. Las sacudidas clónicas aumentan de amplitud progresivamente, y disminuyen de frecuencia hasta cerca de cuatro sacudidas por segundo. A medida que avanza la crisis, aumenta la duración de los periodos de inhibición atónica, y las contracciones clónicas se interrumpen hasta su cese, con una relajación completa de todos los músculos. En este momento, puede producirse incontinencia de orina y, a veces, de las heces, por relajación de los esfínteres. En el período final (postictal) el individuo generalmente no responde, aunque vuelve a respirar. El tono muscular suele estar disminuido, aunque a veces es tónico con opistótonos y trismo. El individuo puede despertarse brevemente y luego quedarse dormido, o quedarse despierto, pero letárgico. Es frecuente observar cefalea generalizada y mialgias.

Algunas crisis generalizadas son sólo tónicas o clónicas. Las crisis clónicas generalmente no tienen una significación especial en comparación con las crisis tónicoclónicas, aunque las crisis tónicas son más frecuentes en la epilepsia generalizada secundaria que en la primaria. Los lactantes y los niños con crisis tónicas con frecuencia tienen otros tipos de crisis y retraso mental. Las crisis tónicas que se desarrollan al final de la infancia o en la vida adulta tienen más probabilidades de ser una variante de las crisis tónicoclónicas generalizadas.

**Electroencefalograma.** El EEG intercrítico con frecuencia es anómalo en la epilepsia idiopática. Algunos antiepilepticos enlentecen

los ritmos de fondo normales, mientras otros, en particular los barbitúricos y las benzodiazepinas, pueden aumentar la actividad beta en el intervalo de 14 a 20 Hz (Cascino, 2001). Un enlentecimiento difuso excesivo indica la posibilidad de toxicidad farmacológica. Aproximadamente la mitad de los EEG intercríticos en los pacientes con crisis tónicoclónicas generalizadas muestran actividad epileptiforme, especialmente si el EEG se realizó en los 5 días siguientes a la crisis. La actividad epileptiforme suele tener uno o más de cuatro patrones principales: 1) complejos típicos de puntas y ondas a 3 Hz; 2) complejos irregulares de puntas y ondas; 3) complejos de puntas y ondas a 4-5 Hz, y 4) complejos multifocales de puntas. Estas descargas epileptiformes intercríticas normalmente son bilaterales, con predominio anterior o frontocentral, pero pueden tener un predominio posterior en los niños. Unas asimetrías interhemisféricas leves de descargas epileptiformes intercríticas no necesariamente indican crisis sintomáticas focales, salvo que vayan acompañadas de alteraciones epileptiformes focales claramente definidas. El EEG intercrítico también puede incluir salvas intermitentes de actividad epileptiforme en las regiones occipital o frontal o salvas prolongadas de actividad parietal theta. Las lesiones cerebrales focales pueden dar lugar a actividad epileptiforme generalizada (sincronía bilateral secundaria). Las lesiones normalmente son mesiales frontales, aunque otras áreas corticales producen la misma actividad.

El EEG ictal distintivo de las crisis tónicoclónicas generalizadas idiopáticas es una afectación bihemisférica al inicio (Cascino, 2001). Sin embargo, los análisis computarizados de los trazados del cuero cabelludo muestran que la actividad entre los dos hemisferios raramente es bisincrónica. Por tanto, una actividad ictal asincrónica al inicio de la crisis no necesariamente excluye una epilepsia primaria generalizada, aunque a veces es difícil diferenciar entre crisis focales y generalizadas en el EEG del cuero cabelludo.

La fase tónica de una crisis primaria tónicoclónica generalizada suele empezar con un descenso súbito del voltaje, de 1-3 segundos de duración, acompañado de actividad difusa de bajo voltaje a 20-40 Hz, un *patrón de desincronización*. Este patrón puede ir precedido de descargas generalizadas de actividad de puntas y polipuntas que acompañan a la actividad mioclónica o clónica inicial. Después de la fase de desincronización, de 1-3 segundos de duración, el trazado se enmascara por un artefacto muscular. Cuando el artefacto muscular se evita mediante una parálisis farmacológica, se registra una progresión característica de la crisis generalizada en el EEG. A medida que la fase tónica continúa, las ondas agudas ictales aumentan de amplitud a 8-10 Hz rítmica. Entonces la actividad ictal rítmica se sustituye gradualmente por complejos repetitivos de ondas y polipuntas de alta amplitud que disminuyen de frecuencia gradualmente. La fase clónica de la crisis se desarrolla cuando los complejos polipuntas-onas se enlentecen a aproximadamente 4 Hz. La actividad ictal finaliza con la supresión difusa de la actividad del EEG u ondas delta de bajo voltaje. Después de un periodo variable, el ritmo normal se recupera gradualmente.

El EEG ictal de crisis secundariamente generalizadas tiene un patrón similar durante las fases tónica y clónica, aunque el inicio de la crisis puede ir precedido de uno de tres patrones: 1) descargas de puntas epileptiformes focales rítmicas o arrítmicas; 2) atenuación localizada breve del voltaje o actividad rápida de bajo voltaje, o 3) aumento de actividad rítmica focal.

### **Crisis tónicas**

**Manifestaciones clínicas.** Las crisis tónicas duran un promedio de 10 segundos, aunque pueden persistir hasta durante 1 minuto. El inicio

del cuadro clínico puede ser gradual o súbito. Al principio, puede producirse una sacudida mioclónica, seguida de una contracción tónica generalizada. El movimiento puede estar limitado por la musculatura axial (crisis axial tónica), extenderse a los músculos proximales de brazos y piernas (crisis axorizomélica tónica) o afectar a los músculos proximales y distales de los miembros (crisis tónica global). A veces, las crisis tónicas producen una caída y se confunden con las crisis atónicas. La afectación de la musculatura respiratoria produce apnea. Las crisis tónicas prolongadas pueden tener una calidad vibratoria que les confiere el aspecto de una crisis clónica. Puede producirse un estado epiléptico tónico en los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Puede durar de horas a semanas, y con frecuencia es resistente a los tratamientos estándar del estado epiléptico (v. más adelante en este capítulo).

**Electroencefalograma.** Se asocian cuatro patrones EEG con las crisis tónicas: 1) atenuación difusa de la actividad (desincronización) durante el episodio; 2) actividad bilateral, sincrónica, generalizada, rítmica de 15-25 Hz, inicialmente de baja amplitud, luego gradualmente aumenta a 50-100  $\mu$ V; 3) actividad rítmica generalizada de alto voltaje a 10 Hz, y 4) actividad difusa theta o delta (Cascino, 2001). Puede producirse la progresión de un patrón a otro.

## Crisis de ausencia

**Manifestaciones clínicas.** La manifestación clínica más simple de una crisis de ausencia característica es el inicio súbito de la mirada en blanco, que habitualmente dura de 5 a 10 segundos. El habla se interrumpe o se entenece a mitad de una frase. La actividad en curso, como masticar o caminar, se interrumpe súbitamente. El individuo no responde a estímulos externos ni es consciente de haber tenido la crisis. La recuperación es tan súbita como el inicio, y la actividad o el habla previos continúan como si no hubiera pasado nada. Esta forma simple se produce en menos del 10% de los casos de las crisis de ausencia; la mayoría tienen otras manifestaciones, como movimientos clónicos de los párpados o de la boca, que pueden ser asimétricos, o diversos grados de actividad clónica, tónica, mioclónica o atónica (Wheless y Kim, 2002). Los objetos que se aguantan con la mano pueden caerse o pueden ser lanzados. La cabeza puede moverse ligeramente, y los hombros o el tronco pueden encorvarse. Es infrecuente que se produzca un síncope total, pero la actividad tónica del tronco y de los miembros puede originar una caída. Las crisis de ausencia pueden ir acompañadas de automatismos que oscilan entre simples relamidos y respuestas semiintencionadas a la sensación de estímulos táctiles hasta incluso caminar. Los automatismos de ausencia pueden sugerir una crisis parcial compleja.

Las crisis de ausencia atípicas tienen un inicio habitualmente menos súbito. Duran más que las crisis de ausencia típicas y, con frecuencia, se asocian con la pérdida de tono postural. Los pacientes con crisis de ausencia atípicas suelen presentar otros tipos de crisis, como crisis generalizadas tonicoclónicas, mioclónicas y atónicas. Si bien casi todos los individuos con crisis de ausencia típicas tienen una inteligencia normal, la mayor parte de los que presentan crisis de ausencia atípicas tienen retraso mental.

**Electroencefalograma.** Los ritmos de fondo en pacientes con crisis de ausencia típicas suelen ser normales. El patrón EEG ictal de las crisis de ausencia típicas es un patrón característico de puntas y ondas a 3 Hz. Las descargas que duran menos de 3 segundos pueden no causar cambios clínicos. La frecuencia de actividad de puntas y ondas

puede ser ligeramente superior a 3 Hz al inicio de la crisis, y disminuir hasta 2,5-3,0 Hz a medida que progresa la crisis (Drury, 2002).

El EEG de fondo con frecuencia es anómalo en los pacientes con crisis de ausencia atípica, por entrecimiento difuso y descargas de puntas focales o multifocales. El EEG ictal consiste en descargas lentas generalizadas de ondas y puntas en el rango de 0,5-2,5 Hz.

## Crisis mioclónicas

**Manifestaciones clínicas.** La *mioclonía* es una contracción muscular parecida a un shock, súbita e involuntaria, que se origina en el SNC y causa una sacudida clónica generalizada o focal. Las mioclonías pueden ser epilépticas o no epilépticas. El principal factor diferenciador es que en la mioclonía epiléptica la sacudida se produce junto con una descarga EEG ictal. Las descargas de la electromiografía (EMG) en las mioclonías epilépticas tienden a ser más cortas, y la activación muscular es más sincrónica. Las sacudidas mioclónicas epilépticas pueden ser sacudidas clónicas arrítmicas, bilaterales, únicas o repetitivas (Duron et al, 2005). Se producen cuando el paciente está despierto, sin una pérdida clara de consciencia, o durante el sueño, de intensidad variable (Koutroumanidis y Smith, 2005). Las sacudidas focales se producen con una *mioclonía refleja cortical*, que puede limitarse a un único músculo o a un grupo muscular. Las sacudidas pueden ser aisladas o agrupadas. La causa de la sacudida mioclónica es una descarga de una pequeña área cortical en la corteza sensitivomotora hiperexcitable. Un episodio EEG breve y focal en el área sensitivomotora contralateral produce impulsos que descienden por el tronco encefálico y la médula espinal para producir la sacudida mioclónica. En la *mioclonía refleja reticular*, la sacudida se inicia por los impulsos que se originan en la formación reticular del tronco encefálico caudal. La sacudida mioclónica se asocia, pero no está sincronizada, con una descarga generalizada de puntas. La manifestación cortical puede producirse después de los signos EMG de actividad muscular.

**Electroencefalograma.** En las epilepsias generalizadas idiopáticas con crisis mioclónicas, el EEG interictal contiene puntas y polipuntas aisladas, y complejos de ondas lentas de frecuencia variable. El EEG ictal consiste en salvas de 12 a 30 polipuntas de alto voltaje o salvas de 1-4 segundos de descargas de puntas y ondas, y polipuntas y ondas de frecuencia variable (Cascino, 2001).

## Crisis atónicas

**Manifestaciones clínicas.** Las crisis atónicas se caracterizan por una pérdida súbita y breve del tono, que puede limitarse a pestaños o caída de la cabeza, pero pueden afectar a todo el cuerpo. La crisis puede ir acompañada o precedida de una sacudida mioclónica. Una crisis atónica grave en alguien que está de pie, denominada habitualmente *drop attack*, se produce súbitamente y sin aviso, y suele durar 1-2 segundos. Estas crisis tienen un alto riesgo de lesión por la brusquedad y la contundencia de la caída. La pérdida de consciencia es muy breve y con frecuencia inadvertida, y la confusión postictal es breve. Las crisis prolongadas pueden causar una parálisis flácida de segundos de duración. Las crisis atónicas suelen empezar al final del primer año de vida o en la infancia, pero también pueden empezar en la adolescencia. Es infrecuente que se inicien en la edad adulta.

**Electroencefalograma.** El EEG durante una crisis atónica breve puede consistir en descargas generalizadas de polipuntas y ondas, o descargas de puntas y ondas asociadas con una sacudida mioclónica.



La salva de puntas y ondas va seguida de un enlentecimiento difuso, que es máximo en el vértice y en las regiones centrales. Durante una crisis atónica prolongada, el EEG consiste en puntas, ondas agudas, ondas lentas generalizadas y actividad del nivel de 10 Hz (Cascino, 2001).

## Síndromes epilépticos generalizados

Los síndromes epilépticos generalizados son de diversa intensidad y etiología. Se supone que la mayoría tienen una base genética (Gardiner, 2005). En un síndrome dado predomina con frecuencia un tipo de crisis, aunque pueden producirse varios tipos de crisis. Una vez identificado el tipo de crisis, es básico definir el síndrome preciso para distinguir entre procesos de pronóstico relativamente bueno frente a malo. Los estudios genéticos han sido útiles para identificar los mecanismos subyacentes en algunos trastornos que siguen una herencia mendeliana o monogénica, como los defectos de los canales iónicos en las crisis neonatales familiares benignas. El progreso ha sido más lento en muchos otros trastornos, cuya herencia es multifactorial o compleja. Además, múltiples locus o mutaciones génicas parecen asociarse con síndromes aparentemente definidos, como la *epilepsia mioclónica juvenil* (Gardiner, 2005). Incluso con los avances realizados, es fundamental para el cuidado de los individuos con epilepsia realizar un diagnóstico preciso del síndrome epiléptico antes de la evaluación genética.

## Síndromes epilépticos generalizados benignos

### Convulsiones neonatales familiares benignas

Las convulsiones neonatales familiares benignas (CNFB) -un trastorno infrecuente, de herencia dominante- se caracterizan por crisis breves frecuentes en los primeros días de vida (v. Capítulo 68) (Lerche et al. 2001). Las crisis se resuelven espontáneamente después de semanas a meses, aunque el riesgo de epilepsia posterior es de alrededor del 15%. El trastorno se ha cartografiado en los cromosomas 20q y 8q. Se han identificado mutaciones en los genes de los canales del potasio dependientes del voltaje (KCNQ2, KCNQ3). La expresión funcional de las mutaciones conocidas en el cerebro se traduce en la reducción de la corriente de potasio, produciendo una alteración en la repolarización de la membrana e hiperexcitabilidad de las neuronas. Se ha hipotetizado que estos canales contribuyen a la electrofisiológicamente definida «corriente M», una corriente de K<sup>+</sup> neuronal que regula la frecuencia de descarga de las neuronas. Las crisis suelen resolverse hacia los 6 meses de edad.

### Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

La epilepsia mioclónica benigna de la infancia se desarrolla en niños, por lo demás sanos, antes de los 2 años. El único tipo de crisis son las mioclónicas generalizadas breves de intensidad variable. La afectación axial y apendicular puede producir caídas, pero la mayor parte de los casos se caracteriza por caídas de la cabeza o pestaños. Las crisis pueden durar hasta 10 segundos. La consciencia no se pierde completamente, pero puede estar afectada en los accesos más prolongados. El EEG ictal muestra puntas y ondas difusas irregulares a 3 Hz, o descargas de polipuntas-ondas con las sacudidas mioclónicas. El EEG intercrítico suele ser normal. Más adelante, pueden desarrollarse crisis tonicoclónicas generalizadas. Las crisis mioclónicas se controlan fácilmente con ácido valproico. El desarrollo es bueno si el tratamiento se inicia pronto, pero en algunos niños puede producirse un deterioro cognitivo (Korff y Nordli, 2006).

### Epilepsia mioclónica juvenil

La EMJ representa del 4 al 10% de todas las clases de epilepsia, aunque el diagnóstico con frecuencia se retrasa y la prevalencia se halla subestimada, porque no se identifican los síntomas (Wheless y Kim, 2002). Otros nombres de la EMJ son *petit mal* impulsivo, epilepsia con sacudidas y epilepsia mioclónica de la adolescencia.

**Manifestaciones clínicas.** Se inicia habitualmente entre los 12 y los 18 años, pero puede aparecer entre los 8 y los 30 años. La manifestación característica son sacudidas mioclónicas, súbitas, de intensidad entre leve y moderada de hombros y brazos, que con frecuencia se producen al despertar. Se desarrollan crisis tonicoclónicas generalizadas en el 90% de casos, y aproximadamente un tercio presenta crisis de ausencia. Las crisis mioclónicas preceden a las crisis tonicoclónicas generalizadas aproximadamente en la mitad de los pacientes. Al inicio, las sacudidas mioclónicas son leves y se explican como nerviosismo, torpeza o tics. No pueden identificarse como crisis hasta que una crisis tonicoclónica generalizada lleva al paciente a buscar atención médica. Las crisis se desencadenan por privación del sueño, consumo de alcohol y fatiga. Los individuos afectados tienen una inteligencia normal, y no se produce deterioro neurológico.

Se ha identificado un trastorno epiléptico que se inicia entre el año y los 5 años de edad, que puede ser un puente entre la epilepsia mioclónica benigna de la infancia y la EMJ. Se caracteriza por crisis mioclónico-astáticas, mioclónicas, de ausencia y tonicoclónicas o clónico-tónico-clónicas. El desarrollo y la inteligencia son normales.

**Genética.** Aunque la EMJ se manifiesta como un trastorno clínicamente bien definido con cierta variación, el trastorno parece estar causado por diferentes mecanismos genéticos y fisiopatológicos (v. Capítulo 68). En una gran familia francocanadiense con EMJ autosómica dominante, las personas afectadas presentaban una mutación de sentido erróneo en la subclase A del ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA) en el cromosoma 5 (Zifkin et al, 2005). Sin embargo, sólo una minoría de familias con herencia autosómica y estudios de ligamiento han apuntado al locus de susceptibilidad en 6p 11-12, región 6p21.3 del antígeno leucocitario humano (HLA), 15q14 y 5q34. Múltiples anomalías genéticas y mecanismos diferentes pueden influir en la excitabilidad neuronal en la EMJ.

**Electroencefalograma.** El EEG intercrítico en la EMJ consiste en descargas simétricas, bilaterales de puntas, polipuntas y ondas a 3-5 Hz, habitualmente máximas en las regiones frontocentrales. El EEG que se relaciona con las sacudidas mioclónicas es una salva de polipuntas de alto voltaje, a 10-16 Hz, seguida de ondas lentas irregulares de 1 Hz y puntas únicas o polipuntas. Se producen alteraciones EEG focales en un número significativo de pacientes con EMJ.

**Tratamiento.** Las crisis suelen controlarse con ácido valproico, pero se necesita un tratamiento de por vida. En los pacientes que no toleran el ácido valproico, puede considerarse el tratamiento con lamotrigina, levetiracetam, topiramato o zonisamida (Karciski et al, 2001). En algunos casos, la lamotrigina puede exacerbar la mioclonía. Puede utilizarse etosuximida para tratar las crisis de ausencia no controladas.

### Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas del despertar

La epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas del despertar probablemente es diferente de la EMJ. Se inicia en la segunda década de la vida, y el 90% de las crisis se producen al despertar, independiente-