

## UTILIDAD DE LA ELECTROENCEFALOGRAFÍA EN LAS EPILEPSIAS Y SÍNDROMES EPILÉPTICOS DE LA INFANCIA

Lucía González de Guevara (\*); José Guevara Campos (\*\*)

### RESUMEN:

Se revisó la utilización del electroencefalograma (EEG) en el manejo de las epilepsias y síndromes epilépticos, como una herramienta para el diagnóstico y pronóstico del paciente con crisis epilépticas en el área de la neuropediatría, correlacionando las manifestaciones clínicas, edad de inicio, frecuencia, pronóstico y características electroencefalográficas de los trazados de cada una de ellas. El electroencefalograma goza de una extraordinaria vigencia en las neurociencias, dado que es un instrumento del que disponemos para aproximarnos realmente al funcionamiento cerebral en tiempo reales decir, a escala de milisegundos. A pesar de que en el último decenio se ha producido un desarrollo espectacular de las técnicas de neuroimágenes y funcionales, como la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética cerebral (RM) con sus variantes funcionales, la tomografía de emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT) y la magnetoencefalografía (MEG), la llegada de esas técnicas no ha conseguido relegar al EEG a un papel secundario. La calidad del EEG va a depender de los datos obtenidos, de una evaluación adecuada para llegar a conclusiones valideras que se obtengan como producto de la habilidad, entrenamiento y experiencia de la persona a cargo de realizarlo. El EEG aporta el diagnóstico definitivo en muchas de las epilepsias y síndromes epilépticos de la infancia. **Arch Venez Pueric Pediatr 2007; 70 (2): 59 - 68**

**Palabras clave:** Convulsión. Epilepsia. Electroencefalograma (EEG).

### SUMMARY:

The utility of the electroencephalogram (EEG) in handling childhood epilepsies and epileptic syndromes was reviewed as a diagnosis and prognosis tool in the patient with epileptic crisis. Correlations were established between clinical manifestations, age of onset, frequency, prognosis and electroencephalographic characteristics of the layouts of each one of the different types. EEG is extremely useful in neurosciences; since it is the only instrument that we have to assess the brain's function in real time, that is to say, at the scale of milliseconds. Although in the last decade a spectacular development of neuroimages and functional techniques has taken place, as with computerized axial tomography (CAT), cerebral magnetic resonance (MR) with its functional variants, positron emission tomography (PET), photon emission computerized tomography (SPECT) and magnetoencephalography (MEG), the arrival of those techniques has not been able to relegate EEG to a secondary place. The utility of the EEG depends on an adequate evaluation that will lead to valid conclusions. The accuracy of this evaluation is related to the ability, training and experience of the operator. The EEG contributes to the definite diagnosis in many of childhood epilepsies and epileptic syndromes. **Arch Venez Pueric Pediatr 2007; 70 (2): 59 - 68**

**Keys words:** Electroencephalogram (EEG) - Seizures

### INTRODUCCIÓN

La electroencefalografía es el registro y evaluación de los potenciales eléctricos generados por el cerebro y obtenidos en la superficie del cuero cabelludo (1). La actividad eléctrica cerebral es consecuencia de las corrientes iónicas generadas por diversos procesos bioquímicos a nivel celular y fue puesta de manifiesto tras los estudios del británico Richard Catón en 1875 (2). Hans Berger publicó los primeros resultados de sus mediciones en seres humanos en 1929 y acuñó el término de electroencefalograma (EEG). También describió los primeros cambios interictales y registró en 1933 la primera crisis parcial compleja (2).

El registro electroencefalográfico es un gráfico complejo obtenido por electrodos reversibles aplicados sobre el cuero cabelludo, que muestra la diferencia de potencial entre dichos

electrodos sobre un papel en movimiento, por medio de un oscilógrafo de inscripción a tinta en función del tiempo (1).

Al igual que en otros ámbitos de la ciencia y la tecnología, la metodología digital ha revolucionado la práctica médica y el EEG, ya que permite la medición cuantificada y precisa de los distintos aspectos de amplitud, latencia de las puntas epileptiformes, caracterización de los componentes de frecuencia y la detección automática de patrones (3).

La utilización del EEG en el manejo de las epilepsias infantiles sirve para varios propósitos: el diagnóstico diferencial de los episodios paroxísticos de la infancia que incluye numerosos procesos, además de las crisis epilépticas. Dentro de estos se encuentran: las alteraciones de sueño, los trastornos del movimiento, los fenómenos fisiológicos normales, los procesos infecciosos, inflamatorios, traumáticos, las crisis psicógenas (4) y la utilidad en la determinación del pronóstico en pacientes con una crisis epiléptica. Varios estudios han demostrado que en presencia de alteraciones epileptiformes el riesgo de recidiva después de una crisis espontánea es más alto que si el EEG es normal (5) y se ha relacionado la actividad epileptiforme con la interferencia en procesos cognitivos, pudiendo producir efectos de carácter transitorio o efectos de mayor duración como en el estatus

(\*) Lucía González de Guevara, Pediatra- Electroencefalografista. Unidad de Epilepsia y Encefalografía. Centro Clínico Científico "Esperanza Paraco". El Tigre- Anzoátegui. Venezuela. Correspondencia: Calle 26 Sur. Qta "Sinamaica". El Tigre- Anzoátegui. 6034 Venezuela. Email: joguevara90@hotmail.com

(\*\*) José Guevara Campos, Neuropediatra. Servicio de Pediatría. Hospital Felipe Guevara R. Universidad de Oriente. El Tigre- Anzoátegui. Venezuela.

epiléptico eléctrico durante el sueño lento (6).

Aproximadamente el 3.5% de la población infantil puede presentar una crisis antes de alcanzar los 15 años de edad y el 1% puede presentar crisis recurrentes espontáneas y por tanto, considerarse que padece de epilepsia (7).

A continuación revisamos algunas de las epilepsias infantiles y síndromes en la práctica de la neuropediatría, en relación a la clasificación propuesta por la Comisión de Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1989 (8) donde se establece que para diagnosticar correctamente una epilepsia o un síndrome epiléptico se debe tener en cuenta el tipo de crisis, la edad de aparición, la etiología, la gravedad, la recurrencia, el horario de aparición, los factores desencadenantes, los hallazgos del EEG (ictal o interictal en vigilia y sueño), los resultados de las pruebas de neuroimagen y el pronóstico. (5)

#### **Epilepsia parcial benigna con puntas centro temporales (Rolandica)**

Es el síndrome epiléptico parcial idiopático más frecuente en la edad pediátrica. También denominada epilepsia rolandica benigna. Las manifestaciones clínicas se inician desde los 2 a 13 años de edad y terminan durante la adolescencia (9,10).

Predomina en el sexo masculino. Se ha señalado la presencia de antecedentes personales y familiares de convulsiones febriles, convulsiones neonatales benignas, así como descargas epilépticas evidentes en el EEG sin manifestaciones clínicas (10,11). La sospecha de una base genética se ha confirmado al haberse descrito una mutación localizada en el cromosoma 15q14 (12).

Las crisis habitualmente surgen durante el sueño y al despertar. Son en general breves de varios segundos a dos minutos de duración y de frecuencia variable, aunque en general son poco frecuentes (13). Habitualmente son crisis de tipo parcial simple o complejas y se localizan en una hemicara o en uno de los miembros. Se presentan con síntomas motores y sensitivos que se caracterizan por parestesias unilaterales que afectan la lengua, los labios, las encías, el interior de las mejillas y el resto de la cara produciendo contracciones tónicas o clónicas y detección transitoria del lenguaje (4). Excepcionalmente se pueden desarrollar crisis tónico-clónicas generalizadas.

Los estudios de neuroimágenes cerebrales, tanto la TAC y RM y las pruebas de laboratorio son normales. En general son niños normales, sin signos de lesión cerebral (10). El pronóstico es excelente y las crisis suelen desaparecer (9).

**EEG interictal:** durante la vigilia muestra una actividad de fondo normal, con punta onda centro temporal unifocal o multifocal, de gran amplitud a menudo en salvas y en ocasiones seguidas de una onda lenta (10). Las puntas tienen morfología trifásica; que se fusionan con la onda lenta que le sigue (4). Las descargas se activan con el sueño pero, no con

la hiperventilación ni con la fotoestimulación (14).

**EEG ictal:** las crisis se relacionan inicialmente con un aplanamiento focal sobre la región centrot temporal unilateral, seguido de puntas repetitivas durante la fase tónica, y de ondas agudas durante la fase clónica, sin difusión de paroxismos ni lentificación postictal. El episodio completo dura menos de un minuto (13).

#### **Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales**

Este síndrome epiléptico lo describió Gastaut en 1982 (15). La edad de comienzo de las manifestaciones clínicas se sitúa entre los 15 meses y 17 años. No existe predominio de sexo (16). Se ha señalado la presencia de antecedentes familiares de epilepsia y migraña. También se ha referido la existencia de antecedentes personales de convulsiones febriles (16,17). Las crisis comienzan habitualmente con síntomas visuales que generalmente son precríticos, en forma de auras con déficit del campo visual parcial o total (52%). Con frecuencia le siguen crisis parciales simples, complejas o hemiclónicas breves, automatismo y rara vez aparecen crisis tónico-clónicas generalizadas (8%). En la cuarta parte de los casos, las crisis se siguen inmediatamente de cefalea migrañosa postcrisis, asociadas a náuseas y vómitos en el 17% de los pacientes (16). La frecuencia de las crisis es variable (16), y éstas predominan en estado de vigilia (18) y de presentación diurna (19).

En general estos pacientes tienen un desarrollo psicomotor y exámenes neurológicos, oftalmológicos y neuroradiológicos normales, aunque un pequeño número de niños presenta anomalías neurológicas (18). El pronóstico es bueno habitualmente (16), aunque menos favorable que el de la epilepsia benigna con puntas centro temporales (17). Se han descrito otras formas clínicas, variantes de la epilepsia parcial benigna occipital, que según esta propuesta se diferencian dos tipos de epilepsia con paroxismos occipitales: la epilepsia occipital de inicio tardío, que sería la descrita por Gastaut, y la epilepsia occipital benigna infantil de inicio precoz, descrita por Panayiotopoulos (19). En la variante de Panayiotopoulos el inicio de la crisis es más precoz, entre los 2 y 8 años. Las crisis son infrecuentes, no más de dos o tres episodios a lo largo de la vida. La mayor parte de las crisis se producen durante el sueño nocturno y consisten en episodios de disminución del nivel de conciencia, desviación oculocefálica tónica, vómitos y generalización tónico-clónica secundaria (19,20). Aunque es importante conocer el espectro clínico de las epilepsias occipitales de la infancia no ésta claro si la distinción entre la forma precoz y tardía tiene una base genética o fisiopatológica; a pesar de las diferencias clínicas entre ambas formas, no se han hallado diferencias definitivas en los electroencefalogramas.

El EEG interictal durante la vigilia muestra una actividad de base normal (16). Se observan descargas de puntas onda de gran amplitud (200 y 300 microvoltios) que apare-

cen rítmicamente en el área temporal posterior y occipital de uno o ambos hemisferios, las cuales pueden ser muy persistentes o casi continuas mientras los ojos permanecen cerrados, pues al abrirlos desaparecen las descargas, y ésta es una característica encefalográfica particular (19). La hiperventilación y el sueño activan los paroxismos, pero no así la estimulación luminosa intermitente (4).

EEG ictal: las crisis de corta duración se caracterizan por descargas que se inician en la región occipital uni o bilateralmente, con una actividad de puntas rápidas que progresivamente se van lentificando (16).

### Epilepsia del lóbulo temporal

Es la epilepsia más frecuente entre las crisis focales. La edad de comienzo es entre los 3 a 10 años de edad. Sin embargo, solamente el 16% de los casos de los pacientes ha sido diagnosticado efectivamente antes de los 11 años (21). No muestra diferencias significativas en cuanto al sexo. La tercera parte de los casos son secundarios a convulsiones febriles prolongadas (22). Se ha demostrado una mayor incidencia familiar de epilepsia; reconociendo la probada transmisión genética; el gen está localizado en el cromosoma 10q24 (23,24).

Desde el punto de vista clínico se pueden distinguir tres grupos de epilepsia temporal (25): 1. Epilepsia temporal medial, la mayoría causadas por esclerosis mesial temporal, aunque también puede ser provocada por otras lesiones que se localicen en la región media de los lóbulos temporales. 2. Epilepsia temporal neocortical, generalmente asociada a otras lesiones (tumores, encefalomalacia, heterotopias, malformaciones vasculares). 3. La epilepsia temporal criptogénica, que es aquella en que los estudios de imagen cerebral no revelan lesión alguna. Muchas de ellas son epilepsias hereditarias, como la epilepsia temporal familiar con síntomas auditivos y epilepsia medial temporal familiar.

Presenta una gran variedad de manifestaciones clínicas con síntomas motores: versivas, tónico o clónicas generalizadas unilaterales, alteraciones del lenguaje (bloqueo del habla, repetición de las palabras o incoordinación del lenguaje), síntomas vegetativos (cefalea paroxística y crisis abdominales), alteraciones de la conciencia, pensamiento, afecto o conducta, ausencias temporales, crisis de terror, crisis de rabia, síndrome hiperquinético (26). Las crisis se pueden presentar tanto en vigilia como en sueño.

La resonancia magnética con epilepsia temporal puede ser normal; el análisis del metabolismo de la glucosa mediante PET con 18F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) demuestra hipometabolismo regional del lóbulo temporal en el 60 a 90 % de los casos en la epilepsia temporal (27). El pronóstico en cuanto al control de las crisis es variable. La clínica y el EEG coinciden en el 85% de los casos (28).

**EEG interictal:** durante la vigilia se observan descargas de puntas y ondas agudas en las áreas temporales, uni o bila-

terales. Los focos pueden ser únicos o múltiples, cuando la actividad de base es normal, con un foco único y en el área temporal media es de buen pronóstico; en cambio una actividad de base anormal y múltiples focos en áreas anteriores tiene un pronóstico desfavorable (29, 30).

**El EEG ictal:** se caracteriza por una actividad rítmica entre 4-7 Hz, la cual comienza a hacerse progresivamente más lenta, pudiendo hasta llegar a los 2 Hz. Las descargas pueden ser unilaterales al comienzo, predominando sobre un área temporal o temporofrontal. Las anomalías postictales, son la atenuación del ritmo de base o la activación de las puntas en el área origen de las convulsiones (30).

### Epilepsia con crisis de ausencias infantil

Esta epilepsia aparece en niños de edad pre-escolar y escolar, entre los 3 y 12 años con un significativo aumento entre los 5 a 7 años. Predomina en el sexo femenino (31, 32). Con frecuencia hay antecedentes familiares de epilepsia (4). Cursa con crisis a repetición denominadas "ausencias" que en forma típica se presentan con pérdida de conciencia; de cinco a veinticinco segundos, de duración acompañada o no de fenómenos, motores o vegetativos (26).

Entre los fenómenos motores que acompañan a la ausencia están los movimientos clónicos generalmente restringidos a los párpados que se repiten como un parpadeo rítmico; con menor frecuencia estos movimientos se perciben en otros músculos de la cara peri orbitarios, peri bucales, orbito frontales o del cuello. Otras veces hay aumento del tono muscular que se acompaña con desviación sostenida de los ojos hacia arriba y en ocasiones dorso flexión de la cabeza (26).

Los fenómenos vegetativos son poco frecuentes y pueden observarse cambios en el ritmo respiratorio que varían desde apneas hasta aceleración de la frecuencia respiratoria, midriasis y enuresis (33).

Aproximadamente en la mitad de los pacientes la ausencia se acompaña de movimientos automáticos, donde el niño continúa repitiendo el movimiento que estaba realizando cuando lo sorprendió la crisis. Si estaba escribiendo o dibujando repite el último trazo. Además puede presentar chupeteo, movimientos lentos estereotipados de las manos y dedos (26).

Las crisis son numerosas, y se desencadenan fácilmente con la hiperventilación, haciendo "jadear al paciente" por tres a cuatro minutos. Durante el primer minuto ocurrirá la crisis y si no ocurriera así, prolongamos la hiperventilación, Esto constituye un elemento diagnóstico de mucha importancia (26).

La tomografía o la resonancia magnética son normales y rara vez están indicados. La tomografía por emisión de positrones (PET) muestra, durante la crisis de ausencia, un aumento global del flujo sanguíneo cerebral con aumento marcado regional a nivel talámico (34).

**EEG interictal:** durante la vigilia la actividad de base es normal en el 90% de los casos, (4) observándose descargas



paroxísticas generalizadas de punta onda a 3 Hz por segundo de duración y sin síntomas acompañantes cuando la ausencia es menor de 3 segundos (35).

Las descargas tienen una amplitud elevada en las regiones frontocentrales. El sueño también desencadena la actividad epileptiforme, apareciendo durante éste, descargas menos regulares, asincrónicas y de duración más breve. La hiperventilación desencadena las crisis y el 25% presenta respuesta fotoparoxística (4). (Fig. 1)

**EEG ictal:** muestra descargas generalizadas de punta-onda bilaterales, sincrónicas, que presentan una frecuencia de 3 Hz, pero pueden variar entre 1-6 Hz. (35).

### Síndrome de West

En el año de 1841, el médico británico James West describió los espasmos característicos de este síndrome (36). Es una encefalopatía del primer año de vida, habitualmente entre los 4 a 6 meses de edad, aunque excepcionalmente se han registrado casos en edades mayores a los 5 años (37-39). Su incidencia es mayor en varones con una relación de 2 a 1 (40,41).

El síndrome se caracteriza por una tríada clínica de espasmos infantiles, retraso psicomotor e hipsarritmia. Los espasmos infantiles son movimientos bruscos de flexión y extensión del tronco, con extensión y abducción de las extremidades superiores. La somnolencia, manipulación y la alimentación puede precipitarlos y son más frecuentes

durante la somnolencia (38,39). El retraso psicomotor puede comenzar antes o después de los espasmos (42).

El síndrome de West ha sido clasificado tradicionalmente en dos subgrupos: aquéllos en los que no existe una etiología identificable, los cuales han sido denominados criptogénicos, mientras que los casos en los que se ha determinado una causa, se conocen como sintomáticos. El pronóstico está relacionado con la etiología del síndrome (43). En general, los casos criptogénicos son de mejor pronóstico que los casos sintomáticos (44). Es posible que el tratamiento precoz de los espasmos infantiles mejore el pronóstico de la enfermedad (45).

La hipsarritmia se observa en el 66% a 89 % de los casos y suele aparecer al mismo tiempo que surgen los espasmos (4). En las neuroimágenes se han demostrado lesiones focales corticales mediante resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones PET, tomografía de emisión de fotón único, SPECT (46).

**EEG interictal:** durante la vigilia presenta una marcada y constante desorganización de la actividad de fondo, con ondas de alto voltaje de 1 -3 Hz con puntas y ondas agudas multifocales, asincrónicas, variando de morfología y de amplitud (47). Durante el sueño se observa la desorganización basal y los diferentes paroxismos generalizados de punta onda y poli puntas, pero se agregan con llamativa constancia las atenuaciones de voltaje, que constituyen un signo eléctrico de mucha importancia en la semiología elec-

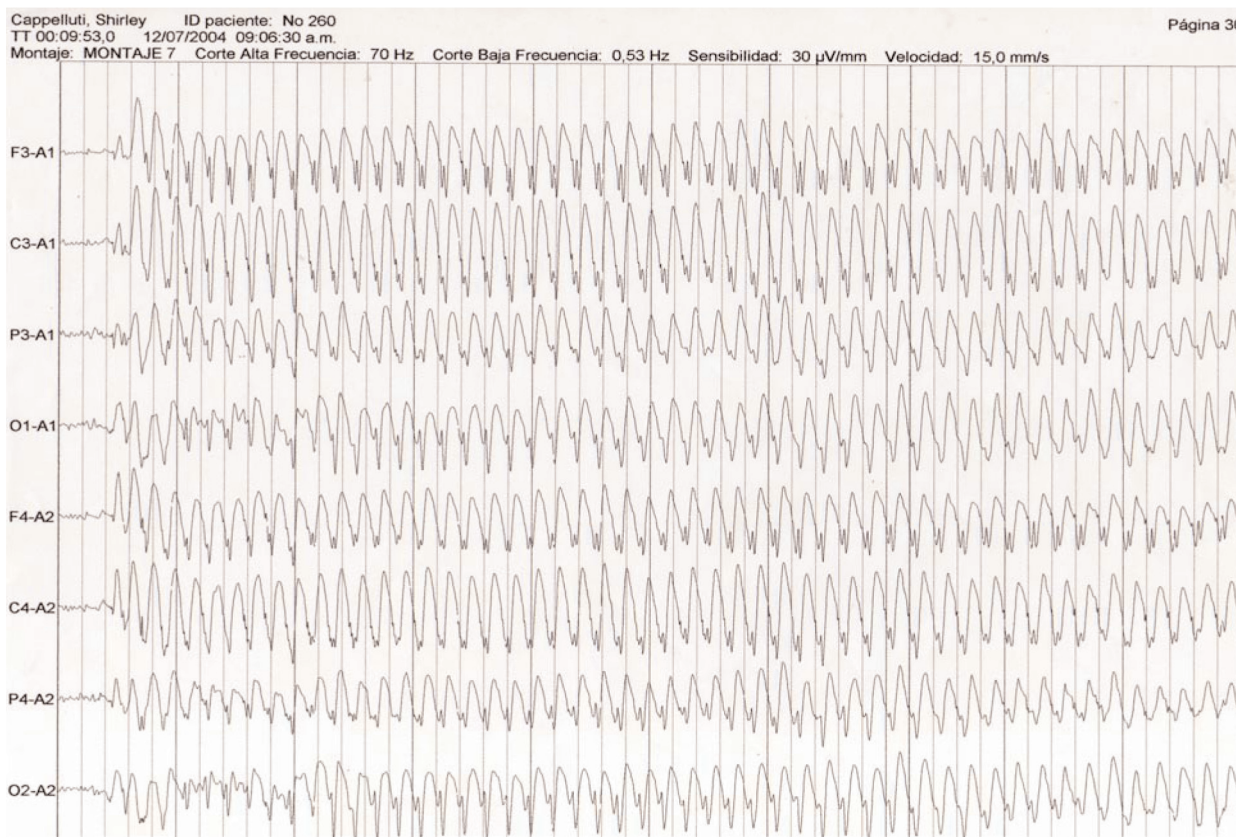


Figura 1.

troencefalográfica (26). Este patrón se atenúa o desaparece en el sueño REM (4). (Fig. 2)

**EEG ictal:** se caracteriza por la presencia de actividad de ondas lentas trifásicas, de alto voltaje, asociadas o no a ondas agudas, coincidentes con el inicio del espasmo, seguida de una atenuación generalizada del trazado de duración variable (47).

### Síndrome de Lennox -Gastaut

Este síndrome fue descrito por Lennox-Gastaut (SLG) en 1950 (48,49). Se observa especialmente en niños de 1 a 8 años de edad (50). Con una mayor incidencia entre los 3 a 5 años (26). Predomina con mayor frecuencia en varones. Se ha señalado la presencia de antecedentes familiares con epilepsia en un 16% (51). Algunos pacientes han presentado espasmos infantiles antes de padecer este síndrome. Suelen presentar retardo mental previo o deterioro progresivo (52).

Las crisis son de tipo múltiple principalmente tónicas, ausencias atípicas, atónicas mioclónicas, tónico-clónicas parciales que pueden presentarse frecuentemente en forma de status y resistentes al tratamiento farmacológico (53). Algunos autores reconocen un SLG idiopático en niños, sin signos neurológicos y neuroimágenes cerebrales normales y con un desarrollo psicomotor normal hasta el momento de las primeras crisis (54). Y el SLG sintomático, que es pro-

ducido por diversos trastornos cerebrales, particularmente la hipoxia, encefalitis, displasias corticales y los trastornos de la migración neuronal (55). Es una entidad de diagnóstico exclusivamente electroencefalográfico (56).

El pronóstico es sombrío, siendo predictores de mejor evolución, la ausencia de alteraciones en los estudios de neuroimagen, la persistencia del ritmo de base normal del EEG, la respuesta no positiva a la hiperventilación y la poca proporción de descargas de puntas y onda lenta (57,58); y de peor evolución, el status no convulsivo repetido, el antecedente de un síndrome de West, la etiología sintomática y la edad temprana de comienzo de la epilepsia (59,60). La remisión total de las crisis con estado neuropsicológico satisfactorio es excepcional (57).

**EEG interictal:** durante la vigilia se observa un ritmo de base lento y pobremente estructurado. Las descargas paroxísticas son de punta onda lenta difusa de 1 a 2.5 Hz. También puede mostrar puntas y punta onda lenta multifocal, de predominio en áreas frontales y temporales (61). Durante el sueño lento aparecen los paroxismos de puntas rítmicas generalizadas a 10-20Hz. Las atenuaciones de voltaje son un signo frecuente en los síndromes de Lennox que siguen a una hipsarritmia. La hiperventilación puede incrementar las descargas (62), pero no es activada por la fotoestimulación

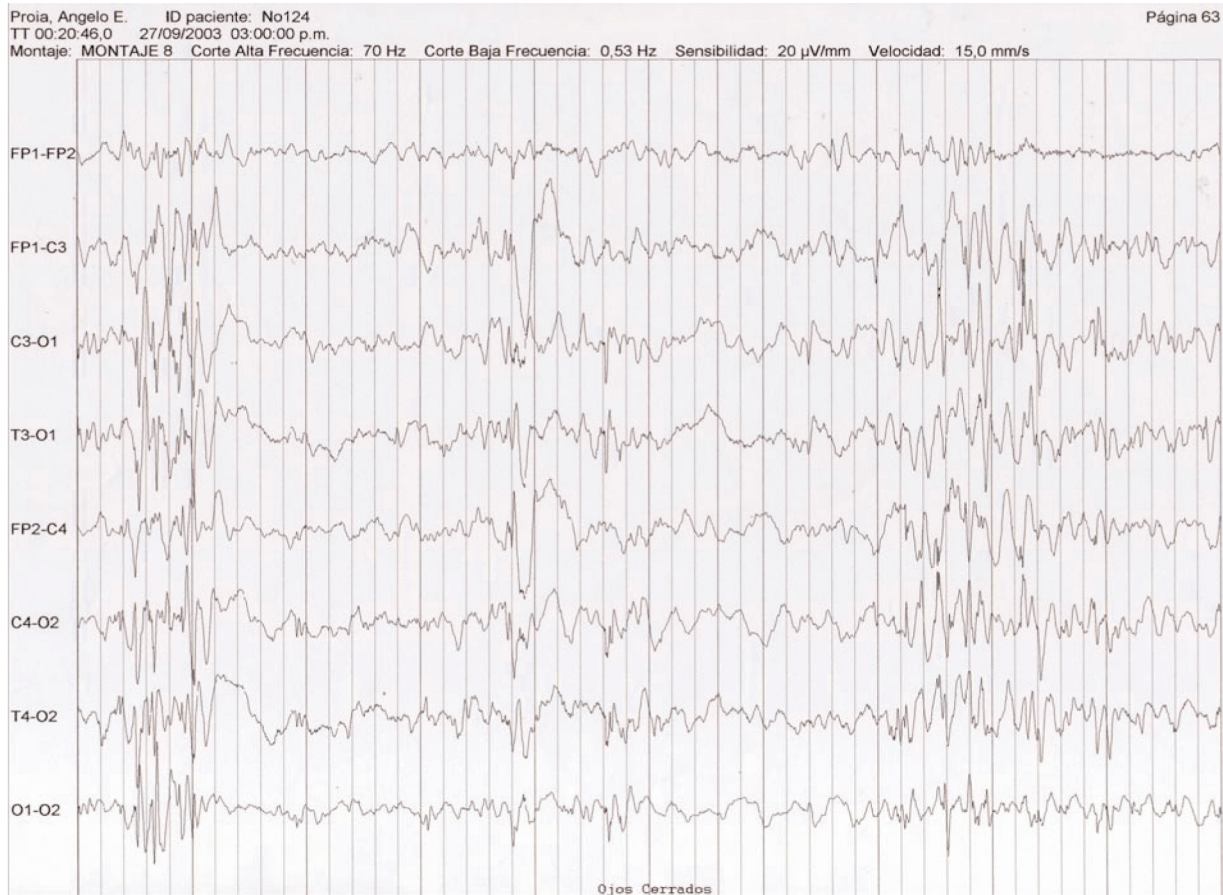


Figura 2.



(26). Los paroxismos se activan durante la somnolencia y el sueño lento (4). (Fig.3)

**EEG ictal:** depende del tipo de crisis. En las crisis de carácter tónico aparece una disminución del voltaje, descargas rítmicas difusas de 10-15 Hz ó descargas generalizadas de puntas. En las crisis atónicas, descargas de polipunta onda lenta, o ritmos rápidos anteriores (61,62).

### Convulsiones neonatales

Las convulsiones neonatales son los episodios clínicos paroxísticos caracterizados por un aumento de la actividad motora, a veces asociados a cambios respiratorios, autonómicos o del estado de sueño-vigilia, y que presentan cambios críticos en el EEG, o un aumento de la perfusión en la corteza cerebral observable mediante tomografía computarizada de emisión de fotones (SPECT) (63). Las crisis neonatales representan la manifestación clínica más común de afectación del sistema nervioso central en el periodo neonatal. Aparecen en el 0.5% de los recién nacidos (4).

Dada la inmadurez del sistema nervioso, las crisis neonatales son menos organizadas, entre las cuales tenemos las sutiles, tónico generalizadas, clónicas focales, mioclónicas y con más frecuencia las multifocales. Por este motivo las crisis tónico-clónicas generalizadas son extremadamente raras

en los recién nacidos (4). Las convulsiones sutiles pueden pasar inadvertidas, como son los movimientos oculares anormales, horizontales, parpadeo repetitivo, movimiento de masticación o succión, pedaleo, apnea y trastornos vasomotores. Las convulsiones tónico generalizadas se caracterizan por una extensión tónica de todo los miembros, ocasionalmente con flexión de los miembros superiores y extensión de los miembros inferiores, acompañadas de anomalías de los ojos y apnea. Las convulsiones clónicas focales son movimientos clónicos bien localizados y usualmente no hay pérdida de la conciencia. Las convulsiones multifocales son movimientos clónicos de uno o ambos miembros que pueden migrar a otra parte del cuerpo (del brazo izquierdo puede ser pasar a la pierna derecha). Las crisis mioclónicas son contracciones masivas de partes del cuerpo como flexión de los miembros superiores e inferiores (64).

La identificación precoz es muy importante porque en la mayoría de las ocasiones indican la presencia de un trastorno grave que debe corregirse con rapidez (64). EL EEG ha sido sumamente útil en la determinación del pronóstico de las alteraciones neurológicas que se asocian con crisis neonatales (65). El aspecto poligráfico, video electroencefalografía-telemetría de las crisis del recién nacido es muy variable y complejo (66).

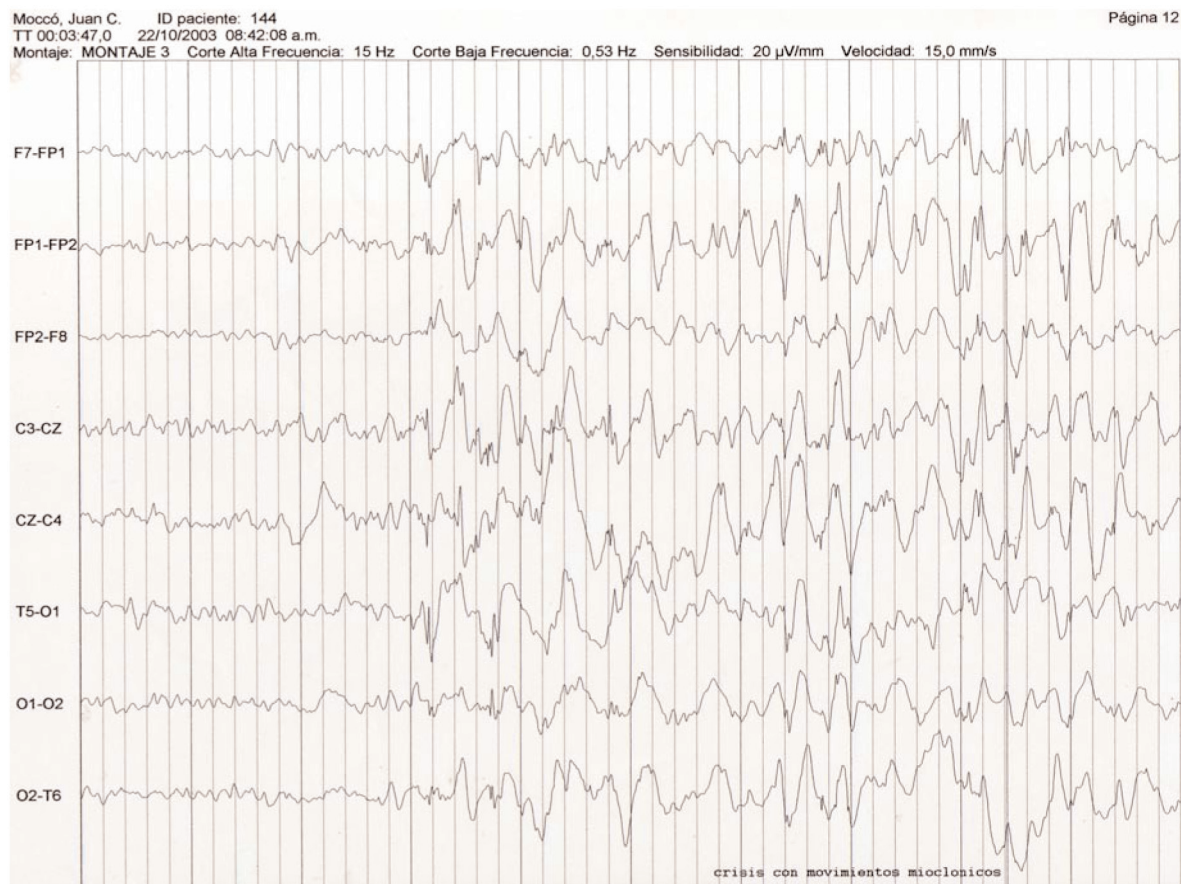


Figura 3.

Las convulsiones neonatales se pueden clasificar en: idiopáticas, sintomáticas y criptogénicas. Las convulsiones idiopáticas son aquéllas donde el examen neurológico es normal, el EEG con actividad de fondo normal, la resonancia magnética y las pruebas de laboratorio son normales; es importante excluir en estos casos a las convulsiones neonatales familiares benignas. Las sintomáticas son las que se asocian a un diagnóstico. En las criptogénicas, el examen neurológico revela anomalías o en el EEG hay una actividad de fondo anormal, pero no se encuentra una causa para las convulsiones (67).

**El EEG interictal:** presenta descargas paroxísticas rítmicas de ondas delta, de complejos punta onda lenta, punta y actividad alfa. Las puntas repetitivas son las más frecuentemente encontradas en el prematuro y en el recién nacido a término (66). Las descargas son siempre localizadas al comienzo y su propagación es lenta, limitada al hemisferio homo lateral. La duración de estas descargas oscila entre 10 segundos y 4 minutos. Rara vez se obtienen descargas superiores a esta duración (67).

#### **Epilepsia con punta onda continua durante el sueño lento**

La primera descripción de un status epiléptico inducido por el sueño data desde 1971, cuando Patry, Layagoubi y Tassanari lo describieron en seis niños con un patrón electroencefalográfico particular, cuyas características era la punta onda casi continua durante todo el sueño y quienes tenían retardo mental y trastornos del lenguaje (68).

Fue introducido en la Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos en 1989 con el nombre de Epilepsia con Estado Epiléptico Eléctrico durante el Sueño lento (ESSES) o Epilepsia con Punta Onda Continua durante el sueño lento (CSWS) (8).

Este síndrome es infrecuente, sólo se han reportado más de 100 casos en la literatura (69).

La edad de inicio es entre los 3 y 8 años, con una mayor incidencia a los 5 años, y en todos los casos desaparecen al llegar la pubertad (70). No se ha observado diferencia entre los sexos.

El 15% tienen antecedentes familiares de epilepsia o de alguna convulsión febril (71). Aparece en niños previamente sanos o con enfermedades del sistema nervioso central (4).

Pueden cursar con o sin crisis evidentes. En los casos con crisis, estas son frecuentemente nocturnas de diversos tipos: generalizadas tónico-clónicas, motoras parciales, y con mayor frecuencia, crisis atípicas atónicas con ausencias (4). Pueden cursar con problemas de aprendizaje, deficiencias intelectuales, hiperactividad, y trastornos del comportamiento.

Los estudios neurodiagnósticos son de poca ayuda. La TAC puede mostrar atrofia unilateral o bilateral (72). En algunos pacientes la resonancia magnética ha revelado polimicrogiria presilviana (73).

En general, la TAC y la resonancia magnética son normales. El PET ha mostrado cambios en el metabolismo de la glucosa, con hipometabolismo durante la vigilia y un aumento multifocal durante el sueño en áreas corticales y subcorticales. También se ha comunicado un hipometabolismo unilateral y bilateral (74).

**EEG interictal:** durante el sueño lento aparecen inmediatamente, casi continuas las descargas generalizadas de punta onda de 2 a 3 Hz en las regiones frontales anteriores. Se ha propuesto que el diagnóstico de status de punta onda durante el sueño lento debe establecerse cuando la actividad de punta onda generalizada sobrepase el 85 % del ciclo de sueño lento, y tienen que persistir por lo menos en tres trazados durante un periodo mínimo de un mes (69). En la fase de sueño REM no desaparecen las descargas (70).

**El EEG ictal:** Se caracteriza por puntas multifocales que se asocian con paroxismos de punta onda generalizada que se activan durante el registro de sueño (69,70).

#### **Síndrome de Landau-Kleffner o Afasia Epiléptica Adquirida**

Este síndrome fue descrito por Landau y Kleffner en 1957 (75). Es un síndrome infrecuente en el que aparece una afasia receptiva o agnosia auditiva y crisis epilépticas. Se inicia en niños de 18 meses a 13 años de edad. En el 70% de los casos se presenta antes de los 7 años, después de haber notado un desarrollo neurocognitivo normal (4). Puede observarse en ambos sexos, siendo más frecuente en el sexo masculino 2 a 1.

Los antecedentes familiares de epilepsia están presentes en el 12% y el 5% cursan con o sin crisis epilépticas (76). Las alteraciones de lenguaje evolucionan en un periodo de semanas o meses con pérdida del lenguaje y de la comprensión auditiva a sonidos; son secundarios a la actividad epiléptica y no indican que existe una lesión estructural subyacente (4).

Las crisis epilépticas son frecuentes en más del 70 % de los casos, y pueden ser de diversos tipos, las más frecuentes son las convulsiones parciales, seguidas por las tónico-clónicas generalizadas y de ausencia atípica (76,77). Además se acompañan de trastornos de conducta, como hiperactividad y episodios de agresividad probablemente producidas, en parte por la tremenda frustración generada por la afasia (78,79).

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética son normales, aunque se han observado hallazgos no específicos como cambios en la sustancia blanca o lesiones estructurales (80,81). Los estudios en los que se han utilizado la tomografía de emisión de fotones SPECT y la tomografía de positrones PET, han revelado anomalías en el metabolismo de la glucosa y perfusión en los lóbulos temporales (82).

El pronóstico es variable, cerca de la mitad de los casos queda con grados significativos de afasia a pesar que se controlen las crisis o se normalice el EEG; pero la evolución

final es impredecible (83).

**EEG interictal:** durante la vigilia la actividad de base es normal o con cambios mínimos. Las descargas de punta onda y puntas que puede ser bilateral e independiente en las regiones centrotemporales y parietotemporales posteriores con una frecuencia de 1 a 3 Hz. Durante el sueño lento se observan descargas intermitentes o continuas de punta onda localizadas en las regiones temporales, unilateral o bilateral, llegando a alcanzar en algún momento de la evolución de la enfermedad, más del 85% del sueño lento, como el que ocurre en el estatus epiléptico eléctrico (69) Las descargas epileptógenas son activadas por el sueño, especialmente en las primeras etapas. Durante la fase de sueño REM se produce atenuación o desaparición las descargas (84). La hiperventilación y la fotoestimulación raramente son positivas.

#### **Crisis en relación con trastornos metabólicos del metabolismo intermedio**

Desde hace muchos años se sabe que las acidurias orgánicas son causantes de problemas neurológicos como convulsiones, estupor coma, retraso psicomotor y mental. Dentro de las acidurias orgánicas se encuentra: la aciduria propiónica, aciduria metilmalónica, la acidemia isovalérica, acidemia láctica y la acidemia glutárica tipo1 (85).

La aciduria metilmalónica comienza a las primeras horas del nacimiento o durante la primera infancia. La mayoría de las acidurias orgánicas poseen un patrón de herencia autosómica recesiva (85). Su incidencia es de 1 en cada 50.000 infantes. Se puede observar en ambos sexos. Presentan retardo psicomotor o mental. Se han descrito tres formas clínicas de presentación: la neonatal, la infantil y la tardía o atípica.

Entre las manifestaciones clínicas encontramos episodios intermitentes de vómitos, letargo, hipotonía, coma y crisis mioclónicas erráticas, de difícil control terapéutico (86,87). Las crisis son frecuentes y precipitadas por la ingesta de proteínas y varios aminoácidos principalmente la leucina (88-90).

En la aciduria metilmalónica, la mayoría de los pacientes tienen un defecto en la conversión de la metilmalonil CoA a succinil CoA, este grupo es el más común y no responde a la administración de vitamina B12; y otro grupo, en el que la vitamina B12 reduce significativamente la excreción de ácido metilmalónico (91-93).

La RM puede presentar signos de atrofia cerebral de la sustancia blanca e hipoplasia del cuerpo calloso (93).

**EEG interictal:** durante la vigilia y el sueño (93,94) se presenta una desorganización de la actividad de base, ondas lentas de alto voltaje, paroxismos generalizados de puntas, ondas agudas y polipuntas con atenuaciones de voltaje. También se han descrito puntas en las regiones temporales asincrónicas y bilaterales (94).

#### **CONCLUSIONES**

Podemos observar que varias de las epilepsias y síndromes epilépticos aquí enfocados en su mayoría son diagnosticadas con una adecuada orientación clínica y a través de los estudios de electroencefalografía. El EEG no puede ser sustituido por otra prueba, que aporte la misma información, y es la forma más sencilla, cómoda y fiable de obtener conocimientos sobre el funcionamiento del cerebro. Aunque no debemos olvidar que el diagnóstico de la epilepsia es fundamentalmente clínico, es indudable que el estudio electroencefalográfico desempeña un papel primordial en el diagnóstico de estos pacientes. El fin del médico debe ser poder identificar en los pacientes epilépticos las enfermedades o síndromes concretos con el objeto de establecer un tratamiento y pronósticos correctos.

#### **REFERENCIAS**

1. Delamónica E. Electroencefalografía. Buenos aires: Ed. El Ateneo 1984.
2. Parra Jaime, Fernando H, Lópes da Silva. Bases neurofisiológicas de la electroencefalografía. In Gil-Nagel, Parra J, Iriarte J, Canner Andrés M, eds. Manual de Electroencefalografía. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2000.p.1-15.
3. Alarcón G, García Seoane J, Ortiz Blanco JM. A fast data acquisition system for neurophysiological signals based on a personal micromputer. J Neurosci Methods 1986;18: 295-311.
4. Gil-Nagel, Rein Antonio, Sousa Rolando, Vásquez Blanca. El electroencefalograma en las epilepsias del niño. In Gil-Nagel Antonio, Parra Jaime, Iriarte Jorge, Canner Andrés M, eds. Manual de Electroencefalografía. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana; 2002.p.131-148.
5. Shinnar S, Berg D, Moshe SL, Petix M, Maytal J, Kang H, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. Pediatrics 1990; 85: 1076-1085.
6. Tassinari CA, Rubboli G. Cognition and Paroxysmal EEG Activities: From a Single Spike to Electrical Status Epilepticus during Sleep. Epilepsia 2006;47:40-43
7. Anneger JF. Epidemiology of childhood onset seizures. In Dodson W E, Pellock J M, eds. Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy. New York: Demos Publications; 1993.p. 57-61.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. Epilepsia 1989; 30: 389-339.
9. Wirrell EC. Benign epilepsy of childhood with centrottemporal spike. Epilepsy 1998; 39: 32-41.
10. Lerman P.Epilepsie partielle bénigne à pointes centro-temporales. In Roger J,Bureau M ,Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P. eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. London: Jhon Libbey & Company; 1992.p. 189-200.
11. Meischenguiser R, Gil- Nagel A, Asconapé J. Epilepsias parciales benignas infantiles. En: Asconapé J, Gil-Nagel A (Eds). Tratado de Epilepsia. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana; 2004.p.123-129.
12. Neubauer BA, Fiedler B, Himmelein B, Kampfer F, Labetaker U, Schwabe G. Centrottemporal spikes in families with rolandic epilepsy: linkage to chromosome 15q14. Neurology 1998; 51: 1608-12.



13. Beaussart M. Benig epilepsy of children with roland (centro-temporal) paroxysmal foci: a clinical enty. Study of 221 cases. *Epilepsy* 1972; 13: 795-811.
14. Nichoil JS, Willis JK, Rice J. The effect of hyperventilation on the frequency of Roland spikes. *Clin Electroencephalogr* 1988; 29: 181-2.
15. Gastaut H. A new type of epilepsy: benign parcial epilepsy childhood with occipital spike-waves. *Clin Electroencephalogr* 1982; 13: 13-22.
16. Gastaut H. Epilepsie bénigne de l'enfance avec paroxysmes occitaux. In Roger J, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. London: Jhon Libbey & Company; 1992.p.201-17.
17. Juan J, Cánovas A, Pons S, Bataller A, Peris S, Estivalis M. Epilepsia Parcial idiopática con paroxismos occipitales. *Rev Neurol* 1999; 28: 169-211.
18. Caraballo RH, Cersósimo RO, Medina CS, Tenembaun S, Fejerman N. Epilepsias parciales idiopáticas con paroxismos occipitales. *Rev Neurol* 1997; 25:1052-8.
19. Panayiotopoulos CP. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility síndrome: a síndrome to recognize. *Epilepsia* 1999; 40(5): 621-30.
20. Kivity S, Ephraim T, Weitz R, Tamir A. Childhood epilepsy with occipital paroxysms: clinical variants in 134 patients. *Epilepsy* 2000; 41:522-33.
21. Aird RB, Venturini AM, Spielman PM. Antecedents of temporal lobe epilepsy *Arch Neurol* 1967; 16: 67-73.
22. Lindsay JM. Genetics and epilepsy a model from critical path analysis. *Epilepsy* 1971; 12: 47-54.
23. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Boneschi FM, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet* 2002; 30 (3):335-41.
24. Morante-Redolat JM, Gorostidi- Pagola A, Piquer-Sirerol S, Saenz A, Poza J, Gazán J, et al. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet* 2002; 11(9):1119-25.
25. Engel J Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 141-150.
26. Fejerman Natalio, Medina Carlos M. *Convulsiones en la Infancia*. Madrid: Editorial Fundamentos; 1979.
27. Abou-Khalid BW, Siegel GJ, Sackellares JC, Gilman S, Hichwa R, Marshall R. Positron emission tomography studies of cerebral glucose metabolism in chronic partial epilepsy. *Ann Neurol* 1987; 22: 480-486.
28. Margerison JH, Corsellis JAN. Epilepsy and temporal lobe. A clinic, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobe. *Brain* 1966; 89: 449-530.
29. Gupta PC, Dharampaula S, Pathak N, Sing B. Secondary epileptogenic EEG focus in temporal lobe. *Epilepsia* 1973; 14: 423-426.
30. Hughes JR, Schlagenhauff RE. Electro-Clinical correlation in temporal lobe epilepsy with emphasis on inter-aerial analysis of the temporal Electroencephal. *Clin Neurophysiol* 1961; 13: 333-339.
31. Livingston S. *Comprehensive management of epilepsy in infancy, childhood and adolescence*. Illinois: Charles C Thomas, Springfield; 1972.
32. Loiseau P, Cohadon F. *Le petit mal et ses frontières*. París: Masson Editeurs ; 1970.
33. Holowach J, Thurston DL, O'leary JL. Petit mal epilepsy. *Pediatrics* 1962; 30:893-901.
34. Prevett MC, Duncan JS, Jones T, Fish DR, Brooks DJ. Demonstration of thalamic activation during typical absence seizures using H2 (15) O and PET. *Neurology* 1995; 45: 1396- 1402.
35. Drury I, Dreifuss FE. Pynoleptic petit mal. *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 353-362.
36. West WJ. On a peculiars form of infantile convulsions. *Lancet* 1841; 1:724.
37. Dulac O, Tuxhorn I. Infantile spasm and West syndrome. In *Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3ra ed. United Kingdom: Jhon Libbey; 2002. p. 48-63.
38. Dulac O. What is West Syndrome? *Brain Dev* 2001; 23: 447-52.
39. Barid HW. West Syndrome. *Develop.Med. Child Neurol* 1974; 16: 225-227.
40. Guevara J, González de Guevara L, Urbáez J. Espasmos infantiles y Síndrome de West: Una revisión. *Arch Venez Puer Ped* 2004; 67: 187-193.
41. Westmorelan BF, Gomez MR. Infantile Spasm (West Syndrome). In Lüders, Lesser R P (eds). *Epilepsy Electro clinical syndromes*. Nueva York: Springer; 1987.p. 49-72.
42. Dreifuss F. Infantile spasm. In Dreifuss F. *Pediatric Epileptology*. London: Jhon Wright; 1983.p.97-108.
43. Dulac O, Plouin P, Jambaquè I. Predicting favourable outcome in idiopathic West syndrome. *Epilepsia* 1993; 34: 747-756.
44. Jeavons P. Le Syndrome de West: Spasm infantile. In Roger J, Dravet C, Bureau M, Dreifuss P, Wolf P, eds. *Les Syndromes Epileptiques de l'efant et de adolescent*. London: Jhon Libbey. Eurotext; 1984.p.42-50.
45. Guevara J, González de Guevara L. Treatment of infantile spasm, a Venezuelan experience. *J Pediatr Neurol* 2005; 3(3):159-163.
46. Bolaños A, Asconapé J. Síndrome de West y encefalopatías del recién nacido. In Asconapé J, Gil-Nagel A, eds. *Tratado de epilepsia*. Madrid: McGraw Hill-Interamericana; 2004 .p. 61-73.
47. Blume W. *Atlas of Pediatric Electroencephalography*. New York: Raven Press; 1982.
48. Lennox WG, Davis JP. Clinical correlates of the fast slow-wave electroencephalogram. *J Pediatric* 1950; 5: 626-624.
49. Lennox WG. *Epilepsy and Related Disorders*. Boston: Little Brown & Co; 1960.
50. Oller-Daurella L. *El síndrome de Lennox*. Barcelona: Ed. Espaxs; 1967.
51. Kruse R. *Das MyoKlonisch-Astatische. Petit Mal*. Berlin: Springer Velarg; 1968.
52. Shneider H, Vaseella F, Karbowski K. The Lennox Síndrome. *Europ Neurol* 1970; 4: 289-300.
53. Ferraro S. Síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias relacionadas. In Asconapé J, Gil-Nagel A, eds. *Tratado de Epilepsia*. Madrid: MacGraw-Hill-Interamericana; 2004.p.75-86.
54. Boniver C, Dravet C, Bureau M, et al. Lennox-Gastaut syndrome. In Wolf P, Dam M, Janz D, Dreifuss F. (eds). *Advances in Epileptology. XVI Epilepsy International Symposium*. New York, Raven Press 1987:195-200.
55. Guerrini R, Carozo R. Epilepsy and genetic malformations of the cerebral cortex. *Am J Med Genet* 2001; 106(2):160-173.
56. Delamónica EA. Consideraciones sobre el Síndrome de Lennox. *Pren Méd. Argent* 1971; 58:1433-1435.
57. Beaumanoir A, Blume W: The Lennox-Gastaut Síndrome. In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London: John Libbey; 2002 p.113-135.
58. Aicardi J. Lennox-Gastaut Syndrome. In Aicardi J, ed.

- Epilepsy in Children. New York: Raven Press; 1994 p. 44-66.
59. Wheless J, Constantinou J. Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 1997; 17:203-221.
  60. Ogawa K, Kanemoto K, Ishii Y, Koyama M, Shirasaka Y, Kawasaki J, et al. Long-term follow-up study of Lennox-Gastaut syndrome in patients with severe motor and intellectual disabilities with special reference to the problem of dysphagia. *Seizure* 2001; 10:197-202.
  61. Aicardi J. Lennox-Gastaut Síndrome. In: Aicardi J ed. *Epilepsy in Children*. 2th Ed, International Review of Child Neurology Series. Nueva York: Raven Press 1994; 44-66.
  62. Dulac O, N•Guyen T. The Lennox–Gastaut Síndrome. *Epilepsia* 1993; 34:7-17.
  63. Alfonso I, Papazian O. Crisis neonatales. In Asconapé J, Gil-Nagel A, eds. *Tratado de Epilepsia*. Madrid: McGraw- Hill Interamericana; 2004 .p.55-59.
  64. Rust R, Volpe JF. Neonatal Seizures. In Dodson WE y Pellock JM (eds). *Paediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy*. Nueva York: Demos Publications; 1993.p. 107-128.
  65. Lombroso C, Alvarez N. Convulsiones en el recién nacido. En: Fejerman Natalio, Medina Carlos, eds. *Convulsiones en la Infancia*. Madrid: Editorial Panamericana; 1979.p.187-205.
  66. Campos CJ, Sfaello ZM. Neurología Feto-Neonatal. Convulsiones neonatales. In Fejerman N, Fernández-Alvarez E, eds. *Neurología Pediátrica*. Madrid: Ed Médica Panamericana; 1998.p.191-197.
  67. Dreyfus-Brisac C, Monod N. Neonatal status epilepticus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 15: 38-52.
  68. Patry G, Lyagoub S, Tassinari CA. Sub clinical electrical status epilepticus induced by sleep in children. *Arch Neurol* 1971; 24: 242-252.
  69. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Billard C, Bureau M. Electrical status epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia ( Landau –Kleffner syndrome) In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, 4Th eds. *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Londres: Jhon Libbey-Eurotext; 2005 .p. 295-314.
  70. Tassinari CA, Terzano G, Capochi G. Epileptic seizures during childhood .In Penry J. J. *Epilepsy*. The Eight International Symposiums. Nueva York: 1977 .p. 345-354.
  71. Dalla Bernardina B, Tassinari CA, Dravet C. Benign focal epilepsy and electrical status epilepticus during sleep. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 1979; 8: 350-353.
  72. Morikawa T, Seino M, Watanabe Y, Watanabe M, Yagi K. Clinical relevance of continuous spike-waves during slow wave sleep. In Manelis J, Bental E, Loeber JN, Dreifuss FE, eds. *The XVII Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; 1989.p.359-63.
  73. Guerrini R, Genton P, Bureau M, Permezziani A, Salas-Puig X, Santucci M, et al. Multilobar polymicrogyria, intractable drop attack seizures, and sleep-related electrical status epilepticus. *Neurology* 1998; 51:504-512.
  74. Marescaux C, Kiesmann M, Hirsch. Are the Landau –Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spike-wave discharges during sleep one and the same? *Epilepsia* 1989; 30: 693-696.
  75. Landau WM, Kleffner FR. Syndrome of acquired aphasia with convulsive disorder in children. *Neurology* 1957; 7: 523-530.
  76. Nieto Barrera M. Epilepsia en el escolar y el adolescente. En: Aparicio JM, Artigas J, Campistol J, Campos J, Casas C, Castro Gago M, et al, eds. *Neurología Pediátrica*. Barcelona: Ergón; 2000 .p. 254-255.
  77. Soprano A, Garcia E, Caraballo R, Fejerman N. Acquired epileptic aphasia: Neuropsychologic Follow-up of 12 Patients. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 230-235.
  78. Guevara Campos J, González de Guevara L. Landau-Kleffner syndrome. *J Pediatr Neurology* 2007; 5:1-7.
  79. Guevara Campos J, González de Guevara L, Dravet C. Síndrome de Landau Kleffner. *Rev Fund J M Vargas* 1989; 13: 14-17.
  80. Perniola T, Margari L, Buttiglione M, Audmula C, Simona IL, Santostasi R, et al. A case of Landau- Kleffner síndrome secondary to inflammatory demyelinating disease. *Epilepsia* 1993; 34:551-556.
  81. Nass R, Heier L, Walker R. Landau- Kleffner syndrome: temporal lobe tumor resection results in good outcome. *Pediatr Neurol* 1993; 9:303-305.
  82. LuatAF, Chugani Ht, Asno E, Juhász C, Trock G, RothermelR. Episodic receptive aphasia in a child with Landau-Kleffner Syndrome: Pet correlates. *Brain Dev* 2006; 28:592-596.
  83. Silva Yánez RJ, Campos Aular BA, Rubio Ruiz E, Guevara Campos JG. Afasia epiléptica adquirida o síndrome de Landau –Kleffner: a propósito de un caso. *Arch Venez Puer Ped* 2004; 67: 46-48.
  84. Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, Meletti S, d’Orsi G, Franca M, et al. Encephalopathy with electrical status epilepticus during show sleep or ESES síndrome including the acquired aphasia. *Clin Neurophysiology* 2000; 111: S94-S102.
  85. Fejerman N, Fernández Álvarez E. Acidurias orgánicas por trastornos del metabolismo de los aminoácidos ramificados: Leucina, isoleucina y valina. In Chamoles N, Ed. *Neurología Pediátrica*. Madrid: Ed Médica Panamericana ;1988.p. 332-328
  86. Melengello J. *Pediatría*. 5 ed. Buenos Aires: Panamericana; 1999.
  87. Campistol J. Errores del metabolismo intermediario con repercusión neurológica. Aminoacidopatías. Acidurias Orgánicas. In Aparicio JM, Artigas J, Campistol J. Campos J, Casas C, Castro-Gago M, et al, eds. *Neurología Pediátrica*. Barcelona: Ergón; 2000.p. 95-113.
  88. Volpe J. *Neurology of the newborn* .4 ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
  89. Menkes J. *Child Neurology*. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1980.
  90. Swaiman KF. *Neurología Pediátrica*. 2 ed. St Louis: Mosby/Doyma; 1996.
  91. Moreno-Fuenmayor H, Chacín C, Laguna E, González B. Acidosis metabólica con hiperglicinemia e hiperglicinuria y respuesta clínica a la vitamina B12. *Arch Venez Puer Ped* 1982; 45: 130-137.
  92. Gruszczynska B, Mielniczuk Z, Katynska B, Pronceka E. A case of vitamin B12-independent methylmalonic aciduria. *Mater Med Pol* 1991; 23: 219-220.
  93. Guevara Campos J, González de Guevara L, Medina Atopo M. Aciduria metilmalónica asociada a convulsiones mioclónicas, retraso psicomotor e hiparritmia. *Rev Neurol* 2003; 36: 735-737.
  94. Ohtahara S, Ohtsuke Y, Yamatogi Y, Oka E, Inouse H. Early-Infantile epileptic encephalopathy with suppression burst. In Roger C, Bureau M, Dravet C, Dreifuss FE, Perret A y Wolf P(eds.). *Epileptic Syndrome in Infancy, Childhood and Adolescence*. Londres: Jhon Libbey; 1992.p. 25-34.