



ISSN-0718-3798

**REVISTA CHILENA DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA
DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA**

Publicación Oficial de la
**SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA
DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA**

Volumen 22 - Nº 3 - Diciembre 2011



SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

DIRECTORIO DE LA SOCIEDAD DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA PERIODO 2010 - 2011

DRA. MARITZA CARVAJAL GAME
Presidenta

DRA. ALICIA CARVAJAL ABARZUA
Vice-Presidenta

DRA. PATRICIA GONZALEZ MONS
Secretaria General

DRA. MARTA HERNANDEZ CHAVEZ
Tesorera

Directores

DRA. CAROLA ALVAREZ QUIÑONEZ
DRA. VERONICA BURON KLOSE
DR. JUAN FRANCISCO CABELLO ANDRADE
DRA. GLORIA VALE NZUELA BLANCO
DRA. VIVIANA VENEGAS SILVA

DRA. MARCELA LARRAGUIBEL QUIROZ
Past-President

GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo Chileno de Trastornos
del Desarrollo
Presidenta
Dra. Daniela Zalaquett

Grupo de Estudios Adolescencia
y Adicciones
Presidente
Dr. Alejandro Maturana

Grupo de Estudios Trastornos del Sueño en Pediatría
Dra. Francesca Solari
Dr. Tomás Mesa
Dr. Pedro Menéndez

Grupo de Enfermedades Neuromusculares y Trastornos Motores de La Infancia y Adolescencia
Presidente
Dr. Ricardo Erazo

**REVISTA CHILENA DE PSIQUIATRIA Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA
Y ADOLESCENCIA**

DR. RICARDO GARCIA S.

Editor Revista

Universidad de Chile / Clínica Las Condes

DRA. MURIEL HALPERN G.
Editora Asociada Psiquiatría
Universidad de Chile

DRA. ISABEL LOPEZ S.
Editora Asociada Neurología
Clínica Las Condes

DRA. FREYA FERNANDEZ K.

Past-Editor

Consulta Privada

DR. MATIAS IRARRAZAVAL D.
Asistente Editora Psiquiatría

DRA. XIMENA VARELA
DR. JUAN FRANCISCO CABELLO A.
Asistentes Editora Neurología

DRA. M. ANGELES AVARIA B.
Asesora Resúmenes en Inglés
Hospital Roberto del Río

DRA. VIVIANA HERSKOVIC M.
Asesora Resúmenes en Inglés
Clínica Las Condes

Comité Editorial

Dr. Carlos Almonte V.	Universidad de Chile, Santiago
Dra. Claudia Amarales O.	Hosp. Regional Punta Arenas
Dr. Cristian Amézquita G.	Práctica Privada, Concepción
Dra. María Eliana Birke L.	Hospital Militar de Antofagasta
Dra. Verónica Burón K.	Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago
Dr. Manuel Campos P.	Universidad Católica de Chile, Santiago
Dra. Marta Colombo C.	Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso
Dra. Perla David G.	Clínica Dávila, Santiago
Dra. Flora De La Barra M.	Universidad de Chile, Santiago
Figo. Marcelo Díaz M.	Hospital Sótero del Río, Santiago
Dra. Alicia Espinoza A.	Hospital Félix Bulnes, Santiago
Dra. Marcela Larraguibel Q.	Clínica Psiquiátrica Universitaria, Santiago
Dr. Pedro Menéndez G.	Hospital San Juan de Dios, Santiago
Dr. Tomás Mesa L.	Universidad Católica de Chile, Santiago
Dr. Hernán Montenegro A.	Universidad de Santiago USACH, Santiago
Dr. Fernando Novoa S.	Hospital Carlos Van Buren, Valparaíso
Dr. Fernando Pinto L.	Hospital Coyhaique
Dra. Begoña Sagasti A.	Instituto Neuropsiquiatría IPSI, Viña del Mar
Ps. Gabriela Sepúlveda R. PhD.	Universidad de Chile, Santiago
Dra. Ledia Troncoso A.	Hosp. Clínico San Borja Arriarán, Santiago
Dr. Mario Valdivia P.	Hospital Regional de Concepción
Dr. Julio Volenski B.	Hospital de Iquique

Comité Editorial Internacional

Neurología

Dr. Jaime Campos	Hosp. Clínico de San Carlos, Madrid, España
Dra. Patricia Campos	Universidad Cayetano Heredia, Perú
Dra. Lilian Czornyj	Hospital de Niños Garrahan, Argentina
Dr. Philip Evrard	Clinique Saint-Joseph, Francia
Dr. Agustín Leguado	Universidad de Philadelphia, Estados Unidos
Dr. Jorge Malagón	Academia Mexicana de Neurología, México
Dr. Joaquín Peña	Hosp. Clínico La Trinidad, Venezuela

Psiquiatría

Dra. Susan Bradley	Universidad de Toronto, Canadá
Dr. Pablo Davanzo	Univ. de California UCLA, Estados Unidos
Dr. Gonzalo Morandé	Hospital Niño Jesús, España
Dr. Francisco de la Peña	Universidad Nacional Autónoma de México
Dr. Daniel Pilowski	Universidad de Columbia, Estados Unidos

INFORMACIÓN GENERAL

Origen y Gestión:

La Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, es el órgano oficial de expresión científica de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) y fue creada en 1989, bajo el nombre de Boletín. La gestión editorial está delegada a un Editor de la Revista, un Editor asociado de Psiquiatría y otro de Neurología, más un Comité Editorial quienes tienen plena libertad e independencia en este ámbito.

Misión y Objetivos:

La revista tiene como misión publicar artículos originales e inéditos que cubran las áreas de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia y otros temas afines: Pediatría, Neurocirugía Infantil, Psicología y Educación de modo de favorecer la integración de miradas y el trabajo interdisciplinario.

Se considera además la relación de estas especialidades con la ética, gestión asistencial, salud pública, aspectos legales, epidemiológicos y sociológicos.

Las modalidades de presentación del material son: artículos de investigación, casos clínicos, revisiones de temas enfocados a la medicina basada en la evidencia, comentarios sobre artículos de revistas y libros, cartas, contribuciones y noticias.

Público:

Médicos especialistas, Psiquiatras y Neurólogos de la Infancia y Adolescencia, otros médicos, profesionales de salud afines, investigadores, académicos y estudiantes que requieran información sobre el material contenido en la revista.

Modalidad editorial:

Publicación trimestral de trabajos revisados por pares expertos (peer review) que cumplan con las instrucciones a los autores, señaladas al final de cada número.

Resúmenes e Indexación:

La revista está indexada con Lilacs (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud. <http://www.bireme.org/abd/E/chomepage.htm>.) Índice bibliográfico Médico Chileno. Sitio WEB Ministerio de Salud.

Acceso a artículos completos on line www.sopnia.com

Abreviatura:

Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc. ISSN 0718-3798

Diseño:

Juan Silva: jusilva2@gmail.com / Cel. 09-799 5964

Toda correspondencia editorial debe dirigirse a Dr. Ricardo García Sepúlveda, Editor Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, Esmeralda 678, 2° piso interior, Fono/Fax: 632.0884, e.mails: sopnia@tie.cl - sopniasoc@gmail.com, Sitio Web: www.sopnia.com Santiago, Chile.

**REVISTA CHILENA DE PSIQUIATRÍA Y NEUROLOGIA DE LA INFANCIA
Y ADOLESCENCIA**

VOLUMEN 22 – Nº 3 – DICIEMBRE DE 2011

EDITORIAL

Dra. Isabel López

¿Dónde y cuándo será el encuentro de la Educación y las Neurociencias?

Education and Neuroscience, where and when are they meeting?

188

PUBLICACION DUPLICADA

La salud mental es importante en la educación básica: pesquisa en 1° básico predice resultados académicos en SIMCE de 4° básico

Mental health matters in elementary school: first grade screening predicts fourth grade achievement test scores.

*María Paz Guzmán, Michael Jellinek, Myriam George, Marcela Hartley,
Ana María Squicciarini, Katia Canenguez, Karen Kuhlthau, Recai Yucel, Gwyne White,
Javier Guzmán, Michael Murphy*

Traducido por Stephanie Lotterer y Javier Guzmán

192

CASOS CLINICOS

Psicosis inducida por corticoides en un adolescente: reporte de un caso clínico

Corticosteroid-Induced Psychosis in an Adolescent: A clinical case report

Emilia Monsalve, Albert Pastén, Camila Muñoz

208

Rabdomiolisis inducida por ejercicio en adolescentes chilenos

Exercise-induced rhabdomyolysis in Chilean adolescents.

Eliana Rodillo, Luis Pedraza, Karla Moenne, Claudia Castiglioni

213

REVISION DE TEMAS

Oxitocina, Vasopresina y Conducta social: hipótesis neuropéptida para el Trastorno Autista

Oxytocin, vasopressin and social behavior: neuropeptide hypothesis for autistic disorder

Jaime Pereira Quezada

221

CONTRIBUCION

Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilépticos en algunos Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes

Chilean consensus on the use of antiepileptic drugs in electro-clinical syndromes and epilepsies of children and adolescents

*Tomás Mesa, Isabel López, Jorge Förster, Maritza Carvajal, Perla David, Lilian Cuadra
y Participantes*

232

REUNIONES Y CONGRESOS

275

GRUPOS DE ESTUDIOS

275

NOTICIAS

276

CARTAS AL DIRECTOR

278

INSTRUCCIONES A LOS AUTORES

279

Editorial

¿Dónde y cuándo será el encuentro de la Educación y las Neurociencias?

Education and Neuroscience, where and when are they meeting?

Dra. Isabel López S.¹

“¿Porqué los gatos dicen miao? Si yo fuera gato diría guau.”

Nicanor Parra

La pregunta del título será la tónica de este artículo, que solamente pretende abrir esta y muchas otras interrogantes. La Educación es hoy en día un tema de discusión a todos los niveles de nuestra sociedad. Las controversias preponderantes se han dado en aspectos de políticas públicas, acceso, financiamiento y calidad; sin embargo cuando se aborda la calidad, destaca la ausencia de opiniones científicas fundadas para definirla. La Educación es una disciplina compleja que se funda en la Psicología sin embargo tiene aristas sociales, políticas y económicas. La mayoría de las sociedades actuales reconocen en ella un motor fundamental de desarrollo humano y de cambio social y la ubican en primera prioridad en sus agendas.

En un país como Chile, que vive un período de transición hacia una sociedad de mayor desarrollo, se ha privilegiado en primer término las acciones orientadas a la universalidad del acceso a la Educación, lográndose en las últimas dos décadas coberturas muy elevadas para Kinder y Educación Básica, 92,56% y 99,7% respectivamente, 87,7% para la Educación Secundaria y cerca de un 40% para la Educación Superior. Estas cifras son particularmente relevantes para aquellos niños que provienen de familias de escasos recursos en quienes la asistencia a la escuela, en especial

durante la educación temprana, aporta a disminuir las desventajas iniciales, mejora su preparación para la educación formal y eleva las expectativas de calidad de vida (1).

Sin embargo y a pesar de muchos esfuerzos, los resultados en cuanto a aprendizaje, siguen siendo insatisfactorios, a juzgar por los bajos resultados de SIMCE y Pisa 2009, que nos ubica muy por debajo de los países desarrollados y demuestra que cerca de 1/3 de los estudiantes que ingresan a la universidad no ha adquirido las destrezas mínimas necesarias para ello (2). Es relevante mencionar las brechas en calidad y resultados de aprendizaje existentes entre establecimientos educacionales particulares, particulares subvencionados y públicos, reflejo de una sociedad altamente segregada, que en el siglo XXI todavía conserva parcelas en las que priman los privilegios, por sobre los méritos, y más aún, por sobre los derechos de todos los ciudadanos.

Una de las tareas principales de hoy es mejorar la calidad de la Educación. Definir una Educación de Calidad, pasa por acordar qué sociedad queremos construir y qué personas queremos formar. Mario Waissbluth, coordinador nacional de Educación 2020 lo ha resumido en los siguientes puntos:

Que todos los niños logren un estándar mínimo:

- De lectoescritura y aritmética
- De confianza en sí mismos
- De habilidad para plantearse y resolver un problema, de aprender a aprender
- Del importantísimo “rigor” de hacer las cosas bien
- De no aceptar conocimientos acríticamente y sin explicaciones de fondo
- De principios esenciales de trabajo en equi-

1. Unidad de Neurología Infantil. Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile Correspondencia a: Dra. Isabel López S., Unidad de Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago, Chile. E-mail: ilopez@clc.cl Editora Asociada de la revista Chilena Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia.

po, solidaridad, respeto por los derechos de los demás y ejercicio de la democracia (2).

Como puede apreciarse y en concordancia con el enorme dinamismo que tiene la generación y renovación del conocimiento hoy en día, Waissbluth enfatiza la formación de habilidades y destrezas para el aprendizaje, la reflexión crítica, el trabajo en equipo, la convivencia social responsable y respetuosa, muy por sobre la enumeración de los contenidos que se debiera incluir.

Las definiciones de Aprendizaje son complejas y varían según el contexto y la perspectiva. Un Neurocientífico pondría el énfasis en los cambios de las conexiones neuronales y en su almacenamiento; un investigador en Educación se centraría en los cambios en capacidades, comprensión, valores y actitudes (3). Si consideramos que todas las manifestaciones del comportamiento humano, incluidos los procesos de aprendizaje y la conducta social, tienen como sustrato el cerebro, y que por lo tanto todo curriculum y práctica educativa debería conocer e incorporar las bases de su desarrollo, maduración y funcionamiento, ¿pueden los investigadores y profesionales que laboran en las áreas de Neurociencias, Salud Mental, Psicología del Desarrollo y Educacional aportar a esta discusión? ¿Existe un espacio para que se genere un diálogo entre disciplinas que estimule a compartir y reflexionar acerca de sus conocimientos y experiencias?

En la última década se está llevando a cabo en el mundo un interesante diálogo entre Educación y Neurociencias, que ha reunido a expertos en ambos campos y que ha cristalizado en la publicación de documentos donde se reúnen preguntas y desafíos principales (3, 4, 5). Por una parte, desde las Neurociencias y con el advenimiento de nuevas técnicas para el estudio y observación del funcionamiento cerebral, neuroimágenes funcionales (fRM, PET, NIR-OT), EEG; se ha acumulado un cuerpo considerable de conocimientos acerca de las funciones perceptuales, cognitivas y emocionales y sus consecuencias para la Educación. Los expertos han advertido que las Neurociencias por sí solas no resolverán problemas educacionales, probablemente se

encontrarán mejores respuestas en el campo de las Ciencias Sociales, sin embargo, sí es posible contribuir con otras perspectivas, levantando nuevas preguntas, confirmando/rechazando supuestos históricos o reforzando prácticas existentes.

Por otra parte en un tiempo de rápidos cambios sociales, en que las sociedades aspiran a modos progresivamente más democráticos de convivencia, con la introducción masiva e irreversible de la tecnología y su enorme impacto en el desarrollo, aprendizaje y formas de relación en niños, jóvenes y adultos, se ha instalado un escenario radicalmente diferente a aquel en que se fundaron las bases de la Escuela occidental actual. Ante esta necesidad de cambio de los sistemas educacionales, la comunidad educativa se ha permeabilizado al conocimiento científico del cerebro, abriéndose a una aproximación al aprendizaje desde la comprensión del cerebro, para generar nuevas vías de mejoramiento en las prácticas educacionales.

Un ejemplo para analizar: Es socialmente aceptada la creencia que los primeros años de vida son cruciales para el desarrollo posterior, que durante estos años “se está jugando el todo por el todo” y que “no debemos dejar pasar esta oportunidad en que la capacidad de aprendizaje es máxima”. Algunos fenómenos del desarrollo cerebral normal, como la constatación de una activa sinaptogénesis durante los primeros meses de vida, asociada a rápidas adquisiciones y cambios en la conducta, han contribuido a afirmar esta creencia que adquiere carácter de “*neuro-mito*” cuando logra un impacto social, cultural y económico. Un ejemplo de ello es la formulación de políticas y programas de Educación que, con el objeto de adelantar la adquisición de aprendizajes instrumentales, escolarizan la Educación Preescolar, privilegiando ambientes estructurados como sala de clases, metodologías directivas orientadas a logros medibles y a la adquisición precoz de habilidades de lectoescritura y matemáticas. Paralelamente un número progresivamente mayor de preescolares no logra ajustarse adecuadamente a estas demandas (6). En contraste con la descripción previa, la visión prevalente en Europa, pone

el énfasis en la estimulación precoz, a través de modos favoritos de aprendizaje como el juego, orientada a afianzar las capacidades de aprendizaje para los años posteriores.

Una educación pre-escolar escolarizada ¿es apropiada a la etapa del desarrollo?, ¿es sensato desplazar al juego libre -motor para el aprendizaje, la creatividad y el desarrollo motor, cognitivo, emocional y social- de su rol central para el aprendizaje en el pre-escolar?, ¿resulta mejor, más fácil o más efectivo el aprendizaje de la lectoescritura cuando se inician en forma temprana y dirigida, los aprendizajes de destrezas específicas?, ¿es requisito o es deseable saber leer y escribir para iniciar la educación básica?, ¿cuáles son las metodologías más satisfactorias, adecuadas a la etapa del desarrollo y “gozosas” en los diferentes niveles?

¿Qué nos aportan las Neurociencias en relación al problema planteado? El estudio de la plasticidad cerebral a lo largo de la vida, ha sido una fructífera área de generación de conocimiento en los últimos años. En el concepto actual genes y ambiente interactúan en forma continua y acumulativa provocando cambios estructurales en un cerebro con alta capacidad de modificarse frente a las demandas ambientales. El cerebro se adapta, crece en relación a los desafíos que el medio le impone a través del fortalecimiento o debilitamiento de las conexiones existentes o del crecimiento de otras nuevas; es capaz de podarse cuando algunas conexiones son innecesarias e incluso de generar nuevas neuronas (neurogénesis) en algunas áreas, en un proceso que continúa a través de toda la vida. La plasticidad denominada experiencia-expectante, propia de etapas tempranas se refiere básicamente al aumento exponencial del número de sinapsis, que alcanzan su densidad máxima a los 10 meses, para luego iniciar una lenta declinación, producto de la poda sináptica, que se estabiliza a la edad de 10 años. La plasticidad experiencia-dependiente se refiere a las modificaciones estructurales cerebrales que resultan de la exposición a ambientes complejos a lo largo de la vida. Análogamente el aprendizaje también puede dividirse en experiencia-expectante y experiencia-dependiente. El

primero ocurriría cuando el cerebro encuentra una experiencia relevante en una etapa óptima o “período sensible”. Existen periodos “sensibles” precoces durante los cuales algunos aprendizajes –procesamiento de estímulos visuales y de lenguaje, algunas experiencias cognitivas y emocionales, exposición al lenguaje materno y segunda lengua- son más efectivos, sin embargo otras destrezas, como adquisición de vocabulario, capacidad de discriminar colores, se adquieren en buena forma a lo largo de toda la vida: se consideran por lo tanto aprendizajes experiencia-dependientes (3). *Todo cambio permanente en nuestra conducta conlleva una modificación de la estructura cerebral.*

De este modo un aporte significativo de las Neurociencias a la Educación y para este ejemplo particular, es cambiar el concepto de “períodos críticos”, entendidos como oportunidades únicas, por el concepto flexible de “períodos sensibles” para el aprendizaje. Conjuntamente se establece que tanto plasticidad como procesos de aprendizaje experiencia-dependientes, se mantienen y permiten adquirir nuevos aprendizajes a lo largo de toda la vida.

La incorporación de este conocimiento a la Educación Preescolar podría traducirse en la formulación de programas que a) pongan el énfasis en *el quién, el qué, el cómo y el por qué* más que en *el cuánto y el cuándo*, b) respeten las características de la etapa del desarrollo, en términos de su dinamismo y variabilidad, c) privilegien y protejan el juego libre y el juego dirigido como herramientas de exploración del mundo, de avances en lenguaje, estrategias de resolución de problemas, atención, control de impulsos, imaginación, creatividad, curiosidad, cooperación, empatía e integración a trabajos en grupos (7), d) reconozcan que los niños pequeños son aprendices activos, con las herramientas necesarias para aprender a hablar y también para aprender en forma natural Física, Biología y Psicología (qué y cómo sienten y piensan los que lo rodean y cómo eso se relaciona con sus propios sentimientos y pensamientos) (3).

En conclusión, considero que incorporar el

conocimiento científico del cerebro a la Educación es un enorme desafío y a la vez una gran responsabilidad para neurocientíficos, neurólogos y psiquiatras, en los diferentes niveles de influencia, desde aquellos que atañen a aspectos globales, de políticas públicas, hasta la situación particular, para aportar de la forma más efectiva a nuestros pacientes.

Para cerrar señalo que la cantidad de preguntas abiertas es enorme; un par de muestra ¿cómo son las relaciones entre lo emocional y lo cognitivo cuando hablamos de Educación? o ¿tiene beneficios para el cerebro y el aprendizaje, realizar actividades artísticas de danza, música, pintura o teatro?

Agradecimientos: A la Dra. Claudia Castiglioni, por su inquietud intelectual y aportes permanentes a la discusión de los temas relacionados con Neurociencias y Aprendizaje.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pacheco P, Elacqua G, Brunner JJ. Educación Preescolar Estrategia Bicentenario. <http://mt.educarchile.cl/MT/jjbrunner/archivos/libros/Preescolar/Pressc-def.pdf>
2. Waissbluth M. ¿Ovejas transformándose en lobos?. PERCADE 2009, http://www.educacion2020.cl/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=56
3. Understanding the Brain: The Birth of a Learning Science. Paris: Office of Economic Cooperation and Development. OECD. 2007.
4. Understanding the brain: towards a new learning science. Paris: Organization for Economic Co-operation and Development. OECD. 2002.
5. Stern, E., Grabner, R., & Schumacher, R. Educational Research and Neurosciences: Expectations, Evidence, Research Prospects. Bonn, Berlin: Federal Ministry of Education and Research (BMBF). 2006.
6. Biological processes in prevention and intervention: The promotion of self-regulation as a means of preventing school failure. Blair C, Diamond A. Development and Psychopathology. 2008; 20: 899–911.
7. Miller E, Almon J. Crisis in Kindergarten: Why children need to play in school. College Park, MD: Alliance for Childhood, 2009.

La salud mental es importante en la educación básica: pesquisa en 1° básico predice resultados académicos en SIMCE de 4° básico

Mental health matters in elementary school: first-grade screening predicts fourth
grade achievement test scores

María Paz Guzmán, Michael Jellinek, Myriam George, Marcela Hartley, Ana María Squicciarini,
Katia M. Canenguez, Karen A. Kuhlthau, Recai Yucel, Gwyne W. White, Javier Guzmán,
J. Michael Murphy

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar si los problemas de salud mental identificados a través de la pesquisa realizada en el primero básico, se relacionan con bajos logros académicos medidos en el cuarto año básico.

El Programa público Habilidades para la Vida de la Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) utiliza cuestionarios de detección aplicados a profesores (Observación de la Adaptación de Clases por el Profesor Revisada - TOCA-RR) y a padres y apoderados (Cuestionario Pediátrico de Síntomas - PSC) para pesquisar anualmente problemas de salud mental en alrededor de un 20% de las escuelas básicas en Chile. En 4° básico, los alumnos rinden la prueba nacional SIMCE de lenguaje, matemáticas y ciencias. Este estudio revisó si los problemas de salud mental identificados por uno o ambos cuestionarios predicen los resultados académicos en SIMCE después de controlar los factores de riesgo del estudiante y de la familia. De un total de 17.252 estudiantes con cuestionarios TOCA-RR completos respondidos por el profesor, 11.118 estudiantes fueron pareados con los datos del SIMCE 11.118 estudiantes en 4° básico, de ellos, 7.903 padres de estos niños habían completado el cuestionario PSC de sus hijos en 1° básico. Los estudiantes en riesgo ya sea en TOCA-RR o en PSC o en ambos cuestionarios

M. P. Guzmán, M. George, M. Hartley, A. M. Squicciarini & J. Guzmán: *Departamento de Salud del Estudiante, Junta Nacional de Auxilio Escolar y Becas, Santiago, Chile*
e-mail: mariapaz@americasolidaria.org
e-mail: mgeorge@junaeb.cl
e-mail: asquicciarini@junaeb.cl
e-mail: jguzman@junaeb.cl

M. George: *Depto. De Psicología, Universidad de Chile*

J. Guzmán: *Facultad de Psicología, Universidad del Desarrollo, Chile*

M. Jellinek, J. M. Murphy: *Department of Psychiatry, Massachusetts General Hospital, Boston, USA*
e-mail: mjellinek@partners.org

M. Jellinek, J. M. Murphy: *Department of Psychiatry, Harvard Medical School, Boston, USA*
M. Jellinek: *Newton Wellesley Hospital, Newton, USA*

K. M. Canenguez: *Department of Psychology, University of Massachusetts, Boston, USA*
e-mail: kcanenguez@partners.org

K. A. Kuhlthau: *Department of Pediatrics, Massachusetts General Hospital, Boston, USA*
e-mail: kkuhlthau@partners.org

R. Yucel: *Department of Epidemiology and Biostatistics, State University of New York at Albany, New York, USA*
e-mail: ryucel@uamail.albany.edu

G. W. White: *Department of Psychology, Rutgers, The State University of New Jersey, New Jersey, USA*
e-mail: gwyneage@gmail.com

J. M. Murphy (*Corresponding author*): *Child Psychiatry Service, Massachusetts General Hospital, Yawkey 6a, Boston, MA 02114, USA*
e-mail: mmurphy6@partners.org

Con permiso y derechos de publicación de editorial Springer Science + Business Media.

Referencia artículo original European Child and Adolescent Psychiatry, 2011 Volume 20. Number 8, pages 401-411.

Traducido el texto completo por Stephanie Lotterer y Javier Guzmán.

tienen un desempeño académico significativamente peor en las distintas pruebas SIMCE. Aún después de controlar por co-variables y ajuste por datos perdidos, los estudiantes con problemas de salud mental en uno de los cuestionarios de pesquisa en 1° básico, obtuvieron entre 14 y 18 puntos menos (1/3 DS aprox.) en 4° básico que aquellos estudiantes que fueron evaluados sin riesgo. Los estudiantes con riesgo en ambos cuestionarios obtuvieron en promedio 33 puntos menos que aquellos que tenían riesgo en sólo un cuestionario. La presencia de problemas de salud mental en 1° básico fue uno de los predictores más fuertes de bajos resultados en rendimiento en prueba SIMCE 3 años después, apoyando la premisa que en contextos naturales la salud mental de los niños es importante.

Palabras claves: Salud mental infantil, Detección de riesgo psicosocial, Rendimiento académico, Factores de riesgo.

ABSTRACT

The objective of the study was to evaluate whether mental health problems identified through screens administered in first grade are related to poorer academic achievement test scores in the fourth grade. The government of Chile uses brief teacher- and parent-completed measures [Teacher Observation of Classroom Adaptation-Revised (TOCA-RR) and Pediatric Symptom Checklist (PSC-CL)] to screen for mental health problems in about one-fifth of the country's elementary schools. In fourth grade, students take the national achievement tests (SIMCE) of language, mathematics and science. This study examined whether mental health problems identified through either or both screens predicted achievement test scores after controlling for student and family risk factors. A total of 17,252 students had complete first grade teacher forms and these were matched with fourth grade SIMCE data for 11,185 students, 7,903 of whom also had complete parent form data from the first grade. Students at risk on either the TOCA-RR or the PSC-CL or both performed significantly worse on all SIMCE subtests. Even after controlling for covariates and adjusting for missing data, students with mental health problems on one screen in first grade had fourth grade achievement scores that were 14–18 points (*1/3 SD) lower than students screened as not at risk. Students at risk on both screens had scores that were on average 33 points lower than students at risk on either screen. Mental health problems in first grade were one of the strongest predictors of lower achievement test scores 3 years later, supporting the premise that for children mental health matters in the real world.

Keywords: Child mental health, Psychosocial screening, Academic achievement, Risk factors.

INTRODUCCIÓN

Aunque por décadas ha existido un amplio consenso internacional respecto de la importancia de expandir el foco de la atención primaria pediátrica para que incluya no sólo problemas físicos sino también de salud mental y se implemente la detección regular de problemas psicosociales como estrategia para lograr un cuidado más integral [23,48], es sólo a partir de los últimos años que varios países y gobiernos locales han establecido programas de detección regular de gran escala [29,41]. En los Estados Unidos, por ejemplo, aunque en las últimas dos décadas los objetivos na-

cionales de salud [45, 46] han recomendado la realización de detección regular de problemas de salud mental como parte de la atención primaria de salud tanto para niños como para adultos y por más que en la última década la existencia de órdenes judiciales en varios estados han reafirmado la necesidad para evaluar los niños de familias de bajos ingresos que tienen seguro de salud del gobierno [29,42], no fue hasta el 2008 en que el primer estado en los Estados Unidos hizo un requerimiento formal de detección regular [18,40].

La prevalencia y el impacto de los problemas de salud mental de los niños también han sido

reconocidos fuera de los Estados Unidos, tanto en países desarrollados como en desarrollo. Durante las últimas tres décadas, la Organización Mundial de Salud ha defendido consistente y repetidamente para la incorporación de detección de problemas de salud mental y programas de tratamiento en la atención primaria de salud y en los colegios [12, 19, 52]. Estudios sobre la carga mundial de problemas de salud mental han sido ampliamente aceptados [35, 48] y aplicados tanto en niños como en adultos [52]. Durante este periodo, se han realizado muchos estudios sobre los problemas de salud mental en los niños y sus intervenciones alrededor del mundo. El Cuestionario Pediátrico de Síntomas (PSC) ha sido traducido a 24 idiomas y validado en Japón [20], Holanda [41], Austria [44], Las Filipinas [7] y Brasil [36], así como también en Chile [10]. El Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (*Strengths and Difficulties Questionnaire*) otro tipo de evaluación como el PSC, ha sido traducido a 50 idiomas y la lista del conductas del niño (*Child Behavior Checklist*) en muchos más [50]. A pesar de la preocupación mundial sobre la salud mental de los niños a través de varias décadas, solamente un país, Holanda [41], obliga la realización de una detección de problemas de salud mental para todos los niños. En Chile, la pesquisa es realizada en algunas escuelas identificadas con alto riesgo [17] y en los Estados Unidos solamente un estado implementa la detección exclusivamente para niños con seguro de salud del estado [29].

Aunque muchos coinciden que el screening para la pesquisa temprana de problemas psicosociales esta validado, la información disponible es limitada sobre las implicancias que ella tiene para los niños en su capacidad de adaptación global, salud y rendimiento académico. Esta brecha es evidente en la última decisión del *US Preventive Services Task Force* al aprobar la detección rutinaria de depresión (en adolescentes), pero no así la detección rutinaria de salud mental global, debido a la falta de evidencia que vincule el riesgo detectado con resultados de la vida cotidiana y un mejor funcionamiento después de la intervención [47]. Sin embargo, dado que las necesidades son suficientemente grandes y la validez de las intervenciones es suficientemente fuerte, va-

rios artículos realizados recientemente por la Academia Americana Pediátrica recomiendan la detección regular especialmente en lugares donde el servicio ya se encuentra disponible [4, 5].

La implementación de la pesquisa de depresión es un ejemplo de una pesquisa de “banda angosta”, mientras que las pesquisas para medir el funcionamiento psicosocial general o de salud mental es llamado pesquisa de “banda ancha” [37]. Muchos estudios han documentado la relación entre resultados académicos y diagnósticos específicos como depresión [13], medidas específicas de diagnóstico como el Inventario de Depresión de Niños (*Children's Depression Inventory*) [2], problemas de un dominio específico como aceptar a la autoridad del profesor [39] y condiciones generales como una seria perturbación emocional [49]. Sin embargo, sólo uno de los estudios de banda angosta mencionados anteriormente [49] utilizó una prueba estandarizada que mide logros académicos en lectura y matemáticas, actualmente reconocida como un requerimiento estándar y aplicada por los 50 estados en los Estados Unidos [1, 32].

Dos artículos recientes han explorado –con resultados mixtos- la relación entre los resultados de salud mental de detecciones de banda angosta y otras pruebas de logros académicos (aunque no son del tipo de pruebas requeridas por todos los estados de EEUU). Breslau y sus colegas [6] condujeron un análisis secundario en una muestra longitudinal de 823 niños de zonas urbanas seguidos desde el nacimiento, usando un reporte de la profesora de dominio específico administrado a los 6 años, y demostraron que -en su totalidad- los problemas internalizantes, externalizantes y de atención predecían logros en matemáticas y lectura a los 17 años, aunque en el análisis de regresión logística stepwise mostró que sólo los problemas de atención eran predictores significativos. Duncan y sus colegas [11], en un análisis secundario de 6 grandes estudios longitudinales, encontraron que en reportes del comportamiento de dominio específico completados por los padres o profesores al inicio del colegio (5 – 6 años), solamente los problemas de atención fueron los que predecían los

resultados de las pruebas de matemáticas y de lectura al finalizar la enseñanza primaria en EEUU (11-12 años). Tanto los problemas externalizantes como internalizantes predijeron los resultados de las pruebas académicas.

La relación entre las pruebas de banda ancha de salud mental y logros académicos ha sido explorada en un número reducido de estudios. En una muestra de 156 pre-escolares que fueron evaluados con una versión reducida de evaluación del profesor del BASC (*Behavior Assessment System for Children*), el resultado final de quienes tenían problemas tuvo una fuerte correlación negativa con los resultados de las pruebas de lectura y matemáticas en el primer grado [24]. En muestras de 166 alumnos de cursos intermedios y 186 alumnos de nivel secundario, resultados positivos en la evaluación de los padres o por el estudiante en el Cuestionario de Síntomas Pediátricos (PSC) han demostrado estar relacionados con alta frecuencia de inasistencia a la escuela, malas notas y/o repetición del año académico [14, 33].

En resumen, todos los estudios revisados tienen significativas limitaciones en la comprensión de entre los tipos de pesquisa de banda ancha en salud mental que son recomendadas o requeridas en pediatría y los tipos de pruebas de logro académico y que ahora son estandarizadas *de facto*, a través de los EEUU. Este artículo aborda estas limitaciones usando dos tipos de pesquisa de banda ancha en una muestra amplia, con el objetivo de predecir los resultados en pruebas estandarizadas de logro académico. Estos análisis han sido posibles porque Chile utiliza un tipo de prueba estandarizada de logro académico muy similar a EEUU y porque realiza pesquisa para identificar a los estudiantes en riesgo en un programa nacional de salud mental diseñado para mejorar los resultados académicos.

Habilidades para la Vida (HpV) es un programa de promoción y prevención de salud mental basado en la escuela, implementado por la Junta Nacional Auxilio Escolar y Becas (JUNAEB) en Chile. Al inicio de la década de 1990, la institución comenzó a proveer programas que tenían como meta promover igualdad de

oportunidades en educación y prevenir abandono escolar para todos los estudiantes de Chile. Además de proveer alimentación escolar, becas y programas de salud escolar, un programa de salud mental fue agregado a su oferta institucional en 1998. HpV ha evolucionado desde sus inicios mediante estudios de prevalencia de los problemas de salud mental en Chile, la adaptación y evolución de los instrumentos de evaluación para ese país y el desarrollo de la intervención misma. La intervención siguió el modelo de tres fases (promoción/ prevención focalizada/ intervención) recomendado por la Organización Mundial de la Salud [19] y desarrollado a través del tiempo en colaboración con gobiernos locales, comunidades educativas y con apoyo de autoridades en salud mental infantil como los Drs. Sheppard Kellman y Thomas Anders[10]. La incorporación voluntaria al Programa de tantas comunas y escuelas se debe, probablemente, a la percepción de su efectividad en reducir problemas de comportamiento y esto a su vez, es uno de los factores más importantes en su crecimiento constante desde 1998 hasta el día de hoy, con más de 1.000 escuelas incorporadas.

Habilidades para la Vida de JUNAEB está disponible de modo voluntario para colegios públicos y privados con subvención pública que reúnen los requisitos para ser considerados de "alto riesgo". En parte, esto se basa en una fórmula creada por la Organización Mundial de la Salud que toma indicadores de la escuela, de ingresos familiares, educación de la madre y otros factores en consideración. En Chile alrededor del 20% de todas las escuelas son consideradas de alto riesgo por este estándar. El programa HpV ha llegado a una escala nacional en el 2002 con 402 escuelas participantes, y desde entonces ha crecido sostenidamente.

En el interés de mantener el modelo de la Organización Mundial de la Salud, HpV ofrece actividades de promoción de salud mental para todos los alumnos, profesores y padres de las escuelas participantes, talleres de intervenciones preventivas para los niños que son pesquisados en riesgo y derivación a profesionales externos para los estudiantes con

un riesgo más alto. Para realizar la pesquisa del riesgo el HpV emplea mediciones breves estandarizadas –desarrolladas en los Estados Unidos y validadas y adaptadas para Chile– como pesquisa de banda ancha para problemas de salud mental para todos los estudiantes de primero básico en estas escuelas. Los estudiantes que han sido identificados con problemas en la evaluación del profesor son referidos a una intervención preventiva de 15 sesiones realizada en la escuela y aquellos identificados con problemas de riesgo elevado son referidos a la atención primaria de salud para una evaluación más extensa.

El presente artículo se centra en evidenciar si es que salud mental importa en esta muestra de escuelas básicas: si es que los resultados de la pesquisa de salud mental en primero básico en más de 11.000 estudiantes predicen los resultados de las pruebas de logros académicos 3 años después. Si es que esta respuesta es sí, entonces el valor de la pesquisa psicosocial de banda ancha en el encuadre pediátrico y educacional podría ser mejor fundado y serviría también para evaluar el impacto de las intervenciones de gran escala utilizando mediciones de salud mental y académicas como éstas.

METODO

Muestra

Todos los participantes de este estudio cursaron primero básico en 2002 en escuelas participantes del programa de Habilidades para la Vida. Los resultados de la detección en salud mental realizada a estos estudiantes en primero básico se cruzaron con sus resultados de logros académicos SIMCE en cuarto básico 2005.

Diseño, encuadre y población

Los datos de la evaluación académica se obtuvieron del SIMCE (Sistema de Medición de Calidad de la Educación), aplicado a todos los estudiantes en Chile en cuarto básico, octavo básico y segundo medio [31]. El análisis de información para este artículo requirió la combinación de dos base de datos diferentes:

(1) los resultados del SIMCE de cuarto básico, incluyendo el cuestionario de antecedentes de los padres incorporado en dicha prueba, y (2) los resultados de primero básico de la detección de factores de riesgo en salud mental según los cuestionarios respondidos por los profesores y padres. Después que el equipo profesional en Chile fusionó los datos según el número de identificación del estudiante como variable clave, toda la identificación individual fue removida y la base de datos fue enviada a Estados Unidos para desarrollar el análisis reportado aquí. Este procedimiento fue revisado y aprobado como excepción por el Comité de Revisión de Investigación en Humanos de *Partners* en Febrero 2009 así como también según el requerimiento de las autoridades de Chile.

Mediciones

Resultados

Logros académicos

Para cada una de las 3 áreas (matemáticas, ciencias y lenguaje) de SIMCE la prueba incluye entre 40 y 51 preguntas. En 1999 tras una estandarización nacional, los puntajes SIMCE fueron calculados para tener un promedio de 250 y una división estándar de 50 [31]. En este artículo, se reportan todos los resultados de las 3 áreas, aunque para facilitar la lectura nos enfocamos primordialmente en el promedio de los resultados de 3 áreas temáticas para cada estudiante.

Predictores

Alto riesgo en salud mental

La principal variable predicción fue alto (vs. bajo) riesgo en salud mental del estudiante evaluado independientemente en la versión Chilena de los cuestionarios *Observación del profesor de la adaptación en la sala de clases* (TOCA-RR) y el *listado de síntomas pediátricos* (PSC). Las evaluaciones fueron administradas durante el año escolar justo después que los profesores hayan alcanzado un conocimiento mínimo de 4 meses respecto de sus estudiantes.

EL TOCA-R es una medición válida y confiable,

que ha sido usada en los Estados Unidos por más de dos décadas y fue una de las mediciones primarias en una serie de influyentes estudios sobre la conducta en sala de clases en escuela primarias, respecto de intervenciones y resultados en adultos iniciados en la década de los 90's [51]. El TOCA-R es una entrevista estructurada y breve que es administrada por personal capacitado al profesor. Como forma de identificar a los alumnos con problemas los profesores responden cada ítem acorde a la adaptación de los estudiantes a la sala de clase, sus demandas y tareas. El TOCA-R [26] tiene 31 preguntas cada una con una escala Likert de 6 puntos desde "Nunca" hasta "Siempre", y grupos de 4 a 7 preguntas cuyos resultados son sumados para obtener un total para cada sub-escala de 6 problemas específicos. Los estudios citados anteriormente han demostrado que el resultado de una sub-escala TOCA-R (*aceptación de la autoridad*) en las escuelas básicas, predicen en el mundo real, salud física, problemas académicos y problemas de salud mental hacia la adultez [25, 38]. En los 1990's los investigadores chilenos, en una serie de estudios tradujeron, adaptaron y validaron el TOCA-R para un contexto chileno. Esta medida se llama TOCA-RR.

EL programa HpV usa el TOCA-RR en el 1° básico como un determinador de riesgo psicosocial. El riesgo psicosocial de TOCA-RR es una variable dicotómica asignada por el equipo técnico del programa HpV al final del primer grado en base a patrones de resultados de alto riesgo en seis sub-escalas que se organizan en perfiles de riesgo de conductas clínicamente relevantes. Todos los estudiantes con perfil de riesgo TOCA-RR son referidos a un taller de prevención realizado en el colegio en 2° básico. Debido a que la cohorte seguida y utilizada para este artículo fue la primera cohorte informatizada uniformemente a nivel nacional por el HpV, existió alta frecuencia (30-50%) de datos perdidos respecto de asistencia a talleres de prevención y de derivaciones realizadas a atención primaria de salud, por lo cual no fue posible estudiar la asociación entre las intervenciones y los resultados académicos de la presente cohorte. Sin embargo, análisis exploratorio utilizando

variables fueron realizados y son reportados más adelante.

La segunda evaluación de salud mental usada en el Programa HpV es la versión chilena del Cuestionario de Síntomas Pediátricos (PSC-CL). El PSC es un cuestionario que -en una hoja-lista un amplio rango de problemas emocionales y de comportamiento del niño [22]. A través de las últimas dos décadas, el PSC ha sido uno de los *screening* psicosociales más utilizados para niños en EEUU, validado en una muestra nacional y en diversas subpoblaciones [27] y recomendado para su uso como parte del programa EPSDT Medicaid en varios estados [42]. Un estudio reciente [15] ha demostrado una alta correlación entre la versión corta del PSC (17) y un número de escalas breves de tipos específicos de psicopatologías altamente aceptadas (como el Inventario de Depresión de Niños [28]) y como resultado global de diagnóstico psiquiátrico en el K-SADS-L [3].

El PSC tuvo también una exhaustiva adaptación al contexto chileno por el mismo equipo que validó el TOCA-RR [10, 16, 17]. El PSC-CL contiene 33 ítems, los cuales cada uno es evaluado por el apoderado (madre, padre u otro) como "nunca", "a veces" y "muy seguido", lo que se observan así como en el PSC de EEUU. En el PSC-CL, los ítems son codificados como 1, 2 y 3, mientras que en la versión de EEUU son codificados como 0, 1 y 2. En ambas versiones, un puntaje total se obtiene de la suma los puntajes de cada ítem, y puntajes altos indican presencia de más problemas y de un riesgo más severo. Así como en el formato de EEUU, los resultados totales de PSC-CL pueden ser recodificados en un resultado dicotómico basado en un puntaje de corte predeterminado. Para el PSC-CL, los resultados de 65 puntos o más indican riesgo en salud mental [10]. Para obtener una estimación de todo el riesgo de salud mental de 1° básico, se combinaron los resultados categóricos del TOCA-RR y el PSC-CL para distinguir entre los estudiantes que están en riesgo ambos cuestionarios de los que están riesgo en sólo un cuestionario, o en ninguno.

Con variables

El formato del PSC-CL también evalúa cinco factores de riesgo: (1) si la madre era adolescente cuando tuvo al niño/a, (2) si el padre vive con el niño, (3) si el niño vive con un familiar que tiene discapacidad de salud mental, (4) si la familia participa en eventos organizados por la sociedad, (5) si el niño tiene alguna enfermedad crónica que lo hace faltar al colegio. Estos ítems dicotómicos, requieren de los padres dar respuestas de sí o no. Estas variables fueron añadidas a la versión chilena del PSC en 1992 y han permanecido como parte del cuestionario desde entonces, porque se ha encontrado que estos proveen información útil [30]. El formulario del TOCA tanto en las versiones de Chile como de EEUU contienen un ítem adicional de resumen que pide a los profesores califiquen el desempeño académico de los niños con una escala Likert de 6 puntos, con los rangos desde “excelente” hasta “fracaso”. Para indagar en el impacto de los problemas de salud mental en los resultados de los exámenes estandarizados en 4° básico, en este análisis usamos esta variable para controlar la habilidad académica en 1° básico. Para mantener el enfoque dicotómico en los factores de riesgo mostrados en el análisis presentado en la Tabla 2, las categorías Likert de “Fracaso”, “Probable fracaso” y “Malo” en rendimiento en 1° básico fueron agrupadas para operar como una categoría de riesgo académico y contrastarla con las categorías de “Regular”, “Bueno” y “Excelente” en rendimiento académico, que fueron agrupadas juntos para operar una categoría de ausencia de riesgo académico. Los resultados de este ítem del TOCA-RR y los 5 ítems de riesgo del PSC-CL no son considerados en los puntajes totales en ambos cuestionarios, siendo información complementaria.

También se utilizaron antecedentes del cuestionario para padres del SIMCE como co-variables adicionales: sexo del estudiante; nivel socioeconómico de la familia (NSE; recodificación del ingreso mensual familiar en 5 niveles), tipo de escuela (municipal o particular subvencionada) y nivel de educación de los padres y madres (básica, media y superior). Estas 5 variables SIMCE fueron recolectadas durante 4° básico.

Análisis de datos

Salud mental y logros académicos

En primer lugar se examinó la relación bi-variable entre la variable predictora principal y los resultados de SIMCE sin ajustes y luego la misma relación tomando en cuenta las co-variable. Se utilizó la inferencia vía imputaciones múltiples (IM) para hacer completo uso los datos obtenidos y para agregar la incertidumbre ocasionada por los datos perdidos. MI es una herramienta inferencial basada en una simulación operando en múltiples bases de datos “completos”, donde los datos perdidos son remplazados por valores reales basados en retiros aleatorios de su respectiva distribución predictiva [53]. Basado en este modelo, retiros múltiples fueron usados para imputar datos perdidos debido a un desajuste o en los resultados incompletos del PSC. El modelo de imputación elaborado contribuyó al agrupamiento basado en el colegio y las relaciones que son importantes para nuestro análisis principal, y que también reflejan las potenciales causas de los datos perdidos.

RESULTADOS

En 2002, la participación en el Programa HpV alcanzó un total de 402 escuelas en 43 comunas del país con un total de 25.442 estudiantes de 1° básico. Se obtuvo información de 20.135 de estudiantes. 17.252 (68%) de los estudiantes tenían completos los cuestionarios TOCA-RR. De esos estudiantes fue posible encontrar 11.185 (65%) con sus resultados SIMCE en el 4° básico. Se obtuvo 8.510 (76%) cuestionarios PSC-CL completos de estos niños, de los cuales, 7.903 (93%) tenía además datos en cada uno de los factores de riesgo. Esto se convirtió en la muestra analítica principal para este estudio.

La tabla 1 compara estudiantes en esta submuestra (Columna 1, “Muestra con evaluación de profesor y padres”) con estudiantes en la “Muestra sólo evaluación del profesor” (Columna 2, aquellos padres que no llenaron un PSC-CL;). Estas dos submuestras son similares en general, sin diferencias en el tipo de colegio, sexo y sólo con pequeñas diferencias

en el nivel socioeconómico y los resultados resumidos del SIMCE. Quienes completaron el PSC estuvieron significativamente menor probabilidad que su NSE sea más bajo y tener mejores resultados en SIMCE.

La tabla 2 muestra la relación bivariable entre factores de riesgo y resultados de pruebas estandarizadas (sin ajuste) en el 4° básico para la muestra con cuestionario respondido por el profesor y los padres. 10 de 11 de las variables de factores de riesgo fueron asociadas significativamente con bajos resultados en el SIMCE (promedio de las 3 pruebas), en 4° básico. En vista que los patrones para las 3 áreas evaluadas en SIMCE y el promedio de ellas fueron iguales, en el texto se describirá solamente un resumen de los resultados encontrados del SIMCE. Como se muestra en la primera columna ("Promedio SIMCE") bajo la columna "Resultados SIMCE de 4° básico" en la Tabla 2, la única excepción a este patrón fue en relación al impacto del sexo: los niños tuvieron un resultado promedio significativamente mayor en SIMCE (246,99) que las niñas (244,71) aunque esto ensombrece el patrón más complejo en el cual los niños tenían mejores resultados en ciencias y matemáticas y las niñas obtenían un resultado más alto en lenguaje.

Continuando hacia abajo en la columna "Resumen" en la Tabla 2, los estudiantes de colegios públicos tuvieron puntajes que estuvieron 14 puntos por debajo de los obtenidos por estudiantes de colegios particulares o particulares subvencionados (242,94 vs. 257,04; $F = 116,23, p < .001$). Los estudiantes del NSE más bajo obtuvieron resultados que estuvieron 38 puntos más abajo que los estudiantes de alto (medio alto) NSE ($F = 210.44, p < 0.001$). Los estudiantes que tienen madres que sólo tuvieron educación básica tienen como resultado en promedio 29 puntos menos que los estudiantes que tienen madres que tuvieron una educación superior ($F = 210.44, p < 0.001$). Los estudiantes que sus padres tuvieron educación básica obtuvieron 32 puntos menos que los estudiantes que sus padres tuvieron acceso a educación superior ($F = 265.08, p < 0.001$). Los estudiantes que tuvieron madre adolescente, padres ausentes, historial familiar de antecedentes de salud mental o frecuentes

ausencias al colegio tuvieron resultados SIMCE que fueron entre 3 a 8 puntos menores que los estudiantes sin estos factores de riesgo. Las filas finales de la Tabla 2 muestran que el que predice más fuertemente los resultados académicos en 4° básico en pruebas estandarizadas es el puntaje que da el profesor de los problemas de logros académicos en el 1° básico. Para alrededor del 5% de los estudiantes que fueron calificados por los profesores como "Fracaso", "Probable fracaso" y "Malo" en logros académicos en el 1° básico, el promedio del resultado SIMCE del 4° básico fue 49 puntos (casi una desviación estándar completa) más bajo que los estudiantes que fueron calificados "Regular", "Bueno" y "Excelente" en sus logros académicos en 1° básico (199.45 vs. 248.43; $F = 445.83, p < .001$).

La tabla 3 muestra la relación entre la evaluación de los riesgos de salud mental en 1° básico (medido por el TOCA-RR y el PSC por separado y combinado) y los resultados de las pruebas académicas estandarizadas SIMCE en 4° básico, de nuevo sin ajustes para las co-variables. En la muestra analítica, 11% de los estudiantes fueron calificados como en riesgo en el TOCA-RR, así como también el 11% de los estudiantes en el PSC-CL. En las dos mediciones combinadas, el 3% de los estudiantes estuvieron en riesgo en ambos cuestionarios, 16% en uno y 81% en ninguno. Los estudiantes que fueron calificados en riesgo en el TOCA-RR en 1° básico tuvieron un resultado SIMCE promedio de 28 puntos menor que los estudiantes que no fueron calificados en riesgo en el TOCA-RR en el 1° básico (220.95 vs. 248.98; $F = 284.61, p < .001$). Los estudiantes calificados en riesgo en el PSC-CL en 1° básico tuvieron un resultado SIMCE promedio 22 puntos menos que los estudiantes que no fueron calificados en riesgo por el PSC-CL en 1° básico ($F = 176.51, p < .001$). Como se muestra en las 3 últimas filas de la tabla 3, estudiantes evaluados con problemas de salud mental por los padres y profesores en 1° básico obtuvieron un resultado SIMCE promedio casi de 40 puntos menos que los estudiantes que no fueron calificados en riesgo en ninguna de las evaluaciones ($F = 198.89, p < .001$). Estudiantes que fueron calificados en riesgo en sólo uno de los cuestionarios

tuvieron resultados SIMCE intermedios entre quienes no tuvieron riesgo y quienes tuvieron ambos riesgos.

La tabla 4, muestra la misma relación que la tabla 3, excepto que estos resultados están controlados para todas las co-variables listadas en la tabla 2 y que usan modelos lineales de efecto mixto para controlar la variación de nivel escolar y manejar datos perdidos en las co-variables y las respuestas a los ítems usando inferencia por imputaciones múltiples. Incluso después de estos ajustes, la calificación de riesgo en salud mental por los padres y profesores, juntos o por separado en 1° básico sigue estando significativamente asociada con un pobre resultado SIMCE promedio en 4° básico. En estos análisis, la diferencia aparente en el promedio de los resultados SIMCE relacionados con riesgos de salud mental disminuyó ligeramente de 28 a 21 puntos en el TOCA-RR, de 22 a 16 puntos en el PSC-CL, y de 39 a 33 puntos en las dos mediciones combinadas, lo que sigue siendo alrededor de 2/3 de una desviación estándar en el resultado promedio SIMCE. El patrón en todas las áreas temáticas del SIMCE es igual.

En el último análisis no mostrado acá, los datos de asistencia al taller de prevención y derivación a atención en salud mental fueron añadidos como co-variables a una ecuación multi-variable mostrada en la tabla 4, y los resultados no cambiaron apreciablemente. La relación entre el riesgo del TOCA-RR y el PSC-CL separado y combinado y los resultados promedio SIMCE fueron todavía significativos y en la misma magnitud que los reportados anteriormente.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran que ser identificado con un problema de salud mental en 1° básico en una pesquisa de banda ancha basada en la evaluación de profesores, padres o ambos, predicen un desempeño académico significativamente más pobre 3 años después en pruebas estandarizadas aplicadas de manera rutinaria. Este procedimiento es la forma de comparación usada normalmente en contextos naturales para evaluar el funcio-

namiento de los niños en EEUU y en muchos otros países. El estudio también muestra que los problemas de salud mental se mantienen como un factor de riesgo independiente después de controlar otros factores de riesgo relevantes.

Este estudio nos permite cuantificar el impacto de los problemas de salud mental en los logros académicos de los estudiantes. Usando un análisis multi-variable de aproximación a la varianza, cuando las dos mediciones de salud mental son combinadas, la diferencia de 39 puntos sin ajustes en las pruebas de logro académico entre los estudiantes con riesgo en ambas evaluaciones y estudiantes sin riesgo en ambos cuestionarios fue ligeramente mayor que la diferencia de 38 puntos en los logros de los alumnos de menores ingresos económicos respecto de los alumnos con mayores ingresos, haciendo de la salud mental el segundo predictor de logros académicos (después de los 50 puntos de impacto de la calificación de profesor de desempeño académico en la línea base). La educación del padre y madre son la cuarta y quinta variable más poderosa y casi de una magnitud comparable (impacto de 32 y 29 puntos, respectivamente). Otros factores de riesgo social estudiados tuvieron una magnitud menor (3-8 puntos), aunque todavía significativa asociada con bajos resultados de en pruebas académicas. Dado que el nivel socioeconómico, habilidad nativa y educación de los padres [9, 43] han sido ampliamente establecidos como los predictores más poderosos de logros académicos en la escuela primaria, los hallazgos de este estudio muestran que la salud mental es de una magnitud comparable y de gran importancia, ya que entrega soporte empírico para los esfuerzos de Chile, Estados Unidos y de agencias internacionales tales como OMS basados en la premisa que la salud mental realmente es importante para los niños y las niñas.

Los resultados están limitados hasta cierto punto por la gran cantidad de datos perdidos en algunas de las variables de esta muestra, la que fue aplicada en un contexto natural. Sin embargo, tras utilizar imputación múltiple, como fue en el caso del presente análisis, un procedimiento que puede ser usado para

ajustar la base de datos y controlar los “datos perdidos” de algunas variables utilizadas, la relación observada entre los puntajes de la pesquisa en salud mental y los resultados en logros académicos en pruebas estandarizadas resultaron igualmente significativos y de casi la misma magnitud.

Otra limitación de este estudio es que no se enfoca en la pregunta clave sobre el impacto en los logros académicos de la intervención que se realizó a algunos de los estudiantes de esta muestra. Con 1/3 de la muestra analítica perdida sobre datos de seguimiento de la asistencia a los talleres de prevención y/o de derivación a atención en salud mental externa en este año de recolección de datos nacionales, no fue posible medir el impacto de la intervención en esta muestra. Un artículo en preparación [34] basado en una cohorte posterior, el cual tiene menos datos perdidos en estas variables, si reporta una relación significativa entre participar en los talleres de intervención preventiva del programa HpV y la mejora de los logros académicos.

También debería ser tomado en cuenta que este estudio fue realizado en un solo país. Chile es de algún modo único en su combinación de características de naciones desarrolladas y en vías al desarrollo [8]. Como una de las naciones más prósperas en el hemisferio sur, tiene recursos para realizar pesquisa que otras naciones en desarrollo podrían no tener y tiene la flexibilidad de diseñar nuevos programas de gran escala que muchos países desarrollados podrían no tener. En general, sin embargo, la prevalencia de problemas psicosociales y la necesidad de logros académicos son preocupaciones por los niños alrededor del mundo.

Una limitación final para este estudio, es que a pesar que el examen SIMCE se considera similar a los exámenes de logros académicos estandarizados de EEUU, ha habido pocos sino ningún estudio que haya probado esto. Por lo tanto, el poder del PSC y el TOCA para predecir los resultados de los exámenes de logros académicos en EEUU todavía queda por ser demostrado.

CONCLUSIONES

A pesar que las limitaciones mencionadas anteriormente restringen de algún modo sus conclusiones, este estudio provee la evidencia más fuerte a la fecha en orden a que los estudiantes con riesgo en salud mental basado en pesquisa de banda ancha, tienen subsecuentemente bajos resultados en pruebas académicas estandarizadas cuando son comparados con estudiantes que no tienen de ningún riesgo en salud mental. A diferencia de la pobreza, educación de los padres, y habilidad académica preexistente -*otro predictor principal de éxito académico en este estudio*- la salud mental es un riesgo que puede abordarse con la intervención.

En EEUU, programas tales como Medicaid y Head Start han reconocido hace tiempo, pero nunca han actuado del todo en, la necesidad de enfocarse en la salud mental de los niños. Ninguno de los programas ha implementado -efectivamente- pesquisa de salud mental o tratamiento en una escala nacional, a pesar que los estándares de sus programas requieren de esto [21, 42]. A la vez, en el resto del mundo, la carga de los problemas de salud mental ha sido reconocida hace tiempo, pero hasta ahora no específicamente enfocada a través de programas nacionales [12, 19, 52]. Al proporcionar datos sobre la fuerte asociación de los riesgos psicosociales identificados por pesquisa y pobres resultados en los exámenes de logros académicos en una muestra de gran escala en un contexto natural, este estudio proporciona evidencia clara que la salud mental es importante para los niños. Se espera que esta evidencia fortalezca los esfuerzos para implementar del todo los estándares de salud mental recomendados, para la pesquisa e intervenciones en contextos pediátricos y educacionales en EEUU y en otros países también. Como las recomendaciones de pesquisa son seguidas de manera creciente en todo el mundo, debería ser posible probar si estos resultados sobre la relación entre la medición en salud mental y resultados en pruebas de logros académicos son replicados en otros países que usan diferentes exámenes.

Quizás, incluso más importante aún, los datos existentes en Chile pueden ser analizados para probar si es que una intervención, basada en los colegios y relativamente económica, es asociada con mejores resultados. Si resultados preliminares confirman las mejoras en Chile, entonces la abogacía por los niños en otros países va a tener la evidencia suficiente para crear y evaluar programas similares en sus propios países.

Reconocimientos

Queremos agradecer a Iris Delgado y Lilian Jaudue por su ayuda en la preparación de la base de datos, y a Haley Kamin por su ayuda en la preparación del manuscrito. El Departamento de Psiquiatría del Massachusetts General Hospital y a la Fundación Family Fuss por su

patrocinio al Hospital Neweton Wellesley que hicieron el análisis de datos y la elaboración del artículo posible. Correspondencia debe ser dirigida a Michael J. Murphy, Ed.D.

Conflicto de Intereses

Todos los autores chilenos recibieron salario de parte de JUNAEB (institución del Gobierno de Chile) para administrar el programa Habilidades para la Vida. Todos los autores de EEUU con excepción del Dr. Jellinek recibieron salario o soporte de consultoría para el análisis de datos o de redacción. Los Dres. Jellinek y Murphy son los autores del PSC, pero no han recibido ningún ingreso de este ya que está disponible sin costo en el dominio público. Ningún otro autor ha reportado algún ingreso o intereses de conflicto.

Tabla 1: Información de la submuestra analítica.

	<i>PSC completos: PSC y TOCA en 1° básico con SIMCE completo en 4° básico (b). Muestra pesquisa del profesor y padres, N = 7.903</i>	<i>TOCA completos: únicamente TOCA (no PSC) en 1° básico con SIMCE completo SIMCE en 4° básico (b) Muestra pesquisa del profesor exclusivamente, N = 3.282</i>
Financiamiento escolar (a)		
Escuela pública (municipal)	79%	78%
Esc. particular con subvención pública	20%	22%
Escuela particular	0%	0%
Sexo (a)		
Mujeres	50%	51%
Hombres	50%	49%
Nivel socioeconómico (a)		
Bajo	8%	10%
Medio bajo	37%	39%
Medio	44%	41%
Medio alto	11%	11%
Alto	0%	0%**
SIMCE promedio en 3 áreas evaluadas (b)	245.85	236.84***

(a) Se utilizó Chi Cuadrado para evaluar las diferencias en porcentajes por sexo, financiamiento y NSE cruzando ambas submuestras.

(b) El análisis de varianza fue utilizado para comparar el promedio de puntaje de las 3 pruebas SIMCE, Columna 1 vs. Columna 2 (F = 85.57, p<.001).

Tabla 2 : Relación entre factores de riesgo en 1° básico y resultados en logro académico 4° básico para casos con datos completos

	N (%) 7,903 (100%)	Puntaje de logro académico SIMCE en 4° básico			
		Promedio SIMCE(a)	Matemát.	Ciencias	Lenguaje
Sexo					
Mujeres	3,954 (50)	244.71	238.18	245.30	250.64***
Hombres	3,949 (50)	246.99*	244.00***	251.39***	245.57
Financiamiento escolar (b)					
Escuela pública (municipal)	6,274 (79)	242.94	238.61	244.93	245.28
Esc. particular c/ subvención pública	1,629 (21)	257.04***	250.65***	261.48***	259.01***
Nivel socioeconómico (b)					
Bajo	627 (8)	226.31	221.86	225.30	231.77
Medio bajo	2,918 (37)	234.72	230.69	236.57	236.90
Medio	3,458 (44)	253.91	248.73	257.19	255.80
Medio alto	900 (11)	264.56***	258.85***	268.56***	262.28***
Otras variables del niño/familia					
Madre tiene educ. básica	2,842 (36)	234.71	230.51	236.23	237.40
Madre tiene educ. media	3,394 (43)	246.29	241.89	249.09	248.20
Madre tiene educ. superior	1,667 (21)	263.92***	258.12***	267.47***	266.18***
Padre tiene educ. básica	2,856 (36)	232.80	228.40	233.55	236.45
Padre tiene educ. media	3,374 (43)	247.33	242.72	250.68	248.60
Padre tiene educ. superior	1,673 (21)	265.13***	259.48***	268.88***	267.03***
Niño no vive con el padre	1,902 (24)	243.81	237.67	246.67	246.79
Niño vive con el padre	6,001 (76)	246.49*	242.08**	248.87	248.53
Niño vive c/ familiar con enfermedad mental	888 (11)	238.58	233.88	240.47	241.40
Sin familiar con enfermedad mental	7,015 (89)	246.77***	242.00***	249.34***	248.96***
Madre menor de 25 años	773 (10)	240.18	235.93	242.34	242.26
Madre mayor de 25 años	7,130 (90)	246.46***	241.65***	248.99**	248.74**
Niño con enfermedad que provoca inasistencia escolar	1,123 (14)	241.66	235.16	246.02	243.79
Niño sin enfermedad	6,780 (86)	246.54**	242.07***	248.73	248.82**
Familia no participa en actividades comunitarias	3,897 (49)	246.00	241.21	248.38	248.40
Familia participa en actividades comunitarias	4,006 (51)	245.70	240.98	248.30	247.82
Problemas académicos según evaluación del profesor en 1° básico	417 (5)	199.45	193.56	201.97	203.61
Sin problemas académicos	7,486 (95)	248.43***	243.74***	250.97***	250.59***

En esta tabla se presentan puntajes desajustados

* p<.05; ** p<.01; *** p<.001

(a) Promedio puntaje SIMCE en matemáticas, lenguaje y ciencias

(b) 20 casos fueron codificados como nivel socioeconómico alto y 19 fueron codificados como escuelas particulares, siendo recodificados como NSE medio alto o escuelas particulares subvencionadas debido a su baja frecuencia para asignar una celda.

Tabla 3: Relación entre salud mental y conductas de riesgo en 1° básico y resultados en logro académico 4° básico desajustado por covariables

<i>Riesgo en 1° básico</i>	<i>N (%) 7,903 (100%)</i>	<i>Puntaje de logro académico SIMCE en 4° básico</i>			
		<i>Promedio SIMCE</i>	<i>Matemát.</i>	<i>Ciencias</i>	<i>Lenguaje</i>
Riesgo TOCA-RR					
Conducta con riesgo	884 (11)	220.95	214.35	224.17	224.32
Conducta sin riesgo	7,019 (89)	248.98***	244.46***	251.38**	251.10***
Riesgo PSC-CL					
Riesgo en salud mental	870 (11)	225.93	220.05	228.67	229.07
Sin riesgo en salud mental	7,033 (89)	248.31***	243.69***	250.77***	250.46***
Riesgo TOCA-RR y PSC-CL					
Riesgo en ambos	233 (3)	211.29	206.24	213.01	214.62
Riesgo en un cuestionario	1,288 (16)	227.81	221.13	231.25	231.04
Sin riesgo	6,382 (81)	250.75***	246.39***	253.08***	252.78***

** p< .01; *** p<.001

Tabla 4: Relación entre salud mental y conductas de riesgo en 1° básico y resultados en logro académico 4° básico ajustado por covariables, agrupados por nivel escolar y con datos perdidos vía múltiple imputación.

<i>Riesgo en 1° básico</i>	<i>Puntaje de logro académico SIMCE en 4° básico</i>			
	<i>Promedio SIMCE</i>	<i>Matemáticas</i>	<i>Ciencias</i>	<i>Lenguaje</i>
Riesgo TOCA-RR				
Conducta con riesgo	221.83	218.31	226.25	223.17
Conducta sin riesgo	242.35***	236.10***	243.70***	244.21
Riesgo PSC-CL				
Riesgo en salud mental	225.56	219.31	225.69	230.99
Sin riesgo en salud mental	241.56***	237.22***	242.26***	241.40***
Riesgo TOCA-RR y PSC-CL				
Riesgo en ambos	218.32	215.89	224.75	225.09
Riesgo en un cuestionario	230.98	224.40	234.15	234.55
Sin riesgo	251.00***	242.39***	249.16***	249.56***

Sexo, escuela, nivel socioeconómico, nivel de educación de los padres, padre vive con el niño, enfermedad de familiar, madre adolescente, niño con enfermedad que lo hace faltar frecuentemente al colegio, familia no participa en actividades comunitarias, problemas académicos según evaluación del profesor en 1° básico.

BIBLIOGRAFÍA

1. 107th Congress (enacted January 8, 2002) No Child Left Behind Act of 2001. In: PUBLIC LAW 107-110, JAN 8 2002 115 STAT.1425
2. Aluja A, Blanch A (2002) The children depression inventory as predictor of social and scholastic competence. *Eur J Psychol Assess* 18:15
3. Ambrosini PJ (2000) Historical development and present status of the schedule for affective disorders and schizophrenia for schoolage children (K-SADS). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:49-58
4. American Academy of Pediatrics (2004) Policy statement: school-based mental health services. *Pediatrics* 113:1839-1845
5. American Academy of Pediatrics Task Force on Mental Health (2010) Appendix S4: the case for routine mental health screening. *Pediatrics* 125:S133-S139
6. Breslau J, Miller E, Breslau N, Bohnert K, Lucia V, Schweitzer J (2009) The impact of early behavior disturbances on academic achievement in high school. *Pediatrics* 123:1472-1476
7. Cancecko-Llego CD, Castillo-Carandang NT, Reyes AL (2009) Validation of the pictorial pediatric symptom checklist-filipino version for the psychosocial screening of children in a low income urban community. *Acta Medica Philippina* 43:62-68
8. Contreras D, Bustos S, Sepúlveda P (2007) When schools are the ones that choose: the effect of screening in Chile. In: *Serie Documentos de Trabajo*. Departamento de Economía, Universidad de Chile.
9. Davis-Kean P (2005) The influence of parent education and family income on child achievement: the indirect role of parental expectations and the home environment. *J Fam Psychol* 19:294-304
10. De la Barra F, Toledo V, Rodríguez J (2005) Prediction of behavioral problems in Chilean school children. *Child Psychiatry Hum Dev* 35:227-243
11. Duncan G, Dowsett C, Claessens A, Magnuson K, Huston A, Klebanov P, Pagani L, Feinstein L, Engel M, Brooks-Gunn J, Sexton H, Duckworth K, Japel C (2007) School readiness and later achievement. *Dev Psychol* 43:1428-1446
12. Fisher JRW, Cabral de Mello M, Izutsu T, Vijayakumar L, Belfer M, Omigbodun O (2011) Adolescent mental health in resourceconstrained settings: a review of the evidence of the nature, prevalence and determinants of common mental health problems and their management in primary health care. *J Soc Psychiatry* 57(1 Suppl):v-vii, 9-116
13. Fröjd S, Nissinena E, Pelkonenb MU, Marttunen MJ, Koivisto A, Kaltiala-Heino R (2008) Depression and school performance in middle adolescent boys and girls. *J Adolesc* 31:14
14. Gall G, Pagano ME, Desmond MS, Perrin JM, Murphy JM (2000) Utility of psychosocial screening at a school-based health center. *J Sch Health* 70:292-298
15. Gardner W, Lucas A, Kolko D, Campo J (2007) Comparison of the PSC-17 and alternative mental health screens in an at-risk primary care sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46:611-618
16. George M, Siraqyan X, Mores R, de la Barra F, Rodríguez J, López C, Toledo V (1995) Adaptation and validation of two screening instruments of mental health of first grade school children of Santiago. *Revista de Psicología* 5:17-25
17. George M, Squicciarini A, Zapata R, Guzmán MP, Hartley M, Silva C (2004) Detection of early mental health risk factors in primary schools. *Revista de Psicología* 13:9-20
18. Goldberg C (2007) Mental screening for young to begin: mass. doctors to offer questionnaires for children on Medicaid. *The Boston Globe*. NY Times Co., Boston
19. Hendren R, Birrell Weisen R, Orley J (1994) Mental health programmes in schools. World Health Organization, Geneva
20. Ishizaki Y, Fukai Y, Kobayashi Y (1997) Preliminary study of validation of the Japanese version of the pediatric symptom checklist by 21. Jellinek of Massachusetts General Hospital- a new screening method for children with psychosocial and psychosomatic dysfunction. *J Jpn Pediatr Soc* 101:1679-1985
21. Jellinek MS, Bishop Joseph SJ, Murphy JM, Zigler E (2005) Mental health in

- head start; leave no child behind. *NHSA DIALOG*8:25–35
22. Jellinek MS, Murphy JM, Burns BJ (1986) Brief psychosocial screening in outpatient pediatric practice. *J Pediatr* 109:371–378
 23. JUNAEB Chilean Department of Education (2009) Skills for life program; Report on the 2008 school year. JUNAEB, Santiago
 24. Kamphaus RW, Thorpe JS, Winsor AP, Kroncke AP, Dowdy ET, VanDeventer MC (2007) Development and predictive validity of a teacher screener for child behavioral and emotional problems at school. *Educ Psychol Measur* 67:1–15
 25. Kellam Sheppard G, Brown H, Poduska JM, Ialongo NS, Wang W, Toyinbo P, Petras H, Ford C, Windham A, Wilcox HC (2008) Effects of a universal classroom behavior management program in first and second grades on young adult behavioral, psychiatric, and social outcomes. *Drug Alcohol Dependence* 95(Suppl 1):S5–S28
 26. Kellam SG, Rebok GW, Mayer LS, Ialongo N (1994) Depressive symptoms over first grade and their response to a developmental epidemiologically based preventive trial aimed at improving achievement. *Dev Psychopathol* 6:463–481
 27. Kelleher K, McInerney T, Gardner W, Childs G, Wasserman R (2000) Increasing identification of psychosocial problems: 1979–1996. *Pediatrics* 105:1313–1321
 28. Kovacs M (1985) The children's depression, inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull* 21:995–998
 29. Kuhlthau K, Jellinek M, White G, VanCleave J, Jack Simons J, Michael Murphy JM (2011) Increases in behavioral health screening in pediatric care for Massachusetts medicaid patients. *Arch Pediatr Adolesc Med*. doi:10.1001/archpediatrics.2011.18
 30. López C, de la Barra F, George M, Toledo V, Rodríguez J (1996) Características de la Familia y Conducta de los Niños Evaluada por sus Padres y Profesores. *Revista de Psiquiatría* 12:195–1999
 31. Meckes L, Carrasco R (2010) Two decades of SIMCE: An overview of the National Assessment System in Chile. *Assessment in Education: Principles, Policy and Practice* 17:233–248
 32. Meier D, Wood G (2004) Many children left behind: how the No Child Left Behind Act is damaging our children and our schools. Beacon Press, Boston
 33. Murphy JM, Jellinek M, Milinsky S (1989) The pediatric symptom checklist: validation in the real world of middle school. *J Pediatr Psychol* 14:629–639
 34. Murphy JM, Masek B, Babcock R, Jellinek M, Gold J, Drubner S, Sklar K, Hacker K (2011) Measuring outcomes in outpatient child psychiatry: the contribution of electronic technologies and parent report. *Clin Child Psychol Psychiatry* 16:146–160
 35. Murray CJ, López AD (1996) Evidence-based health policy—lessons from the global burden of disease study. *Science* 274:740–743
 36. Muzzolon SRB (2008) Evaluation of the use of the Pediatric Symptom Checklist as screening for emotional and psychosocial problems in a public school in Curitiba. *Brazil Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 66:604
 37. National Research Council and Institute of Medicine (2009) Preventing mental, emotional, and behavioral disorders among young people: progress and possibilities. Committee on the Prevention of Mental Disorders and Substance Abuse Among Children, Youth, and Young Adults: research advances and promising interventions. In: O'Connell ME, Boat T, Warner KE (eds) Board on Children, Youth, and Families, Division of Behavioral and Social Sciences and Education. The National Academies Press, Washington, DC
 38. Petras H, Chilcoat H, Leaf P, Ialongo N, Kellam S (2004) Utility of TOCA-R scores during the elementary school years in identifying later violence among adolescent males. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43:88–96
 39. Petras H, Ialongo N, Lambert S, Barrueco S, Schaeffer C, Chilcoat H, Kellam S (2005) The utility of elementary school TOCA-R scores in identifying later criminal court violence among adolescent females. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 44:790–797
 40. Ponsor MA (2006) *ROSIE D. et al. v. Mitt ROMNEY et al.* In: United States District Court District of Massachusetts (ed) Civil

- Action No. 01 30199 MAP. Boston, MA, p 410 F.Supp.412d 418
41. Reijneveld SA, Vogels AG, Hoekstra F, Crone MR (2006) Use of the pediatric symptom checklist for the detection of psychosocial problems in preventive child healthcare. *BMC Public Health* 6:197–204
 42. Semansky RM, Koyanagi C, Vandivort-Warren R (2003) Behavioral health screening policies in medicaid programs nationwide. *Psychiatr Serv* 54:736–739
 43. Siran S (2005) Status and academic achievement: a meta-analytic review of research. *Rev Edu Res* 75:417–453
 44. Thun-Hohenstein L, Herzog S (2008) The predictive value of the pediatric symptom checklist in 5-year-old Austrian children. *Eur J Pediatr* 167:323–329
 45. US Department of Health and Human Services (2000) *Healthy People 2010*, 2nd ed. With understanding and improving health and objectives for improving health, 2 vols. In: US Department of Health and Human Services Office of Disease Prevention and Health Promotion, Washington, DC
 46. US Department of Health and Human Services (1999) *Mental health: a report of the surgeon general*. In: US Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Mental Health Services, National Institutes of Health, National Institute of Mental Health, Rockville, MD
 47. US Preventive Services Task Force (2009) *Screening and treatment for major depressive disorder in children and adolescents: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. *Pediatrics* 123:1611
 48. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL (2004) Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry* 184:386–392
 49. Wagner M (1995) Outcomes for youths with serious emotional disturbances in secondary school and early adulthood. *Future Child* 5:90–112
 50. Warnick EM, Bracken MB, Kasl S (2008) Screening efficiency of the Child Behavior Checklist and Strengths and Difficulties Questionnaire: a systematic review. *J Child Adolesc Ment Health* 13:140–147
 51. Werthamer-Larsson L, Kellam SG, Wheeler L (1991) Effects of first-grade classroom environment on shy behavior, aggressive behavior, and concentration problems. *Am J Community Psychol* 19:585–602
 52. WHO (2003) *Caring for children and adolescents with mental disorders; setting WHO directions*. In: *Meeting on Caring for Children and Adolescents with Mental Disorders*. Geneva, Switzerland
 53. Yucel RM, Demirtas H (2010) Impact of non-normal random effects on inference by multiple imputation: a simulation assessment. *Comput Stat Data Anal* 54:790–801

Psicosis inducida por corticoides en un adolescente: reporte de un caso clínico

Corticosteroid – Induced Psychosis in an Adolescent: A Clinical Case Report

Emilia Monsalve⁽¹⁾, Albert Pastén⁽²⁾, Camila Muñoz⁽²⁾

RESUMEN

La psicosis inducida por corticoides es una entidad clínica muy poco frecuente dentro de la práctica psiquiátrica infanto-juvenil. Presentamos el caso de un adolescente de 14 años que recibió terapia corticoidal intramuscular, endovenosa y oral para tratar un cuadro alérgico, que debuta posteriormente con un episodio psicótico a los pocos días de haber finalizado dicho tratamiento. Se muestra la presentación clínica, el enfrentamiento diagnóstico-terapéutico inicial, el manejo de especialidad y el seguimiento posterior.

Palabras clave: corticoides, psicosis, adolescente, alergia, neurolépticos

ABSTRACT

The Corticosteroid induced psychosis is a rare clinical entity within the child and adolescent psychiatric practice. We report a case of a 14 years adolescent that received intramuscular, intravenous and oral corticosteroid therapy to treat an allergy, who debuts later with a psychotic episode a few days after finishing such treatment. It is shown the clinical presentation, the initial diagnostic and therapeutic confrontation, the specialist management and the follow up.

Keywords: corticosteroids, psychosis, adolescent, allergy, neuroleptics

INTRODUCCION

Desde su introducción en la década de los 50, los corticoides han sido ampliamente utilizados en el tratamiento de una gran variedad de enfermedades, tanto en adultos como en niños. Sin embargo, en contraposición a sus beneficios, se sabe que su uso conlleva una serie de efectos adversos tanto en la esfera somática como neuropsiquiatría. Mientras que los primeros han sido bien estudiados, los segundos han recibido menos atención y, sin embargo, revisten gran importancia en la

población general. En este ámbito, se ha establecido que los síntomas pueden variar desde alteraciones en el estado de ánimo, depresión y manía, hasta psicosis, incluyendo delirios y alucinaciones.

Algunos estudios clínicos señalan que los síntomas de hipomanía, manía, depresión y psicosis son frecuentes en el uso de corticoterapia, calculándose su incidencia en la población general en un 5.7%. Sin embargo, algunos autores, dentro de los que destaca Lewis, los han reportado hasta en un 50% de los pacientes adultos tratados con esta familia de medicamentos (1).

1. Psiquiatra Infanto-Juvenil, Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Hospital de Coquimbo.

2. Interno 7mo año Medicina, Universidad Católica del Norte, Coquimbo.
Unidad de Psiquiatría Infanto-Juvenil Hospital de Coquimbo; Servicio de Pediatría, Hospital de Coquimbo.

En cuanto a la población pediátrica, cabe señalar que su incidencia aún no ha sido establecida; solo se han reportado algunos casos

en los que se ha encontrado que los síntomas psiquiátricos aparecen con dosis mayores o iguales a 40 mg/m²/día de prednisona o su equivalente. Los síntomas de aparición más frecuente fueron irritabilidad, cansancio, alteraciones del sueño y labilidad emocional, manifestándose con mayor frecuencia en niños en etapa pre-escolar (1,2).

CASO CLINICO

Paciente CALT, sexo masculino, 14 años, cursando primero medio, 57 kg, con antecedente de TDAH en tratamiento durante 2007 y 2008 con Aradix Retard ® 10 mg al día y Risperidona 0,5 mg al día, dado de alta por buena respuesta. Antecedente de alergia alimentaria al chocolate.

El 9 de Agosto de 2010, CALT presenta rash pruriginoso generalizado de instalación brusca, posterior a la ingesta de un flan de chocolate. Es llevado al Servicio de Urgencia del Hospital de Los Vilos, donde se le administra Betametasona 4 mg IM intramuscular. El 10 de agosto, Al día siguiente, por persistencia del cuadro, vuelve a asistir a urgencias, recibiendo nuevamente 4 mg de Betametasona IM intramuscular.

El 11 y 12 de agosto. Posteriormente regresa a Urgencia por no ceder el cuadro alérgico, administrándosele corticoides intravenosos (100 mg de Hidrocortisona) en las dos oportunidades. Además se indica mantener tratamiento oral con Prednisona 20 mg cada 12 horas por 7 días.

El 19 de agosto concluye tratamiento corticoidal. El cuadro alérgico cede y el paciente permanece asintomático por 3 tres días.

El 23 de agosto, al 4to cuarto día post-terapia corticoidal, comienza con retraimiento: permanece en silencio, no se comunica. El 25 y 26 de agosto aumenta el aislamiento; no se quiere levantar para ir al colegio. El 27 de agosto Asiste al colegio obligado, vistiéndose con 'la ropa cambiada' (mezclando ropa de calle y de colegio). Los padres son llamados en forma urgente desde el colegio porque el paciente presentaba las siguientes conductas:

- Dibujaba repetitivamente la misma figura.
- Se comió una ténpera.
- Expresaba que 'veía muertos'.
- Al llegar los padres, no los reconoce.

Es llevado de urgencia al Hospital de Los Vilos, es mantenido en observación por dos días, para luego ser trasladado el 30 de agosto al servicio de pediatría del Hospital de Coquimbo con diagnóstico de Síndrome Confusional Agudo.

En Coquimbo se constata paciente con febrícula (37,7°C axilar) en sopor superficial, con coriza, sin focalidad neurológica ni signos meníngeos.

Durante la hospitalización, se realizan los siguientes exámenes:

- Punción lumbar: normal.
- TAC de encéfalo sin contraste: normal.
- Hemograma: normal.
- Perfil bioquímico: transaminasas levemente elevadas; resto normal.
- Electroencefalograma: normal.

El 31 de agosto. Durante la hospitalización se agrega al cuadro episodios de agitación psicomotora que requieren contención física. Se le indica Haloperidol con el siguiente esquema:

- 1 mg cada 8 horas IM intramuscular durante el primer día.
- 2 mg cada 12 horas VO vía oral.
- 1 mg cada 8 horas VO vía oral.

Es evaluado por Neurología y Pediatría durante el transcurso de la hospitalización y se plantea el diagnóstico de psicosis aguda por lo cual se solicita interconsulta a Psiquiatría Infante-Juvenil.

El 2 de septiembre. Durante la evaluación por especialista destaca:

- Signos de impregnación neuroléptica.
- Examen mental:
 - Lenguaje incoherente, en consonancia con sus alteraciones senso-perceptivas.
 - Desorientado en tiempo y espacio
 - Escaso contacto ocular
 - Pensamiento disgregado.

- Contenido del pensamiento alterado.
- Sensopercepción alterada con alucinaciones visuales y auditivas (familiares fallecidos que lo llaman).
- Angustia y Agitación psicomotora moderada
- Con contención física.

Se realiza historia clínica, siendo relevante el antecedente del uso de corticoides y la aparición posterior de la sintomatología psicótica. Por lo tanto, se plantea como hipótesis diagnóstica una Psicosis inducida por corticoides.

El plan de tratamiento fue suspender Haloperidol e iniciar Olanzapina 15 mg al día VO, más Clonazepam 1 mg cada 8 horas VO.

El paciente evoluciona rápidamente en forma favorable. Disminuye la angustia y la agitación psicomotora, y desaparecen las alucinaciones. Al 5to quinto día de tratamiento con Olanzapina el paciente ya está lúcido y reconoce a sus padres. No recuerda la razón de su hospitalización. Es dado de alta desde el servicio de Pediatría el 8 de septiembre, con indicación de control ambulatorio en Psiquiatría infanto-juvenil, con 15 mg de Olanzapina VO al día y El clonazepam se suspende al alta.

El paciente es controlado a la semana del alta. Se observa al examen mental: observándose lúcido, asintomático, orientado témporo-espacialmente, sin síntomas psicóticos. RNM cerebral normal.

Se indicó bajar la dosis de Olanzapina en forma gradual hasta 10 mg VO en la noche y control en Octubre. En controles posteriores se disminuye gradualmente la Olanzapina.

Se controla en forma periódica durante 11 meses, sin presentar sintomatología psiquiátrica. Actualmente sin fármacos.

DISCUSION

El mecanismo exacto por el cual se produce la psicosis inducida por corticoides no está claro. Se ha descrito que los corticoides actuarían ejerciendo diversos efectos a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), actuando

sobre estructuras como el hipocampo o el hipotálamo, generando alteraciones que serían responsables de cambios en el pensamiento, afecto o comportamiento (3,4).

Fisiopatología

A nivel del hipocampo, el exceso de corticoides produce, en roedores y primates, atrofia de las dendritas, astrogliosis y pérdida de neuronas. Sin embargo, los estudios en humanos no han arrojado resultados similares. En un estudio *post-mortem* del hipocampo de pacientes con trastorno depresivo mayor o trastorno afectivo bipolar que recibieron corticoterapia, comparados con un grupo control que no recibieron corticoides, Müller y cols no observaron alteraciones morfológicas ni pérdida celular, pero sí encontraron cambios en la organización de las sinapsis y patrones de astrogliosis reactiva en las áreas CA1 y CA3 del hipocampo (4). Esto sugiere que los corticoides generarían un compromiso funcional en el hipocampo, que sería el responsable de los trastornos cognitivos que pueden presentarse en relación a la corticoterapia, como por ejemplo la aparición de alteraciones en la memoria a corto plazo y disminución de la atención.

Por otro lado, como es sabido, el hipocampo juega un rol importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal; la administración de corticoides exógenos genera supresión del eje, lo que se manifiesta por disminución en la secreción de ACTH, alterando así el rol regulador del hipocampo (3,4).

En cuanto al compromiso hipotalámico, cabe señalar que este órgano, además de controlar la función secretora de la hipófisis, regula el balance hídrico, la ingesta de alimentos y la temperatura corporal; influye además sobre el estado de conciencia, el sueño, las emociones y el comportamiento.

Las manifestaciones clínicas del compromiso del hipotálamo incluyen, además del panhipopituitarismo, síntomas como hiperfagia, poli-dipsia, mareos, poiquiloterma, agresividad, depresión, irritabilidad, confusión mental y compromiso de la memoria. Los síntomas comportamentales y cognoscitivos que sugie-

ren compromiso del hipotálamo se aprecian con frecuencia en los pacientes que reciben corticoterapia, por lo que se plantea que, además del hipocampo, los corticoides generarían alteraciones también a nivel hipotalámico (4).

Finalmente, se ha postulado la existencia de una relación entre la actividad neuronal de los sistemas colinérgicos y dopaminérgicos con las concentraciones elevadas de glucocorticoides a nivel cerebral, afectándose también la secreción de serotonina tanto central como periférica. Esto se ha comprobado porque la hiperfagia, depresión, irritabilidad y agresividad producidas por la corticoterapia mejoran con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (3).

Cuadro clínico

La aparición, intensidad y frecuencia de los síntomas neuropsiquiátricos depende de la dosis y duración del tratamiento (1,5,6). Como se señaló anteriormente, las manifestaciones psiquiátricas aparecen con el empleo de dosis mayores o iguales a 40 mg/m²/día de prednisona o su equivalente (1,6). El comienzo de éstas suele ocurrir entre el tercer y undécimo día de iniciado el tratamiento, y abarcan una amplia gama de presentaciones: van desde cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, depresión y manías hasta psicosis con estas delirantes y alucinaciones (6).

Según la descripción realizada por Lewis y cols. los efectos secundarios neuropsiquiátricos pueden presentarse de dos formas: afectiva y orgánica.

La afectiva sería la más frecuente, correspondiendo a aproximadamente el 75% de los casos, siendo las manifestaciones predominantes de carácter depresivo (1).

La forma orgánica se expresaría en el 25% restante de los casos, manifestándose con cuadros de psicosis caracterizados por confusión, agitación, ideación delirante y alucinaciones (1).

Recientemente se ha descrito una tercera forma de presentación, que correspondería a al-

teraciones cognitivas, específicamente fallas en la memoria declarativa, las que se presentan a corto o largo plazo durante el tratamiento (2).

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico, en términos generales, es favorable, ya que se ha visto en la población adulta que más del 50% de los casos presenta remisión total de los síntomas luego de dos semanas de suspensión del tratamiento con corticoides, y más del 90% luego de seis semanas (1,7).

Si luego de la suspensión de la terapia corticoidal los síntomas no mejoran, se ha visto que el uso de antipsicóticos genera claros beneficios en adultos. Sin embargo, en la población pediátrica no está bien establecido su uso rutinario, dada la poca experiencia y falta de información que se tiene al respecto (1,6,7).

CORRELACIÓN CON EL CASO CLÍNICO

El caso clínico expuesto corresponde a un adolescente de 14 años, del Norte de Chile, con antecedentes de alergia alimentaria, con antecedentes de un posible TDAH tratado por dos años, que presenta una reacción urticarial extensa post ingesta alimentaria, por lo cual recibe corticoides durante 11 días; los primeros cuatro días en el servicio de urgencia del Hospital de Los Vilos, en forma inyectable y finalmente en forma oral a dosis altas (0,7 mg/kg) por 7 días.

Finalizado el tratamiento corticoidal, cede la reacción urticarial. Pasa 3 días asintomático, y comienza al cuarto día post tratamiento con un cambio brusco en su comportamiento: se vuelve mas retraído y ensimismado. Este cambio se va intensificando hasta que al cuarto día se hace muy marcado, destacando las conductas bizarras, las presencia de fenómenos alucinatorios, pérdida del juicio de realidad y, finalmente, episodios de agitación psicomotora.

El paciente es hospitalizado de urgencia y trasladado al servicio de pediatría del Hospital de

Coquimbo, donde recibe la atención tendiente en primer lugar a descartar patología orgánica (TAC, EEG). Es manejado con neurolépticos típicos, sin buena respuesta clínica, que generan signos de impregnación neuroléptica. Con el cambio de tratamiento a neuroléptico atípico, como está descrito en la literatura (8, 9), los síntomas psicóticos regresan rápidamente, estando al cuarto día de tratamiento lúcido y sin fenómenos alucinatorios.

Se realiza un seguimiento total de 11 meses, constatando que el adolescente cursa segundo medio y se mantiene asintomático, con un buen desempeño funcional en todas las áreas de su desarrollo.

En este caso, la evidencia clínica muestra claramente la asociación del uso de terapia corticoidal a dosis altas y prolongadas con el debut de la sintomatología psicótica en el tiempo que se describe, es decir desde 1 a 3 días posterior al cese del tratamiento. Una vez que se instala el tratamiento antipsicótico correspondiente, la sintomatología psicótica regresa rápidamente (cuarto día), con evolución paulatina muy favorable.

CONCLUSIONES

Los reportes pediátricos de casos clínicos de psicosis por corticoides son muy escasos a pesar del uso masivo de este tipo de fármacos en el ámbito de la pediatría. Por lo tanto, siempre deben tenerse en cuenta en el contexto de un cuadro psicótico de aparición súbita, cuando los diagnósticos diferenciales médicos y/o quirúrgicos son correctamente valorados y descartados.

Sigue siendo muy vigente la importancia de una buena anamnesis e historia clínica, que permitan recabar todos los antecedentes relacionados con el cuadro, especialmente el área infanto-juvenil, donde la ingesta de sustancias o medicamentos pueden estar en la base de la expresión sintomática del cuadro actual.

Los antipsicóticos atípicos debieran ser los

fármacos de primera elección para la psicosis agudas, por el bajo perfil de reacciones adversas y por la buena respuesta clínica (8, 9).

REFERENCIAS

1. Lewis D. Steroid induced psychiatric syndromes. A report of 14 cases and review of literature. *J Aff Disorder* 1983;5:319-320.
2. Gil L., Sarmiento María José. Reporte de caso. Psicosis Inducida por esteroides. *Revista colombiana de psiquiatría*, 2007, vol. 36, pp 542-550
3. Hasanyeh F., Murray R., Rodges H. Adrenocortical suppression presenting within agitated depression morbid jealousy and dementia-like start. *BR J Psychiatric*, 1991;159:870-2
4. Hoschl C., Hayek T. Hippocampal damage mediate by corticosteroids. A neuropsychiatric research challenge. *Eur Arch Clin Neurosciences*, 2001;251 (8):1181-8
5. Bader and cols. Association between corticosteroids and psychologic change in hospitalized asthmatic children. *Ann Allergy*, 1991;66(5):414-9.
6. Brown E., Suppes T., Khan D. Mood changes during prednisone burst un outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol*, 2002; 22 (1): 55-61
7. Olivier Cottencin y cols. Corticosteroids-induced psychiatric episodes in consultation liaison psychiatry. *Personality and temperament assessment*. *La Presse Medicale*. 2011;40:203-209
8. Agüero A, Catalá M. Esquizofrenia de inicio en la infancia y adolescencia. En "Manual de Psiquiatría del Niño y del Adolescente". Soutullo C, Mardomingo MJ (editores). Editorial Médica Panamericana; Madrid, España; 2010:235-245.
9. Hollis C. 2008. Schizophrenia and allied disorders. En "Child and Adolescent Psychiatry, 5th edition". Rutter M, Bishop D, Pine D, Scott S, Stevenson J et al. Editorial Blackwell; Oxford, England, 2008; 737-758.

Rabdomiolisis inducida por ejercicio en adolescentes chilenos

Exercise-induced rhabdomyolysis in Chilean adolescents

Eliana Rodillo², Luis Pedraza³, Karla Moënné⁴, Claudia Castiglioni¹

RESUMEN

Rabdomiolisis es la destrucción de las fibras musculares y se caracteriza clínicamente por dolor, edema y debilidad muscular, orina color rojo-café (mioglobinuria) y la elevación por un corto período de la enzima creatinquinasa en sangre. Entre las múltiples causas de rabdomiolisis está el ejercicio intenso. La rabdomiolisis inducida por el ejercicio está escasamente documentada en la población pediátrica y en general requiere descartar alguna patología metabólica de base. Las complicaciones de la rabdomiolisis pueden ser múltiples y graves: falla renal, arritmias cardíacas, síndrome compartamental, coagulación intravascular diseminada, acidosis láctica, etc. La falla renal es consecuencia de la necrosis tubular aguda secundaria al taponamiento de los túbulos renales por la mioglobina, que puede llegar a ser fatal. Comunicamos nuestra experiencia con tres adolescentes que después de iniciar un programa de entrenamiento físico, desarrollaron intenso dolor y edema muscular constatándose un significativo aumento de la enzima creatinquinasa y edema muscular en la ultrasonografía de los músculos utilizados en el ejercicio. El estudio complementario descartó una patología metabólica de base en todos ellos. El tratamiento oportuno incluyó terapia sintomática e hidratación intravenosa. No se desarrolló insuficiencia renal en ninguno. Frente al incremento no controlado del entrenamiento físico, el diagnóstico oportuno de esta patología permite evitar sus graves consecuencias.

Palabras claves: creatinquinasa, edema muscular, ejercicio, mioglobinuria, rabdomiolisis.

ABSTRACT

Rhabdomyolysis implies injury to the muscle fibers. The hallmark clinical manifestations are pain, oedema, muscle weakness and dark urine (myoglobinuria). There is an increase, for a short time, of the muscle enzyme creatine kinase in blood. Exercise induced rhabdomyolysis is one of various causes of rhabdomyolysis but has been rarely documented in the pediatric population. In general it is always important to exclude an underlying metabolic pathology. Complications of rhabdomyolysis can be many and severe: renal failure, cardiac arrhythmias, compartment syndrome, disseminated intravascular coagulation, lactic acidosis, etc.. Renal failure is the consequence of the acute tubular necrosis secondary to the obstruction of the renal tubules by myoglobin, which can become fatal. We report our experience with three adolescents that after starting a program of physical training, developed intense pain and muscle oedema at the ultrasound scan of the muscles involved in the exercise. Complementary studies excluded an underlying metabolic disease in all of them. The opportune treatment included symptomatic treatment and endovenous hydration. Fortunately, none of them developed renal failure.

Key words: creatin kinase, muscle oedema, exercise, myoglobinuria, rhabdomyolysis.

2. Unidad de Neurología Infantil. Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

3. Departamento de Neurología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

4. Departamentos de Radiología, Clínica Las Condes, Santiago, Chile

Correspondencia a: Dra. Eliana Rodillo, Unidad de Neurología Infantil, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes. Lo Fontecilla 441, Las Condes, Santiago, Chile. E-mail: elianarodillo@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

El ejercicio se ha demostrado beneficioso para la salud física y mental; aumenta las endorfinas, disminuye la obesidad, tiene efecto protector sobre el aparato cardiovascular. Sin embargo, el ejercicio debe ser regulado, en condiciones y ambiente adecuados para evitar complicaciones.

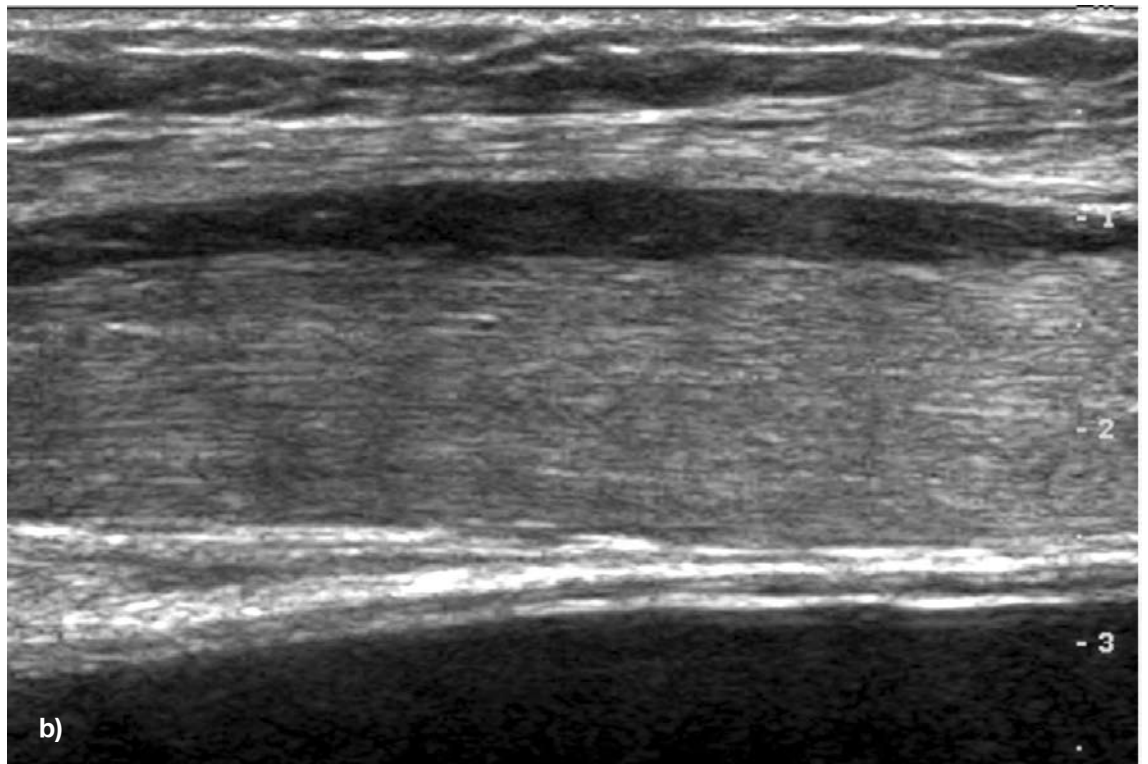
La rabdomiolisis es, en el sentido estricto del término, la destrucción de las fibras musculares. Clínicamente, engloba el síndrome causado por esta destrucción, caracterizado por dolor, debilidad y edema muscular en asociación con mioglobinuria. Se produce cuando la integridad de la membrana celular de la fibra muscular se rompe, con liberación de la enzima creatinquinasa (CK) y de mioglobina [1, 2]. Se ha descrito una variedad de factores precipitantes de rabdomiolisis como trauma e isquemia [3, 4, 5], tóxicos, drogas [6], exceso de calor [7], infecciones [8-11], ejercicio intenso [12-18] algunas miopatías y defectos metabólicos [2, 19]. Es posible que un número importante de casos con rabdomiolisis posterior al ejercicio sin causa aparente estén en relación a defectos metabólicos musculares no detectados [2, 18, 19]. Es importante mencionar que el ejercicio intenso es causa de mialgias y de aumento pasajero de CK, sin constituir un cuadro de rabdomiolisis. La gravedad de este síndrome reside en su posible evolución con insuficiencia renal aguda, secundaria a la obstrucción de los túbulos renales por cilindros de mioglobina, disminución de la filtración glomerular y daño del epitelio tubular [12, 14, 20].

El ejercicio intenso como causa de rabdomiolisis en población pediátrica está escasamente

documentado [17, 21]. En los últimos años se ha incrementado considerablemente el entrenamiento en gimnasios de la población general, que podría explicar el aumento del número de casos de este síndrome en niños y adolescentes. El objetivo de esta comunicación es presentar tres casos de rabdomiolisis en niños después del ejercicio, su forma de presentación, investigación de laboratorio y evolución clínica.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: niña de 12 años, sin antecedentes mórbidos de importancia. Seis días previos a su ingreso asiste a un gimnasio donde realiza ejercicios intensos, especialmente abdominales, presentando al día siguiente dolor en musculatura abdominal. Decide priorizar otros ejercicios evitando abdominales, hasta el día previo a su ingreso en que reinicia nueva serie de abdominales que ocasionan reintensificación del dolor abdominal y aumento de volumen de la pared abdominal en forma de cinturón, que se extiende entre la región del ombligo y supra púlica, sin cambios de coloración de la piel ni de la temperatura local. Se realiza una ecografía abdominal que mostró edema difuso de los rectos anteriores y del tejido subcutáneo adyacente (Fig. 1 a y b). Los niveles de CK a su ingreso fueron de 10.106 UI, normalizándose a la semana. Los otros exámenes de laboratorio realizados se resumen en la Tabla 1. Se indicó sobre hidratación; la monitorización de su función renal mostró una evolución favorable, siendo dada de alta a las 48 horas. Controles seriados de CK mostraron normalización a los 7 días. El perfil de acilcarnitinas fue normal. Al mes del alta se realizó una biopsia muscular que fue normal.



a 1. Caso 1, US demuestra importante aumento de volumen y ecogenicidad de músculos rectos anteriores: a) corte transversal y b) corte longitudinal a derecha.

Caso 2: Paciente de 13 años sano, habituado a los deportes, con práctica regular de rugby y bicicleta. Tres días antes de su ingreso realiza por primera vez una hora de spinning continuado presentando a las 24 h dolor intenso de ambos muslos, con significativo aumento de volumen y calor local. Refiere orina de color rojo +++. Los niveles de CK total inicial fueron de 162.000 U/L (VN<270) normalizándose a los 15 días posteriores (CK total 79). No se pesquisa alteración de la función renal. Los valores detallados de otros exámenes se encuentran en la tabla 1.

Se hospitaliza para hidratación y monitoreo de función renal que se mantuvo normal sin deterioro en los días posteriores a su ingreso.

La ecografía de ambos muslos mostró aumento de la ecogenicidad muscular, aumento de volumen y pérdida de estructura fibrilar en músculos vastos mediales, vastos externos, isquiotibiales, tríceps surales y flexores. (Figura 2 a y b). El Eco doppler color evidenció un flujo arterial y venoso conservado.

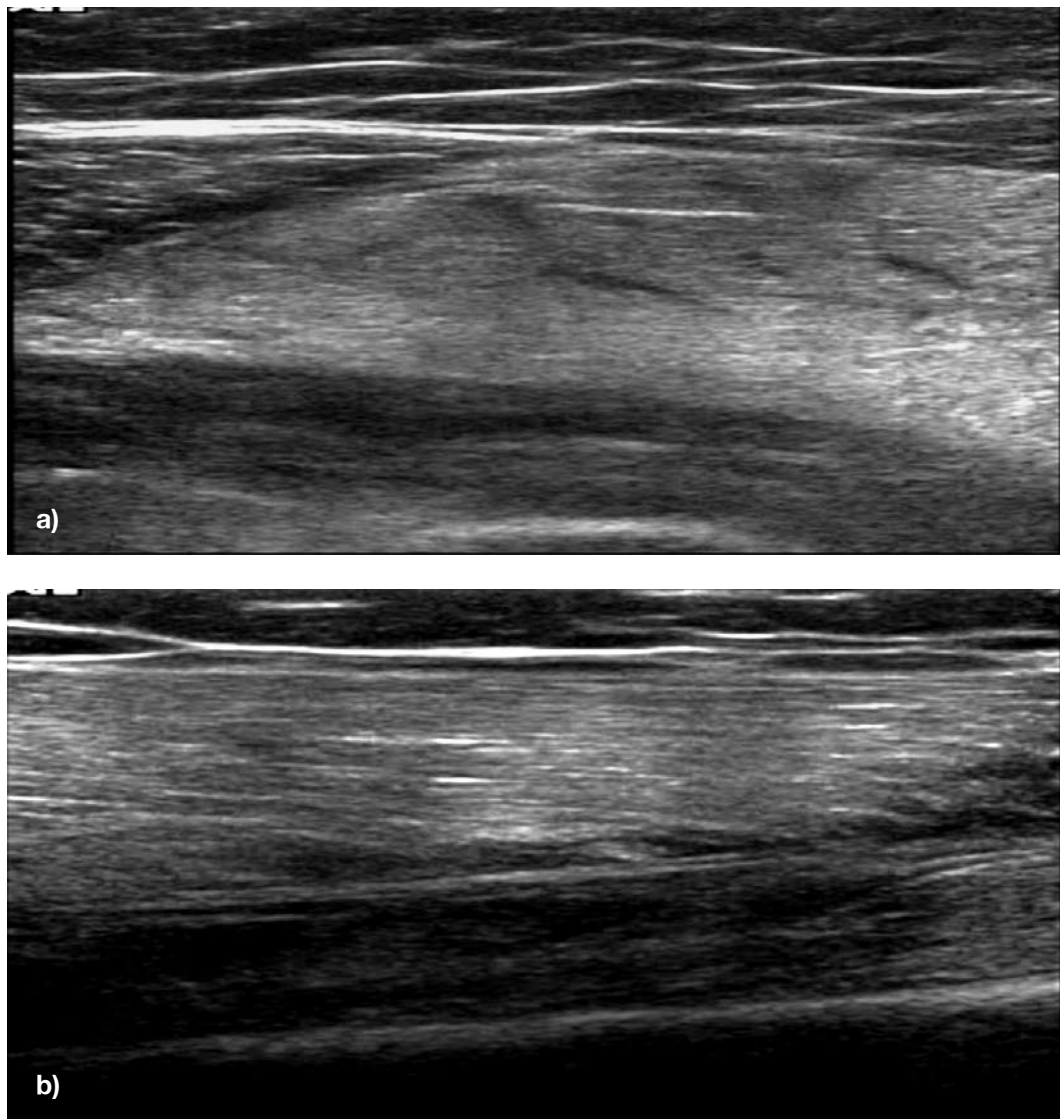


Figura 2. Caso 2, US evidencia compromiso del músculo vasto externo izquierdo en corte transversal (a) y del vasto externo derecho en corte longitudinal (b).

Caso 3: Varón de 14 años, con ocasional intolerancia al ejercicio. Luego de permanecer varios meses inactivo por lesión de una rodilla, en relación a actividad física (levantamiento pesas), presentó intenso dolor, aumento de volumen y debilidad de ambos brazos. Los niveles de CK fueron de 4.245 U/L al ingreso y después siguieron subiendo (Tabla 1). El estudio general y reumatológico no mostró alteraciones. Se realizó una ecografía de extremidades superiores que mostró edema de fascículos en músculos bíceps (Figuras 3 a y b). En evaluación neurológica a las 48 horas destacaba aumento de volumen con empastamiento de brazos y leve impotencia funcional

mayor a derecha. La Electromiografía mostró signos miopáticos leves y el test de ejercicio isquémico fue normal. No hay antecedentes de uso de medicamentos. La CK a los 12 días fue de 139 U/l. Cuatro meses después el paciente presentó nuevo episodio de mialgias y edema de brazos post actividad física prolongada, con niveles de CK 3204 U/L que se normalizaron a los 15 días. Dada esta recurrencia se realizó una biopsia muscular de deltoides que mostró signos miopáticos leves (fibras redondeadas e internalización de núcleos). Se efectuó determinación actividad de la enzima CPT (Carnitil Palmitil Transferasa II) que fue normal, 150.7 (VN > 130).

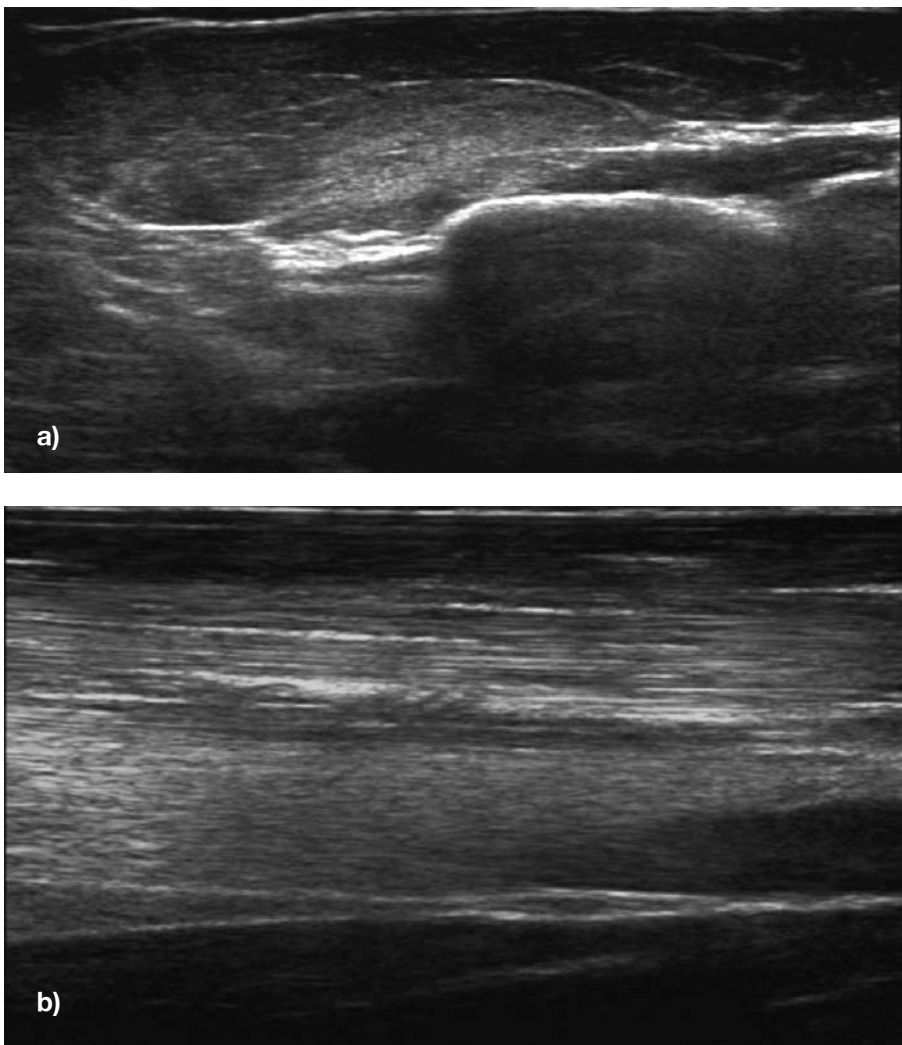


Figura 3. Caso 3, US evidencia compromiso del músculo bíceps derecho en corte transversal (a) y longitudinal (b).

Tabla 1.

Valores de CK, mioglobulinemia, mioglobulinuria, creatinina, SGOT y SGPT, en la evolución de tres adolescentes con Rabdomiolisis por ejercicio.

	<i>CK total</i> U/L (<170)	<i>Mioglobulinemia</i> ng/ml (<58)	<i>Mioglobulinuria</i> ug/ml (>1000)	<i>Creatinina</i> mg/dl (VN:0.7-1.2)	<i>SGOT</i> (<35)	<i>SGPT</i> (<26)
Paciente 1						
Día 1	10.106	64.2		0.5	230	167
Día 2	5.033				145	123
Día 3	2.279					
1 semana	113					
Paciente 2						
Día 1	162.008	17.460	2.710	0.8	2.811	864
Día 2	185.559	3.024		0.66		
Día 3	148.659	894		0.66		
Día 5	49.483		226			
2 semana	79					
Paciente 3						
Día 1	4.245			1.05	48	14
Día 2	13.610	517		0.89	105	30
Día 3	10.800	265		0.86		
Día 5	3.652	101				
2 semana	139					

DISCUSIÓN

La rabdomiolisis es un síndrome y como tal obedece a diferentes etiologías [5, 22], siendo el ejercicio una de ellas. La forma desencadenada por ejercicio ha sido descrita en hombres adolescentes o adultos jóvenes especialmente en entrenamiento militar [13, 14, 22]. El exceso de ejercicio como causa de rabdomiolisis en relación al deporte ha recibido mayor interés recientemente en la literatura [14-17], pero existe solo 2 casos documentado en un niños preadolescente [18, 21]. El riesgo de desarrollar rabdomiolisis en relación al ejercicio dependerá de factores relacionados con el ejercicio (intensidad, duración, tipo de ejercicio), la experiencia y estado físico del paciente, y el ambiente en que se desarrolle (caluroso o condicionado), así como de factores genéticos y metabólicos (miopatía metabólica, hipertermia maligna) [13, 16].

tecedente del ejercicio inusual. Sin embargo, consideramos importante descartar la existencia de otros factores predisponentes especialmente en los casos recurrentes y por tratarse de niños preadolescentes. La investigación etiológica de la rabdomiolisis comienza con una buena anamnesis incluyendo antecedentes familiares de rabdomiolisis o enfermedades neuromusculares, uso de medicamentos, exposición a exceso de calor, exceso de ejercicio, cuadros infecciosos. En nuestros casos los ejercicios fueron realizados en un gimnasio condicionado, eliminándose el factor exceso de calor. Los tres pacientes estaban previamente sanos y no se encontró signos de enfermedad viral o bacteriana. Todos negaron la exposición a medicamentos o trauma directo. Ninguno tenía antecedentes familiares de rabdomiolisis o enfermedad neuromuscular. Ninguno refería episodios previos de mialgias o paso de orinas oscuras post ejercicio.

En los tres casos descritos está claro el an-

En cuanto a su estudio etiológico es importan-

te considerar las alteraciones metabólicas que a menudo se presentan como episodios de disfunción aguda y recurrente [2, 17]. El déficit de CPTII, forma adulta, es considerada la forma más frecuente de rabdomiolisis de esfuerzo (16, 18), que se descartó en el caso 3 de rabdomiolisis recurrente. En estos pacientes el déficit en la producción de energía necesaria para la contracción y manutención de la célula muscular produce fatigabilidad precoz, dolor, debilidad muscular y rabdomiolisis. La energía usada en el ejercicio deriva predominantemente del metabolismo anaeróbico de los ácidos grasos libres (beta oxidación y cadena respiratoria mitocondrial) y del catabolismo de la glucosa, principalmente del glicógeno almacenado en el músculo. La alteración de cualquiera de estas vías puede producir rabdomiolisis. En general los defectos de los carbohidratos se manifiestan precozmente y en el ejercicio intenso, siendo la enfermedad de McArdle la más frecuente. En el caso de defecto del metabolismo de los lípidos se manifiestan después de un ejercicio mantenido especialmente en asociación con ayuno, siendo el déficit de CPT II el más frecuente [17, 18, 19].

Existen diversas teorías acerca del mecanismo de la rabdomiolisis, todas concuerdan en que la vía final es el exceso de calcio intracelular. En el caso del ejercicio la energía requerida sobrepasaría a la producción de ATP, haciendo que la bomba Na-K falle resultando en un desequilibrio electroquímico a través de la membrana celular con el consiguiente incremento de Ca intracelular. El aumento del Ca inicia la activación de proteasas normalmente dormidas y enzimas catalíticas que destruyen la membrana celular. La degradación de la membrana permite la entrada a la sangre de mioglobina, CK, potasio, deshidrogenasa láctica, ácido úrico, calcio, transaminasas y fósforo, que pueden llevar a serias complicaciones que pueden ser múltiples: falla renal, arritmias cardíacas, síndrome compartamental, coagulación intravascular diseminada, acidosis láctica hasta a la muerte. La más frecuente y temida complicación es la necrosis tubular renal aguda secundaria al taponamiento de los túbulos renales por la mioglobina, que puede llegar a ser fatal (13). El manejo de la rabdomiolisis requiere de la alcalinización

y promoción de diuresis osmótica e hidratación forzada para impedir el daño renal. La liberación de fosfatos, potasio, ácido úrico y enzimas musculares, secundario a la necrosis muscular, pueden inducir a arritmias cardíacas, por lo que debe existir un control estricto de electrolitos para evitar efectos dañinos potenciales.

El diagnóstico de rabdomiolisis post ejercicio debe considerarse en todos los casos que se presenten con mialgias post ejercicio, orinas oscuras, músculos edematosos y sensibles, pero sólo el 50% de los casos se presentará con el cuadro clásico. No todo paciente que presente mialgias y leve a moderado aumento de CK requerirá un tratamiento médico específico, salvo guardar reposo. Los pacientes con enfermedad metabólica de base pueden tener antecedentes de intolerancia al ejercicio. Ante episodios repetidos de rabdomiolisis o su presentación en niños se debe sospechar una miopatía metabólica. El diagnóstico se confirma por laboratorio con el aumento de mioglobina en sangre y orina. Sin embargo, la mioglobina al no estar unida a proteína se elimina de la sangre en 1-6 h, incluso antes de que llegue el paciente a urgencia. En consecuencia, la CK es la medición más confiable, ya que alcanza su máximo 24-72 h después de la injuria. Por lo tanto, en presencia de niveles crecientes de CK, la mioglobina puede no detectarse en orina. Niveles de 10.000 a 300.000 U/L de CK, no son raros en pacientes con rabdomiolisis; se considera diagnóstica la constatación de niveles de cinco o más veces su valor normal [23]. El apoyo diagnóstico mediante imágenes permite demostrar directamente las alteraciones patológicas en la rabdomiolisis, consistentes en aumento de volumen, edema y alteración de las fibras musculares. La US es un excelente método de estudio de las patologías musculares, de bajo costo y ampliamente disponible [24]; en nuestro medio se utiliza con frecuencia como examen inicial en el estudio de estos pacientes. La RM se emplea ampliamente en el estudio de lesiones musculares deportivas y otorga un diagnóstico diferencial certero, además de una precisa evaluación de la extensión de las alteraciones [25].

Se enfatiza la importancia de la correcta y oportuna identificación de este cuadro por la posibilidad de diagnosticar miopatías u otros trastornos metabólicos subyacentes que impliquen recurrencias y complicaciones secundarias (26). Si bien resulta complejo y a veces imposible determinar el defecto enzimático o metabólico exacto, la orientación hacia una anomalía en la vía glicolítica o de los lípidos, nos permitirá entregar recomendaciones en la forma de realizar la actividad física, que pueden reducir la posibilidad de nuevos episodios de rabdomiolisis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghatak N, Erenberg G, Hirano A, Golden G. Idiopathic rhabdomyolysis in children. *J Neurol Sci.* 1973; 20: 253-268.
2. Brumback RA, Feeback DL, Leech RW: Rhabdomyolysis in Childhood. *Pediatr Clin North Am.* 1992; 39:821-858.
3. Darren J. M., Matthew SS, Richard J M. Crush injury and rhabdomyolysis. *Crit Care Clin.* 2004 ; 20 :171-192.
4. Better OS, Stein JH: Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis. *N Engl J Med.* 1990; 322:825-829.
5. Watemberg N, Leshner R, Amstrong B, Lerman-Sagie T. Acute Pediatric Rhabdomyolysis. *J Child Neurol.* 2000; 15:222-227.
6. Vanholder R, Sükrü Sever M, Ereğ E, Lameire N. Rabdomiolisis. *J Am Soc Nephrol* 11: 1553-1561.
7. Dunker M, Retron M, Briegel J., Thiel M, Schelling G. Exertion-related heat stroke. Lethal multiorgan failure from accidental hyperthermia in a 23 years old athlete. *Anaesthetist.* 2001; 50: 500-505.
8. Chamberlain M. Rhabdomyolysis in children: a 3 year retrospective study. *Ped Neurol.* 1991; 7: 226-8.
9. Bengert RP, Wadowsky RM. Rhabdomyolysis associated with infection by *Mycoplasma pneumoniae* a case report. *Pediatrics* 2000; 105: 433-6.
10. Singh U, Scheld WM. Infectious etiologies of rhabdomyolysis: three cases reports and review. *Clin Infect Dis.* 1997; 24: 533-4.
11. Goebel J., Harter HR, Boineau FB, El-Dahr SS: Acute renal failure from rhabdomyolysis following influenza A in a child. *Clin Pediatr.* 1997; 36:479-481.
12. Vega J, Gutiérrez M, Goecke H, Idiaquez J. Insuficiencia renal aguda secundaria a rabdomiolisis de esfuerzo. *Rev Med Chile.* 2006; 134:211-216.
13. Brown T. Exertional Rhabdomyolysis: early recognition is Key. *The Physician and Sport Medicine.* 2004; 32:15-20.
14. Hooda Lt Col AK, Narula Col AS. Exertional Rhabdomyolysis causing Acute Renal Failure. *MJAFI.* 2005; 61: 395-396.
15. Wang T-L, Leu J-G. Rhabdomyolysis in 119 students after repetitive exercise. *Br J Sports Med.* 2005; 39: e3.
16. Barrantes C, Banard M, Maitland R. Rabdomiolisis inducida por spinning. *Rev Med de Costa Rica y Centroamérica.* 2007; LXIV (580) 183-187.
17. Fernández R, Sangüesa MJ, Cabanes F. Rabdomiolisis tras sesión de spinning. *Rev Española Cirugía Osteoarticular.* 2007; 42: 133-137.
18. Rigante D, Bersani G, Compagnone A et al. Exercise- induced rhabdomyolysis and transient loss of deambulation as outset of partial carnitine palmitoyl transferase II deficiency. *Rheumat Int.* 2011; 31: 805-807.
19. Darras B, Friedman N. Metabolic Myopathies: A clinical Approach, Part I & II. *Pediatr Neurol.* 2000; 22:87-97, 171-181.
20. Mannix R, Lin Tan M, Wright R, Baskin M. Acute Pediatric Rhabdomyolysis: Causes and Rates of Renal Failure. *Pediatrics.* 2006; 118: 2119-2125.
21. Clarkson P. Case report of exertional rhabdomyolysis in a 12 year old boy. *Med Sci Sports Exerc.* 2006; 38: 197-200.
22. Smith RF. Exertional rhabdomyolysis in naval officer candidates. *Arch Intern Med.* 1968; 121: 313-319.
23. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The Spectrum of Rhabdomyolysis. *Medicine.* 1982; 61: 141-152.
24. UltrasPeetrons Pound of muscles. *Eur Radiol.* 2002; 12 :35-43.
25. Boutin RD, Fritz RC, Steinbach LS. Imaging of sports-related muscle injuries. *Radiol Clin North Am.* 2002; 40: 333-362.
26. Toledo R, López V, Martín G, Torres A, Frutos Ma. Rabdomiolisis por déficits enzimáticos musculares. *Nefrología.* 2009; 29: 77-80.

Oxitocina, Vasopresina y Conducta Social: hipótesis neuro péptida para el Trastorno Autista.

Oxytocin, vasopressin and social behavior: neuropeptide hypothesis for autistic disorder.

Jaime Pereira Quezada

RESUMEN

Introducción: El Trastorno Autista es una patología de inicio temprano que evoluciona hacia la cronicidad y se caracteriza principalmente por un desarrollo marcadamente anormal o deficiente de la interacción y comunicación social. Es más frecuente en hombres y si bien se presume que es de origen multifactorial, se plantea que puede ser explicado, al menos en parte, por una alteración en la neurobiología que da sustento a las conductas sociales normales. La Oxitocina y la Vasopresina han sido ampliamente relacionadas con las conductas sociales tanto en animales como en humanos, específicamente han sido relacionadas con las conductas de apego, de filiación y con el Trastorno Autista. **Objetivos:** Entregar un marco teórico que contribuya a organizar el amplio conocimiento que existe sobre la fisiopatología del Trastorno Autista y que entregue luces tanto para la investigación como para la clínica. **Método:** Se realiza una revisión bibliográfica sobre el rol que juegan la Oxitocina y la Vasopresina en las conductas sociales sanas y anormales tanto en animales como en humanos centrándose la discusión en la relación que tienen estos neuropéptidos con el Trastorno Autista. **Conclusiones:** Si bien se presume que la fisiopatología del Trastorno Autista es de origen multifactorial, se logra organizar un marco teórico para la comprensión de la fisiopatología del trastorno desde una hipótesis neuropéptida, lo cual tiene implicancias tanto para la investigación como para la clínica. **Palabras claves:** Neuropéptidos. Trastorno Autista. Trastorno del Desarrollo. Epigenómica. Oxitocina. Vasopresina.

ABSTRACT

Introduction: Autistic disorder is an early onset disease that evolves into chronicity, characterized by the presence of markedly abnormal or deficient development of social interaction and communication. It is more common in men and although presumed to be of multifactorial origin, it is proposed that it can be explained, at least in part, by alterations in the neurobiology which gives supports to normal social behavior. Oxytocin and vasopressin have been widely associated with social behavior in animals and humans, specifically with attachment behaviors, affiliation and Autistic Disorder. **Objectives:** To provide a theoretical framework in order to help organize the extensive knowledge that exists about the pathophysiology of autistic disorder and to deliver light for both research and clinic. **Methods:** We performed a systematic review of the role played by oxytocin and vasopressin in healthy and abnormal social behavior in both animals and humans and focused the discussion on the relationship that have these neuropeptides with Autistic Disorder. **Conclusions:** Understanding the pathophysiology of the Autistic Disorder from a neuropeptide hypothesis, provides a theoretical framework which has implications for both research and clinic. **Keywords:** Autistic Disorder. Development Disorder. Epigenomics. Neuropeptides. Oxytocin. Vasopressin.

INTRODUCCIÓN

El Trastorno Autista (TA) es una enfermedad del neurodesarrollo de evolución crónica. Estos pacientes se caracterizan por presentar, desde edades tempranas, dificultades tanto en la comunicación como en la interacción social, además de presentar intereses restringidos y patrones de conductas repetitivas y estereotipadas¹. Si bien la prevalencia reportada ha sido de 2 a 5 casos por cada 10.000 individuos¹, el número de niños diagnosticados con esta patología ha ido en aumento las últimas décadas, probablemente dado a una mayor sensibilización respecto a su diagnóstico, a la utilización de criterios diagnósticos menos estrechos o posiblemente a factores ambientales aún desconocidos². El TA es 4 veces más frecuente en hombres que en mujeres. Si bien se considera que los factores genéticos juegan un rol preponderante, actualmente la pesquisa de una alteración genética o cromosómica puntual que explique el fenotipo se da sólo en algunos casos, aunque esta probabilidad aumenta con la presencia de un Déficit Intelectual comórbido y/o con la presencia de elementos dismórficos al examen físico. Lo anterior hace sugerente que en la mayoría de los casos el fenotipo sea producido por procesos genéticos complejos modulados por factores ambientales, vale decir sea una patología multifactorial. Esta complejidad se ve reflejada en la multiplicidad de parámetros que se han asociado al trastorno, tanto a nivel genético, hormonal, anatómico como ambiental, los cuales muchas veces se exponen en conjunto pero sin lograr entregar una coherencia unificadora.

OBJETIVO

Para poder dar sentido al conocimiento generado en relación a la etiopatogenia de TA y al mismo tiempo plantear líneas de investigación que contribuyan a la clínica, es que en esta revisión bibliográfica se decide utilizar la hipótesis que en el TA existiría una alteración de los procesos neurobiológicos que subyacen la conducta social normal, por lo cual el estudio de estos procesos a través de modelos comparativos con animales nos pueden entregar luces sobre la fisiopatología de este

trastorno. Si bien son muchas las moléculas involucradas en las conductas sociales, son la Oxitocina (OT) y la Vasopresina (AVP), neuropéptidos ampliamente relacionados tanto con la conducta social animal como humana y en el último tiempo con el TA, objetos de nuestra revisión.

NEUROPEPTIDOS OXITOCINA Y VASOPRESINA

La OT y la AVP son pequeños péptidos que difieren entre sí en sólo dos de sus nueve aminoácidos. Ambas moléculas son consideradas hormonas exclusivas de los mamíferos, sin embargo pueden encontrarse moléculas relacionadas a estas en otros seres vivos filogenéticamente más primitivos³. Tanto en ratas como en humanos son producidas en los Núcleos Supraóptico y Paraventricular del hipotálamo, lugar desde donde son transportadas vía neurosecreción hacia la hipófisis posterior desde donde pueden ser liberadas al torrente sanguíneo tras la mediación directa del Sistema Nervioso Central. Si bien el cerebro es el principal productor de OT otros tejidos pueden sintetizar tanto esta hormona como AVP. Se ha descrito un subtipo del receptor de OT (OTR) y tres subtipos del receptor de AVP (AVPR) y estos se encuentran distribuidos no solo en el cerebro sino que también en otras zonas del cuerpo desde donde median funciones diversas⁴.

NEUROPEPTIDOS CONDUCTA SOCIAL Y AUTISMO

Los modelos con roedores campestres ofrecen modelos de investigación para el estudio de los mecanismos neurobiológicos que regulan las conductas de filiación⁵ y apego⁶. Cabe hacer notar que la estructura social de estos animales varía ampliamente a través de sus especies, es así como los roedores denominados “de la pradera” o “monógamos” (*Microtus ochrogaster*) forman parejas altamente duraderas posterior al apareamiento y ambos progenitores participan del cuidado de las crías, en cambio los roedores denominados “del bosque” (*Microtus monthanus*) establecen relaciones sociales menos estrechas y no forman parejas duraderas^{6,7}. Los neuropéptidos

dos OT y AVP juegan un rol en la regulación de estas conductas⁸. Se ha observado que la infusión de OT en los cerebros de roedores de la pradera de sexo femenino durante la cohabitación con un macho facilita la formación de una pareja, por el contrario la infusión cerebral de un antagonista de OT inhibe la preferencia por algún compañero⁹. Por su parte la AVP facilita la formación de una pareja duradera, principalmente en los machos¹⁰.

Para que ocurra apego entre la madre y su cría o vínculo entre pares los individuos deben ser capaces de detectar como de discriminar a los individuos que son familiares. En los roedores esta habilidad se encuentra relacionada con los bulbos olfatorios y sus proyecciones, de hecho lesiones en el bulbo olfatorio producen una disminución de las conductas pro sociales¹¹. La OT y la AVP facilitan el reconocimiento social a través de estas vías, por ejemplo cuando a ratas de laboratorio se les administra OT en el bulbo olfatorio las conductas asociadas al reconocimiento social se prolongan en el tiempo¹². Diversos estudios muestran como la AVP también participa en procesos de reconocimiento social en ratas, es así como la aplicación de AVP en el *septum lateral* prolonga la respuesta de reconocimiento social y la aplicación de un antagonista de AVP en esa misma zona logra inhibir tal respuesta¹³, más aún se ha observado que al aumentar de forma artificial la densidad del receptor de AVP en esa zona a través de la transfección génica por medio de un vector viral, se incrementa la memoria de reconocimiento social¹⁴ y al producir una regulación a la baja de este receptor por medio de un oligonucleótido anti sentido, la conducta de reconocimiento social es inhibida¹⁵. En esa misma línea si se administra AVP a ratas con déficits de AVP, se logra restaurar los déficits presentados en el reconocimiento social¹⁶.

La conducta social de mamíferos pequeños se encuentran relacionada con el sentido del olfato y con áreas subcorticales, y si bien la conducta social en humanos involucra en mayor medida vías visuales, auditivas y a los sistemas corticales que dan sustento a las funciones ejecutivas, la OT y la AVP parecen

participar de manera similar a como lo hacen en los roedores. De hecho en humanos los niveles de OT se han correlacionado positivamente con auto reportes de sentimientos de cercanía o sensación de vínculo más estrecho con sus padres¹⁷ y con la tendencia a expresar o compartir emociones¹⁸. También la OT se ha correlacionado con contemplar a los propios hijos, realizarles vocalizaciones y con el acariciarlos afectuosamente¹⁹.

El TA se ha asociado con concentraciones plasmáticas de OT más bajas y estos niveles han sido asociados con peores puntuaciones en las mediciones de relación interpersonal, socialización, habilidades comunitarias, cuidado personal y habilidades para la vida diaria²⁰. Un estudio de seguimiento de este mismo grupo de pacientes reveló que la disminución de los niveles plasmáticos de OT de los pacientes con TA, se correlacionaban de forma estadísticamente significativa con un aumento en la cantidad de OT procesada de forma incompleta, lo cual podría ser explicado por alguna falla en el procesamiento de estos péptidos hacia la OT activa²¹. Por su parte el TA se ha asociado con niveles de AVP plasmática más elevadas²².

RECEPTORES DE OT Y AVP, CONDUCTA SOCIAL Y AUTISMO

Si bien los sitios de síntesis de OT y AVP son altamente conservados entre los distintos mamíferos, existen diferencias importantes en la distribución de los receptores OT y de AVP en el cerebro de los roedores. Lo anterior podría explicar al menos en parte las diferencias que existen entre las conductas sociales de estas especies. Es así que la densidad de receptores de OT en el *núcleo accumbens* ha sido relacionada con aumento de las conductas alopARENTALES y con la velocidad para formar parejas entre los roedores de la pradera, de hecho estas conductas son facilitadas también por la infusión directa de OT en el *núcleo accumbens* y son bloqueadas por la infusión de un antagonista de OT en esa misma zona, situación que no se replica en los roedores del bosque²³. Interesante es que la mayoría de los roedores de la pradera o "monogamos" a dife-

rencia de los roedores del bosque, presentan una gran concentración de receptores de OT en el *núcleo accumbens*^{24, 25, 26}.

En el ser humano la distribución de los receptores de OT, tal como en los roedores, es concordante con la distribución del sistema dopaminérgico²⁷, siendo mayor la concentración de estos receptores en la *sustancia nigra*, *globus pallidus*, el *núcleo de Meynert* y en el *núcleo septal lateral*²⁸. Interesante es que estudios con técnicas de Resonancia Magnética funcional muestran un gran solapamiento entre la distribución de los receptores de OT y la actividad cerebral producida mientras sujetos observan escenas románticas o mientras madres observan a sus hijos²⁹.

En cuanto al estudio del TA, en un análisis combinado utilizando la base de datos de familias de pacientes con TA en Finlandia, se logró identificar el locus 3p24-26 como candidato³⁰. Esta región contiene 40 genes incluyendo el gen del receptor de OT, de hecho un estudio realizado con población China y un estudio realizado con población caucásica infante juvenil demostraron asociación estadísticamente significativa entre el gen del receptor de OT y el TA^{31, 32}.

La densidad de receptores de AVP en el *palo ventral* ha sido asociada con mayor facilidad para que los roedores *Microtus*, principalmente machos, logren formar parejas, de hecho los roedores del bosque presentan una densidad de receptores de AVP en esta zona significativamente mayor que la presentada por los roedores de la pradera^{24, 25, 26}.

Desde el punto de vista molecular, de importancia son las diferencias encontradas en la zona promotora del gen del receptor de AVP tipo 1 (AVPR1) de los roedores *Microtus*, en una zona ubicada a 650 pares de bases (pb) 5' *rio arriba* del lugar de inicio de la transcripción, lugar donde se encuentra ubicada una secuencia micro satélite que ha sido asociada tanto con la distribución cerebral de los receptores de AVP como con las diferencias entre las conductas sociales de estos mamíferos³³. Es así que al eliminar esta zona micro satélite se produce un aumento transcripcional de este

gen aunque sólo en algunos cultivos celulares. Además se ha evidenciado que al remplazar el micro satélite encontrado en los roedores de la pradera o "monógamos" (micro satélite de 500 pb) por el de los roedores del bosque (micro satélite de 50 pb) se logra también un incremento en la producción de ARN mensajero de este receptor^{34, 35}. Se observó además que los individuos machos que presentaban micro satélites largos (encontrados principalmente en los roedores "monógamos") pasaban mayor tiempo lamiendo y aseando a sus crías que aquellos que presentaban el micro satélite corto³⁶.

El gen de AVPR1 humano presenta una zona microsatélite localizada a 3625 pb *rio arriba* del inicio de transcripción denominada RS3, siendo similar a la encontrada en roedores. El alelo largo, de los 16 alelos existentes, se asocia con aumento en la producción de RNA mensajero de AVPR1 en el hipocampo³⁷ y el alelo corto se ha asociado con disminución en la producción de AVP³⁸. El alelo largo se ha asociado tanto con una mayor respuesta amigdalina frente al paradigma de expresiones faciales³⁹, como con las conductas altruistas entre las personas, y se ha asociado también con una mayor puntuación en las medidas de espiritualidad/ empatía y de comunicación/ necesidad de contacto social⁴⁰. Incluso se ha asociado con factores y conductas relacionadas con la capacidad y/o probabilidad de que hombres adultos tengan una pareja estable⁴¹.

Distintos estudios han correlacionado de forma estadísticamente significativa tanto los niveles plasmáticos de AVP^{42, 22} como la zona RS3 del gen de AVPR1^{43, 44} con el TA. Los resultados al respecto no son siempre consistentes lo cual podría ser explicado, al menos en parte, por la naturaleza poligénica del trastorno³⁵.

FACTORES EPIGENÉTICOS, CONDUCTA SOCIAL Y AUTISMO

En un experimento con familias de roedores las cuales se traspasaban de una caja a otra durante el primer día de vida de las crías de distintas formas, sean estas a través de un recipiente (MANO), cogiéndolos por la piel del

cuello 1 vez (MAN1) o de esta misma forma pero 3 veces (MAN1(X3)), se observó que durante el periodo postnatal los padres tanto de MAN0 como de MAN1(X3) presentaron disminución de las conductas parentales y del número de cuerpos celulares inmunoreactivos a OT en el *núcleo supraóptico*, observándose además que los machos del grupo MAN1(X3) mostraban reducción de la inmunoreactividad de OT en el *núcleo paraventricular*. Por su parte las madres del grupo MAN0 presentaron una menor probabilidad para formar parejas que las de MAN1, incluso tras extensos periodos de cohabitación con un macho y además presentaban disminución tanto de la inmunoreactividad de OT hipotalámica como de la concentración plasmática de OT. Con lo anterior se evidenció que los factores ambientales pueden producir cambios tanto en la conducta social como en los sistemas de OT y AVP⁴⁵.

En este mismo estudio se administraron dosis de OT y de antagonistas de OT a las crías en su primer día de vida y fueron evaluadas posteriormente en la vida adulta. Las crías machos se mostraron especialmente sensibles a estas manipulaciones observándose que con la administración de OT, incluso a dosis bajas, se facilitaba la formación de pareja en la adultez, en cambio las hembras requirieron dosis mucho mayores de OT para el mismo resultado. Además al utilizar un antagonista de OT se logró inhibir las conductas aloparentales de machos pero no el de las hembras. También se observó que con la aplicación de OT a los machos, durante los primeros momentos de vida, no se produjeron mayores cambios ni en la concentración de OT ni en la concentración de su receptor, pero sí se produjo un aumento en la concentración de AVPR1 en el *pallium ventral*. En cambio en las hembras esa infusión produjo variaciones en el sistema OT hacia la adultez, además de una disminución en la concentración de AVPR1 en el *pallium ventral*.

Con lo anterior se evidenció que factores exógenos como la OT, aplicados durante la primera infancia de los roedores, se pueden producir efectos tanto en la neurobiología de la OT y de la AVP como efectos en las conductas

sociales hacia la adultez y que estos cambios son sexo dependientes⁴⁷. En este sentido cabe mencionar que la aplicación de OT produce alteraciones en la producción de estrógenos y estas alteraciones también difieren dependiendo del sexo del individuo⁴⁶.

Con los datos mencionados anteriormente sumado a la evidencia de que el exceso de OT lleva a una desensibilización de los receptores de OT, a través de la internalización de sus receptores o a través de la regulación de la producción de ARN mensajero⁴⁷, hizo plantear a algunos investigadores que el exceso de OT durante el periodo perinatal podría contribuir, al menos en parte, en la etiopatogenia del TA, por ejemplo a través de una regulación a la baja de los receptores de OT vía proteína G acoplada al receptor^{48,49,50,51}, de hecho descubrimientos realizados por el grupo de Terenzi e Ingram muestran que la administración de OT en los núcleos central y medial de la amígdala de rata, aumentan la descarga eléctrica en una primera instancia pero luego de una nueva administración se produce una desensibilización de los receptores⁵². Además y más interesante aún, el equipo de Popik ya habría notado hace más de una década atrás que el reconocimiento social de ratas se facilita con la administración de OT en bajas dosis, sin embargo la memoria social se altera al utilizar OT en altas dosis^{53, 54}.

Un estudio publicado por Gregory y colaboradores en octubre del 2009 reforzó la necesidad de estudiar los factores epigenéticos relacionados con el TA. El principal hallazgo de esta investigación, la cual involucraba a 119 pacientes con TA y a sus familias, fue el pesquisar una delección heterocigota en el cromosoma 3p25.3 (delección genética contenida en el gen del receptor de OT) en un individuo con TA, en su madre quién no presentaba TA (pero si un posible Trastorno Obsesivo Compulsivo) y no en su hermano quién también presentaba un TA. Lo interesante es que este hermano presentaba una hipermetilación en las islas de CpG (islas de Guanina y Citocinas enlazadas por fosfato) de la zona promotora de este mismo gen, hipermetilaciones que se producen como efecto de procesos ambientales y que modulan el proceso de transcripción, silen-

ciando al gen, tal cual como se silencia con la delección presentada por sus familiares. De hecho se logró demostrar asociación entre la hipermetilación de esta zona con los pacientes con TA y incluso se asoció el TA con una menor densidad de receptores de OT en las zonas anatómicas estudiadas⁵⁵.

NEUROPEPTIDOS Y CLÍNICA, SITUACION ACTUAL

En el experimento con las familias de roedores que fueron cambiadas de su caja, se evaluó la respuesta de las crías en estudio frente a la aplicación de OT exógena durante su vida adulta y se observó que con dosis de 6ug de OT se lograba revertir las deficiencias producidas en las conductas alopARENTALES⁴⁵.

Es así como se ha ido ensayando con la OT exógena en humanos, por ejemplo se observó en personas sanas que con la infusión intranasal se produce un incremento del recuerdo de expresiones faciales pero no del recuerdo de estímulos no sociales⁵⁶, un incremento de los sentimientos de confianza entre las personas⁵⁷ y un incremento de la inferencia del estado mental de otros⁵⁸. Existen estudios con infusiones intravenosas de OT en adultos con TA y con Síndrome de Asperger en donde se logró reducir significativamente el número y severidad de conductas repetitivas⁵⁹ y se logró aumentar la capacidad para comprender y recordar los aspectos afectivos de las palabras⁶⁰. Otro estudio publicado en abril del 2010 en el que se instilaba OT intranasal en spray a jóvenes con TA o con Síndrome de Asperger se logró mejora en el reconocimiento de las emociones⁶¹.

DISCUSIÓN

La comprensión del sustrato neurobiológico que subyace las conductas sociales normales nos entrega valiosa información para comprender la neurofisiología de las conductas sociales humanas tanto normales como patológicas, lo cual puede tener implicancias clínicas.

Los roedores *Microtus* ofrecen un modelo animal comparativo de gran utilidad para la

exploración de los procesos neurobiológicos que se encuentran a la base de las conductas pro sociales. Dentro de este complejo sistema biológico son la OT y la AVP, péptidos ampliamente relacionados tanto con las conductas de apego y filiación de los roedores *Microtus* como con las conductas sociales humanas, objetos de nuestro estudio.

Los efectos que producen estos dos péptidos en la conducta social normal provienen en parte de las diferencias en la distribución cerebral de sus receptores. Alteraciones de estos sistemas por medio de alteraciones genéticas, de noxas químicas endógenas o exógenas o por medio de estresores ambientales producen modificaciones tanto en los patrones de conducta social como en la neurobiología. Estas alteraciones pueden prolongarse en el tiempo, de hecho la primera infancia pareciera ser un periodo de mayor sensibilidad a estas noxas produciéndose alteraciones que pueden prolongarse de forma crónica hacia la vida adulta.

El TA ha sido relacionado con estos dos péptidos, encontrándose niveles plasmáticos de OT más bajos y niveles plasmáticos de AVP más altos que los encontrados en el grupo control. Los niveles bajos de OT han sido relacionados con alteraciones de conductas consideradas propias o necesarias para una interacción social normal en niños con TA.

También existe asociación entre el TA y los receptores de OT como de AVP. Es interesante mencionar que la distribución de los receptores de OT muestra solapamiento tanto con el sistema "de recompensa" como con la activación de estas zonas mientras se experimenta una actividad de gran contenido emocional-social, lo cual nos recuerda la complejidad de estos procesos y nos abre hipótesis para el estudio del trastorno desde otra mirada, por ejemplo bajo una hipótesis dopaminérgica, hipótesis desarrollada por otros autores⁶².

En cuanto a la biología molecular, se ha encontrado que diferencias en sitios específicos de la zona promotora del gen del receptor de AVP en los roedores *Microtus* se ha asociado tanto con la distribución de estos receptores

en el cerebro como con las conductas sociales diferenciadas entre las distintas especies como también entre los individuos de una misma especie. Una zona similar en el gen del receptor de AVP humano, la zona RS3, ha sido asociada igualmente con diferencias tanto en la producción de ARN mensajero como con los patrones de conductas social, de hecho ya existen estudios que asocian esta zona micro satélite con el TA. Es de hipotetizar que existan diferencias similares pero en el gen del receptor de OT, las cuales expliquen al menos en parte, tanto las diferencias en la distribución de los receptores de OT en el cerebro como las diferencias en las conductas relacionadas con la capacidad de interactuar socialmente de forma normal.

Estas diferencias en la biología molecular y que dan cuenta de cambios neurofisiológicos y comportamentales, no tienen su origen únicamente en la genética, de hecho pueden producirse alteraciones a distintos niveles en función de factores diversos. Es así como se observó en los roedores *Microtus*, que factores estresores que ocurren en un sistema familiar, pueden producir cambios tanto en los sistemas neurobiológicos de OT y AVP de los padres y de sus crías como cambios en los patrones conductuales relacionados con la interacción social. Además se observó que la infusión de OT o su antagonista durante la primera infancia produjo cambios tanto a nivel neurobiológico como comportamental social hacia la adultez, involucrando tanto la relación de pareja como el cuidado de las crías, alteraciones que mostraban un patrón totalmente dependiente del sexo.

El TA se caracteriza por alteraciones en la interacción social y si bien se presenta desde edades tempranas, se ha fallado en encontrar alteraciones genéticas puntuales que den cuenta de la etiología del trastorno. Se cree que sea en parte dado a la multiplicidad de factores participantes en la configuración del trastorno. De importancia ha sido el estudio de Gregory y colaboradores en el 2009 donde demuestra la posibilidad de que una alteración relacionada con el fenotipo autista pudiera ser producida a través de la silenciación del gen del receptor de OT pero por medio de vías dis-

tintas, vale decir a través de una delección o a través de la metilación de islas de CpG en la zona promotora del gen del receptor de OT, lo cual resulta por medio de una modulación epigenética- ambiental. También en este mismo estudio se observó que dicha delección fue heredada desde la madre, sin embargo ella no presentaba el trastorno aunque sí presentaba un Trastorno Obsesivo Compulsivo, lo cual es concordante con las diferencias observadas por sexo tanto en la neurobiología como en el fenotipo conductual, lo cual puede dar cuenta de la mayor prevalencia del TA en hombres. Todo lo anterior plantea la posibilidad que estamos ante la presencia de un Síndrome o un continuo psicopatológico desde lo considerado normal hasta lo severamente patológico, es así que la propuesta actual para la nueva versión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM 5), denomina al actual TA y al Síndrome de Asperger como parte de los Trastornos del Espectro Autista. En esta misma propuesta se establece que para el diagnóstico los síntomas “deben de estar presentes desde la niñez temprana, sin embargo pueden no ser completamente manifiestos hasta que las demandas sociales excedan sus límites”⁶³, lo cual enfatiza el concepto de alteración del neurodesarrollo, y haciendo también partícipe para el diagnóstico la interacción del individuo con el ambiente.

El comprender de mejor manera los factores que participan en la modulación de estas alteraciones abre posibilidades de búsqueda de factores modificables tanto para el objetivo terapéutico como el preventivo.

Nos quedan algunas interrogantes, por ejemplo, ¿Cuáles son los factores que producen la modificación epigenética observada en el estudio de Gregory?, o más ampliamente ¿qué factores son potencialmente modificables y pueden producir un impacto en la probabilidad de padecer el TA o en la atenuación de sus síntomas?. Es así y a manera de ejemplo, que la desensibilización del receptor es un tema que haya que abordar cuando se considere el utilizar OT exógena, antagonista de OT o en términos amplios cuando se tenga que utilizar cualquier fármaco que actúe a nivel de

receptores asociados a proteína G (GPCR), principalmente durante la primera infancia o el trabajo de parto. Al menos existe una investigación en humanos donde se correlaciona la desensibilización de GPCR con el TA. En ese estudio se asoció la exposición por 2 semanas a terbutaleno, un agonista del receptor beta adrenérgico tipo 2 usado para retrasar el trabajo de parto, con el TA⁶⁴.

Un mayor conocimiento sobre los procesos moleculares subyacentes podría entregar potenciales herramientas en la prevención del TA, por ejemplo a través de la utilización de fármacos durante el trabajo de parto que produzcan una menor desensibilización y/o internalización de los receptores de OT⁶⁵, sin embargo no se dispone de estudios que demuestren el posible impacto de esta intervención.

Y en cuanto al tratamiento, dado a la multiplicidad de factores asociados es difícil que se logre solo a través de la aplicación de un compuesto exógeno, sin embargo ya se encuentran estudios de campo utilizando OT intranasal en spray en pacientes con TA y Síndrome de Asperger, con resultados favorables.

Se espera para el futuro que estas y otras líneas de investigación continúen en desarrollo para que así el conocimiento generado en distintas disciplinas se traduzca en beneficios directos para nuestros pacientes.

CONFLICTOS DE INTERÉS

El Autor afirma no presentar ningún conflicto de interés con alguna institución pública o privada ni haber recibido patrocinio o beca por la realización del presente trabajo. El presente se enmarca como parte del proceso de ingreso del autor a la Sociedad de Neurología y Psiquiatría de la Infancia y Adolescencia de Chile.

Agradecimientos

A la Dra. Patricia Urrutia por sus sugerencias para la redacción.

BIBLIOGRAFIA

1. American Psychiatric Association, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision. Amer Psychiatric Pub; 2000.
2. Rutter M, Autism research: lessons from the past and prospects for the future. *J Autism Develop Disord* 2005, 35:241-257.
3. Acher R, Chauvet J, Chauvet MT. Man and the chimaera: selective versus neutral oxytocin evolution. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 615- 27.
4. Lee HJ, Macbeth AH, Pagani JH, Young WS 3rd, Oxytocin: the great facilitator of life. *Prog Neurobiol* 2009 Jun; 88(2): 127-51.
5. Coria-Ávila G, Hernández-Aguilar M, Toledo-Cárdenas R, García-Hernández L, Manzo J, Pacheco P, Bases biológicas y neurales de las preferencias de pareja en roedores: modelos para entender los vínculos afectivos en humanos. *Rev Neurol* 2008; 47 (4): 209-214.
6. Insel TR, Young LJ, The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 129-36.
7. Young LJ, Pitkow LJ, Ferguson JN, Neuropeptides and social behavior: animal models relevant to autism. *Mol Psychiatry*. 2002;7 Suppl 2:S38-9.
8. Lim MM, Bielsky IF, Young LJ. Neuropeptides and the social brain: potential rodent models of autism. *Int J Dev Neurosci* 2005; 23:235-43.
9. Williams JR, Insel TR, Harbaugh CR, Carter CS, Oxytocin administered centrally facilitates formation of a partner preference in female prairie voles. *J Neuroendocrinol* 1994;6:247-250
10. Winslow JT, Hastings N, Carter CS, Harbaugh CR, Insel TR, A role for central vasopressin in pair bonding in monogamous prairie voles. *Nature* 1993; 365: 545-548.
11. Kirkpatrick B, Williams JR, Slotnick BM, Carter CS, Olfactory bulbectomy decreases social behavior in male prairie voles (*M. ochrogaster*). *Physiol Behav* 1994; 55: 885-889.

12. Dluzen DE, Muraoka S, Engelmann M, Landgraf R, The effects of infusion of arginine vasopressin, oxytocin, or their antagonists into the olfactory bulb upon social recognition responses in male rats. *Pep-tides*: 1998a; 19: 999–1005.
13. Dantzer R, Koob G, Bluthé R, Moal ML, Septal vasopressin modulates social memory in male rats. *Brain Res* 1988; 457: 143–147.
14. Landgraf R, Frank E, Aldag J, Neumann I, Ren X, Terwilliger E, et al. Viral vector mediated gene transfer of the vole V1a vasopressin receptor in the rat septum: improved social discrimination and affiliative behavior. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 18: 403–411.
15. Landgraf R, Gerstberger R, Montkowski A, Probst J, Wotjak C, Holsboer F, et al. V1 vasopressin receptor antisense oligodeoxynucleotide into septum reduces vasopressin binding, social discrimination abilities and anxiety-related behavior in rats. *J. Neurosci* 1995; 15: 4250–4258.
16. Englemann M, Landgraf R, Microdialysis administration of vasopressin into the septum improves social recognition in Brattleboro rats. *Physiol. Behav* 1994; 55: 145–149.
17. Gordon I, Zagoory-Sharon O, Schneiderman I, Leckman JF, Weller A, Feldman R, Oxytocin and cortisol in romantically unattached young adults: associations with bonding and psychological distress. *Psychophysiology* 2008; 45: 349–352.
18. Tops M, van Peer JM, Korf J, Wijers AA, Tucker DM. Anxiety, cortisol, and attachment predict plasma oxytocin. *Psychophysiology* 2007; 44: 444–9.
19. Feldman R, Weller A, Zagoory-Sharon O, Levine A. Evidence for a neuroendocrinological foundation of human affiliation: plasma oxytocin levels across pregnancy and the postpartum period predict mother-infant bonding. *Psychol Sci* 2007; 18: 965–70.
20. Modahl C, Green L, Fein D, Morris M, Waterhouse L, Feinstein C, et al. Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biol Psychiatry* 1998; 43: 270–277.
21. Green L, Fein D, Mohahl C, Feinstein C, Waterhouse L, Morris M, Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biol. Psychiatry* 2001; 50: 609–613.
22. Boso M, Emanuele E, Politi P, Pace A, Arra M, Ucelli di Nemi S, et al. Reduced plasma apelin levels in patients with autistic spectrum disorder. *Arch Med Res* 2007, 38:70–74.
23. Ross H, Freeman S, Spiegel L, Ren X, Terwilliger E, Young L, Variation in Oxytocin Receptor Density in the Nucleus Accumbens Has Differential Effects on Affiliative Behaviors in Monogamous and Polygamous Voles, *The Journal of Neuroscience* 2009; 29(5): 1312–1318.
24. Young LJ, Lim MM, Gingrich B, Insel TR, Cellular mechanisms of social attachment. *Horm Behav* 2001; 40: 133–138.
25. Pitkow LJ, Sharer CA, Ren X, Insel TR, Terwilliger EF, Young LJ, Facilitation of Affiliation and Pair-Bond Formation by Vasopressin Receptor Gene Transfer into the Ventral Forebrain of a Monogamous Vole. *J Neurosci* 2001; 21: 7392–7396.
26. Nair HP, Young LJ, Vasopressin and pair-bond formation: genes to brain to behavior. *Physiology (Bethesda)* 2006 Apr; 21: 146–52.
27. Loup F, Tribollet E, Dubois-Dauphin, M, Dreifuss J, Localization of high-affinity binding sites for oxytocin and vasopressin in the human brain. An autoradiographic study. *Brain Res* 1991; 555, 220–232.
28. Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system - structure function and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81:629–83
29. Bartels A, Zeki S, The neural correlates of maternal and romantic love. *Neuroimage* 2004; 21: 1155–1166.
30. Ylisaukko-Oja, T, Alarcon M, Cantor RM, Auranen M, Vanhala R, Kempas E, et al. Search for autism loci by combined analysis of Autism Genetic Resource Exchange and Finnish families. *Ann Neurol* 2006; 59: 145–155.
31. Wu S, Jia M, Ruan Y, Liu J, Guo Y, Shuang M, et al. Positive association of the oxytocin receptor gene (OXTR) with autism in the Chinese Han population. *Biol. Psychiatry* 2005; 58: 74–77.
32. Jacob S, Brune CW, Carter CS, Leventhal BL, Lord C, Cook EH Jr, Association of the oxytocin receptor gene (OXTR) in Cauca-

- sian children and adolescents with autism. *Neurosci Lett* 2007; 417:6-9.
33. Donaldson Z, Kondrashov F, Putnam A, Bai Y, Stoinski T, Hammock E, et al. Evolution of a behavior-linked microsatellite-containing element in the 5' flanking region of the primate AVPR1A gene, *BMC Evolutionary Biology* 2008; 8:180.
 34. Hammock EA, Young LJ, Functional microsatellite polymorphisms associated with divergent social structure in vole species. *Mol. Biol* 2004; *Evol.* 21: 1057-1063.
 35. Hammock E, Young L. Oxytocin, vasopressin and pair bonding: Implications for autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2006; 361:2187-98.
 36. Wang Z, Ferris CF, De Vries GJ, Role of septal vasopressin innervation in paternal behavior in prairie voles (*Microtus ochrogaster*). *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 400-404.
 37. Knafo A, Israel S, Darvasi A, Bachner-Melman R, Uzefovsky F, Cohen L, et al. Individual differences in allocation of funds in the dictator game associated with length of the arginine vasopressin 1a receptor RS3 promoter region and correlation between RS3 length and hippocampal mRNA. *Genes Brain Behav* 2008, 7(3):266-275.
 38. Tansey KE, Hill MJ, Cochrane LE, Gill M, Anney RJ, Gallagher L, Functionality of promoter microsatellites of arginine vasopressin receptor 1A (AVPR1A): implications for autism. *Molecular Autism* 2011; 2:3.
 39. Meyer-Lindenberg A, Kolachana B, Gold B, Olsh A, Nicodemus KK, Mattay V, et al. Genetic variants in AVPR1A linked to autism predict amygdala activation and personality traits in healthy humans. *Mol Psychiatry* 2009 Oct; 14(10): 968-75.
 40. Bachner-Melman R, Dina C, Zohar AH, Constantini N, Lerer E, Hoch S, et al. AVPR1a and SLC6A4 gene polymorphisms are associated with creative dance performance. *PLoS Genet* 2005; 1(3): e42.
 41. Walum H, Westberg L, Henningsson S, Neiderhiser JM, Reiss D, Igl W, et al. Genetic variation in the vasopressin receptor 1a gene (AVPR1A) associates with pair-bonding behavior in humans. *PNAS* 2008; 105: 14153-14156.
 42. Young LJ, Winslow J T, Nilsen R, Insel T R, Species differences in V1a receptor gene expression in monogamous and non-monogamous voles: behavioral consequences. *Behav Neurosci* 1997; 111: 599-605.
 43. Wassink TH, Piven J, Vieland VJ, Pietila J, Goedken RJ, Folstein SE, et al. Examination of AVPR1a as an autism susceptibility gene. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 968-72.
 44. Yang SY, Cho SC, Yoo HJ, Cho IH, Park M, Yoe J, et al. Family-based association study of microsatellites in the 5' flanking region of AVPR1A with autism spectrum disorder in the Korean population. *Psychiatry Res* 2010; 178: 199-201.
 45. Carter CS, Boone EM, Pournajafi-Nazarloo H, Bales KL. Consequences of early experiences and exposure to oxytocin and vasopressin are sexually dimorphic. *Dev Neurosci* 2009; 31(4): 332-41.
 46. Yamamoto Y, Carter CS, Cushing BS, Neonatal manipulation of oxytocin affects expression of estrogen receptor alpha. *Neuroscience* 2006; 137: 157-64.
 47. Phaneuf S, Asboth G, Carrasco M, Lineares B, Kimura T, Harris A, et al. Desensitization of oxytocin receptors in human myometrium. *Hum Reprod Update* 1998 ; 4: 625-33.
 48. Oakley R, Laporte SA, Holt J, Barak LS, Caron MG, Molecular determinants underlying the formation of stable intracellular G protein-coupled receptor- β -arrestin complexes after receptor endocytosis. *J Biol Chem* 2001; 276: 19452-60.
 49. Hollander E, Cartwright C, Wong C, DeCaria C, DelGuidice-Asch G, Buchsbaum M. A dimensional approach to the autism spectrum. *CNS Spectrums* 1998; 3: 22-39.
 50. Gimpl G, Fahrenholz F, The oxytocin receptor system - structure function and regulation. *Physiol Rev* 2001; 81:629-83.
 51. Phaneuf S, Asboth G, Carrasco M, Europe-Finner G, Saji F, Kimura T, et al. The desensitization of oxytocin receptors in human myometrial cells is accompanied by down-regulation of oxytocin receptor messenger RNA. *J Endocrinol* 1997; 154: 7-18.
 52. Terenzi MG, Ingram CD, Oxytocin-induced excitation of neurones in the rat central

- and medial amygdaloid nuclei. *Neuroscience* 2005; 134: 345-54.
53. Popik P, Vetulani J, van Ree JM, Low doses of oxytocin facilitate social recognition in rats. *Psychopharmacology (Berlin)* 1992; 106: 71-4.
54. Popik P, Vetulani J, Opposite action of oxytocin and its peptide antagonists on social memories in rats. *Neuropeptides* 1991; 18: 23-7.
55. Gregory SG, Connelly JJ, Towers AJ, Johnson J, Biscocho D, Markunas CA, et al. Genomic and epigenetic evidence for oxytocin receptor deficiency in autism. *BMC Med.* 2009 Oct 22; 7: 62.
56. Rimmele U, Hediger K, Heinrichs M, Klaver P, Oxytocin makes a face in memory familiar. *J Neurosci* 2009; 29: 38-42.
57. Kosfeld M, Heinrichs M, Zak PJ, Fischbacher U, Fehr E, Oxytocin increases trust in humans. *Nature* 2005; 435(7042): 673-6.
58. Domes G, Heinrichs M, Michel A, Berger C, Herpertz SC, Oxytocin improves "mind-reading" in humans. *Biol Psychiatry* 2007b; 61: 731-3.
59. Hollander E, Novotny S, Hanratty M, Yaffe R, DeCaria CM, Aronowitz BR, et al. Oxytocin infusion reduces repetitive behaviors in adults with autistic and Asperger's disorders. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 193-8.
60. Hollander E, Bartz J, Chaplin W, Phillips A, Sumner J, Soorya L, et al. Oxytocin increases retention of social cognition in autism. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 498-503.
61. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, et al. Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry* 2010 Apr 1; 67(7): 692-4.
62. Baskerville T, Douglas A, Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther* 2010 Jun; 16(3): e92-123.
63. American Psychiatric Association, DSM-5 Development. URL: <http://www.dsm5.org/Pages/Default.aspx>. [01.06.11].
64. Connors SL, Crowell DE, Eberhart CG, Copeland J, Newschaffer CJ, Spence SJ, et al. β 2-adrenergic receptor activation and genetic polymorphisms in autism: data from dizygotic twins. *J Child Neurol* 2005; 20: 876-84.
65. Coomarasamy A, Knox E, Gee H, Khan K, Oxytocin antagonists for tocolysis in preterm labor –a systematic review. *Med Sci Monit* 2002; 8:RA268-7.

Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilépticos en algunos Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes

Chilean consensus on the use of antiepileptic drugs in electro-clinical syndromes and epilepsies of children and adolescents

Tomás Mesa¹, Isabel López², Jorge Förster¹, Maritza Carvajal², Perla David³, Lilian Cuadra³ y Participantes⁴

RESUMEN

Por iniciativa de tres instituciones: Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE), Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI) y Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) de Chile, se constituye un comité de trabajo que convoca a un consenso de uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) en un grupo de 16 Síndromes electro-clínicos y otras Epilepsias en niños y adolescentes. Cuarenta y dos médicos neuropediatras especialistas en Epilepsias de todas las regiones de Chile, participaron en la discusión y realizaron una propuesta de tratamiento farmacológico para cada cuadro. El comité de trabajo realizó un análisis exhaustivo y discusión de los documentos, para finalmente concluir en una recomendación de tratamiento para cada cuadro.

Este consenso es una guía práctica de orientación para ayudar a las decisiones de tratamiento en situaciones clínicas concretas. Su objetivo final es ofrecer una mejor calidad de atención a los niños y adolescentes con epilepsias, a través de decisiones fundadas que contribuyan a disminuir la variabilidad de las decisiones terapéuticas.

Palabras clave: consenso, fármacos antiepilépticos, tratamiento de epilepsias, epilepsias en niños y adolescentes, guías clínicas

ABSTRACT

Committed by three institutions: Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE), Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI) y Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) de Chile, a 6-member working committee called for a meeting of 42 Chilean pediatric epileptologists from all over the country, with the aim of reaching a consensus on the use of antiepileptic drugs in 16 selected children and adolescents electro-clinical syndromes and epilepsies. These treatment proposals were analyzed and fully discussed by the working committee, ending in an antiepileptic drug treatment recommendation guideline for each condition.

This consensus is a practical guideline to be used in specific clinical situations, which aims to support treatment decision making. Its main purpose is to offer the best evidence based treatments to our children and adolescents patients with epilepsy, thus contributing to diminish variability in therapeutic decisions.

Keywords: consensus, antiepileptic drugs, epilepsy treatment, childhood epilepsies, adolescent's epilepsies, clinical guidelines.

1. Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE)
2. Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA)
3. Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI)
4. Participantes: Acevedo C., Acevedo K., Alvarez C., Amarales C., Andrade L., Aránguiz J.L., Avendaño M., Burón V., Cabrera R., Coria C., Devilat M., Ehrmantraut A., Escobarí J., Flandes A., González J., González J.

E., Hernández M., López F., Margarit C., Menéndez P., Pavéz R., Ponce de León S., Ribera D., Ríos L., Rivera G., Rojas C., Rojas S., Serrano S., Solari F., Triviño D., Troncoso L., Varela X., Venegas V., Wicki A., Witting S., Zapata, C.

Correspondencia a: Dr. Tomás Mesa L. Patriotas Uru-guayos 2236, Santiago. E-mail: tmesa@med.puc.cl

ÍNDICE

- I. Introducción
- II. Objetivos
- III. Método
- IV. Resultados. Propuestas de Tratamiento y Fundamentos
 - IV.1 Síndrome de West (SW)
 - IV.2 Epilepsia Mioclónica Severa de la Niñez o Síndrome de Dravet (SD)
 - IV.3 Epilepsia Occipital Benigna de inicio precoz en la niñez o Síndrome de Panayiotopoulos (SP)
 - IV.4 Epilepsia Rolándica o Epilepsia Parcial Benigna con Espigas Centro-Temporales (EBECT)
 - IV.5 Epilepsia Occipital de la Infancia de tipo tardío (tipo Gastaut)
 - IV.6 Síndrome de Lennox- Gastaut (SLG)
 - IV.7 Encefalopatía Epiléptica de Punta-Onda Continua durante el Sueño Lento (ESES)
 - IV.8 Síndrome de Landau Kleffner (SLK)
 - IV.9 Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN) o Picnolepsia
 - IV.10 Epilepsia Ausencia Juvenil (EAJ)
 - IV.11 Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)
 - IV.12 Epilepsia con sólo Crisis Tónico-Clónicas Generalizadas
 - IV.13 Crisis Febriles
 - IV.14 Estado Epiléptico Generalizado (SEG) en niños y adolescentes
 - IV.15 Estado Epiléptico no Convulsivo - Focal (Parcial) y Ausencias
 - IV.16 Epilepsias Focales
- V. Discusión
- VI. Conclusión
- VII. Bibliografía
- VIII. Anexos
 - Anexo 1: Comité de Trabajo
 - Anexo 2: Participantes en el Consenso Chileno de Fármacos Antiepilépticos
 - Anexo 3: Síndromes Electro-Clínicos y otras Epilepsias
 - Anexo 4: Guías y Normas
 - Anexo 5: Niveles de evidencia y grados de recomendación
 - Anexo 6: Programa de Reunión entre los participantes del Consenso
 - Anexo 7: Tabla de Fármacos Antiepilépticos

Tabla Resumen de Recomendaciones Abreviaturas.

I. INTRODUCCIÓN:

Por iniciativa de tres instituciones: Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE), miembro del Capítulo Chileno del Bureau Internacional contra la Epilepsia (IBE), Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI), Capítulo Chileno de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) de Chile, se convoca a un consenso de especialistas sobre el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) en algunos Síndromes y otras Epilepsias en niños y adolescentes.

La(s) Epilepsia(s) son una de las condiciones crónicas más frecuentes, con una incidencia por año estimada en 45-114/100.000 y una prevalencia aproximada de 1% (Lavados 1992). Las Epilepsias que se presentan en niños y adolescentes, son un grupo heterogéneo de condiciones con características, tratamiento y pronóstico diversos. Las tendencias en su tratamiento farmacológico experimentan cambios rápidos en el tiempo. Factores tales como la introducción de nuevas formulaciones de FAEs tradicionales y la aparición en las últimas décadas de una nueva generación de FAEs, con nuevos mecanismos de acción y características farmacocinéticas más favorables, han dado pie a numerosos estudios clínicos que, por una parte aportan nuevas evidencias y por otra, dificultan al clínico su decisión de tratamiento (Perucca 2005, Shorvon 2007, 2009).

Con el propósito de consensuar la elección de FAEs en los numerosos Síndromes Epilépticos y Epilepsias en niños y jóvenes y considerando las múltiples posibilidades de elección de la farmacopea de antiepilépticos en nuestro país, se hace imperativo revisar las evidencias científicas respecto de su prescripción y llegar a un acuerdo para formular recomendaciones terapéuticas racionales.

II. OBJETIVOS

Objetivo general:

Establecer un consenso de especialistas chile-

nos sobre el uso de fármacos antiepilepticos en algunos Síndromes Epilépticos y Epilepsias de niños y adolescentes, de mayor frecuencia o más difícil manejo.

Objetivos específicos:

1. Conocer las prácticas actuales de prescripción de FAEs en Chile.
2. Revisar la evidencia científica sobre la utilización de fármacos en determinados Síndromes Epilépticos y Epilepsias.
3. Proponer la utilización racional de FAEs, considerando su efectividad y disponibilidad en nuestro medio.
4. Consensuar su utilización en los Síndromes y Epilepsias seleccionados.

III. MÉTODO:

1. Se constituye un Comité de Trabajo compuesto por seis integrantes -dos de cada institución convocante- que asume los roles de organización, convocatoria, recolección, revisión, análisis crítico de la información, discusión y redacción de la propuesta final.
2. Se convoca a un grupo de 46 médicos especialistas en Epilepsias o con dedicación al manejo y tratamiento de las Epilepsias, tanto de la Región Metropolitana, como de todas las regiones de Chile, para la realización de un consenso sobre el uso de FAEs en algunos Síndromes y Epilepsias de niños y adolescentes (Anexo 1 y 2).
3. En base a la clasificación de Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias, publicada por la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE (Berg 2010), se selecciona un grupo de trece Síndromes y Epilepsias cuyo tratamiento farmacológico será sometido a consenso. Por razones de práctica clínica habitual, se agregan otros tres cuadros: estado epiléptico generalizado, estado epiléptico no convulsivo y crisis focales (Anexo 3). Se excluyen las crisis neonatales y algunas epilepsias refractarias.
4. Previo a la reunión de consenso, se realiza

una encuesta a cada uno de los participantes, sobre el uso de FAEs en estas epilepsias, cuyos resultados fueron presentados y publicados en las revistas oficiales de cada institución (Carvajal 2010 a, 2010 b).

5. Se encarga un trabajo específico por síndrome, a subgrupos de participantes, para buscar evidencias en el uso de FAEs en los diferentes Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias. A todos ellos, se les envía las guías y reportes de expertos disponibles: National Health Service-UK (NHS), 2009; National Institute for Clinical Excellence (NICE), Clinical Guideline 20, 2004; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2000; ILAE Treatment Guidelines, 2006; Guía Clínica Ministerio de Salud de Chile, 2008; Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia, 2009; Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007; Reports of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy; II: Treatment of refractory epilepsy, 2004a, 2004b. Además se sugiere una metodología de revisión de la literatura por síndrome, de la manera que se enumera en el punto 6.
6. Se recomienda emplear las siguientes fuentes de información para categorizar niveles de evidencia y proponer grados de recomendación (Anexo 5).
 - a. Guías de tratamiento de Epilepsias, Síndromes Epilépticos o crisis epilépticas (Anexo 4).
 - b. Base de datos Cochrane.
 - c. Medline.
 - d. Publicaciones en revistas indexadas.
7. El Consenso se efectúa el viernes 28 de Mayo de 2010 con asistencia de 42 especialistas. En esta reunión, cada subgrupo encargado, realiza una presentación de 10 minutos por Síndrome y Epilepsia, según programa previamente acordado (Anexo 6).

- 8- Posteriormente cada uno de los subgrupos expositores, envía su propuesta por correo electrónico al comité de expertos.
- 9- Luego de un análisis exhaustivo y discusión de los documentos expuestos, el Comité de Trabajo uniforma y concluye criterios que remite a los expositores para su aceptación final.
- 10- Se incluye en este documento una tabla de FAEs que considera abreviaturas, dosis recomendadas, vías de administración, niveles plasmáticos y algunas variables farmacocinéticas. (Anexo 7, Tabla 1).
- 11- Además se elabora una tabla resumen que reúne las principales sugerencias de tratamiento (Anexo 7, tabla 2).
- 12- No existen conflictos de interés de los participantes. El financiamiento fue otorgado por fondos de investigación de LICHE. El comité de expertos y los participantes actuaron voluntariamente y sin remuneraciones.

IV. RESULTADOS

Los resultados se presentan por síndromes de acuerdo a la Clasificación ILAE 2010 y se organizan de acuerdo al siguiente esquema:

• Introducción

Breve descripción del síndrome o epilepsia.

• Propuesta de Tratamiento Farmacológico

Se presenta en opciones que representan una recomendación. En cada opción, los FAEs se recomiendan en monoterapia (salvo que se especifique lo contrario) y se ordenan por orden alfabético, puesto que no se establece prioridad en su uso.

En algunos casos el tratamiento se recomienda en fases secuenciales.

• Fundamentos

Se sintetizan los resultados más relevantes con sus respectivas citas bibliográficas.

Nota: se entiende por **eficacia** la capacidad de un FAE para lograr libertad de crisis; **tolerancia** a la capacidad del organismo para soportar ciertos fármacos. Se evalúa por la

incidencia, severidad e impacto de efectos adversos. Por último el término **efectividad** involucra conceptos de eficacia y tolerabilidad, se refleja en la tasa de retención de pacientes en el tratamiento.

IV.1 SÍNDROME DE WEST

El Síndrome de West (SW) es una encefalopatía epiléptica del lactante caracterizada por crisis de tipo espasmos, una alteración del electroencefalograma (EEG) denominada hipsarritmia y deterioro psicomotor. El SW no responde a FAEs habituales. El principal factor de pronóstico neurológico de pacientes con SW es la etiología. Se ha señalado que la precocidad de inicio de un tratamiento, efectivo en resolver los espasmos y la hipsarritmia, favorecería el pronóstico. El objetivo de corto plazo del tratamiento es el cese completo de las crisis de espasmos y la desaparición de la hipsarritmia.

a) Propuesta de tratamiento

Para pacientes con SW no portadores de Esclerosis Tuberosa (ET)

Primera opción:

- Cura de corticotropina (ACTH) sintética (tetracosáctido: Synacten Depot®, ampollas de 1 mg/1ml) 0.05 mg/kg/dosis i.m., día por medio por 2 semanas. La equivalencia aproximada con ACTH natural es 1mg= 100 UI.
- En pacientes con SW de causa precisada, se inicia simultáneamente Ácido Valproico (VPA) en dosis de 20 mg/kg/d, 3 dosis al día, cada 8 h, y hasta alcanzar una dosis de 50 mg/kg/d, como FAE de mantención. No es recomendable utilizar VPA si no se ha descartado previamente enfermedades metabólicas que pudieran agravarse con este FAE.
- En consideración a los riesgos inherentes de una terapia esteroideal en un lactante, este tratamiento se realizará en forma ambulatoria sólo cuando sea posible un control clínico estrecho del paciente. En los casos de lactantes menores, comorbilidad, ruralidad extrema o etiología no precisada, se recomienda iniciar tratamiento con el paciente

hospitalizado. Previo al tratamiento, es necesario realizar un examen clínico acucioso y estudios de laboratorio: hemograma, electrolitos plasmáticos, proteína C reactiva (PCR), glicemia y radiografía de tórax.

- Dado el efecto hipertensivo de ACTH, en lactantes que reciban comidas, se indicará una dieta hiposódica.
- Se solicitará a los padres llevar un registro diario de crisis, horario, número salvas y de espasmos en cada una de ellas, además de un registro de posibles efectos adversos de tratamiento: irritabilidad, alza térmica u otros síntomas que sugieran complicaciones.
- Control clínico a los 7 días o antes según evolución, con especial atención a cuadros febriles, diarreas e hipertensión arterial (HTA), en cuyo caso se tomarán las conductas correspondientes, incluido la eventual suspensión de la cura esteroideal. Se agregará VPA en pacientes que hayan completado un estudio metabólico normal. La realización de un EEG en este momento, dependerá del criterio clínico.
- Control clínico y EEG a los 14 días.
 - Si clínicamente hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, se finaliza cura y se mantiene al paciente con VPA de mantención.
 - Si persisten crisis o EEG se mantiene con hipsarritmia, se procede a:
- Segunda cura de Synachten de iguales características a la primera y controles clínicos semanales, manteniendo VPA. En caso de fracaso de tratamiento (crisis/EEG) se procede a:

Segunda opción:

- Vigabatrina (VGB) (comprimidos 500 mg), dosis 100 mg/kg/d, cada 12 h.
- Control clínico a los 7 días. EEG según criterio clínico:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento hasta 6 meses en consideración a los posibles daños retinianos.
 - Si persisten crisis y/o EEG alterado, aumentar la dosis de VGB a 150mg/kg/d, cada 12 h.
- Control clínico y EEG a los 14 días:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento

hasta 6 meses.

- Si persisten crisis y/o EEG alterado, aumentar dosis de VGB a 200 mg/kg/d, cada 12 h.
- Control clínico y EEG a los 30 días:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento hasta 6 meses.
 - Si persisten crisis y/o EEG alterado continuar con:

Tercera opción:

- Topiramato (TPM): iniciar con dosis de 25 mg/d cada 12 h y aumentar 25 mg cada 7 días, hasta una dosis máxima aproximada de 25 mg/kg/d cada 12 h, según la respuesta clínica.
- LEV (Levetiracetam)

Otras opciones no farmacológicas

- Dieta Cetogénica.

Para pacientes con Síndrome de West y Esclerosis Tuberosa

Primera Opción:

- VGB

b) Fundamentos

- ACTH ha demostrado tener el mejor nivel de evidencia en cuanto a su eficacia para el control de espasmos y resolución de hipsarritmia en el corto plazo (Nivel de evidencia 1 y 3 en dos trabajos, Grado B de recomendación). Lo sigue VGB (Nivel de evidencia 3 y 4, Grado C de recomendación) (SIGN 2005, Mackay 2004, Hancock 2009).
- No hay evidencia de superioridad de ACTH natural sobre el sintético, ni en sus resultados ni en su perfil de efectos adversos, por lo tanto es “legítimo” y “óptimo” administrar a nuestros pacientes el ACTH sintético disponible en Chile. En consideración a que la vida media del ACTH sintético es prolongada (más de 48 h), se propone actualmente el uso de esquemas de días alternos (López 1991, Yanagaki 1999, Lux 2004).
- No hay evidencia suficiente para establecer las dosis exactas de ACTH o corticoides a utilizar, sin embargo existe acuerdo en cuanto a evitar tratamientos prolongados

(como orientación, no más de 6 semanas), en razón de los severos efectos adversos y mortalidad observados con tratamientos de larga duración. El esquema de dosis altas de ACTH no ha demostrado asociarse a menor tasa de recaídas que el esquema de dosis bajas (Hrachovy 1994). Dosis altas de ACTH son mejores que Prednisona (PRS) (Hrachovy 1983, Baram 1996).

- El uso de VGB es de elección en pacientes con SW y Esclerosis Tuberosa (ET) (Chiron 1997, Eltermann 2001). Las dosis altas de VGB son más efectivas que las dosis bajas (Elterman 2001). El efecto adverso del compromiso del campo visual por VGB es dependiente de dosis acumulada (Kossoff 2010). Por esta razón se propone su uso como tratamiento agudo para la resolución de los espasmos por un lapso no superior a 6 meses.
- ACTH y VGB tienen efectos adversos y toxicidad que son limitantes para su uso; ellos son dependientes de dosis y duración de tratamiento.
- TPM revela una eficacia cercana a 50%, en el control de los espasmos (Kossoff 2010).
- Existen escasos estudios con LEV e incluyen pocos casos (Tsao 2009, Kossoff 2010).
- Dieta Cetogénica: Un estudio prospectivo reciente en lactantes logró un 62% de cese de espasmos con esta dieta, versus un 90 % con ACTH (Kossoff 2008).

IV.2 EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DE LA NIÑEZ O SÍNDROME DE DRAVET

El Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica de etiología genética, que se inicia en el primer año de vida con crisis generalizadas o unilaterales prolongadas, gatilladas por fiebre. Luego se desarrollan crisis afebriles, frecuentes episodios de estado epiléptico y otros tipos de crisis refractarias que incluyen crisis mioclónicas, ausencias atípicas y crisis parciales. El EEG presenta cambios progresivos con alteraciones generalizadas, focales y multifocales no patognomónicas. El SD es típicamente resistente a tratamientos antiepilepticos convencionales. Otras manifestaciones que se evidencian en el curso de esta epilepsia son deterioro cognitivo, mioclonus interictal, torpeza motora y ataxia. El

pronóstico cognitivo es pobre y el riesgo de muerte súbita (SUDEP) se estima en un 15%, siendo significativamente mayor que en otras epilepsias.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- Asociación: VPA y Clobazam (CLB)
 - Fenobarbital (PB) y CLB

Segunda opción:

- Asociación: TPM y CLB
 - LEV y CLB.

Tercera opción:

- Terapia agregada (add-on): Bromuro de Potasio o Stiripentol.

No recomendables

- Carbamazepina (CBZ), Lamotrigina (LTG), Fenitoína (PHT), VGB.
- Evitar uso simultáneo de más de tres FAEs.

Medidas preventivas generales

- Evitar baños calientes.
- Uso de lentes polarizados o cualquier otra medida para reducir la fotosensibilidad cuando está presente.
- Tratamiento vigoroso de la fiebre y de las crisis febriles.

Otros tratamientos

- ACTH o corticoides.
- Dieta Cetogénica.
- Inmunoglobulinas
- Estimulador Vagal (VNS)

b) Fundamentos

- Las publicaciones de tratamiento de SD son en su mayoría estudios no controlados (Kassai 2008).
- Los dos únicos estudios aleatorios y controlados, comparan Stiripentol contra placebo, como terapia agregada (add on). Se demostró efectividad en reducir crisis en el corto plazo, pero no hay reportes sobre la evolución posterior (Kassai 2008).
- Algunos FAEs como CBZ, LTG, PHT y VGB

están contraindicados por su baja efectividad en controlar crisis y por aumentar o inducir crisis mioclónicas (Arzimanoglou 2009).

- En estudios prospectivos y retrospectivos no controlados de dieta cetogénica, se ha reportado una disminución >50% de las crisis en 2/3 a 3/4 de los pacientes, con seguimiento de 1 a 3 años (Caraballo 2005, Dra-vet. 2010, Dressler 2010).
- Esta propuesta se basa en opiniones de expertos y en reportes de series clínicas de pacientes portadores de SD (Dravet 2002, Tanabe 2008, Arzimanoglou 2009).

IV.3 EPILEPSIA OCCIPITAL BENIGNA DE INICIO PRECOZ EN LA NIÑEZ (SÍNDROME DE PANAYIOTOPOULOS)

La Epilepsia Occipital Benigna de Inicio Precoz en la Niñez o Síndrome de Panayiotopoulos (SP). Corresponde a un síndrome electro-clínico edad dependiente, de etiología desconocida, aunque hay factores genéticos involucrados (Taylor 2008). Se inicia en promedio a los 5 años de vida, 75% entre 3 y 6 años. Las crisis típicas comienzan con manifestaciones autonómicas tales como: vómitos, palidez, sudoración, siendo el vómito lo más frecuente; son seguidas de desviación tónica de la mirada, alteración de conciencia y pueden finalmente evolucionar a una crisis hemiclónica o generalizada (Libenson 1999). Los eventos ocurren durante el sueño en el 66%. El EEG presenta espigas occipitales interictales (Ohtsu 2003). Es un cuadro de excelente pronóstico, entre 30-50% tiene una crisis única, siendo el promedio general de tres episodios; alrededor de un 40% de los casos presenta estado epiléptico parcial. La remisión ocurre uno o dos años después del inicio, con buen pronóstico cognitivo. (Panayiotopoulos 1989).

a) Propuesta de tratamiento

Frente a una primera crisis, se recomienda no instalar tratamiento continuo sino intermitente, indicando el uso de Benzodiazepinas (BZD) sólo para control de crisis:

- Diazepam (DZP) rectal 0.5 mg/kg.
- Midazolam (MDZ) intranasal/ bucal 0.25 mg/kg.

En caso de decidir tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas, prolongadas o por insistencia de los padres:

Primera opción:

- CBZ, Oxcarbazepina (OXC)

Segunda opción:

- CLB, LEV, LTG, VPA.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia Nivel 1 o 2, para el tratamiento de SP. Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeñas, no hay estudios aleatorios o de comparaciones de tratamiento. Las series reportadas incluyen los dos tipos de Epilepsia Occipital -precoz y tardía- y también epilepsias sintomáticas.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- Entre un tercio y la mitad de los pacientes con SP experimentan sólo una crisis y un promedio de tres crisis en total. En esto se basa la recomendación de no instalar tratamiento continuo después de la primera crisis (Panayiotopoulos 1999, Lada 2003, Oguni 1999).
- Cerca de un 25% de los casos presenta crisis múltiples y prolongadas. Alrededor de un 40% presenta al menos una vez crisis prolongadas mayores de 30 minutos o episodios de estado epiléptico autonómico (Lada 2003, Ferrie 1997, 2007). Esta tendencia es característica de este síndrome y aunque no representa riesgos severos para el niño, ha sido considerada como fundamento para la indicación de tratamiento continuo.
- En 50-60% de los pacientes, la remisión ocurre dentro de los dos primeros años

desde el inicio, la mayoría remite a la edad de 12 años (Oguni 1999, Panayiotopoulos 1999).

- Un 85-90% remite con CBZ (Panayiotopoulos 1999, Ferrie 1997).

IV.4 EPILEPSIA ROLÁNDICA O EPILEPSIA PARCIAL BENIGNA CON ESPIGAS CENTRO-TEMPORALES

La Epilepsia Rolándica o Epilepsia Parcial benigna con espigas centro-temporales (EBECT) es la epilepsia idiopática más frecuente y mejor conocida. Tiene una base genética, siendo más frecuente en varones. Se inicia entre los 3 y 13 años y se manifiesta por crisis breves, habitualmente durante el sueño. Las crisis se inician con despertar y luego clonías de una hemicara (mejilla, lengua, labios, laringe) con preservación de la conciencia, a veces con bloqueo del lenguaje (afasia, anartria) y salivación abundante, por compromiso orofaríngeo (Chahine 2006). En el EEG se aprecian espigas o puntas centro-temporales de gran amplitud, a menudo seguidas de onda lenta, que se activan durante el sueño, con tendencia a difundir y cambiar de hemisferio, lo que potencialmente determina repercusiones neuropsicológicas negativas (Binnie 1993, Baglietto 2001). La evolución es casi siempre buena, con control electro-clínico en la pubertad, aunque existen formas atípicas (Aicardi 1982, Fejerman 2009).

a) Propuesta de tratamiento

En caso de decidir tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas, prolongadas o por insistencia de los padres:

Primera opción:

- CBZ, OXC o VPA.

Segunda opción:

- CLB (en dosis única nocturna), Clonazepam (CNZ), LEV, LTG.

La duración recomendada del tratamiento es de dos años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia Nivel 1 o 2, para evaluar eficacia y efectividad en el tratamiento de EBECT.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- Dada la baja frecuencia de las crisis, su escaso riesgo y la tendencia espontánea a la remisión, es discutible el uso de FAEs en tratamiento continuo en la mayoría de los casos. Se sostiene que alrededor de un 30% necesitará terapia con FAEs, por lo tanto parece razonable no indicar tratamiento si el niño y la familia aceptan esta postura, especialmente cuando sólo se presentan crisis nocturnas. En un trabajo de seguimiento a largo plazo (Ambrosetto et al 1990) no se encontró diferencias entre el grupo tratado y no tratado, en términos de promedio de crisis, duración de la epilepsia activa, edad de la última crisis, frecuencia de recurrencia y el resultado global.
- La opinión de expertos está dividida entre el uso inicial de CBZ (especialmente formas de liberación retardada, por la mejor adherencia) y OXC o VPA. Los que prefieren escoger VPA lo hacen basándose en la advertencia que en las formas de EBECT de evolución atípica, la CBZ puede precipitar una Encefalopatía epiléptica de punta-onda continua durante el sueño lento (ESES) (Fejerman 2009).
- OXC en monoterapia es efectiva a largo plazo en prevenir crisis y normalizar el EEG en las formas típicas de EBECT. Además parece preservar las funciones cognitivas y habilidades conductuales (Tziritidou 2005).
- Un estudio comparativo entre LEV y CBZ muestra efectividad para ambos (Coppola 2007).
- LEV en dosis entre 1000 y 2500 mg/d, tiene adecuada eficacia y tolerabilidad (Verrotti et al 2007).
- LTG es uno de los pocos FAEs que suprime las descargas epileptiformes de la EBECT

y no parece afectar negativamente la cognición (Pressler 2006).

- GBP (Bourgeois 1998) y Sulthiame (STM) (Rating 2000) han sido considerados tratamientos efectivos para este síndrome. Se ha reportado deterioro de función cognitiva con STM (Wirrell 2008).
- Se ha reportado el uso efectivo de BZD (De Negri 1997). Un estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorio, en pacientes con EBECT y crisis frecuentes, demuestra la efectividad de CLB en dosis nocturna única, frente a CBZ (Andrade 2009).

IV.5 EPILEPSIA OCCIPITAL DE LA INFANCIA DE TIPO TARDÍO (TIPO GASTAUT)

Es una epilepsia parcial idiopática de la niñez que se inicia habitualmente hacia los 8 años, pero puede ocurrir entre los 3 y los 16 años de edad. Las crisis comienzan con sintomatología visual elemental en forma de alucinaciones, amaurosis y luego asociación con otros síntomas occipitales, tales como ilusiones sensoriales, desviación tónica de los globos oculares, mioclonías palpebrales o cierre repetitivo de los ojos. Las crisis, que habitualmente se presentan en vigilia, son seguidas por cefalea post ictal (Andermann 1998) y a menudo se asocian a actividad paroxística rítmica occipital en el EEG, que aparece sólo al abrir y cerrar los ojos (Newton 1983, Du 2007).

Es un síndrome epiléptico poco frecuente, representando el 4% de todas las epilepsias benignas y sólo el 0.38% del total de las epilepsias de la edad pediátrica.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- CBZ, OXC.

Segunda opción:

- LEV, LTG, VPA.

Tercera opción:

- CLB.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones

en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia nivel 1 o 2 para el tratamiento de la Epilepsia Occipital de la Infancia de tipo tardío.
- Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeña, no hay estudios aleatorios, ni de comparaciones de tratamiento. Las series descriptivas reportadas incluyen los dos tipos de Epilepsia Occipital -precoz y tardía- y también epilepsias sintomáticas.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- La frecuencia de crisis en esta forma de epilepsia es extremadamente variable y existe una tendencia espontánea a la remisión. Por lo tanto existe discusión acerca de la necesidad de un tratamiento continuo. En la literatura revisada se sostiene que siempre debe ser tratada con FAEs porque las crisis típicas pueden ser inusualmente frecuentes y tener generalización secundaria.
- Se aconseja CBZ basado en la indicación de FAEs clásicos en descargas extratemporales (ILAE 2004). Se tiende a preferir el uso de CBZ de liberación retardada, dada la mayor comodidad en su dosificación. Existen sólo cuatro estudios abiertos prospectivos con CBZ y OXC.
- La CBZ se indica como primera elección, sin embargo hay que mencionar algunos reportes de casos con empeoramiento de crisis, tal como ocurre en otras epilepsias parciales "benignas".
- La eficacia de LTG está fundamentada en 2 estudios abiertos prospectivos (Panayiotopoulos 1993).
- El uso de LEV está fundamentado en un estudio abierto prospectivo de 12 casos, con 91.6% libres de crisis a los 6 meses y 100 % libres de crisis a los 12 meses, con normalización del EEG en 56% (Verrotti 2009).
- Gastaut y Low (1997) publican acerca de la gran eficacia de CLB para manejo de crisis

prolongadas. En las series publicadas, la respuesta al tratamiento en monoterapia es buena con reducción pronta y desaparición de las crisis.

IV.6 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) corresponde a una encefalopatía epiléptica severa de inicio en la niñez que se caracteriza por:

- Alta frecuencia de crisis epilépticas, principalmente generalizadas, que pueden ser tónicas, atónicas y ausencias atípicas. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan uno o más episodios de estado epiléptico.
- Anormalidades características en el EEG. La actividad de base del trazado es desorganizada y lenta, con un patrón ictal o interictal caracterizado por descargas de espiga onda lenta de frecuencia menor a 2,5 Hz, así como la presencia de paroxismos de actividad espicular rítmica rápida de 10 a 20 Hz.
- Deterioro cognitivo con retardo mental.

Existen múltiples etiologías, siendo frecuentemente precedido por algún otro tipo de encefalopatía epiléptica. Un número de casos se inicia en un niño previamente normal (Stephani 2006).

Corresponde al 3-6% de los niños con epilepsia, con claro predominio masculino (5:1).

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA como FAE base.

Segunda opción:

- Asociar CLB, LTG, TPM.

Tercera opción:

- FAEs no disponibles en Chile, tales como: Felbamato (FBM), Rufinamida (RFM), Zonisamida (ZNS).

Otros Tratamientos:

Existen otras posibilidades terapéuticas tales como Inmunoglobulinas, corticoides y ACTH, pero no están avaladas por ensayos clínicos doble ciego.

b) Fundamentos

Una revisión reciente de la literatura (Hancock 2010), demuestra que no se dispone de evidencia Nivel 1 ó 2 para el tratamiento de este síndrome, existiendo limitaciones metodológicas determinadas tanto por la complejidad del cuadro como por la homologación de resultados esperados. No existen evidencias suficientes que permitan recomendar un tratamiento estándar para el SLG y estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos.

Opiniones de expertos:

- Se insiste en descartar etiologías metabólicas antes de usar VPA. Estos pacientes generalmente van a requerir más de un FAE y se prefiere inicialmente VPA como fármaco de base, dada la gran experiencia acumulada de su uso en diferentes tipos de crisis (Van Rijckevorsel 2008).
- Entre las BZD se prefiere CLB por tener menor efecto sedativo y por su eficacia en crisis atónicas (drop attacks), pero a dosis altas (1mg/kg/d) (Michael 2008, Conry 2009, Kalra 2010).
- La recomendación de LTG o TPM se basa en la experiencia de su uso en otras epilepsias refractarias (Arzimanoglou 2009, Colin 2009).
- Un estudio de 1993 en SLG, muestra la eficacia de FBM en terapia agregada versus placebo, con disminución significativa las crisis atónicas y tónico-clónicas (The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome 1993).
- Existen al menos cuatro publicaciones en relación a efecto positivo de RFM, FAE aún no disponible en Chile (Cheng-Hakimian 2006, Wheless 2009, Gerhard 2010, Lara 2010). Estas sugieren que RFM es segura y bien tolerada como terapia agregada.
- Un estudio coreano multicéntrico (Su Jeong 2008) prueba la eficacia clínica de ZNS en SLG. A 62 pacientes con SLG que se les agregó ZNS, el 27,4% de ellos tuvieron reducción de crisis mayor de 75%.
- CBZ, OXC no tienen beneficio demostrado pudiendo agravar crisis generalizadas (ausencias atípicas, atónicas).

IV.7 ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DE PUNTA-ONDA CONTINUA DURANTE EL SUEÑO LENTO (ESES)

La epilepsia parcial de punta-onda continua durante el sueño lento (ESES) fue descrita en 1971 por Patry, Lyagoubi y Tassinari (Patry 1971). Es reconocida como tal por la ILAE en 1989 y está incluida entre las epilepsias y síndromes indeterminados en relación a si son focales o generalizados. El comienzo de este síndrome suele ser insidioso con crisis focales motoras o crisis focales con compromiso de conciencia o crisis generalizadas (clónicas unilaterales o bilaterales, tónico-clónicas, atónicas), que ocurren durante el sueño y ausencias atípicas en vigilia. Nunca ocurren crisis tónicas.

Es descrita como una encefalopatía epiléptica, autolimitada y edad dependiente (más frecuente entre los 3 y 7 años), en la cual la actividad epiléptica mantenida produce un deterioro cognitivo y conductual evolutivo, (Tassinari, 1992).

El patrón característico del EEG consiste en punta-onda continua y difusa durante el sueño de onda lenta, que ocupa el 85-100% del trazado. El diagnóstico también es válido en presencia de un deterioro neurocognitivo y conductual de varios meses, aunque la anomalía EEG ocupe menos del 85% del sueño lento. Este patrón EEG no es específico y también puede observarse en la evolución natural de distintas epilepsias, tales como el Síndrome de Landau-Kleffner (SLK), Epilepsia Rolándica Atípica y Epilepsia Focal secundaria a lesiones estructurales (Aicardi 1982, Beaumanoir 1995, Bagliletto, 2001, Tassinari 2005).

A pesar de la evolución usualmente benigna de las crisis, el pronóstico es reservado, por la presencia de afecciones neuropsicológicas, cambios conductuales, deterioro motor o síndrome opercular epileptiforme adquirido, posiblemente relacionado con el patrón de estado epiléptico. En su curso clínico se distinguen tres etapas: Pre ESES, ESES (1-2 años) y periodo de estabilización (2-7 años), (Tassinari 1992).

a) Propuesta de tratamiento

El objetivo clave del tratamiento es eliminar completamente la actividad epiléptica continua del sueño en los 12-24 meses siguientes al diagnóstico, por ser el período crítico para evitar el desarrollo de secuelas graves cognitivas y conductuales (García-Peña 2010). Siempre se debe realizar una evaluación neuropsicológica y fonoaudiológica al momento del diagnóstico. Se plantean fases secuenciales de tratamiento según respuesta del EEG.

Fase I

- Retirar fármacos potencialmente agravantes: CBZ, PB, PHT, que pueden empeorar el cuadro clínico-electroencefalográfico, (Nickels 2008).
- VPA en asociación a una cura de DZP e.v. u oral en dosis de 0.5-2 mg/kg, durante 3-4 semanas. Control clínico y EEG.

Fase II

- VPA en asociación con CLB, Etosuximida (ESM), LEV o Sulthiame (no disponible en Chile). Control clínico y EEG.

Fase III

- Corticoides: Se recomienda su uso precoz (antes de tres meses de tratamiento, sin remisión EEG) y por tiempo prolongado. Se han probado distintos esquemas:
 - Prednisona oral 1-2 mg/kg/d, por 6 meses o más.
 - ACTH en dosis diaria (ACTH natural 100u/d, aprox Synachten 1mg/d), retiro lento durante 3 meses.
 - Metilprednisolona en pulsos e.v. 20 mg/kg/d por 3 días, repitiendo esquema cada 4 días por 3 veces.
 - Metilprednisolona en pulsos, seguida de PRS oral 2 mg/kg/día por 1 mes y luego retiro gradual.El retiro de corticoides se ha asociado a recaída de ESES y deterioro neuropsicológico.
- Se han comunicado algunos casos de tratamiento exitoso con Inmunoglobulina e.v., que también ha resultado efectiva en recaídas. La dosis administrada es de 400 mg/kg/día por 5 días o 2 g/kg en 24 h y luego la misma dosis una vez cada 3 semanas según

respuesta (Fayad 1997, Arts 2009).

Otras alternativas no farmacológicas:

- Tratamiento quirúrgico: resectivo, transección subpial, hemisferectomía, callosotomía.
- Dieta Cetogénica.

b) Fundamentos

- Al revisar la evidencia, las principales dificultades radican en que la historia natural del cuadro no se conoce. Las series publicadas son pequeñas y de corto plazo y el desenlace clínico no sólo debe evaluarse en base a las crisis, que generalmente son de fácil control, sino que en relación al deterioro de la función del lenguaje y a las anomalías cognitivas y conductuales (Tassinari 2005, Boel 1989).
- No hay estudios comparativos y sistemáticos entre las distintas terapias mencionadas, así como tampoco se encuentran recomendaciones en guías clínicas (NICE, SIGN, The Cochrane Collaboration).
- La mayoría de los autores (Tassinari 2005, Nickels, 2008, García Peñas 2010) plantea un tratamiento inicial con VPA, al que se puede añadir precozmente BZDs (DZP, CLB) y/o ESM o Sulthiame. Con estos FAEs suele conseguirse el control de las crisis en casi todos los casos, aunque no es tan fácil normalizar el patrón de EEG de sueño que puede persistir alterado en el 40% de los tratados (De Negri 1997, Scheltens-de Boer, 2009).
- Se discute cuál puede ser la utilidad real de los FAEs, aunque algunos son beneficiosos como VPA, BZD, LEV y STM. Ante todo, se debe evitar la politerapia agresiva en estos pacientes y no es conveniente usar en forma mantenida FAEs con efecto sedante o depresor sobre el sistema nervioso central. En muchas ocasiones, la simple reducción de la politerapia es el mejor tratamiento y sirve para mejorar clínica y eléctricamente el síndrome (García-Peñas 2010).
- Los corticoides son útiles en ESES, en particular sobre la función cognitiva, por lo que se prefiere su uso precoz, en altas dosis y por tiempos prolongados. Sin embargo no hay estudios que avalen recomendaciones es-

pecíficas (Lerman 1991, Tsuru 2000, Sinclair 2005).

- No se ha establecido el tiempo de uso de DZP o corticoides y depende de la respuesta individual de cada paciente y experiencia de cada centro.
- Inmunoglobulinas: en reporte de casos se ha comunicado tratamiento exitoso con administración e.v. También han resultado efectivas en caso de recaídas. La evidencia disponible es sólo de tipo 4 (Fayad 1997, Arts 2009).

IV. 8 SÍNDROME DE LANDAU KLEFFNER

El Síndrome de Landau Kleffner (SLK) se manifiesta como una encefalopatía epiléptica, con crisis focales motoras, mioclónicas y menos frecuentemente tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

Se caracteriza por un compromiso primario del lenguaje, con regresión del lenguaje adquirido debido a una agnosia verbal auditiva, también conocida como "afasia epiléptica adquirida (Smith 2003). Se inicia a los 3-4 años, con anomalías electroencefalográficas paroxísticas, de predominio temporal posterior, que se incrementan notoriamente durante el sueño lento, presentándose como un status de espiga-onda continua. Solamente el 70-80% de los casos puede presentar crisis epilépticas (Massa 2000).

Si la actividad epileptiforme comienza precozmente y no es eliminada antes de que concluya el período crítico de desarrollo del lenguaje, el deterioro de éste y de otras funciones neurocognitivas será permanente, especialmente si la presencia de espiga-onda continua permanece por más de 3 años. (Rossi 1999) Nieuwenhuis 2006).

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA en dosis altas (para lograr niveles plasmáticos sobre 100ug/ml) asociado a cura de corticoides, consistente en pulsos de metilprednisolona (20 mg/kg/d) por 3 días, repitiendo esquema cada 4 días por 3 veces. Se continúa con corticoides en esquema oral,

enfatiéndose su uso precoz y prolongado: PRS (2 mg/kg/d) por 6 meses, dosis inicial por 1 mes y luego retiro gradual 0.5 mg/kg por mes.

Parámetro de eficacia: la disminución del índice espiga-onda a menos de un 50%. Si el paciente no responde clínica o electroencefalográficamente, se continúa con la opción siguiente:

Segunda opción:

- Asociación: VPA y ESM
o
VPA y BZD (CLB o DZP)

Tercera opción:

- Inmunoglobulinas e.v. 400 mg/kg/d por 5 días o 2 g/kg en 24 horas y luego 400 mg/kg una vez cada 3 semanas según la respuesta.

Es posible considerar el tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados.

Fármacos no recomendados:

- CBZ, PB y PHT, especialmente por efectos negativos en el área neuropsicológica.

Seguimiento clínico-electroencefalográfico.

1. Evaluación de cambio clínico, en relación a la instauración de tratamiento.
2. Recaída clínica, ya sea crisis epilépticas o deterioro de los aspectos neurocognitivos.
3. Realizar EEG al inicio y al mes de tratamiento. Evaluar eficacia con Índice espiga onda de sueño no REM.

Guía para el diagnóstico electroencefalográfico del Síndrome de Landau-Kleffner con Parámetros cuantitativos:

Para laboratorios de EEG tradicionales:

- Registrar vigilia y sueño de 1 hora sin inducción
- Calcular distribución de actividad epileptiforme durante diferentes etapas de sueño.

Índice Espiga Onda (IEO): Es el porcentaje de espiga onda en sueño lento.

- Se calcula contando los segundos que presentan espiga onda, cada 10 segundos, durante todo el periodo de sueño no REM. Se suman los segundos con actividad epileptiforme y se dividen por la cantidad de tiempo evaluado. Se expresa en porcentaje de tiempo ocupado con actividad epiléptica.

Diagnóstico: con índice del primer no REM o de siesta, mayor a 50%.

Índice Espiga Onda (IEO)

0	No hay EO
1	0- 20%
2	20- 50%
3	50-85%
4	>85%

b) Fundamentos

- El desconocimiento de la historia natural de este cuadro, los reportes de series clínicas con un bajo número de casos que comunican resultados a corto plazo y la necesidad de evaluar el desenlace clínico en relación al deterioro de la función de lenguaje y no sólo a las crisis (que habitualmente son de fácil control), hacen difícil revisar la evidencia. No hay estudios comparativos y sistemáticos entre las distintas terapias mencionadas, así como tampoco se encontraron recomendaciones en guías clínicas (NICE, SIGN). La evidencia disponible es sólo de Nivel 4 (Mikati 2005).
- De los nuevos FAEs, LEV ha sido el más efectivo. Para LTG no existen estudios disponibles (Lagae 2009).
- Inmunoglobulinas: en reportes de casos se ha comunicado tratamientos exitosos con la administración e.v.. También han resultado efectivas en caso de recaídas (Arts 2009).
- El tratamiento quirúrgico es una opción en casos seleccionados, cuando se demuestra que la anomalía electroencefalográfica es unilateral. Se ha publicado beneficio en dos tercios de los casos operados, pero la recuperación funcional completa es improbable (Irwin 2001, Cross 2009).

IV.9 EPILEPSIA AUSENCIA DE LA NIÑEZ O PICNOLEPSIA

La Clasificación de las Epilepsias de la ILAE, reconoce 4 síndromes con crisis de ausencias:

- Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN)
- Epilepsia Ausencia Juvenil (EAJ)
- Epilepsia Mioclónica Juvenil
- Epilepsia con Ausencias Mioclónicas

La Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN) es la epilepsia más frecuente en la niñez (10 a 15%). Se trata de un Síndrome electro-clínico genético, edad dependiente, caracterizado por múltiples crisis de desconexión de segundos de duración, que ocurren en vigilia, con un EEG con descargas de espiga-onda generalizadas bilaterales, sincrónicas y simétricas a 3 cps. Se inicia entre los 4 y 13 años de edad, tiene buena respuesta a los fármacos y es de evolución benigna. Entre un 30% y 50% de los niños afectados presentan crisis TCG (tónico clónica generalizadas). El 18% de pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) pueden haberse iniciado como EAN.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA.

Segunda opción:

- ESM.

Tercera opción:

- LTG.

Cuarta opción:

- Si no hay respuesta a monoterapia, se administra biterapia:

VPA y LTG, como primera opción.

VPA y ESM, como segunda opción.

FAEs no recomendados:

- CBZ, OXC, PB, PHT, VGB pueden agravar las crisis.

b) Fundamentos

- Etosuximida ha sido el FAE históricamente

usado en el tratamiento de EAN, con eficacia demostrada en el control de crisis de ausencia. Si bien ha sido desplazada en su uso por VPA (Villarreal 1978) existen diversos reportes actuales que refuerzan su vigencia (Kiorboe 1964, Arzimanoglou 2010, Striano 2010).

- Un estudio multicéntrico aleatorio, doble ciego que incluyó 453 niños con EAN, por 16-20 semanas, demostró efectividad similar de VPA (58%) y ESM (53%) vs LTG (29%) (Glauser, 2010). Un meta-análisis que compara la efectividad de ESM, LTG y VPA en EAN, demuestra resultados similares (Posner 2005a, 2005b).
- LTG comparada con placebo, es efectiva en monoterapia para EAN recién diagnosticada (Frank, 1999). En un estudio abierto Nivel 3, LTG resultó con similar efectividad que VPA a 12 meses, logrando este último control de crisis en menor tiempo (Coppola 2004).
- Las guías y recomendaciones revisadas (ILAE 2006, AAN 2004, NICE 2004, SEN 2009) con evidencia Nivel 3, plantean:
 - VPA, ESM y LTG son posiblemente eficaces y efectivos en EAN.
 - VPA y ESM tienen similar eficacia y efectividad.
 - VPA y ESM son recomendados como terapia de primera línea.
 - Si la terapia inicial elegida fue VPA y fracasó, se recomienda como segunda opción ESM y luego LTG.
 - Si la terapia inicial utilizada es ESM y fracasó, se recomienda administrar VPA como segunda opción y luego LTG.

Comentario

Se recomienda VPA en primera línea por el riesgo de crisis TCG en EAN, su disponibilidad en nuestro medio y la experiencia en su uso clínico. ESM podría considerarse como primera opción, dada su menor incidencia de efectos neuro-cognitivos adversos, pero no cubre las crisis TCG.

IV.10 EPILEPSIA AUSENCIA JUVENIL

En EAJ, las crisis de ausencia son las que predominan, pero coexisten crisis TCG en un 80% de los casos y crisis mioclónicas espo-

rádicas en un 20% de ellos. La edad de presentación es entre los 9 -13 años en un 70% de pacientes, con un rango entre 5 a 20 años de edad.

a) Propuesta de tratamiento

Tratamiento farmacológico en varones:

Primera opción:

- VPA

Segunda opción:

- LTG

Tercera opción:

- Asociación: LTG y VPA
 - ESM y LTG o PB o VPA
(estos últimos en dosis menores)

Tratamiento farmacológico en mujeres:

Primera opción:

- VPA, usar formulaciones de liberación extendida, en dosis no superiores a 1000 mg/día.
- LTG.

Segunda opción:

- Asociación: LTG y VPA
 - ESM y LTG o PB o VPA
(estos últimos en dosis menores)

Otras opciones de FAEs para varones y mujeres: LEV, ZNS o tratamiento coadyuvante con CLB o CNZ.

b) Fundamentos

- Los trabajos revisados corresponden a estudios sobre grupos de pacientes con “crisis de ausencias típicas”, “epilepsia con crisis de ausencias”, “epilepsias idiopáticas generalizadas” y “crisis de ausencias”.
- No existen trabajos Nivel 1 que apoyen un determinado tratamiento para EAJ.
- VPA logra un completo control de crisis de ausencia en un 68% de los pacientes a los doce meses, con efecto más rápido que LTG. También suprime las descargas epileptiformes en el EEG en un 84% de los ca-

sos.

- La elección de LTG en mujeres se fundamenta por el mayor potencial teratogénico del VPA y sus efectos colaterales en el área endocrinológica. Habría un efecto sinérgico entre VPA y LTG (Coppola 2004).
- Estudios de Nivel 4 muestran eficacia de la ESM en el tratamiento de las ausencias, logrando control de crisis en un 42 a 65% (Kioboe 1964). En otro estudio Nivel 2, tanto VPA como ESM lograron reducción de 90% de las crisis, en el 49% de los pacientes (Glauser 2010).
- Entre los FAEs nuevos, trabajos Nivel 3 y 4 muestran que LTG es el más eficaz en reducir las ausencias, sin importar el tipo de síndrome. En ausencias y en monoterapia, muestra un 50 % de libertad de crisis a los 10 meses. El efecto adverso más común, fue el exantema alérgico y exacerbaciones ocasionales de mioclonías (Coppola 2004).
- Varios estudios clínicos muestran eficacia mayor a placebo de LEV y ZNS en crisis de ausencia (Linuma 2004, Wilfong 2005, Striano 2008). No hay estudios doble ciego aleatorios controlados que lo verifiquen (Hughes 2009, Penovich 2009).
- Basados en opiniones de expertos, CBZ, OXC y PHT son ineficaces e incluso podrían empeorar las crisis por lo que estarían contraindicadas (Sato 1982).

IV. 11 EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) es un síndrome electro-clínico que se presenta en adolescentes y adultos, cuyo diagnóstico requiere de la presencia de crisis mioclónicas generalizadas (100%) que se asocian a crisis TCG en un alto porcentaje de los casos (80-90%), a crisis de ausencias (25-30%) y a respuesta fotoparoxística anormal (40%). Corresponde aproximadamente al 10% de todas las epilepsias.

En EMJ se distingue 4 grupos: a) grupo clásico (72%) de inicio en la adolescencia con crisis mioclónicas o TCG y crisis de ausencias infrecuentes; b) grupo que se inicia con Epilepsia de Ausencias de la Niñez y evoluciona a EMJ (18%), más refractario a tratamiento, logrando libertad de crisis en alrededor de un

7%; c) grupo que se inicia con Epilepsia de Ausencias Juveniles y evoluciona a EMJ (7%) y d) grupo de EMJ con crisis astáticas (3%), que tendrían una tasa de libertad de crisis de 56-62%.

Los pacientes que combinan los 3 tipos de crisis, tienden a presentar mayor resistencia al tratamiento.

a) Propuesta de tratamiento

Tratamiento farmacológico en varones:

Primera opción:

- VPA (una proporción de los pacientes logra control de crisis con bajas dosis).

Segunda opción:

- LTG o LEV en monoterapia. La elección de FAE se realiza considerando el tipo de crisis dominante (LTG más eficaz en ausencias y LEV en crisis mioclónicas). Además se toma en cuenta las comorbilidades y características individuales de la persona.

Tratamiento farmacológico en mujeres:

Primera opción:

- VPA, usar formulaciones de liberación extendida, en dosis no superiores a 1000 mg/día.
- LTG
- LEV

Cualquiera de estos FAEs puede ser seleccionado en primera opción en monoterapia, dependiendo del tipo de crisis dominante, comorbilidades y características individuales de la persona.

Otras opciones de FAEs para varones y mujeres: TPM o tratamientos coadyuvantes con CLB o CNZ.

Consideraciones relevantes para el tratamiento

- En EMJ la falta de sueño y la ingesta de alcohol notoriamente contribuyen a precipitar crisis. Estos aspectos deben ser discutidos explícitamente con los pacientes.
- El uso simultáneo de anticonceptivos hor-

monales disminuye significativamente los niveles plasmáticos de LTG.

FAEs no recomendados (potenciales agravadores de crisis)

- CBZ, PHT y VGB.
- LTG podría agravar las crisis mioclónicas.

b) Fundamentos

- VPA: Ha sido considerado el FAE de primera elección y patrón de comparación de otros FAEs en EMJ, en base a resultados de diversas series clínicas. VPA controla adecuadamente el 85% de los 3 tipos de crisis (Delgado-Escueta 1984, Mazurkiewicz-Belzdziska 2010). Con dosis bajas de 500 mg/d es posible mantener al paciente libre de crisis (Karlovassitou-Koriari 2002). Sus desventajas son que existe un grupo refractario y los conocidos efectos adversos, especialmente teratogénicos (Mintzer 2010). El uso de dosis diarias menores a 1g y de formulaciones de liberación extendida, reduce los riesgos de teratogenicidad (Vajda 2004).
- LTG: Su uso en EMJ se basa en series clínicas, estudios retrospectivos y prospectivos. Su efectividad es menor a VPA, sin embargo tiene menor probabilidad de presentar eventos adversos y mejor tolerancia (Marson 2007a). Su eficacia relativa es mayor en crisis de ausencias (Mazurkiewicz-Belzdziska 2010). LTG tendría indicación como primera opción en mujeres en edad fértil, teniendo en cuenta que puede agravar las crisis mioclónicas (Crespel 2005).
- LEV: Su uso se basa en la efectividad observada en series clínicas, estudios retrospectivos y prospectivos, especialmente en crisis TCG y mioclónicas (Sharpe 2007). Este FAE sería efectivo en disminuir las descargas epileptiformes y la fotosensibilidad en EMJ. También es un coadyuvante efectivo y bien tolerado para los pacientes con epilepsias con crisis mioclónicas (Noachtar 2008). Su eficacia y tolerancia apoyarían su uso en EMJ.
- TPM: tendría especial utilidad para el tratamiento de crisis TCG. Su uso puede considerarse en presencia de comorbilidades como obesidad y/o migraña. Es relevante considerar su efecto negativo sobre la fun-

ción cognitiva (Levisohn 2007).

- CLB: se prescribe como coadyuvante (Kalra 2010).
- CNZ: ayuda al control de crisis mioclónicas en asociación a VPA, en especial en pacientes que muestran reacciones adversas o requieren dosis muy altas de VPA (Verrotti 2006).
- FAEs que deterioran crisis: Se ha descrito precipitación o agravamiento de crisis con CBZ, GBP, OXC, PHT y VGB (Perucca 1998, Somerville 2009)
- También hay reportes de exacerbación de crisis, especialmente mioclónicas con LTG (Crespel 2005).

Guías y normas

ILAE 2006: No hay estudios Nivel 1, 2 y 3. Estudios nivel 4 sugieren que CZP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS pueden mostrar alguna eficacia en pacientes recién diagnosticados con EMJ. Estudios Nivel 4 muestran que CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB y VGB pueden agravar crisis de ausencias y crisis mioclónicas.

Guía NICE (2004) indica VPA y LTG como primeras opciones de tratamiento; se recomienda precaución en el uso de VPA en mujeres, por el riesgo de daño al embrión/feto in útero. La Opinión de Expertos Europeos señala ambos fármacos como posibles primeras opciones, sin embargo en varones se inclina por VPA y en mujeres por LTG (Wheless 2007).

IV. 12 EPILEPSIA CON SOLO CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS GENERALIZADAS

La epilepsia con sólo crisis TCG es una epilepsia genéticamente determinada, que se ha vinculado al locus de EJM1. Se presenta en sujetos con un examen neurológico y mental normal, con un rango de presentación entre los 6 - 47 años (máximo de incidencia: 16 a 17 años); el 80% tiene su primera crisis TCG en la segunda década de la vida. Es levemente predominante en hombres (55%).

En este tipo de epilepsia, las crisis TCG ocurren al despertar (17 a 53% de los pacientes), mientras está despierto (23 a 36%) o durante el sueño (27% al 44%). En el EEG interictal,

la actividad de base es normal, con descargas bilaterales, sincrónicas generalizadas de espiga/onda y poliespiga/onda en la mitad de los pacientes. En forma infrecuente hay anomalías focales, en ausencia de descargas generalizadas. El 13% de los pacientes tiene descargas fotosensibles.

Esta epilepsia tiene la más alta incidencia de recaída al suspender el tratamiento (83% versus EMJ 80%). La prevalencia es muy baja (0.9% de las epilepsias generalizadas idiopáticas).

La asociación a otros tipos de crisis, como crisis mioclónicas o ausencias, excluye el diagnóstico.

a) Propuesta de tratamiento farmacológico

Primera opción:

- LTG o VPA.

La elección de FAE se realiza considerando género, comorbilidades y otras variables individuales de la persona.

Segunda opción:

- LEV, TPM.

Consideraciones generales

Evitar factores precipitantes, privación de sueño, fatiga y consumo excesivo de alcohol.

b) Fundamentos

- No existe evidencia de estudios Nivel 1 ó 2 para el tratamiento de la Epilepsia con sólo crisis TCG. Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeñas, no hay estudios aleatorios o de comparaciones de tratamiento.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis TCG.
- Un estudio aleatorio, controlado, no doble ciego, que compara LTG, TPM y VPA, demostró que VPA es significativamente más eficaz que LTG y TPM en el control de crisis TCG. VPA es mejor tolerado que TPM. Debe considerarse los efectos adversos potenciales de VPA en mujeres de edad fértil (Marson

2007).

- Estudios de series de casos sugieren que el VPA es efectivo en crisis generalizadas.
- En series de casos retrospectivos el VPA presenta el mejor índice de remisión, seguido por TPM y LMT (SIGN 2005).

IV. 13 CRISIS FEBRILES

Se presentan en el lactante y preescolar habitualmente entre los 3 m y 5 a, asociadas a fiebre, en ausencia de infección del SNC. Se excluyen niños con crisis afebriles previas o concomitantes (Camfield 1997).

Los factores de riesgo para una posterior epilepsia al momento de la primera crisis febril son: examen neurológico alterado, crisis febriles complejas, estado epiléptico febril y epilepsia en familiares de primer grado. El riesgo de epilepsia aumenta con la presencia de más factores de riesgo. (Nelson 1976).

Las crisis febriles complejas son aquellas que son focales, que duran más de 15 minutos o que se repiten en las primeras 24 horas. Un 60-70% de los que presentan una primera crisis febril no tiene ninguno de estos factores, la duración es breve (entre 1 y 3 minutos) en el 91 % de los casos; sólo en un 9% las crisis febriles son crisis prolongadas (> 15 min). El riesgo de epilepsia posterior en crisis febriles simples es de sólo 1-2% (población general 0,5-1%).

En la Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos (ILAE 1989), las crisis febriles se ubican en Síndromes especiales. En el nuevo reporte de Clasificación ILAE 2005-2009 (Berg 2010), se catalogan en el grupo de “condiciones con crisis epilépticas que tradicionalmente no se diagnostican como epilepsias per se”.

Consideraciones generales:

- Lo más importante es la educación respecto a benignidad, manejo de crisis y manejo de fiebre. (American Academy of Pediatrics 1999).
- Todo niño menor de 5 años que presente una crisis febril debe ser evaluado por un

médico para descartar patología aguda del SNC u otras.

- Ante un paciente con crisis prolongada, el médico de Urgencia, debe utilizar el protocolo de tratamiento de estado epiléptico.

a) Propuesta de tratamiento farmacológico:

Cada vez se demuestra menos aconsejable el uso continuo de FAEs. Ningún tratamiento continuo está recomendado en niños con una o más crisis febriles simples.

Tratamiento de las crisis:

- Se recomienda uso de BZDs via rectal, bucal o nasal.
- Frente a **recurrencias de crisis febriles se plantean las siguientes alternativas de tratamiento:**

Tratamiento intermitente profiláctico:

- Verificada un alza febril, medicar con FAE de inmediato.
- DZP oral/rectal: 0.5 mg/kg/dosis x 2 veces con intervalo de ocho horas, el primer día de fiebre.
- MDZ nasal/ bucal 0.25mg/kg/dosis inmediato al alza febril. Se repite la dosis a las ocho horas el primer día de fiebre.
- CLB oral: 0.4 mg/kg/dosis c/12 h, el primer día de fiebre.

Tratamiento intermitente sólo de la crisis:

En caso de crisis febril administrar de inmediato:

- DZP rectal: 0.5 mg/kg/dosis
- MDZ nasal/ bucal 0.25 mg/kg/dosis

Tratamiento continuo:

Su indicación es excepcional. En caso de decidir tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas y prolongadas (de más de 15 min) o por fracaso de terapias previas:

- PB a menores de 1 año. VPA después del año de edad.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis o hasta los 5 años de edad, tiempo después del cual se procederá a la suspensión.

Estado Epiléptico Febril:

- DZP ampollas de 10 mg/2 ml, 0.5 mg/kg, e.v. o rectal.
- MDZ 0.25 mg/kg/dosis nasal/ bucal.
- MDZ 0.5 mg/kg por dosis e.v. y luego infusión continua.

b) Fundamentos

- Dado el pronóstico benigno de las Crisis Febriles, el tratamiento profiláctico no está indicado (Sadleir 2007) (Grado de Recomendación B).
- El uso de MDZ bucal es seguro y eficaz en el tratamiento de crisis epilépticas en niños (McIntyre 2005, Bhattacharyya 2006) (Grado de Recomendación A).
- DZP rectal durante períodos febriles es efectivo en prevenir recurrencia y no afecta a largo plazo el desarrollo cognitivo (Scottish I. Guidelines 2003) (Grado de Recomendación A).
- Ensayos aleatorios doble ciego, controlados con placebo sostienen que el DZP administrado durante la fiebre reduce la recurrencia de Crisis Febriles (Sadleir 2007) (Grado de Recomendación B).
- El uso de CLB como terapia intermitente en crisis febriles es segura y eficaz (Tondi 1987, Gupta 2002).

Opiniones de expertos:

Las crisis febriles simples no causan daño estructural alguno. Se discute si existe riesgo de daño cuando el paciente presenta crisis febriles prolongadas. Sólo un pequeño porcentaje presenta riesgo de desarrollar una epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis temporal mesial. Algunas epilepsias, como la Epilepsia Mioclónica Severa de la infancia o Síndrome de Dravet, pueden iniciarse con crisis febriles prolongadas.

IV. 14 ESTADO EPILÉPTICO GENERALIZADO

El Estado Epiléptico es la urgencia neurológica más frecuente en niños. Su incidencia en la población general es de 10-20/100.000, siendo los niños y los ancianos los más afectados (Bassin 2002). De acuerdo al tipo de crisis que se presenten, el Estado Epiléptico se subdivide en 2 categorías: generalizado convulsivo y no convulsivo (Gastaut 1983, Dodson 1993)

(IV.15). Un 50 a 75 % de los estados epilépticos son generalizados (Shorvon 2007). El Estado Epiléptico Generalizado se define como la ocurrencia de una crisis prolongada o una serie de crisis, sin recuperación completa de la conciencia entre ellas. Aún resulta controvertido establecer la duración exacta para diferenciar un Estado Epiléptico de una crisis, sin embargo existe acuerdo en distinguir 2 definiciones, cada una de ellas con una duración diferente, dependiendo del tipo clínico de Estado Epiléptico y su potencial severidad: a) la definición clásicamente usada, una crisis mayor de 30 minutos o crisis recurrentes sin recuperación de conciencia entre ellas por un período mayor de 30 min (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. 1993). b) en consideración a la severidad y a la necesidad de un manejo terapéutico oportuno, para el Estado Epiléptico Generalizado (SEG) convulsivo se establece una definición operacional que implica la ocurrencia de una crisis convulsiva generalizada, continua -o dos o más crisis- de duración igual o mayor a 5 min, durante las cuales el paciente no recupera su nivel de conciencia basal. Esta definición es la que se recomienda utilizar para efectos de iniciar tratamiento del SEG (Lowenstein 1999).

Tanto el diagnóstico oportuno como el tratamiento precoz son esenciales para disminuir la morbilidad y evitar complicaciones a futuro de un SEG. Los protocolos de manejo permiten maximizar las probabilidades de controlar las crisis (Knake 2009).

a) Propuesta de tratamiento

Se propone esquema según Figura 1.

b) Fundamentos

- La evidencia existente en la literatura médica sobre el tratamiento de SEG en niños es limitada.
- La revisión de la literatura, protocolos y guías de tratamiento nos permite tomar decisiones, teniendo como objetivo asegurar un tratamiento apropiado, rápido y efectivo en condiciones o situaciones comunes. También nos permite ahorrar tiempo en los Servicios de Urgencia y disminuir así los potenciales errores en el enfrentamiento inme-

- diato del paciente.
- Las auditorías de manejo del SEG, concluyen que los errores más frecuentes son:
 - No seguir protocolos, lo que condiciona mayores tiempos de manejo y más admisiones en Unidades de Cuidados Intensivos.
 - Uso de dosis inadecuadas (bajas) o más de 2 dosis de BDZ.
 - Retraso en uso de tratamiento de segunda línea o de anestésicos (Yoong 2009).
 - Las BDZ son de primera elección en la fase inicial del SEG dada su acción rápida, múltiples vías de administración y su uso como fármaco pre-hospitalario (Evidencia Nivel 1, recomendación A) (Appleton 2008).
 - El LZP 0,1 mg/kg/dosis y el DZP 0,3 mg/kg/

- dosis e.v., han mostrado la misma eficacia en el tratamiento del SEG.
- El DZP rectal es eficaz para yugular una crisis.
 - El MDZ 0,3 mg/kg/dosis vía bucal es más efectivo que el DZP 5 o 10 mg/dosis vía rectal e igual de efectivo por vía nasal que el DZP e.v., por lo tanto es una buena alternativa en el manejo pre-hospitalario (sin vía venosa disponible) de una crisis. En este aspecto tendría ventajas sobre el uso de DZP rectal, dadas las dificultades de aplicación que este último tiene (Appleton 2008, Knudsen 1979, McIntyre 2005, McMullan 2010).
 - El PB a dosis de carga de 20 mg/kg/dosis ev., si bien tiene efectividad demostrada,

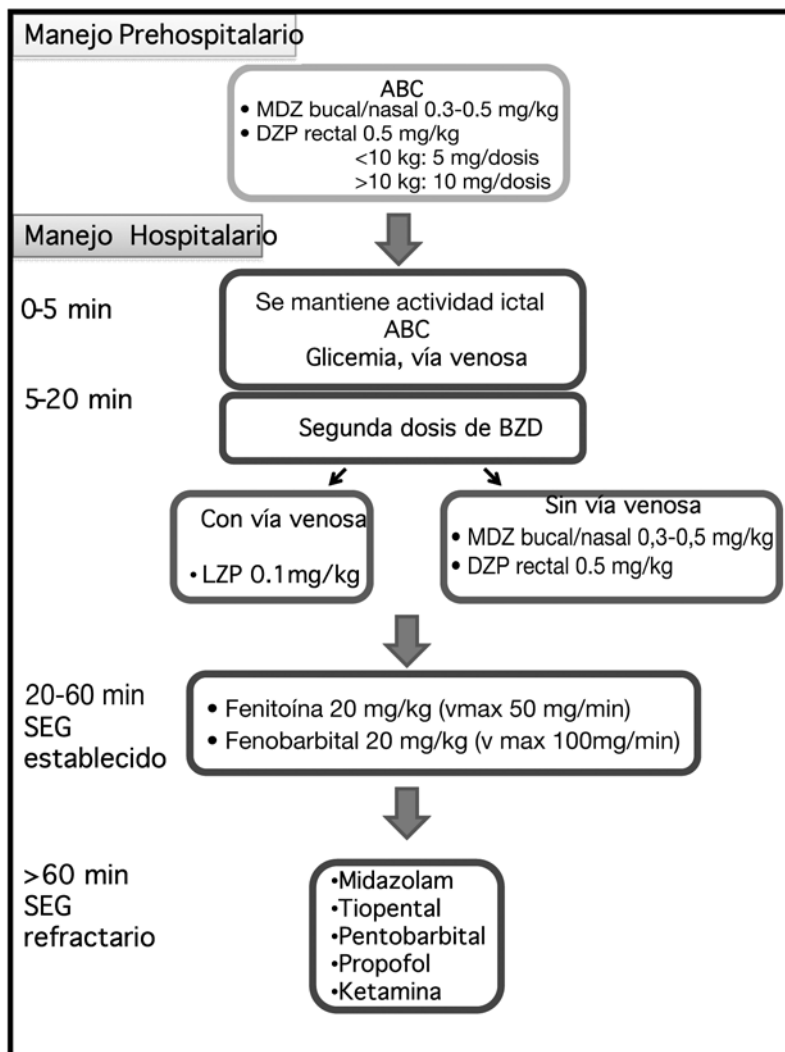


Figura 1. Protocolo de manejo de Estado Epiléptico Generalizado

no tiene igual recomendación que la PHT. Ha estado en desuso debido a sus efectos adversos, especialmente sobre el nivel de conciencia, pero tiene una recomendación empírica en niños menores de 6 meses (Evidencia Nivel 3, recomendación C). Es de elección cuando: no hay vía venosa segura disponible (riesgo de extravasación de PHT), no hay monitor cardíaco disponible, el paciente es usuario crónico de PHT o es portador de patología cardiovascular (Garr 1999, Brevoord 2005, Treiman 1998).

- Los fármacos de tercera línea, se deben usar cuando se llega a la refractariedad del SEG, lo que no es objeto de esta revisión. No poseen evidencia ni niveles de recomendación, por lo que el uso de otras drogas antiepilepticas, LEV o VPA (Trinka 2007) por ejemplo, o de anestésicos se debe analizar según el caso.

IV. 15 ESTADO EPILÉPTICO NO CONVULSIVO: AUSENCIAS Y FOCAL (O PARCIAL)

En el Research Foundation Workshop que tuvo lugar en Oxford (2004) (Walker 2005), se definió Estado Epiléptico no Convulsivo (EENC) como un rango de condiciones que difieren en su etiología, pronóstico y manejo, en las cuales la actividad crítica electroencefalográfica es prolongada y resulta en síntomas clínicos no convulsivos.

Entre un 25 a 50 % del todos los Estados Epilépticos corresponden a EENC (Shorvon 2007). Los pacientes con EENC pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas: coma, confusión, somnolencia, afasia, síntomas autonómicos anormales, así como manifestaciones motoras sutiles: mioclonías palpebrales, automatismos bucales o manuales, giros versivos de la cabeza o nistagmo. En niños, el EENC se presenta en contextos diversos: síndrome epilépticos específicos (Síndrome de Dravet, Epilepsia astático-mioclónica, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome de Panayiotopoulos), encefalopatías no progresivas, encefalopatías agudas (infecciosas, traumáticas, AVE, tóxicas etc.). La morbilidad y mortalidad de EENC depende principalmente de su etiología y de la precocidad del diagnóstico, siendo de peor

pronóstico cuando se presenta en pacientes comatosos en quienes crisis e injuria actúan sinérgicamente en la producción de daño cerebral (Korff 2007).

Si bien el EENC debe ser tratado en forma precoz y activa, es necesario evitar el sobretreatmento, particularmente en niños con cuadros de mejor pronóstico o encefalopatías no progresivas. La agresividad del tratamiento dependerá de los factores antes señalados, considerando que los tratamientos endovenosos, anticonvulsivantes y anestésicos, tienen riesgos potenciales de morbilidad y daño. (Thomas 2007).

El Estado Epiléptico no Convulsivo se clasifica en:

- A) Generalizado:
 - Ausencias (típicas/atípicas)
- B) Focal (Parcial):
 - Simple (sin afectación de conciencia)
 - Somatosensitivo
 - Sensorial
 - Autonómico (vegetativo)
 - Psíquico (afectivo)
 - Combinación de los anteriores
 - Complejo (con afectación de conciencia)

a) Propuesta de tratamiento

Estado Epiléptico de Ausencias:

- Iniciar con BZD en dosis habituales.
 - Vía venosa disponible LZP 0.1 mg/kg, máx. 4 mg, DZP 0.3-0.5 mg/kg, máx. 10 mg.
 - Vía venosa no disponible: MDZ nasal/bucal 0.25 mg/kg, DZP rectal 0.5 mg/kg.
- Continuar con VPA e.v. 15-45 mg/kg, en bolos de 6 mg/kg/min. Mantención: infusión de 1mg/kg/hora.

Nota: Si VPA e.v. no está disponible, administrar por vía oral (sonda nasogástrica) en dosis de carga de 30 mg/kg, seguido de tratamiento de mantención en dosis habituales.

Estado Epiléptico Focal (Parcial):

- BZD en dosis habituales.
 - Vía venosa disponible LZP 0.1 mg/kg,

máx. 4 mg, DZP 0.3-0.5 mg/kg, máx. 10 mg.

- Vía venosa no disponible: MDZ nasal/ bucal 0.25 mg/kg, DZP rectal 0.5 mg/kg.

- Administración e.v. de un FAE de mantención
 - PHT 15-20 mg/kg e.v.
 - PB 15-20 mg/kg. ev.
 - VPA 15-45 mg/kg en bolos de 6 mg/kg/min, seguidos de infusión de 1 mg/kg/hora.

b) Fundamentos

- Considerando que el EENC presenta diversas etiologías y que no está asociado a la misma gravedad, urgencia de tratamiento o riesgo de secuelas que el Estado Epiléptico Generalizado (SEG), se hace difícil sugerir un tratamiento estándar.
- No existen estudios que aporten evidencia de calidad para definir cuál es el mejor tratamiento farmacológico en estos casos. Las recomendaciones existentes se sustentan en la opinión de expertos y se derivan de los estudios orientados a definir el tratamiento farmacológico en el SEG, que se considera la mejor evidencia disponible por ahora.
- El VPA e.v. se usa como alternativa en aquellos pacientes que no responden a la PHT o las BDZ, mostrando una baja incidencia de efectos adversos. Existen, hasta ahora, unos 20 estudios publicados de VPA, que incluyen más de 500 pacientes adultos y niños. En 3/4 de los pacientes la resolución de las crisis fue antes de 20 minutos. Esto es avalado por guías de algunas guías de práctica clínica. Se propone su uso como FAE de segunda línea y mantención en Estado Epiléptico de Ausencias.

IV. 16 EPILEPSIAS FOCALES

Los términos “Epilepsias Focales” o “Síndromes Epilépticos Focales”, que reemplazan al término “Epilepsias Parciales”, se refieren a la existencia de una zona anatómica y/o funcional del encéfalo que está afectada. Según las áreas encefálicas comprometidas, se manifestarán los diferentes tipos de crisis. Las crisis se subdividen en crisis sin compromiso de conciencia (previamente conocidas como

simples) y las que presentan compromiso de conciencia (previamente denominadas complejas). Obedecen a múltiples etiologías constituyendo un 30% de las epilepsias. La mayoría (60-70%), logran un adecuado control de las crisis con FAEs. Este grupo, no constituye un síndrome epiléptico, su inclusión tiene el objetivo práctico de implementar un manejo farmacológico, mientras se logra clasificar el tipo de epilepsia.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- CBZ, OXC

Segunda opción:

- VPA

Tercera opción:

- LEV, LTG, TPM

b) Fundamentos

El uso de FAEs en epilepsias focales en niños, está fundamentado por:

- Guías de tratamiento antiepileptico de ILAE, que incluye una revisión de la literatura desde los años 1940 al 2005 (considerando Medline, Cochrane), con un total de 25 estudios aleatorios, controlados, doble ciego, además un meta-análisis de monoterapia inicial en niños con crisis de inicio focal. Sólo un estudio presenta evidencia Nivel 1 (Gueireiro 1997). Este estudio doble ciego aleatorio, comparativo entre OXC-PHT, concluye que ambas tienen igual eficacia, pero la tolerancia y permanencia de los pacientes en tratamiento es significativamente mejor con OXC que PHT. OXC es un tratamiento eficaz y efectivo como monoterapia inicial en niños con crisis de inicio focal recién diagnosticados. (grado A de recomendación).
- Estudios con evidencia Nivel 2 no existen.
- Estudios con evidencia Nivel 3, concluyen que CBZ, PB, PHT, TPM y VPA son posiblemente eficaces y efectivos como monoterapia inicial en niños con epilepsias parciales (grado C de recomendación) (Glaser 2006).
- LTG y VGB son potencialmente eficaces y efectivos, como monoterapia inicial en niños con crisis parciales (grado D de recomendación), (Glaser 2006).

- En un meta-análisis, que incluyó estudios aleatorios con niños y adultos, (Gamble 2006), se compara LTG y CBZ en monoterapia, concluyéndose que LTG fue mejor tolerada, sin embargo, el tiempo transcurrido sin crisis fue mayor con CBZ.
- El estudio SANAD 2007 para crisis parciales (nivel 3), considera que la eficacia y tolerabilidad de LTG en monoterapia, es significativamente mejor que el tratamiento estándar con CBZ y que otros FAEs nuevos, como TPM y GBP. La LTG no presentó ventajas significativas al compararla con OXC, y no es inferior a CBZ en la remisión de crisis a 12 meses plazo (Marson 2007).
- En la Opinión de Expertos Europeos, se recomienda CBZ y OXC como monoterapia inicial, para crisis focales con compromiso de conciencia. También se considera VPA como FAE apropiado para primera línea de tratamiento (Wheless 2007).

V. DISCUSIÓN

Estas recomendaciones de tratamiento de las epilepsias, son el resultado de un trabajo amplio que considera la experiencia clínica de los especialistas convocados (expresada en la encuesta y en discusión presencial), las condiciones particulares de nuestro país, la disponibilidad de FAEs y la búsqueda selectiva de los mejores niveles de evidencia científica existente en la literatura a la fecha.

No es objetivo de este trabajo abordar otros aspectos como evaluaciones diagnósticas y otros tratamientos de las epilepsias.

Existe gran cantidad de publicaciones acerca del tratamiento farmacológico de las epilepsias, sin embargo muchas de ellas están orientadas a satisfacer las regulaciones formales previas a la comercialización de una nueva molécula y no responden a las preguntas acerca de decisiones clínicas (Marson 2009). Los trabajos clínicos en niños son más escasos que en adultos y aquellos que alcanzan niveles 1 ó 2 de evidencia son aún más difíciles de encontrar. Lo anterior queda de manifiesto cuando revisamos los fundamentos de cada recomendación, observándose que muchos de ellos están apoyados en estudios de Nivel

de evidencia 3 ó 4, en otras guías clínicas o en consensos de expertos. Entonces cobra relevancia la revisión crítica de la información disponible, adecuando las recomendaciones a la realidad clínico-terapéutica de nuestro país y a las condiciones sociales, económicas y culturales de cada familia.

La encuesta chilena acerca de la terapia farmacológica de epilepsias del niño y adolescente (Carvajal 2010a, Carvajal 2010b), demuestra que existe poca uniformidad entre los médicos, en la elección del tratamiento con FAEs en los diferentes síndromes epilépticos, con ciertas excepciones tales como Epilepsia de Ausencia de la Niñez y Síndrome de West. Además hay diferencias en la elección del FAE cuando se está en la práctica pública o privada. En la práctica privada se opta por formulaciones de vida media prolongada y FAEs de última generación, que aunque son más costosos, favorecen la adherencia al tratamiento. Todo esto confirma la necesidad de la realización de este Consenso.

La información obtenida en la reunión de Consenso, es analizada y discutida por los autores hasta consensuar estas recomendaciones. En función de las características metodológicas explicadas, el presente documento puede clasificarse como una guía de práctica clínica de consenso, que según la nomenclatura de Liberati (1998) constituye el segundo escalón de calidad dentro de las guías de práctica clínica.

Este consenso se ha basado en el supuesto que todo niño o adolescente que inicia tratamiento con FAEs tiene un diagnóstico indiscutible de epilepsia y muy probablemente de un síndrome electro-clínico u otra epilepsia específica. Por lo tanto la confirmación diagnóstica debe ser una condición previa a la prescripción medicamentosa.

En términos generales se acepta que el inicio de tratamiento farmacológico se decida luego de una segunda crisis no provocada, puesto que la presentación de un segundo evento, eleva considerablemente la ocurrencia de otros (Hauser 1998). Este principio general deberá someterse al buen criterio clínico,

por ejemplo en el caso de epilepsias focales idiopáticas de la niñez, cuyo curso es típicamente benigno y con baja frecuencia de crisis, en que el neurólogo podrá concordar con el paciente y su familia la no prescripción de FAEs. En contraste, en situaciones con muy alto riesgo de recurrencia y/o crisis con mayor potencial de daño, como es el caso de epilepsias secundarias a lesiones cerebrales de alta epileptogenicidad o pacientes con EEG muy alterado, el clínico podrá decidir iniciar terapia sin esperar un segundo evento. Por otra parte, algunas epilepsias se presentan siempre con múltiples crisis como son las Epilepsias de Ausencias o el Síndrome de West.

La monoterapia es el “patrón oro” en el tratamiento de las epilepsias (Glauser 2006), de hecho en casi todos los casos consensuados, ésta es la recomendación en primera, segunda e incluso tercera opción. Son excepciones a esta regla las encefalopatías epilépticas tales como SLG, ESES o SLK.

Las posibilidades de primera opción de tratamiento, incluyen FAEs disponibles en el sistema público y otros disponibles en Chile, pero de acceso más restrictivo. Si bien no se señala explícitamente en las recomendaciones específicas, cuando se prescribe VPA o CBZ, es conveniente optar por las formulaciones de liberación controlada siempre que sea posible, en consideración a facilitar la adherencia y a mejorar la eficacia y tolerancia del tratamiento. La decisión de recomendar VGB, FAE no disponible en el sistema público de salud, como primera opción de tratamiento en el caso de Síndrome de West con esclerosis tuberosa, se fundamenta en la evidencia acumulada en relación a su eficacia, en este caso particular, que supera en este momento a cualquiera otra alternativa.

Se estima que un 47% de pacientes con epilepsia recién diagnosticada logra un adecuado control con el primer fármaco indicado y un 14% adicional después de la segunda o tercera opción (Kwan 2000). Vale mencionar que en el último tiempo y en relación a la disponibilidad de nuevos agentes antiepilépticos con nuevos mecanismos de acción, menos efectos adversos y menor perfil de interacciones

entre drogas (Perucca 2005, Schmidt. 2009), se ha replanteado el concepto de politerapia racional, como una alternativa a evaluar precozmente en pacientes refractarios (Shorvon 2009, French 2009).

Cuando se prescribe un FAE, se recomienda titular su dosis considerando las recomendaciones, la tolerancia y la respuesta clínica de cada paciente. Es importante enfatizar que un grupo importante de pacientes logra remisión de crisis con dosis bajas. Si esto no ocurre y antes de definir el fracaso de la primera opción farmacológica, se recomienda titular hasta las dosis máximas toleradas; luego iniciar un segundo fármaco en monoterapia. Cuando sea necesario avanzar a una segunda opción de tratamiento, el primer FAE será disminuido paulatinamente sólo cuando el segundo FAE haya alcanzado una dosis adecuada y estable.

Luego del fracaso de dos monoterapias por tiempos adecuados (definido en relación a la frecuencia de crisis) y en dosis máximas, deberá evaluarse la posibilidad de una epilepsia refractaria con el probable paso a politerapia.

Previo a ello, es necesario reconsiderar las siguientes posibilidades:

- Eventos Paroxísticos no Epilépticos.
- Correcto diagnóstico de síndrome epiléptico/tipo de crisis.
- Adherencia al tratamiento.
- Uso “real” de dosis máximas toleradas.
- Presencia de otros factores que gatillen crisis.
- Posibilidad de agravación de crisis por FAEs.

Durante el tratamiento antiepiléptico, la evaluación de efectos adversos debe ser una práctica clínica permanente.

Es necesaria la medición de niveles plasmáticos (NP) en las siguientes situaciones:

- Dudas acerca de adherencia a tratamiento
- Sospecha clínica de toxicidad.
- Persistencia de crisis a pesar de dosis adecuadas.
- Cambios inesperados en la respuesta clínica.

Para una adecuada medición e interpretación de NP se recomienda:

- Medirlo en condiciones de estado estable (salvo situaciones excepcionales).
- Tomar la muestra previo a la administración de la siguiente dosis del FAE, particularmente en FAEs de vida media corta (NP mínimo).
- Interpretar los resultados considerando factores que potencialmente alteren la relación entre dosis y respuesta clínica: edad, alteración de proteínas e interacciones.

Un período de 2 años de tratamiento sin crisis, es usualmente aceptado como duración adecuada de un tratamiento antiepileptico en la mayoría de los Síndromes.

VI. CONCLUSIÓN

El presente trabajo se entiende como una recomendación. La selección del FAE a prescribir es una decisión del médico en conjunto con su paciente y familia, que considerará las opciones para cada síndrome epiléptico y tipo de crisis, pero incluyendo además las características individuales: edad, sexo, comorbilidades, otros tratamientos en curso, planes y recursos de salud, situación geográfica, entre otros, para asegurar la adherencia necesaria al tratamiento. El objetivo es obtener el máximo beneficio en términos de control de crisis, con un mínimo de efectos adversos y la mejor calidad de vida.

En suma, este documento de consenso pretende ser una guía práctica de orientación para ayudar a las decisiones de tratamiento en situaciones clínicas concretas. Su objetivo final es ofrecer una mejor calidad de atención a los niños y adolescentes con epilepsias, a través de decisiones fundadas que contribuyan a disminuir la variabilidad de las decisiones terapéuticas.

La elaboración de esta guía ha requerido consensuar la evidencia actualmente disponible en la literatura, las opiniones de los participantes y del Comité de Trabajo. Como tal, constituye un instrumento dinámico que deberá ser objeto de revisiones sistemáticas periódicas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. 1984;107:293-308.
- Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1982 ;24(3):281-92.
- Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; 31:802-5
- American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures: Practice Parameter: Long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103 (6):1307-1309
- Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998; 39:S9-S23
- Andrade R., García-Espinosa A., Machado-Rojas A., García-González M.E., Trápaga-Quincoses O., Morales-Chacón L.M. Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorio de clobazam frente a carbamacepina en pacientes con crisis frecuentes de epilepsia rolandica. *Rev Neurol* 2009; 49 (11): 581-586
- Appleton R., Macleod S., Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3
- Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2009; 50: Suppl 7:55-8
- Arzimanoglou A. Dravet syndrome: From electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia* 2009; 50:3-9
- Arzimanoglou A., et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8:82-93
- Arzimanoglou A, Ryvlin P, Perucca E. When the past challenges the present: are older antiepileptic drugs still the best choice in childhood absence epilepsy? *Lancet Neurol* 2010; 9 (5):457-9

- Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43(6):407-12.
- Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotrophin(ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375-379
- Bassin S., Smith TL., Bleck T. Clinical Review: Status Epilepticus. *Critical Care* 2002; 6:137-142
- Beaumanoir A. EEG data. En Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al, eds. *Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London: John Libbey; 1995, pp. 217-223
- Beaumanoir, A. The Landau-Kleffner syndrome. En J. Roger, M. Bureau, CH. Dravet, FE. Perret y P. Wolf (Eds.), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Londres: John Libbey (2ª edición) 1992. pp. 231-243
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 676-685
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37:126-33
- Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:355-9
- Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni F. Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and Epilepsy*. Londres y New York. Academic Press 1982 p. 481-491
- Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993; 15 (1):23-30
- Boel M, Casaer P. Continuous spikes and waves during slow sleep: a 30 months follow up study of neuropsychological recovery and EEG findings. *Neuropediatrics*. 1989;20(3):176-80.
- Bourgeois B, Brown W, Pellock JM, et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): A 36-week, double blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1998; 39(6):163
- Brevoord J , Joosten K, Arts W, Van Rooij R, de Hoog, M. Status Epilepticus: Clinical Analysis of a Treatment Protocol Based on Midazolam and Phenytoin. *J Child Neurol* 2005; 20:476-81.
- Camfield PR, Camfield CS, Hirtz DH. Treatment of febrile seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1305-9
- Cañadillas-Hidalgo F.M., Sánchez-Álvarez J.C., Serrano-Castro P.J., Mercadé-Cerdá J.M. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2009; 49:41-71
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46:1539-1544.
- Carvajal M., Cuadra L, David P., Förster J., Mesa T., López I. Encuesta Chilena acerca de Terapia Farmacológica de Epilepsias del Niño y Adolescente. *Revista Chilena de Epilepsia* 2010;10(2):29-38.
- Carvajal M., Cuadra L, David P., Förster J., Mesa T., López I. Encuesta Chilena acerca de Terapia Farmacológica de Epilepsias del Niño y Adolescente *Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc.* 2010;21(Supl):32-33
- Carvajal M., Cuadra L., Devilat M., Laso J., Olivares O., Ramírez D., Rivera E., Salinas J., Gómez V., Lemp G. *Guía Clínica "Epilepsia en el Niño"* Ministerio de Salud Año 2008 (GPC anterior 2005) Grupo Normativo Epilepsia Minsal www.minsal.cl
- Chahine LA, Mikati MA. Benign pediatric localization related epilepsies. Part II. Syndromes in childhood. *Epileptic Disord* 2006; 8 (4): 243-58
- Cheng-Hakimian A, Anderson GD, Miller JW. Rufinamide: pharmacology, clinical trials,

- and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006, 60, 1497-1501
- Chin R, Neville B, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott R. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet* 2008; 7: 696-703
 - Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research* 1997; 26:389-95
 - Colin F, Amit P. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *Eu J Paediatr Neurol* 2009, 30:1-12
 - Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
 - Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009, 50(5): 1158-66.
 - Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. Lamotrigine versus Valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45:1049-53
 - Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 2007;29(5):281-4
 - Coppola G, Licciardi, F, Sciscio N, Russo F, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev* 2004, 26, 26-29
 - Crespel A, Genton P, Berramdane M, Coubes P, Monicard C, Baldy-Moulinier M, Gelisse P. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*, 2005; 65:762-764
 - Cross J.H., Neville B.G.R. The surgical treatment of Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl.7):63-67
 - Delgado-Escueta A.V. and Enrique-Bacsal, F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*, 1984 34: 285-94
 - De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997; 19: 447-51.
 - De Negri M, Baglietto MG, Gaggero R. Benzodiazepine (BDZ) treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev* 1997; 19(7):506
 - Dodson WE Epilepsy Foundation of America's Working Group of Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859
 - Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey, 2002:81-103.
 - Dressler, A, Stöcklin, B, Reithofer, E, et al.. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy—The Austrian experience. *Seizure*. 2010;19(7):404-8
 - Du J-C, Chien Y-H, Weng W-C, Shen Y-Z, Lee W-T. Clinical Analysis of Childhood Occipital Lobe Epilepsy in 43 Taiwanese Patients. *Ped Neurology*. 2007; 36, (6): 387-392
 - Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al. Randomised trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57:1416 -1421
 - Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous D-globulins: a case report. *Epilepsia* 1997; 38: 489-94.
 - Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:9-12.
 - Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, et al. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 285-93
 - Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A. et al. Autonomic Status Epilepticus in Panayiotopoulos Syndrome and Other Childhood and Adult Epilepsies: A Consensus View. *Epilepsia* 2007, 48:1165-1172
 - Ferrie CD, Robinson RO, Knott C, Panayiotopoulos CP. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:200-202
 - Frank LM., Enlow T., Holmes GL. et al. Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for typical

- absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40:973—979
- French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 (Suppl 8):63-8.
 - French JA, Kanner AM, Bautista J, et Al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004; 45(5):401-9.
 - Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001031.
 - García-Peñas J. Disfunción neurocognitiva en el síndrome de estado de mal eléctrico durante el sueño lento: ¿Podemos modificar la evolución natural del síndrome con un tratamiento farmacológico precoz? *Rev Neurol* 2010; 50 (Supl 3): S37-S47
 - Garr RE, Appleton RE, Robson WJ, Molyneux EM. Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to a paediatric accident and emergency department: an audit of a treatment protocol. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 44-7
 - Gastaut H. Classification of Status Epilepticus. *Adv Neurol* 1983; 34:15-35
 - Gastaut H, Low M. Antiepileptic properties of clobazam. *Epilepsia* 1979; 20:4374
 - Gerhard K. et al First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010, 17:546-8.
 - Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D., Guerreiro C, Kälviäinen R., Mattson R, Perucca E and Tomson T ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes *Epilepsia* 2006;47(7):1094-1120
 - Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362(9):790-9
 - Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Research* 1997; 27:205-213
 - Gupta, S. Febrile seizures: an overview and use of clobazam as intermittent therapy. *Paediatrics Today* 2002; Vol 5, N° 2, Pages 244-249.
 - Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, issue 4.
 - Hancock E, Osborne J, Edwards SW. Treatment of infantile spasms (Cochrane review). *In the Cochrane Library*, Issue 4, 2009 UK John Wiley and Sons.
 - Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429-34).
 - Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103:641-4
 - Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124:803- 806
 - Hughes JR. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav*. 2009;15:404-12.
 - Irwin K, Birch V, Lees J, Polkey C, Alarcon G, Binnie C, Smedley M, Baird G, Robinson RO. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2001 Apr;43(4):248-52
 - Kalra V, Seth R, Mishra D, Saha NC. Clobazam in refractory childhood epilepsy. *Indian J Pediatr*. 2010,77:263-6
 - Karlovassitou-Koriari A, Alexiou D, Angelopoulos P, et al. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol*. 2002; 249:396-9
 - Kassai B, Chiron C, Augier S. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008, 49:343-348
 - Kiorboe E, Paludan J, Trolle E, Overvad E. Zarontin (Ethosuximide) in the treatment of petit mal and related disorders. *Epilepsia* 1964; 5:83-89
 - Korff CM, Nordli DR Jr. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007, 3(9):505-16).

- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):10-4.
- Korff, C, Laux, L, Kelley, K, et al. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22:185.
- Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010;16(2):69-75.
- Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the Ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008; 49:1504 –1509
- Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child* 1979;54:855-7
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342 (5):314-9.
- Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia* 2003; 44:81-8
- Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after these years. *Epilepsia* 2009, 50:59-62
- Lara V., Yunni Y..Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure* 2010; 19: 1-11
- Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand.* 1992;85(4):249-56.
- Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S: Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 33:257-260, 1991
- Levisohn PM, Holland KD Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:547-52
- Libenson MH, Caravale B, and Prasad A. N Clinical correlations of occipital epileptiform discharges in children *Neurology* (1999); 53: 265-276
- Liberati A, Barro G. Clinical Guidelines: Their social and cultural dimensions and their medico legal implications. *Epidemiol Prev* 1998;22:72-73
- Linuma K, Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long term treatment: a post marketing, multiinstitutional Survey. *Seizure* 2004; 13S:S34-S39
- López I, Troncoso M, Troncoso L. Novoa F. Tratamiento de espasmos masivos con ACTH sintético. *Rev Chil Pediatr* 1991;62: 315-320,
- Lowenstein D, Bleck T, Macdonald R. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-122,
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773-1778
- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;62:1668 –1681.
- Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al: Landau-Kleffner syndrome: A pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 31:768-777, 1990.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016-1026
- Marson AG et al. SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of parcial epilepsy: an unblended randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369:1000-1015
- Marson AG, Williamson PR. Interpreting regulatory trials in epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2009;22(2):167-73.
- Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, Marescaux C, Motte J, Seegmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz M. Landau-Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol.* 2000;111 Suppl 2:S87-93
- Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M,

- Matheisel A. Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. *Seizure* 2010 ;19:195-7
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse W, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205-10
 - McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med.* 2010;17:575-82
 - Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16;(2):CD004154.
 - Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Drugs* 2005;7(6):377-89
 - Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:164-9.
 - National Institute for Health for Clinical Excellence. Clinical guideline 20. *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care.* London October 2004. URL: [http:// www.nice.org.uk/CG020NICE-guideline](http://www.nice.org.uk/CG020NICE-guideline)
 - Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33
 - Newton R, Aicardi J. Clinical findings in children with occipital spike-wave complexes suppressed by eye-opening. *Neurology* 1983; 33:1526-1529
 - Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 50-60.
 - Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau - Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. *Seizure* 2006; 15:249-58
 - Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology.* 2008; 70:607-16
 - Ohtsu M, Oguni H, Hayashi K, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. EEG in children with early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome: Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia.* 2003 44:435-42
 - Oguni H, Hayashi K, Imai K, Hirano Y, Mutoh Y, Osawa M. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 1020-30
 - Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. *Ann Neurol* 1989; 26:51-56
 - Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. In: Andermann F, Beaumanoir A, Mira L, Roger J, Tassinari CA, eds. *Occipital seizures and epilepsies in children.* London: John Libbey & Co., 1993:151-164
 - Panayiotopoulos CP. Early-Onset Benign Childhood Occipital Seizure Susceptibility Syndrome: A Syndrome to Recognize. *Epilepsia* 1999; 40:621-630
 - Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical "electrical status epilepticus" induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol.* 1971 Mar;24(3):242-52.
 - Penovich PE., Willmore LJ. Use of a new antiepileptic drug or an old one as first drug for treatment of absence epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.8):37-41.
 - Perucca E. Pharmacokinetic Variability of New Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2005, 27:714-717.
 - Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39:5-17.
 - Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure.* 2005;14(2):117-22.
 - Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Etho-

- suximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 19;(4)
- Prasad K, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD003723. DOI:10.1002/14651858.CD003723.pub2
 - Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Shorley GH, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1495-1499
 - Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000; 41(10):1284-8
 - Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G. Landau-Kleffner syndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev.* 1999;21(2):90-8
 - Rudis MI, Touchette DR, Swadron SP, Chiu AP, Orlinsky M. Cost-Effectiveness of Oral Phenytoin, Intravenous Phenytoin, and Intravenous Fosphenytoin in the Emergency Department *Ann Emerg Med* 2004;43(3):386
 - Sadleir L, Scheffer I. Clinical Review. Febrile seizures, *BMJ* 2007;334:307-311
 - Sato S, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32:157-163
 - Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7):S13-7.
 - Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: Options and limitations. *Epilepsy Behav.* 2009;15:56-65
 - Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2008; 17:64-8
 - Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 3:69-92.
 - Shorvon SD, Trinka E, Walker MC. The Proceedings of the First London Colloquium on Status Epilepticus—University College London. *Epilepsia*, 2007; 48 (Suppl. 8):1-3,
 - SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people, a national clinical guideline.* March 2005. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>
 - Sinclair BD, Snyder TJ: Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 32:300-306, 2005
 - Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.8):31-39
 - Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):462-72
 - Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47 (suppl. 2): 53-5
 - Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia* 2008;49:425-30.
 - Striano P, Minetti C. Epilepsy: old drugs do the trick in childhood absence epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(8):420-1.
 - Su Jeong You, Hoon-Chul Kang, Heung Dong Kim, Hyun Sug Lee and Tae-Sung Ko Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008;30: 287-90
 - Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – A nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev.* 2008 Nov;30(10):629-35
 - Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, et al: The electrical status epilepticus syndrome. *Epilepsy Res Suppl* 6:111-115, 1992
 - Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Electrical Status Epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London: John Libbey, 2005: 295-314.

- Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain*. 2008;131 (Pt 9):2287-94.
- The Cochrane Collaboration: <http://www.cochrane.org/>
- The Felbamate Study Group. Efficacy of Felbamate in Childhood Epileptic Encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome) *N Engl J Med* 1993; 328:29-33
- Thomas P. How urgent is the treatment of nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsia*. 2007;48 S8:44-5
- Tondi M, Carboni F, Deriu A, Manca S, Mastropaolo C. Intermittent therapy with clobazam for simple febrile convulsions. *Dev Med Child Neurol*. 1987;29:830-1.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status Epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792-8
- Trinka E. The use of valproate and new anti-epileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48 (Suppl.8):49-51
- Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2009;5:289-299
- Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, et al: Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 22:145-147, 2000
- Tziritidou M, Panou T, Ramantani G, et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):458-67
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11:854-858.
- Van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2008;4(6) 1001-19
- Verrotti A, Coppola G, Manco R, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 2007; 16(3):271-5
- Verrotti A, Manco R, Marco G, Chiarelli F, Franzoni E. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:847-854
- Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, Mohn A, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut. *Acta Neurol Scand* 2009, 120(5): 342-346
- Villarreal HJ, Wilder BJ, Willmore LJ. et al. Effect of valproic acid on spike and wave discharges in patients with absence seizures. *Neurology* 1978; 28:886-891
- Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy-older and better. *N Engl J Med*. 2010, 4;362(9):843-5
- Walker M, Cross H, Smith S, Young C et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord*. 2005 Sep;7(3):253-96.
- Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A et al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, *Epileptic Disord* 2007. 9, (4) 353-412
- Wheless JW, Conry J, Krauss G, Mann A, LoPresti A, Narurkar M. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J. Child Neurol* 2009; 24: 1520-5
- Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005;64:31-4.
- Wirrell E, Sherman EM, Vanmastright R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol* 2008; 23:14-21
- Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21:461-467
- Yoong M, Chin R F M and Scott R C. Management of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94: 1-9.

VIII.- ANEXOS

ANEXO 1

Comité de trabajo

Dr. Tomás Mesa
Dr. Jorge Förster
LICHE

Dra. Maritza Carvajal
Dra. Isabel López
SOPNIA

Dra. Perla David
Dra. Lilian Cuadra
SOCEPCHI

ANEXO 2

Participantes en el Consenso Chileno de FAES:

<i>Nombre</i>	<i>Lugar de trabajo</i>
Dr. Acevedo, Carlos	Clínica Alemana de Santiago. U. de los Andes. Santiago
Dra. Acevedo, Keryma	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dra. Alvarez, Carolina:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago.
Dra. Amarales, Claudia:	H. Dr. Lautaro Navarro Avaria. Punta Arenas.
Dra. Andrade, Lucila:	H. Carlos Van Buren. Valparaíso.
Dr. Aránguiz, Juan Luis:	H. Monseñor Fernando Ariztía Ruiz. Vallenar.
Dra. Avendaño, Marisol:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Burón, Verónica:	H. Luis Calvo Mackenna. Clínica Alemana. Santiago.
Dr. Cabrera, Rodrigo:	H. San Juan de Dios. La Serena.
Dra. Carvajal, Maritza:	H. Exequiel González Cortés. USACH, SOPNIA. Santiago.
Dra. Coria, Carolina:	H. Clínico Herminda Martín. Chillán.
Dra. Cuadra, Lilian:	Instituto de Neurocirugía Asenjo, H. Dr. Sótero del Río. SOCEPCHI. Santiago
Dra. David, Perla:	SOCEPCHI. Santiago
Dr. Devilat, Marcelo:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago
Dr. Ehrmantraut, Andrés:	H. "San Juan de Dios". Curicó
Dr. Escobari, Javier:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Flandes, Anita:	H. Clínico Regional. Valdivia.
Dr. Förster, Jorge:	H. Dr. Sótero del Río. Pontificia Universidad Católica de Chile. LICHE. Santiago
Dr. González, Jaime:	H. Regional Dr Leonardo Guzmán. Antofagasta.
Dr. González, Juan Enrique:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Hernández, Marta:	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dra. López, Francisca:	H. San Borja Arriarán. Santiago
Dra. López, Isabel:	Clínica Las Condes. SOPNIA. Santiago
Dra. Margarit, Cynthia:	H. San Juan de Dios. Santiago
Dr. Menéndez, Pedro:	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dr. Mesa, Tomás:	Pontificia Universidad Católica de Chile. LICHE. Santiago
Dra. Pavéz, Ruth:	H. San Pablo. Coquimbo.
Dra. Ponce de León, Sonia:	H. San José. Osorno.
Dra. Ribera, Daphne:	H. Naval Almirante Adriaola. Talcahuano.
Dra. Rios, Loreto:	Clínica Las Condes. Santiago
Dr. Rivera, Gianni:	H. Regional Hernán Henríquez. Temuco
Dra. Rojas, Carla:	H. San Borja Arriarán. Santiago
Dra. Rojas, Soledad:	H. Regional. Talca.
Dra. Serrano, Sandra:	H. Guillermo Grant Benavente. Concepción.

Dra. Solari, Francesca:	Hospital San Juan de Dios. Santiago.
Dra. Triviño, Daniela:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago.
Dra. Troncoso, Ledia:	H. San Borja Arriarán. Santiago.
Dra. Varela, Ximena:	Clínica Las Condes, Universidad de Chile. Santiago.
Dra. Venegas, Viviana:	H. San Juan de Dios. Santiago.
Dr. Wicki, Alvaro:	H. Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Angeles.
Dra. Witting, Scarlett:	H. San Borja Arriarán. Santiago.
Dr. Zapata, Camilo:	H. San Vicente. Arauco

ANEXO 3

Síndromes Electroclínicos y otras epilepsias

Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Modificada (En **negrita** los Síndromes o Epilepsias analizados).

I. Síndromes Electroclínicos ordenados por edad de presentación

1. **Período Neonatal**

- a. Epilepsia neonatal familiar benigna
- b. Encefalopatía mioclónica temprana
- c. Síndrome de Ohtahara

2. **Lactante**

- a. Crisis parciales migratorias de la infancia
- b. Síndrome de West**
- c. Epilepsia mioclónica de la infancia
- d. Epilepsia infantil benigna
- e. Epilepsia infantil familiar benigna
- f. Síndrome de Dravet**
- g. Encefalopatía mioclónica en trastornos no-progresivos

3. **Pre-escolares y escolares**

- a. Crisis febriles plus
- b. Síndrome de Panayiotopoulos**
- c. Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (anteriormente astáticas)
- d. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales**
- e. Epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal
- f. Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (Tipo Gastaut)**
- g. Epilepsia con ausencias mioclónicas
- h. Síndrome de Lennox-Gastaut**
- i. Encefalopatía epiléptica con punta y onda continuas durante el sueño**
- j. Síndrome de Landau-Kleffner**
- k. Epilepsia ausencia de la niñez**

4. **Adolescencia y Adultez**

- a. Epilepsia ausencia juvenil**
- b. Epilepsia mioclónica juvenil**
- c. Epilepsia con sólo crisis tónico-clónicas generalizadas**
- d. Epilepsia mioclónica progresiva

- e. Epilepsia autosómica dominante con signos auditivos
- f. Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

5. Relaciones menos específicas con la edad

- a. Epilepsia familiar focal con foco variable (de la niñez a la adultez)
- b. Epilepsias reflejas

II. Constelaciones Características

- 1. Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal
- 2. Síndrome de Rasmussen
- 3. Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
- 4. Epilepsia-Hemiconvulsión-Hemiplejía
- 5. Epilepsia que no caben dentro de las categorías previas, que pueden distinguirse en base a la presencia o ausencia de una lesión estructural o metabólica (causa presumible) y luego en base al inicio primario de las crisis (focal o generalizada).

III. Epilepsias atribuidas y organizadas por causas estructurales-metabólicas

- 1. Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopías).
- 2. Síndromes neurocutáneos (complejo Esclerosis Tuberosa, Sturge-Weber, etc.).
- 3. Tumores
- 4. Infecciones
- 5. Trauma
- 6. Angiomas
- 7. Lesiones perinatales
- 8. Accidentes vasculares
- 9. Otros

IV. Epilepsias de causas desconocidas

V. Entidades con crisis epilépticas que tradicionalmente no se diagnostican como una forma de epilepsia en sí mismo.

- 1. Crisis neonatales benignas

2. Crisis febriles

Otras

1. Estado Epiléptico Generalizado

2. Estado Epiléptico no Convulsivo: Ausencias y Focal

3. Epilepsia Focal

ANEXO 4

Guías y Normas:

A. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010;51:676-685.

B. Cañadillas-Hidalgo F.M., Sánchez-Álvarez J.C., Serrano-Castro P.J., Mercadé-Cerdá J.M.

Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2009;49:41-71.

- C. Carvajal M., Cuadra L., Devilat M., Laso J., Olivares O., Ramírez D., Rivera E., Salinas J., Gómez V., Lemp G. Guía Clínica “Epilepsia en el Niño” Ministerio de Salud Año 2008 (GPC anterior 2005) Grupo Normativo Epilepsia Minsal www.minsal.cl
- D. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. American Academy of Neurology. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-1260
- E. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R., Perucca E. and Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-1120
- F. Liberati A., Barro G. Clinical Guidelines: Their social and cultural dimensions and their medico legal implications. *Epidemiol Prev* 1998;22:72-73
- G. National Institute for Health for Clinical Excellence (NICE), Clinical guideline 20. The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London October 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline>
- H. National Health System (NHS). Clinical Guidelines: Epilepsy, drugs therapy, 2009, www.gosh.nhs.uk/clinical_information/clinical_guidelines/cmug_guideline_00_043
- I. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Diagnosis and management of epilepsies in children and young people, a national clinical guideline. March 2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>
- J. Wheless et al., Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007, *Epileptic Disord* 2007;9 (4) 353-412.

ANEXO 5

En este anexo se presentan los criterios para categorizar los NIVELES de EVIDENCIA de los estudios seleccionados, y los consiguientes GRADOS de RECOMENDACIÓN, utilizados en la elaboración de este Consenso.

Estas clasificaciones son las incluidas en las Guías Clínicas de Epilepsia en el Niño MINSAL 2008.

Calificación de la Evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones Sistemáticas de ensayos aleatorios metodológicamente válidos; ensayos clínicos aleatorios de alto poder que estén libres de sesgos mayores.
2	Revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios o ensayos clínicos aleatorios sin los resguardos metodológicos apropiados para evitar sesgos.
3	Revisiones Sistemáticas de estudios de cohorte o casos y controles bien conducidos; estudio de cohorte o casos y controles con bajo riesgo de sesgo.
4	Estudios de cohorte o casos y controles con alto riesgo de sesgo, confusión o azar y cuya relación no sea causal.
5	Estudios no analíticos, ejemplo: series de casos, reporte de casos.
6	Opinión de expertos, en ausencia de la evidencia de los niveles antes mencionados.

Grados de Recomendación

Grados de recomendación	Nivel de evidencia sobre la cual se basa	Significado con relación la intervención
AA	Al menos 1 evidencia del nivel 1 con un desenlace clínicamente significativo.	Hay evidencia óptima para recomendarla
A	Al menos 1 evidencia del nivel 1.	Hay buena evidencia para recomendarla.
B	Evidencias del nivel 2. La revisión sistemática debe ser sometida a la aprobación del grupo de consenso.	Hay evidencia aceptable para recomendarla
C	Evidencias del nivel 3 o 4 que deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.	Después de analizar las evidencias disponibles con relación a los posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención.
D	La evidencia es insuficiente o no existe.	Los estudios disponibles no sirven como evidencia, pero el grupo de consenso considera que la intervención es favorable y la recomienda.

ANEXO 6

Programa

Consenso de manejo de fármacos antiepilépticos en algunos síndromes electroclínicos y otras epilepsias en niños y jóvenes

Fecha: Viernes 28 de Mayo 2010

Horario: 08:30 a 16:00 hrs

Lugar: Hotel Marriot. Santiago.

08:30-08:45 hrs: Introducción: Dr. T. Mesa

08:45-09:00 hrs: Resultado de Consenso Chileno de uso de Fármacos Antiepilépticos en adultos. Dr. M. Campos

09:00-09:15 hrs: Guías existentes: Drs. P. David e I. López

09:15-09:30 hrs: Recomendaciones del Grupo Normativo de MINSAL: Dra. L. Cuadra.

09:30-09:45 hrs: Resultado de Encuesta: Drs. M. Carvajal y J. Förster

09:45-10:00 hrs: Café

10:00-12:30 hrs: Presentación de propuestas de trabajo: 10 minutos por Síndrome.

12:30-14:30 hrs: Almuerzo

14:30-15:30 hrs: Presentación de propuestas de trabajo: 10 minutos por Síndrome.

15:30-16:00 hrs: Conclusión y cierre: Comité organizador

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos, dosis y niveles plasmáticos de FAEs de uso habitual en niños y adolescentes

FÁRMACO ANTEPILEPTICO	Abr.	Unión a proteínas (%)	Tiempo para estado estable (días)	Vida media (h)	Dosis de inicio (mg/kg/d)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Fraccionamiento sugerido	Rango de niveles plasmáticos (mg/L)
Acido Valproico	VPA	>90	2-4	11-20	10-15	15-50	1-3 Dependiente de formulación	50-100
Carbamazepina	CBZ	75	2-4	8-20	4-10	15-30	2-4 Dependiente de edad y formulación	4-12
Clobazam	CLB	85	7-10	10-30	0.25-1	0.3-1	máx: 2	1-30.03-0.3
Clonazepam	CNZ	85	3-10	17-56	0.01-0.03	0.1-0.2	3	0.02-0.07
Diazepam	DZP	>90		24-48	e.v.: 0.3-0.5 máx 10 mg rectal: 0.5-1			
Etosuccimida	ESM	0	7-10	40-60	10	15-40	2	40-100
Fenitoína	PHT	90	5-17	30-100	Oral: 5 e.v.: 20 (carga)	5-8 15-20	2	10-20
Fenobarbital	PB	55	12-24	70-140	Oral: RN: 3-5 lactantes: 3-5 e.v.: 20 (carga)	RN: 5-8 Lactantes: 3-6	1-2	15-40
Gabapentina	GBP	0	1-2	5-9	5-10	10-50	3-4	2-20

FÁRMACO ANTIEPIiléPTICO	Abr.	Unión a proteínas (%)	Tiempo para estado estable (días)	Vida media (h)	Dosis de inicio (mg/kg/d)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Fraccionamiento sugerido	Rango de niveles plasmáticos (mg/L)
Lamotrigina	LTG	55	3-6 (5-15 con VPA)	15-35 (30-90 con VPA)	Con VPA: 0.15 doblar dosis c/2 semanas Sin VPA: 0.5 doblar dosis c/2 semanas	Con VPA hasta 5 Sin VPA Hasta 15	1-2	2-15
Levetiracetam	LEV	0	1-2	6-8	5-10	20-60	2	12-46
Lorazepam	LZP	90		8-24	e.v.: 0.05-0.5 máx: 4 mg		v. máx de infusión e.v. 2mg/min	
Midazolam	MDZ	>95		2-6	i.m. o e.v.: 0.2-0.5 nasal/bucal: 0.25-0.5			
Primidona	PRM	10	2-4	7-22	5	10-25	3-4	5-10
Oxcarbazepina	OXC	40	2-3	8-15	5-10	30-50	2	3-35
Tiagabina#	TGB	96	1-2	4-13	0.25	0.5-2	3	0.02-0.2
Topiramato	TPM	15	4-5	20-30	0.5-1	2-10	2	5-20
Vigabatrina	VGB	0	1-2	5-8	50	100-150	2	0.8-36
Zonisamida*	ZNS	50	9-12	50-70	2	4-12	2	10-40

RN: recién nacido; e.v.: endovenoso; i.m.: intramuscular

*No se recomienda en <18 á

#No se recomienda en <12 á

Tabla 2. Resumen de Recomendaciones de Tratamiento Farmacológico en algunos Síndromes Electro-Clinicos y otras Epilepsias.

Síndrome Epiléptico	FAEs primera opción	FAEs segunda opción	FAEs tercera opción	FAEs no recomendados
Síndrome de West	ACTH +VPA	VGB	LEV, TPM	
Síndrome de West con ET	VGB	ACTH+VPA		
Síndrome de Dravet (SD)	VPA+CLB PB+CLB	LEV+CLB TPM+CLB	Asociar Stiripentol o Bromuro de potasio	CBCBZ, LTG, PHT, VGB
Síndrome de Panayiotopoulos (SP)	CBZ, OXC	CLB, LEV, LTG, VPA		
Epilepsia Parcial Benigna con Espigas Centro-temporales (EBECT)	CBZ, OXC, VPA	CLB (en dosis única nocturna), CNZ, LEV, LTG		
Epilepsia Occipital de la Infancia de Tipo Tardío	CBZ, OXC	LEV, LTG, VPA,	CLB	
Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)	VPA	Asociar CLB o LTG o TPM	FBM, RFM, ZNS	
Encefalopatía Epiléptica de Punta-onda continua durante el sueño lento (ESES)	DZP+VPA	Asociar CLB o ESM o LEV o Sulthiame	ACTH o Metilprednisolona o Prednisona Inmunoglobulinas	CBZ, PB, PHT
Síndrome de Landau-Kleffner	VPA+ metilprednisolona Seguido de Prednisona	Asociación VPA+BZD, VPA+ESM+BZD	Inmunoglobulinas	PB, PHT y CBZ
Epilepsia de Ausencias de la niñez	VPA	ESM	LTG o Asociar VPA+LTG o VPA+ ESM	CBZ, OXC, PB, PHT, VGB

Síndrome Epiléptico	FAEs primera opción	FAEs segunda opción	FAEs tercera opción	FAEs no recomendados
Epilepsia Ausencia Juvenil	Mujeres: VPA, LTG Varones: VPA	Varones: LTG	Mujeres: LTG+ VPA o, VPA+ESM o, LTG+ESM o, PB+ESM Varones: LTG+ VPA o, VPA+ESM o, LTG+ESM o PB+ESM	
Epilepsia Mioclónica juvenil	Mujeres: VPA, LTG, LEV Varones: VPA	Varones: LEV, LTG	TPM Asociar CLB o CNZ	CBZ, VGB, FT
Epilepsia con solo Crisis Tónico-clónicas Generalizadas	VPA, LTG	LEV,TPM		
Epilepsias Focales	CBZ, OXC	VPA	LEV, LTG, TPM	

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos y abreviaturas empleadas

<i>Fármaco</i>	<i>Abreviatura</i>	<i>Fármaco</i>	<i>Abreviatura</i>
Acetazolamida	ACZ	Gabapentina	GBP
Acido Valproico	VPA	Ketamina	KTM
Acido Valproico e.v.	VPA e.v.	Lamotrigina	LTG
Benzodiazepina	BZD	Levetiracetam	LEV
Carbamazepina	CBZ	Lorazepam	LZP
Carbamazepina retard	CBZ-R	Midazolam	MDZ
Clobazam	CLB	Prednisona	PRS
Clonazepam	CZP	Primidona	PRM
Corticotropina	ACTH	Propofol	PPF
Diazepam oral	DZP	Oxcarbazepina	OXC
Diazepam rectal	DZP-R	Rufinamida	RFM
Divalproato	DVPA	Sulthiame	STM
Divalproato E-R	DVPA-ER	Topiramato	TPM
Etosuximida	ESM	Tiopental	TPHT
Fenitoína	PHT	Vigabatrina	VGB
Fenobarbital	PB	Zonisamida	ZNS

Reuniones y Congresos

9 al 14 Enero

II Congreso Internacional de la Red Iberoamericana de Apego, U. del Desarrollo, Santiago de Chile.

3 al 6 Marzo

XX Congreso Europeo de Psiquiatría, Prague, República Checa, 2012.

14 al 17 Marzo

V Conferencia Bienal de la Sociedad Internacional de Trastornos Bipolares, Estambul, Turquía, 2012.

10 al 12 Mayo

IV Congreso Chileno de Adolescencia 2012, Club Manquehue, Vitacura, Santiago.

21 al 25 Julio

XX Congreso Mundial de la Asociación Internacional para la Psiquiatría del Niño y del Adolescente y Profesiones aliadas (IACAPAP), Paris, Francia, 2012.

3 al 06 Octubre

XXX Congreso Chileno de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, Puerto Varas, 2012.

23 al 28 Octubre

LIX Congreso de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil, Hotel Hilton San Francisco, EE.UU., 2012.

16 al 19 Noviembre

XXVII Congreso del APAL, Buenos Aires, Argentina. Hotel Sheraton Libertador de la Ciudad de Buenos Aires y en sedes anexas. 2012.

1 al 4 Diciembre

XVII Congreso Chileno Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía Valdivia, 2012.

Grupos de Estudios

- GRUPO CHILENO DE TRASTORNOS DEL DESARROLLO
Se reúnen el último Sábado de cada mes a las 09.00 hrs., en el Auditorio de la Liga Chilena contra la Epilepsia, Erasmo Escala 2220 (entre Cumming y Maturana) Metro República.
Dra. Daniela Zalaquett
- GRUPO DE ESTUDIO TRASTORNOS DEL SUEÑO EN PEDIATRÍA
Se reúnen el primer Miércoles del mes, en las oficinas de MGM ubicadas en Avda. Los Leones 1366, de 12:30 a 13.30 hrs.
Coordinador Dr. Tomás Mesa.
- GRUPO DE ESTUDIO ADOLESCENCIA Y ADICCIONES
Se reunirán durante el año 2012 de acuerdo a programa que se enviará en el mes de marzo.
Coordinador: Dr. Alejandro Maturana.
- GRUPO DE ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES Y TRASTORNOS MOTORES DE LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA
Se reúnen los últimos miércoles de cada mes a las 13.45 hrs.
Coordinador Dr. Ricardo Erazo.

Noticias

- SOPNIA cuenta con dos e-mails, el oficial que se ha cambiado por sopnia@tie.cl y alternativo.
- El XXX Congreso Anual de la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia se realizará entre los días 3 y 6 de Octubre de 2012, en la ciudad de Puerto Varas. La Presidenta del Congreso es la Dra. Pamela Aedo G. y los Coordinadores de los Comités de Neurología y Psiquiatría son la Dra. Patricia González y la Dra. Mónica Troncoso, respectivamente.

Congreso Sopnia 2011

El XXIX Congreso Anual de nuestra Sociedad, Nuevas Fronteras, se desarrolló con gran éxito entre los días 12 y 15 de Octubre del presente año, en la ciudad de Coquimbo. El Comité Organizador, liderado por los doctores Carolina Alvarez en Neurología, y Alfonso Correa en Psiquiatría, trabajó a lo largo del año para preparar un interesante y extenso Programa, que contó con la participación de importantes invitados nacionales y 7 expositores internacionales.

Asistieron aproximadamente 375 personas, distribuidas entre médicos, psicólogos, fonoaudiólogos, terapeutas y profesores, presentándose aproximadamente 120 trabajos libres, con una muestra amplia de las experiencias de investigación en nuestras especialidades y con una destacada participación de los profesionales de provincia.

Este año se buscó una mayor interacción de los asistentes, de modo de facilitar el intercambio entre los diversos especialistas, destacando el módulo de Casos Clínicos, que fue muy bien calificado por los asistentes. Por otra parte, se

organizó el Simposio de Políticas Públicas, en el que participaron representantes del Ministerio de Salud y de MIDEPLAN, hoy Ministerio de Desarrollo Social, dirigido a la discusión de las Políticas Públicas para la primera infancia. Esperamos que a partir de esta instancia se genere una mayor relación entre las autoridades de gobierno y los especialistas de nuestra Sociedad, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Por otra parte, con el objetivo de permitir una mayor profundización e interacción con diversos invitados, se realizaron talleres de pequeño grupo, reservados para Socios y Socios Junior de Sopnia, ya que el compromiso de ellos permite apoyar el trabajo que realiza el Directorio de Sopnia a lo largo del año, por lo cual extendiendo la invitación a pertenecer y participar activamente de nuestra Sociedad.

La industria farmacéutica se hizo presente de modo destacado, apoyando la organización del Congreso. Este año contamos con 14 Stands en el Centro de Convenciones, que permitieron estrechar lazos con las empresas participantes. Especial mención, requiere la Liga Chilena Contra la Epilepsia, que nuevamente patrocinó la Exposición de Arte, ya una tradición y sello de nuestro Congreso, coordinado por Jorge Förster y Gabriela Sepúlveda. Aunque el Programa fue extenso, este año logramos mantener un adecuado respeto por los horarios, lo que permitió que las sesiones transcurrieran y se desarrollaran sin contratiempos, permitiendo una buena participación a través de las preguntas y discusiones en mesas redondas. Esto se logró balancear con las actividades sociales, entre las que me parece importante destacar el almuerzo de camaradería del día Viernes, que nos permitió relajarnos y compartir, constituyendo además

una instancia para premiar los mejores trabajos libres y realizar el lanzamiento del “Manual sobre el Consenso de FAEs en algunos Síndromes Electroclínicos y otras Epilepsias en Niños y Jóvenes”, resultado del trabajo de especialistas de todo el país y organizado por la Liga Chilena Contra la Epilepsia, La Sociedad de Epileptología de Chile y Sopnia.

La organización de un evento de este tipo, demanda una alta cuota de compromiso y trabajo. En forma especial, quiero agradecer el compromiso de los coordinadores y comi-

tés, pues su trabajo fue fundamental para lograr tan buenos resultados. No me queda otra cosa más que decir con orgullo y satisfacción “Misión Cumplida”, desear el mayor de los éxitos a la doctora Pamela Aedo, Presidenta del XXX Congreso y agradecer al Directorio de la Sociedad por su confianza al haberme nombrado Presidenta de este Congreso. Un afectuoso saludo para todos ustedes,

Dra. Keryma Acevedo Gallinato
Presidenta XXIX Congreso Sopnia

Cartas al Director

Estimado Dr. Ricardo García, Editor de la Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia.

Ruego a usted incluir Fe de Erratas para el Suplemento de la Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia. Volumen 22, año 2011.

Dra. Keryma Acevedo G.
Presidenta XXIX Congreso SOPNIA

1. TLN – 48

ESTUDIO DE EPILEPSIA REFRACTARIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON PRIMERA CONSULTA POR CRISIS EPILÉPTICA DURANTE AÑO 2011: PRIMER AVANCE.

Lucila Andrade, Keryma Acevedo, Juan Luis Aránguiz, Lilian Cuadra, Jorge Förster, Eliana Jeldres, Viviana Venegas, Jovanka Pavlov, Alberto Bustos.

Se agrega: Proyecto SA10I20023, financiado por VII Concurso Nacional de Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) 2010.

2. TLN – 49

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN NEUROLOGÍA INFANTIL: REALIDAD NACIONAL DE LA POSTULACIÓN DE PROYECTOS A FONDOS ESPECIALIZADOS EN SALUD.

Lucila Andrade, Keryma Acevedo, Juan Luis Aránguiz, Lilian Cuadra, Jorge Förster, Eliana Jeldres, Viviana Venegas, Jovanka Pavlov, Alberto Bustos.

Se agrega: Proyecto SA10I20023, financiado por VII Concurso Nacional de Proyectos de Investigación y Desarrollo en Salud (FONIS) 2010.

3. TLN 5

Por omisión, se publica el trabajo Obesidad y Cefalea en una Población Pediátrica del Dr. Juan Aranguiz:

OBESIDAD Y CEFALEA EN UNA POBLACION PEDIATRICA

Dr. Juan Luis Aránguiz Rojas

Hospital Provincial del Huasco, Vallenar

Introducción: La cefalea y la obesidad son condiciones comunes en niños y adultos, la prevalencia de obesidad y sobrepeso a nivel nacional alcanza a 41%. Investigación en adultos ha sugerido una relación entre estas dos condiciones. Esta relación ha sido poco explorada en pacientes pediátricos. Los efectos de la obesidad y los cambios de peso sobre las cefaleas pueden tener importantes implicancias en el manejo de estos pacientes.

Objetivo: Examinar la prevalencia de malnutrición por exceso en una población pediátrica que consulta por cefalea. Relacionar la frecuencia de cefalea con el índice de masa corporal de estos pacientes.

Métodos: Registro de peso, talla, edad y género, así como frecuencia de cefaleas, de 80 pacientes que acuden a un policlínico de neurología infantil entre junio del 2009 a junio 2011. El IMC fue calculado, se determinó el percentil según edad y el diagnóstico nutricional.

Resultados: La prevalencia de sobrepeso/obesidad en la muestra alcanzó a un 40%. Los pacientes cuya evaluación nutricional fue de bajo peso y normal presentaron una frecuencia de cefaleas de 5 a 5,7 episodios al mes. Los pacientes con riesgo de obesidad y obesidad presentaron una frecuencia de cefaleas de 10,5 a 12,6 episodios al mes.

Conclusiones: La prevalencia de sobrepeso/obesidad entre los pacientes con cefalea no fue distinta de la de la población general. El IMC se correlacionó con la frecuencia de cefalea en la primera visita.

Instrucciones a los Autores

(Actualizado en Octubre 2009)

Estas instrucciones han sido preparadas considerando el estilo y naturaleza de la Revista y los "Requisitos Uniformes para los Manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas" establecidos por el International Comité of Medical Journal Editors, actualizado, en noviembre de 2003 en el sitio web www.icmje.org

Se favorecerá la educación continua de los profesionales de la SOPNIA, mediante trabajos originales, revisiones bibliográficas y casos clínicos comentados.

Se enviará el trabajo en su versión completa, incluidas tablas y figuras, dirigidas a Dr. Ricardo García Sepúlveda, Editor de la Revista Chilena de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia, a los e-mails: sopnia@tie.cl – sopniasoc@gmail.com. Se incluirá identificación del autor principal, incluyendo dirección, teléfonos, fax, dirección de correo electrónico.

El trabajo se enviará, a doble espacio, con letra Arial 12. Para facilitar el proceso editorial, todas las páginas serán numeradas consecutivamente, comenzando por la página de título en el ángulo superior derecho.

El envío del trabajo se considerará evidencia de que ni el artículo o sus partes, tablas o gráficos están registradas, publicadas o enviadas a revisión a otra publicación. En caso contrario se adjuntará información de publicaciones previas, explícitamente citada, o permisos cuando el caso lo amerite. Todos los trabajos originales serán sometidos a revisión por pares. Los trabajos rechazados no serán devueltos al autor.

ESTILO

Los trabajos deben escribirse en castellano correcto, sin usar modismos locales o térmi-

nos en otros idiomas a menos que sea absolutamente necesario. Las abreviaturas deben ser explicadas en cuanto aparezcan en el texto, ya sea dentro del mismo, o al pie de tablas o gráficos. El sistema internacional de medidas deben utilizarse en todos los trabajos.

El texto se redactará siguiendo la estructura usual sugerida para artículos científicos, denominada "MIRAD" (Introducción, método, resultados y discusión). En artículos de otros tipos, como casos clínicos, revisiones, editoriales y contribuciones podrán utilizarse otros formatos.

1. Página de título

El título debe ser breve e informativo. Se listará a continuación a todos los autores con su nombre, apellido paterno, principal grado académico, grado profesional y lugar de trabajo. Las autorías se limitarán a los participantes directos en el trabajo. La asistencia técnica se reconocerá en nota al pie. En párrafo separado se mencionará dónde se realizó el trabajo y su financiamiento, cuando corresponda. Se agregará aquí si se trata de un trabajo de ingreso a SOPNIA. Se agregará un pie de página con nombre completo, dirección y correo electrónico del autor a quien se dirigirá la correspondencia.

2. Resumen

En hoja siguiente se redactará resumen en español e inglés, de aproximadamente 150 palabras cada uno, que incluya objetivos del trabajo, procedimientos básicos, resultados principales y conclusiones.

3. Palabras claves

Los autores proveerán de 5 palabras claves o frases cortas que capturen los tópicos princi-

pales del artículo. Para ello se sugiere utilizar el listado de términos médicos (MeSH) del Index Medicus.

4. Trabajos Originales

Contarán con la siguiente estructura

a. Introducción

Se aportará el contexto del estudio, se plantearán y fundamentarán las preguntas que motiven el estudio, los objetivos y las hipótesis propuestas. Los objetivos principales y secundarios serán claramente precisados. Se incluirá en esta sección sólo aquellas referencias estrictamente pertinentes.

b. Método

Se incluirá exclusivamente información disponible al momento en que el estudio o protocolo fue escrito. Toda información obtenida durante el estudio pertenece a la sección Resultados.

Selección y descripción de participantes

Se describirá claramente los criterios de selección de pacientes, controles o animales experimentales, incluyendo criterios de elegibilidad y de exclusión y una descripción de la población en que se toma la muestra. Se incluirá explicaciones claras acerca de cómo y por qué el estudio fue formulado de un modo particular.

Información técnica

Se identificará métodos, equipos y procedimientos utilizados, con el detalle suficiente como para permitir a otros investigadores reproducir los resultados. Se entregará referencias y/o breves descripciones cuando se trate de métodos bien establecidos, o descripciones detalladas cuando se trate de métodos nuevos o modificados. Se identificará con precisión todas las drogas o químicos utilizados, incluyendo nombre genérico, dosis y vía de administración.

c. Estadísticas

Se describirá los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector informado el acceso a la información original y la verificación de los resultados reportados.

Se cuantificará los hallazgos presentándolos con indicadores de error de medida. Se hará referencia a trabajos estándares para el diseño y métodos estadísticos. Cuando sea el caso, se especificará el software computacional utilizado.

d. Resultados

Se presentará los resultados en una secuencia lógica con los correspondientes textos, tablas e ilustraciones, privilegiando los hallazgos principales. Se evitará repetir en el texto la información proveída en forma de tablas o ilustraciones, sólo se enfatizará los datos más importantes. Los resultados numéricos no sólo se darán en la forma de derivados (p.e. porcentajes) sino también como números absolutos, especificando el método estadístico utilizado para analizarlos. Las tablas y figuras se restringirán a aquellas necesarias para apoyar el trabajo, evitando duplicar datos en gráficos y tablas. Se evitará el uso no técnico de términos tales como: “al azar”, “normal”, “significativo”, “correlación” y “muestra”.

e. Discusión

Siguiendo la secuencia de los resultados se discutirán en función del conocimiento vigente se enfatizará los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan relacionándolos con los objetivos iniciales. No se repetirá en detalle la información que ya ha sido expuesta en las secciones de introducción o resultados. Es recomendable iniciar la discusión con una descripción sumaria de los principales hallazgos para luego explorar los posibles mecanismos o explicaciones para ellos. A continuación se comparará y contrastará los resultados con aquellos de otros estudios relevantes, estableciendo las limitaciones del estudio, explorando las implicancias de los hallazgos para futuros estudios y para la práctica clínica. Se vinculará las conclusiones con los objetivos del estudio, evitando realizar afirmaciones o plantear conclusiones no debidamente respaldadas por la información que se presenta. En particular se sugiere no hacer mención a ventajas económicas y de costos a menos que el manuscrito incluya información y análisis apropiado para ello.

f. Referencias bibliográficas

Siempre que sea posible, se privilegiará las referencias a trabajos originales por sobre las revisiones. Se optará por un número pequeño de referencias a trabajos originales que se consideren claves. Deberá evitarse el uso de abstracts como referencias. Cuando se haga referencia a artículos no publicados, deberán designarse como “en prensa”, “en revisión” o “en preparación” y deberán tener autorización para ser citados. Se evitará citar “comunicaciones personales” a menos que se trate de información esencial no disponible en forma pública.

Estilo y formato de referencias

Las referencias se numerarán consecutivamente, según su orden de aparición en el texto. Las referencias se identificarán con números árabes entre paréntesis. Los títulos de las revistas deberán abreviarse de acuerdo al estilo usado en el Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>)

Artículo de revista científica

Enumerar hasta los primeros seis autores seguidos por et al., título del artículo en su idioma original, el nombre de la revista, usando las abreviaturas del index medicus abreviations, separados por comas, el año separado por coma, volumen poner dos puntos: y las páginas comprendidas separadas por guión: Ejemplo: Salvo L, Rioseco P, Salvo S: Ideación suicida e intento suicida en adolescentes de enseñanza media. Rev. Chil. Neuro-Psiquiat. 1998;36:28-34.

Más de 6 autores

Ejemplo: Barreau M, Ángel L, García P, González C, Hunneus A, Martín A M, et al. Evaluación de una unidad de Atención Integral del adolescente en un clínica privada. Boletín SOPNIA. 2003,14(2):25-32.

Cuando se cita el capítulo de un libro. Apellido e inicial de los autores, mencione los autores con igual criterio que para las revistas. El título en idioma original, luego el nombre del libro, los editores, el país, el año de publicación, página inicial y final.

Ejemplo: Pinto F. Diagnóstico clínico del Sínd-

drome de Déficit Atencional (SDA). Síndrome de Déficit Atencional: López I, Troncoso L, Förster J, Mesa T. Editores. Editorial Universitaria; Santiago, Chile, 1998:96-106.

Para otro tipo de publicaciones, atégase a los ejemplos dados en los “Requisitos Uniformes para los Manuscritos sometidos a Revistas Biomédicas”.

g. Tablas

Las tablas reúnen información concisa y la despliegan en forma eficiente. La inclusión de información en tablas, contribuye a reducir la longitud del texto.

Las tablas se presentarán a doble espacio, cada una en hoja separada y se numerarán consecutivamente según su orden de aparición. Se preferirá no usar líneas divisorias internas. Cada columna tendrá un corto encabezado. Las explicaciones y abreviaciones se incluirán en pies de página. Para los pies de página se usarán los siguientes símbolos en secuencia: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡

Se identificará medidas estadísticas de variación (desviaciones estándar o errores estándar de medida).

h. Ilustraciones

Las figuras serán dibujadas o fotografiadas en forma profesional. No deben estar incluidas en el texto. También podrán remitirse en forma de impresiones digitales con calidad fotográfica. En el caso de radiografías, TAC u otras neuroimágenes, así como fotos de especímenes de patología, se enviará impresiones fotográficas a color o blanco y negro de 127x173 mm. Las figuras deberán ser, en lo posible, autoexplicatorias, es decir contener título y explicación detallada, (barras de amplificación, flechas, escalas, nombres y escalas en los ejes de las gráficas, etc.). Las figuras serán numeradas consecutivamente de acuerdo a su orden de aparición en el texto Si una figura ha sido publicada previamente, se incluirá un agradecimiento y se remitirá un permiso escrito de la fuente original, independientemente de su pertenencia al propio autor.

i. Abreviaciones y símbolos

Se usará abreviaciones estándar, evitando su uso en el título. En todos los casos, se explici-

tará el término completo y su correspondiente abreviación precediendo su primer uso en el texto.

5. Revisión de Temas

Revisión bibliográfica actualizada de temas de interés, según las instrucciones ya descritas.

6. Casos Clínicos

De interés práctico, con una revisión del tema y comentarios al respecto, en lo demás esquema semejante al anterior.

7. Contribuciones

Pueden incluir experiencias de trabajo, temas en relación a nuestras especialidades como aspectos éticos, gestión asistencial, salud pública, aspectos legales, epidemiológicos y sociológicos u otros que se consideren de interés.

8. Cartas al Director

Espacio abierto, en que los socios puedan plantear inquietudes, opiniones e ideas.

9. Archivos electrónicos

Se aceptan archivos electrónicos en Microsoft

Word. En archivos electrónicos deben anexarse los archivos de las figuras, como un mapa de bits, archivos TIF, JPEG, o algún otro formato de uso común. Cada figura debe tener su pie correspondiente.

10. Publicaciones duplicadas

Podrán publicarse artículos publicados en otras revistas con el consentimiento de los autores y de los editores de estas otras revistas. Las publicaciones duplicadas, en el mismo u otro idioma, especialmente en otros países se justifican y son beneficiosas ya que así pueden llegar a un mayor número de lectores si se cumplen las condiciones que se detallan a continuación:

Aprobación de los editores de ambas revistas.

En algunos casos puede ser suficiente una versión abreviada.

La segunda versión debe reflejar con veracidad los datos e interpretaciones de la primera versión.

Un pie de página de la segunda versión debe informar que el artículo ha sido publicado totalmente o parcialmente y debe citar la primera referencia Ej.: Este artículo está basado en un estudio primero reportado en (Título de la revista y referencia).