

CONVULSIONES NEONATALES REFRACTARIAS

JAUME CAMPISTOL

Servei Neurologia, Hospital Sant Joan de Déu, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

Resumen Las convulsiones del período neonatal y del primer año de vida pueden tener un origen, un tratamiento y un pronóstico muy distintos y serán el neonatólogo y el neuropediatra quienes mejor las conozcan y manejen con mayor experiencia. Existen formas graves de encefalopatía epiléptica del período neonatal como el Síndrome Ohtahara o la encefalopatía mioclónica de Aicardi, con un pronóstico muy reservado y una elevada morbimortalidad. Además existen algunas formas de convulsiones y epilepsias del período neonatal y del lactante joven que no responden al empleo de fármacos antiepilépticos (FAEs). En esta situación el iniciar precozmente otro tipo de terapia puede evitar el deterioro neurológico que, sin duda debido a las crisis convulsivas, se producirá y podrá permitir al paciente llevar una vida normal con la única obligación de tomar de por vida una medicación distinta de los FAEs. Revisamos el grupo de defectos metabólicos que dan lugar a convulsiones y epilepsias y cuyo tratamiento es muy distinto al de una epilepsia. Incluimos en esta revisión algunas formas de convulsiones y epilepsias del lactante joven que tienen en la actualidad tratamiento efectivo mediante sustancias totalmente distintas de los FAEs.

Palabras clave: epilepsia refractaria, neonato, cofactores, opciones terapéuticas

Abstract *Neonatal refractory seizures.* Convulsions appearing in the neonatal or first year of life can have a very different origin, treatment or prognosis and it shall be up to the neonatologist or neuropediatrician to resolve the problem since they are the ones who know their patients best. There are severe forms of epileptic encephalopathy in the neonatal period such as Ohtahara syndrome or Aicardi myoclonic encephalopathy with poor prognosis and high morbimortality. Furthermore, there are forms of convulsions and epilepsies during the neonatal and infant period which do not respond to AED. In such cases, it is important to initiate as soon as possible another type of treatment to prevent a neurological deterioration due to repeated convulsion crises and thus allow the patients to lead a normal life with the only obligation to take a different medication from AED during their whole life. We discuss the metabolic defects which lead to convulsions and epilepsies and their various treatments. We also include a revision of some forms of convulsions and epilepsies in the infant insisting on treatments with substances completely different from AEDs.

Key words: refractory epilepsy, neonatal, cofactors, therapeutic options

La epilepsia es una enfermedad crónica del sistema nervioso que afecta una de cada 100 personas. El 75% debutan antes de los 18 años y será pues el pediatra y neuropediatra quienes diagnosticarán y tratarán inicialmente el problema. Una buena orientación diagnóstica y un adecuado tratamiento serán claves para mejorar el pronóstico. Clásicamente se dividen las epilepsias en idiopáticas, sin una causa clara conocida y con factores genéticos implicados en muchos casos, y las epilepsias sintomáticas causadas por enfermedades genéticamente determinadas, agresiones pre- peri o postnatales sobre el sistema nervioso, malformaciones cerebrales, infecciones del sistema nervioso o errores innatos de me-

tabolismo (EIM) entre otros. Dentro de las causas etiológicas de los síndromes epilépticos y las epilepsias del neonato o lactante joven se deben incluir también en primer lugar las lesiones residuales a cuadros de hipoxia-isquemia, hemorragia o accidentes vasculares ya sean prenatales o perinatales; las disgenesias corticales, seguidas de los síndromes neurocutáneos (esclerosis tuberosa especialmente), las causas metabólicas, las cromosomopatías, síndrome(s) de Down por ejemplo, y un grupo de miscelánea como las hemorragias parenquimatosas, las infecciones del sistema nervioso central y los tóxicos entre otros¹. La causa más frecuentes de convulsiones neonatales sigue siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica¹.

Existen las verdaderas epilepsias del neonato con un subgrupo de epilepsias denominadas idiopáticas benignas, como las convulsiones neonatales idiopáticas o las familiares benignas y otro subgrupo de convulsiones y

Dirección postal: Dr. Jaume Campistol, Servei Neurologia, Hospital Sant Joan de Déu, Passeig Sant Joan de Deu s/n 08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

e-mail: campistol@hsdbcn.es

epilepsias graves y refractarias del neonato entre las que se incluyen el síndrome de Ohtahara y la epilepsia mioclónica precoz de Aicardi. Se trata de dos síndromes epilépticos reconocidos por la ILAE de debut neonatal generalmente precoz y con grave trascendencia pronóstica^{2, 3, 4}.

Síndromes epilépticos refractarios del período neonatal

Ambos síndromes fueron identificados casi al mismo tiempo por Ohtahara y Aicardi (1976, 1978) con unas características clínicas comunes, unos hallazgos EEG bastante superponibles y una evolución mala en ambos cuadros. Sin embargo, con matices existían diferencias entre ambos síndromes. Si bien en ocasiones se confunden e incluso la mayoría de expertos dudan realmente sobre si existen ambas entidades por separado o bien se trata de un mismo síndrome con pequeñas diferencias.

El síndrome de Ohtahara (SO) es un síndrome epiléptico, edad-dependiente, al igual que los síndromes de West y de Lennox-Gastaut^{2,7}. Todos ellos cursan con convulsiones rebeldes, hallazgos electroencefalográficos característicos y con frecuencia retraso psicomotor severo. El SO es el más temprano y propio del período neonatal. Algunos autores lo han considerado variante precoz del síndrome de West. Es bien conocida su evolución en algunos casos hacia síndrome de West y posteriormente a síndrome de Lennox-Gastaut⁵. El SO se caracteriza por la presentación en el período neonatal (habitualmente antes de los 20 días de vida) de espasmos tónicos breves en salvas, con llanto o grito acompañantes y patrón EEG intercrítico en vigilia y sueño con presencia de salvas-supresión. Se trata de brotes pseudoperiódicos bilaterales de puntas y ondas lentas irregulares alternando con fases de aplanamiento de la actividad⁸. Los espasmos tónicos en salvas pueden acompañarse de crisis parciales y ocasionalmente mioclonías. La presencia de salvas-supresión en vigilia y sueño en el trazado electroencefalográfico es un dato constante, que no exclusivo, en el SO.

No existen muchas series en la literatura sobre el SO, al tiempo que los datos y criterios de inclusión son muy dispares^{4,7}. Se define comunmente al SO como la presencia de espasmos tónicos breves en salvas en el período neonatal con patrón de salvas-supresión en EEG, en ausencia de factor etiológico conocido (hipoxia-isquemia, infección, trastorno metabólico, etc.).

Sin embargo, este trazado de salvas-supresión no es exclusivo del SO sino que también se ha visto en la epilepsia mioclónica precoz de Aicardi, la hiperglicinemia no cetósica, leucinosis, acidemia propiónica, acidemia metilmalónica, acidosis láctica congénita, adrenoleucodistrofia neonatal, aciduria D-glicérica, encefalopatía

hipóxica, infecciones del SNC (herpes en especial), y con el empleo de tiopental entre otros⁹⁻¹¹.

Para algunos autores, esta entidad y la encefalopatía mioclónica precoz (EMP) de Aicardi podrían constituir la misma enfermedad^{5,11-13}. Otros no lo consideran así, pues existen una serie de características en la encefalopatía mioclónica precoz que la diferencian de la primera, como son la presencia de mioclonías erráticas parciales o fragmentarias, mioclonías masivas, crisis parciales en lugar de crisis tónicas en salvas y que pueden aparecer más tardíamente (alrededor de los cinco meses de vida), y una mayor diversidad de factores etiológicos responsables. El trazado EEG manifiesta características similares con un típico patrón de salvas-supresión que aparece en vigilia y sueño. En el SO los períodos de supresión son cortos (3-4^s), mientras que en la EMP son algo más largos (3-10^s) y evidentes en sueño profundo, siendo reemplazados por un trazado de hipsarritmia atípico o con paroxismos multifocales. Por su parte, en el SO el trazado evoluciona hacia una hipsarritmia muy clara en la mayoría de casos. En la EMP, a diferencia del SO, existen casos familiares que apoyan la hipótesis de una herencia autosómica recesiva o incluso del origen metabólico de algunos trastornos responsables del síndrome hasta ahora poco conocidos⁷⁻¹⁴. Así por ejemplo se han descrito casos de EMP con salvas-supresión asociado a hiperglicinemia no cetósica o acidemia D-glicérica. En algunos casos de SO las malformaciones cerebrales, sobre todo del tipo displasia cortical, podrían ser la causa subyacente del proceso en algunos casos¹⁵. Han sido descritas diversas anomalías cerebrales, como hemimegalencefalia¹⁶, micropoligiria¹⁷, displasia del núcleo dentado del cerebelo¹⁸, S.Aicardi, facomatosis (nevus sebáceo lineal) o porencefalia¹⁹ como responsables del SO. Dichas malformaciones se han detectado principalmente tras el examen anatomopatológico del cerebro. Muchas de estas observaciones no tenían a RM y la TAC craneal en general suele aportar menos datos. En nuestra serie de 6 pacientes con SO la tomografía axial computarizada (TAC) craneal fue poco específica, y la RM craneal detectó trastornos migracionales con paquigiria en una observación y micropoligiria parieto-temporal focal en otra.

Para la mayoría de autores, incluido el propio Ohtahara el diagnóstico de SO comporta un síndrome neurológico de etiología desconocida²⁰. Por tanto, deberían excluirse todos los pacientes con encefalopatía hipóxica-isquémica, enfermedades metabólicas del período neonatal, malformaciones cerebrales y displasias corticales e infecciones del SNC entre otras. Sin embargo, este criterio de exclusión no es seguido por otros autores e incluyen en sus series de SO pacientes con hiperglicinemia no cetósica, displasias corticales o encefalopatía hipóxica-isquémica grave⁶. Nuestra opinión es que para considerar un paciente afecto de SO debe descartarse cualquier

etiología conocida y no incluir en las series pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica grave, hiperglicinemia no cetósica o acidemia propiónica del período neonatal. Creemos que es un error incluir estas patologías dentro del síndrome, que sólo van a contribuir a crear más confusión a su alrededor y a un mayor desconocimiento del mismo.

En todo caso aceptaríamos, al igual que en el síndrome de West, establecer un grupo de pacientes con SO y con EMP criptogénico y otro secundario. Aquí se podrían incluir todas las agresiones conocidas que pueden dar lugar en el período neonatal a un cuadro clínico-EEG idéntico como algunas formas de hiperglicinemia no cetósica, encefalopatía hipóxico-isquémica grave, acidemia propiónica neonatal, acidemia metilmalónica y acidosis láctica congénita. También podrían incluirse en el grupo de los secundarios las displasias corticales^{7, 18, 19}. Dada la gravedad de la encefalopatía y la mala evolución que siguen los pacientes, dudamos que existan formas idiopáticas del síndrome. Probablemente con el progreso en las técnicas diagnósticas la mayoría de casos criptogénicos serán identificados y entrarán dentro del grupo de los síndromes de Ohtahara o EMP secundarios. El pronóstico también será distinto en función de la etiología. Así, por ejemplo, tres pacientes que se presenten como una encefalopatía epiléptica precoz con salvas, supresión, uno de ellos secundario a un S. Aicardi (agenesia cuerpo calloso, lagunas coriorretinianas, retardo del desarrollo y S. West), otro por una acidemia propiónica del período neonatal y otro debido a una hiperglicinemia no cetósica, tendrán un tratamiento muy distinto, un pronóstico totalmente diferente, un consejo genético distinto y en algunos casos la posibilidad de un diagnóstico prenatal en la siguiente gestación. En otros casos como las displasias corticales deberá valorarse la posibilidad de un tratamiento quirúrgico y los estudios moleculares.

El consejo genético y la posibilidad de diagnóstico prenatal también varían en función de la etiología. No es lo mismo un diagnóstico de SO o de EMP de causa criptogénica, que implicaría una presentación probablemente esporádica, que un SO secundario a una hiperglicinemia no cetósica (enfermedad autosómica recesiva con posibilidad remota de tratamiento, estudio de portadores y diagnóstico prenatal) o que un EMP secundario a una encefalopatía hipóxico-isquémica, en cuyo caso el riesgo de presentación en una nueva gestación es bajo. De aquí el interés que pensamos podría tener el establecer esta clasificación etiológica de las encefalopatías epilépticas graves en criptogénicas y secundarias, al tiempo de intentar conocer mejor el síndrome y apurar al máximo las posibilidades diagnósticas.

En cuanto al tratamiento, debemos señalar que el control de las convulsiones es muy difícil de conseguir. Desde la descripción inicial de Ohtahara y Aicardi, diversos tratamientos se han ensayado sin éxito. Algunos au-

tores^{20, 21} han sugerido que el fenobarbital puede ser, dentro de las limitaciones propias del mal pronóstico de la enfermedad, el tratamiento más adecuado. Nosotros no pudimos comprobar un efecto beneficioso del mismo, como tampoco con valproato sódico, vigabatrina, benzodiazepinas y con el empleo de cofactores (biotina y piridoxina). El propio Ohtahara reportó pobres resultados con ACTH^{3, 21}. Sin embargo, en nuestra experiencia a la ACTH demostró ser parcialmente efectiva en dos de los tres pacientes en que se instauró, con una aceptable respuesta clínica y EEG, por lo que pensamos que debe intentarse como primer tratamiento, especialmente en las formas criptogénicas, por la posibilidad de control de las convulsiones. Cuando se detecta una zona de displasia cortical, la exéresis de la zona presuntamente causante del proceso es una opción terapéutica a considerar en función de la gravedad del cuadro, posibilidades de recuperación, extensión de la lesión y experiencia del centro en la cirugía de la epilepsia. Algunos autores refieren control de las convulsiones tras hemisectomía en un paciente con hemimegalencefalia y SO¹⁶.

En resumen, el SO y la EMP son dos formas graves de epilepsia neonatal con mal pronóstico vital y neurológico que, en algunos casos, se deben a defectos metabólicos o malformaciones cerebrales tipo displasia cortical²⁰. Proponemos establecer dos grandes grupos sindrómicos en función de la etiología: criptogénicos y secundarios (al igual como se establece en el síndrome de West). Es conveniente apurar los estudios etiológicos, metabólicos y de neuroimagen y ensayar de primera intención, especialmente en las formas criptogénicas, el tratamiento con ACTH ante la buena respuesta obtenida en alguna observación. Otras opciones terapéuticas pasan por el empleo de piridoxina, biotina y demás cofactores que se pueden intentar en el período neonatal ante la mínima sospecha de epilepsia debida a un error congénito del metabolismo.

Errores innatos del metabolismo con convulsiones y epilepsias refractarias

El origen metabólico no es la causa más común en un paciente con epilepsia. Antes deberemos descartar otras muchas etiologías más habituales^{1, 22}. Sin embargo no debemos olvidar que existen errores innatos del metabolismo (EIM) que pueden dar como primera manifestación convulsiones o una epilepsia ya en período neonatal, o incluso un S. West con toda la tríada característica, y si no lo diagnosticamos correctamente la evolución será indefectiblemente peor, al tiempo que se pueda manifestar el mismo cuadro en la siguiente gestación tal como ocurre en la mayoría de los EIM²³⁻²⁷. Las anomalías metabólicas que se han implicado en la génesis de los síndromes epilépticos se han ido modificando con el paso del

TABLA 1.– EIM que pueden manifestar convulsiones / epilepsia en periodo neonatal/lactante joven

– Déficit biotinidasa
– Déficit holocarboxilasa
– Dependencia a la piridoxina
– Convulsiones sensibles al piridoxal-5-fosfato
– Convulsiones folínicas sensibles
– Deficiencia de creatina cerebral
– Fenilcetonuria
– Tr.tetrahidrobiopterina
– Tirosinemia III
– Histidinemia
– Hiperprolinemia tipo I
– Síndrome hhh
– Déficit de serina
– Acidurias orgánicas (AIV, AP, AMM)
– 3-metilglutacónica
– 3-OH - 3 metilglutárico aciduria
– 3 - hidroxibutírico aciduria
– CDG III/IV y CDG x
– Síndrome de Leigh
– Otras citopatías mitocondriales
– Enfermedad de Menkes
– Déficit de Fumarasa
– Lisosomales (Krabbe, mucopolisacaridosis)

tiempo, unas van desapareciendo, mientras que otras van emergiendo o se empiezan a diagnosticar (Tabla 1)²⁸. Así por ejemplo, una de las causas metabólicas más frecuentes de epilepsias secuenciales eran las hipoglucemias neonatales, hoy en día son excepcionales, prácticamente no vemos esta patología, como tampoco pacientes con epilepsia secundarias a una fenilcetonuria no diagnosticada en el período neonatal o epilepsias secundarias a trastornos hidroelectrolíticos; pero por el contrario algunos pacientes con epilepsia rebelde pueden ser secundarios a un síndrome de glicoproteínas deficientes en carbohidratos (hasta ahora no conocido), déficit de serina, mucopolisacaridosis, hiperprolinemia tipo I, déficit de biotinidasa o por la dependencia a la piridoxina^{22, 28-30}. Lógicamente, al aumentar nuestros conocimientos y las posibilidades diagnósticas, disponer de un protocolo de estudio y aplicar las técnicas de análisis bioquímico nos han permitido identificar nuevas patologías metabólicas responsables. Llegar al diagnóstico preciso de la causa puede ser muy importante para el tratamiento (algunas formas responden a la piridoxina, otras a la biotina, o incluso al piridoxal fosfato, algunos con dieta pueden mejorar o por el contrario pueden descompensarse con una simple infección), para el pronóstico, consejo genético, estudio de portadores y finalmente diagnóstico prenatal si fuera posible^{26, 27, 30}.

TABLA 2.– Signos y síntomas que orientan hacia un posible origen metabólico en un neonato/lactante joven con epilepsia

1. Familiares próximos con historia de muertes neonatales inexplicables o repetidas
2. Familiares próximos con cuadro clínico similar (S. Ohtahara, epilepsia mioclónica de Aicardi o S. West)
3. Retraso crecimiento intrauterino
4. Deterioro neurológico inexplicable en los primeros días en ausencia de antecedentes
5. Signos y síntomas que simulan sepsis, infección SNC, virosis, hemorragia, etc
6. Inicio epilepsia rebelde en período neonatal
7. Epilepsia con mala respuesta al tratamiento
8. Respuesta favorable al empleo piridoxina, piridoxal-5-fosfato, biotina, carnitina, ácido fólico
9. Retardo desarrollo de etiología desconocida
10. Asociación de síntomas neurológicos y extraneurológicos
11. Síndrome dismórfico asociado o S. polimalformativo
12. Alteraciones bioquímicas en condiciones basales o en plena crisis (hiperamoniemia, hiperlactatemia, acidosis metabólica, hipoglucemia, cetonuria, elevación transaminasas, aciduria orgánica...)
13. Mioclonías epilépticas aisladas
14. EEG con patrón de salvadas-supresión especialmente en ausencia de antecedentes
15. Síndrome epiléptico con afectación sistémica (piel, corazón, visceromegalia, oído, ojo, riñón, esqueleto, músculo, nervio...)
16. Período neonatal inmediato normal seguido de estupor, coma y convulsiones
17. Anomalías cutáneas asociadas (cabello: Menkes; alopecia y candidiasis: biotinidasa, etc)

Frente a un paciente con epilepsia y deterioro, existe una serie de signos y síntomas que nos pueden orientar hacia una enfermedad neurometabólica, en cuyo caso deberíamos insistir un poco más en la sospecha diagnóstica (Tabla 2)^{28, 30} y proceder a solicitar los exámenes complementarios frente a un paciente con epilepsia y sospecha de EIM en busca de un factor etiológico (Tabla 3). Por último, presentamos en otra tabla nuestro protocolo de estudio de pacientes que fallecen con sospecha de enfermedad neurometabólica. Sería aplicable a los casos de pacientes con epilepsia que fallecen sin un diagnóstico etiológico claro y sospecha de un EIM, en ausencia de antecedentes manifiestos (Tabla 4)^{25, 26, 27, 30}.

Hay que tener presente además que algunos EIM pueden dar lugar a una epilepsia rebelde como S. West por ejemplo, pero previamente se han manifestado ya en el período neonatal en forma de un S. Ohtahara o de

TABLA 3.— *Protocolo de estudio de un neonato/lactante joven con epilepsia y sospecha EIM. Exámenes complementarios recomendados*

Examen neurológico completo
Examen de fondo de ojo
Radiológicos
- RME craneal
- Ecografía abdominal y cardíaca
Biológicos
- Bioquímica general
Metabólicos
- En plasma: láctico, pirúvico, amonio, glucosa, aminoácidos, biotinidasa, DST, cobre, ceruloplasmina.
- En orina: sulfitest, ácidos orgánicos, aminoácidos, biopterinas, mucopolisacaridos, guanidino acetato, creatina/creatinina.
- Considerar LCR: aminoácidos (glicina y serina), lactato, piruvato, glucoorraquia, neurotransmisores, ácidos orgánicos.
Otros exámenes complementarios (según clínica)
- PEV, electroretinograma, Hidrolasas ácidas, EMG, VCM, VCS, estudio histológico, TEP, SPECT, etc
- ADN para estudios genéticos

una epilepsia mioclónica de Aicardi como la hiperglicinemia no cetósica, el déficit de holocarboxilasas o del cofactor molibdeno y no se han incluido dentro de los etiologías directamente implicadas como responsables del síndrome^{4, 6, 7}.

Errores innatos del metabolismo responsables de convulsiones y epilepsias con opciones terapéuticas

Con toda la experiencia clínica y el arsenal diagnóstico disponible, podremos llegar en muchas ocasiones al diagnóstico etiológico responsable de la epilepsia o síndrome epiléptico (Tabla 3). Este diagnóstico puede ser en algunos casos salvador para el niño como pueden ser los casos de convulsiones piridoxina dependientes, el déficit de biotinidasa, la fenilcetonuria o algunas acidurias orgánicas. En otras ocasiones no existe un tratamiento definitivo, pero la confirmación diagnóstica nos permite dar un pronóstico, estudio molecular, análisis de portadores, consejo genético y ofrecer en muchos caso un diagnóstico prenatal en la siguiente gestación^{27, 30}.

Por ello queremos revisar los EIM que dan lugar a epilepsia y cuyo tratamiento es muy distinto al de una epilepsia. En estos casos el empleo de FAEs no suele tener éxito y deberemos recurrir a otras opciones terapéuticas, en general sin fármacos antiepilépticos³⁰⁻³³. El tratamiento de la enfermedad de base nos puede permi-

TABLA 4.— *Pauta actuación para recogida de muestras ante un paciente epiléptico y que fallece con sospecha EIM*

-
- Inmediatamente después de la muerte (no debe transcurrir más de una hora) obtener las siguientes muestras (previo consentimiento informado de la familia)
1. 5-10 ml de sangre en tubo de hemograma (EDTA potásico) (extracción o punción cardíaca). Centrifugar y separar el plasma. Congelar a -20 °C.
 2. 10-15 ml de orina (punción suprapúbica o sondaje). Congelar a -20 °C.
 3. Si no se puede recoger la orina, humor vítreo (punción del globo ocular). Congelar -20 °C.
 4. Sangre seca en papel de filtro (para DNA). Temperatura ambiente.
 5. Si fuera posible, 10-15 ml de sangre en tubo de hemograma (EDTA potásico) (para estudio de DNA). Refrigerar a 4 °C.
 6. Obtener una biopsia de piel estéril (0.5 cm de diámetro) lavando previamente la zona con alcohol. Se sumerge la biopsia en medio de cultivo estéril (Hanks) o bien, en su defecto, en suero salino estéril. Se debe mantener a temperatura ambiente hasta ser remitida para su cultivo al centro de referencia.
 7. Obtener biopsias de hígado (3cc) y músculo (2cc). Congelar inmediatamente, a ser posible en nitrógeno líquido o, en su defecto, en nieve carbónica o congelador de -80 °C. Mantener congelado a esta temperatura hasta su procesamiento.
 8. Estudio anatomopatológico
 9. Historia clínica completa y detallada, para analizar todos y cada uno de los datos disponibles y planificar el estudio etiológico.
-

tir en algunos casos concretos una mejor opción de abordaje terapéutico. No incluimos en esta revisión muchos EIM que dan lugar a crisis y epilepsia en el neonato/lactante joven, pero que no tienen en la actualidad tratamiento efectivo como podría ser el caso de la lipofucsinosis ceroidea, defectos de la GABA transaminasa, homocarnosinemia, hiperglicinemia no cetósica, defectos del cofactor molibdeno o incluso la GM1 por poner algunos ejemplos.

Fenilcetonuria y otros hartamous metabólicos

La forma grave o fenilcetonuria clásica no tratada causa retardo mental y motor graves junto a epilepsia generalizada, en el 75% de los casos. Asimismo el registro EEG demuestra alteraciones específicas en el 85% de los casos. Otra complicación grave de la fenilcetonuria no diagnosticada es la epilepsia rebelde que puede debutar en el lactante joven o el síndrome de West que se inicia a

partir de los 4-6 meses en un niño con un retardo en el desarrollo, generalmente con cabello rubio y ojos azules y con una orina que huele a ratón. A todo ello añadir un retardo mental progresivo, microcefalia, eczema y rasgos psicóticos en forma de hiperactividad, tendencias destructivas, automutilaciones, impulsividad, ataques incontrolados de agresividad y aislamiento social^{26, 34}.

Existe una variante de hiperfenilalaninemia, que no responde al tratamiento restrictivo en fenilalaninuria Phe. Se trata de los trastornos del metabolismo de la tetrahidrobiopterina, cofactor que interviene en la hidroxilación de la fenilalaninuria, tirosina y triptófano. Los pacientes afectados (1% de los casos con fenilcetonuria) manifiestan, a pesar de un adecuado tratamiento, síntomas de deterioro neurológico debido al déficit de neurotransmisores (catecolaminas y serotonina). La clínica puede ya iniciarse en el primer mes de vida con microcefalia, retardo del desarrollo y deterioro neurológico progresivo con dificultad respiratoria, parkinsonismo, mioclonus, corea, distonía, signos piramidales, epilepsia rebelde (espasmos infantiles de debut precoz, con EEG hipsarrítmico o epilepsia generalizada) e hipertermia. En estos casos el tratamiento se basa en la restricción dietética junto a los suplementos en L-Dopa, 5 hidroxitriptófano y ácido fólico^{26, 34}.

La valoración de pterinas en orina es indispensable para diagnosticar los diferentes defectos del metabolismo de tetrahidrobiopterina; la sobrecarga oral con este cofactor normalizará las concentraciones de fenilalanina y tirosina plasmáticas en pocas horas, confirmando la existencia de un defecto del mismo.

Los *déficits de serina* comprenden un nuevo grupo de EIM causados por defectos en la biosíntesis del aminoácido serina. Su forma de presentación es muy variada y van desde una encefalopatía aguda, retardo progresivo, microcefalia, deterioro neurológico, epilepsia rebelde a los FAEs, y como hallazgo común la disminución de la serina en plasma y LCR. Son debidas a la deficiencia de 3 fosfoglicerato deshidrogenasa y 3 fosfoserina fosfatasa. Es importante conocer que la principal particularidad de este grupo de enfermedades es la mejoría de la sintomatología y muy especialmente de las crisis si se instaura precozmente un tratamiento sustitutivo con este aminoácido^{26, 29}.

Dentro del grupo de los trastornos del metabolismo intermedio destacar las acidurias orgánicas (AO), de las que se conocen algunas (A. isovalérica, A. propiónica, A. metilmalónica) capaces de manifestar un síndrome epiléptico neonatal con salvas-supresión y desarrollar posteriormente un S. West o una epilepsia rebelde del primer año. No debemos olvidar los trastornos del ciclo de la urea que se pueden manifestar con depresión neurológica en período neonatal seguidos de convulsiones y coma. La reducción de los niveles plasmáticos de amonio puede revertir rápidamente la sintomatología clínica, igual

como sucede en la leucinosis donde se elevan peligrosamente los niveles de leucina.

En los defectos de la carnitina palmitoil transferasa I y II se ha descrito algún caso con epilepsia y que podría mejorar con dieta y suplementos de carnitina^{30, 31}.

La enfermedad de Menkes es debida a una deficiencia en la absorción del cobre a nivel intestinal, y se hereda ligado al X. Existen casos de debut neonatal³⁵. Las enzimas cobre-dependientes son poco activas resultando por ello una alteración en el metabolismo oxidativo cerebral, con elevación del contenido en lactato, y una clínica de deterioro neurológico progresivo con convulsiones refractarias¹². El pronóstico es malo, los pacientes manifiestan además alteraciones en el cabello muy características, alteraciones cutáneas, cutis laxa y retardo pondoestatural progresivo. Los niveles bajos de cobre y ceruloplasmina son característicos de la enfermedad y el tratamiento precoz con histidinato de cobre puede tener algún efecto beneficioso^{35, 36}.

Deficiencia de holocarboxilasa sintetasa

Se han descrito cuadros de epilepsia rebeldes relacionados con el defecto de holocarboxilasas. Bioquímicamente este defecto se caracteriza por la presencia de hiperlactatemia, acidosis metabólica y un nivel normal de biotina plasmática. El perfil de ácidos orgánicos es el propio de los 4 defectos enzimáticos, observándose principalmente un elevado nivel de 3-hidroxi-isovalérico, así como lactaturia. El defecto de actividad de las carboxilasas es demostrable en fibroblastos cultivados en un medio con bajo contenido en biotina^{26, 30, 32}. La respuesta a la biotina suele ser favorable a nivel clínico, metabólico y en el control de las crisis.

Deficiencia de biotinidasa

En general, la sintomatología clínica no se pone de manifiesto antes del primer mes de edad y consiste en un conjunto de signos dermatológicos (dermatitis y alopecia), anomalías neurológicas (convulsiones en forma de epilepsia generalizada o epilepsia mioclónica de inicio precoz o S. West, hipotonía, ataxia, sordera, defectos visuales y retraso mental) e infecciones recurrentes, aunque no todos ellos concurren en cada paciente^{4, 5, 6, 9}. Bioquímicamente se caracteriza por acidosis metabólica, hiperamonemia, acidosis láctica y el perfil de ácidos orgánicos propio de la deficiencia múltiple de carboxilasas. El nivel de biotina sérica suele ser bajo y se detecta la presencia de biocitina en orina⁹. La actividad de las carboxilasas en fibroblastos es normal, lo que diferencia de la deficiencia de holocarboxilasa, pero en leucocitos obtenidos antes del tratamiento con biotina se observan unos valores reducidos, que se normalizan

después del tratamiento o incluso después de ser preincubados con biotina^{28, 31, 32}.

El tratamiento se realiza con la administración de biotina y aunque los pacientes responden habitualmente con 10-40 mg/día, la sintomatología clínica sólo se resuelve en parte y a su vez se frena el deterioro neurológico, pero la sordera y la atrofia óptica ya establecidas permanecen inmodificadas. Es importante conocer que las convulsiones suelen desaparecer al instaurar el tratamiento con biotina y en general no precisan después de FAE³². Una vez controladas las crisis con biotina, la supresión brusca de la vitamina conlleva la reaparición casi inmediata de las crisis.

Es espectacular la respuesta clínica y EEG a la administración de biotina y en este momento y dada la excelente respuesta creemos que el ensayo terapéutico con una-dos dosis de biotina no debe ser olvidado frente a un paciente con cualquier tipo de epilepsia que no responda a las medidas habituales o cuando estemos en un contexto clínico y bioquímico adecuados. De otra manera si no lo intentamos, en caso existir la enfermedad, los demás FAE empleados tendrán escasa-nula respuesta con el consiguiente déficit neurológico y sensorial que una vez instaurado será permanente^{30, 32}.

Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut 1)

Identificado en 1991 por De Vivo y col, la deficiencia del transportador de glucosa asocia un amplio espectro de anomalías neurológicas de presentación en los primeros años de vida¹³. Predomina una encefalopatía epiléptica que se inicia a partir del mes de vida, en ocasiones precedida de fenómenos paroxísticos (crisis de apnea, movimientos oculares anormales)³⁷⁻³⁹. Las crisis suelen ser focales y el trazado EEG mostrar descargas multifocales. Su presentación es muy irregular tanto en frecuencia como en intensidad. Incluso algunos pacientes nunca llegan a manifestar crisis claras. Con el tiempo las crisis se generalizan y se correlacionan con trazados EEG con descargas generalizadas. El cuadro se puede completar con otras manifestaciones neurológicas en forma de ataxia intermitente, episodios de confusión y letargia, somnolencia, déficits motores, coreoatetosis, trastornos del sueño o incluso cefaleas recidivantes. Una característica común a estos síntomas es el carácter fluctuante y la influencia negativa que tienen el ayuno y la fatiga³⁸.

El diagnóstico de la enfermedad se establece al comprobar una disminución de la glucosa en LCR, que nunca excede los 40 mg/dl. Es también importante correlacionarlo con la glucemia y siempre tras una hora de ayuno. En estas condiciones el cociente glucosa LCR/plasma suele 0.33 o inferior del valor normal (0.65). Otro dato constante es la reducción en la concentración del

ácido láctico en LCR; la elevación del mismo casi excluye el diagnóstico. La captación de glucosa por los hematíes es una prueba complementaria de gran utilidad, Glut 1 se expresa en los hematíes y constituye el principal transportador de glucosa a estas células. Es posible pues demostrar la captación reducida de 3-O-metil-glucosa en los hematíes de los pacientes afectados. Finalmente, la tomografía por emisión de positrones (TEP) con el empleo de fluordeoxiglucosa revela un hipometabolismo difuso de la corteza cerebral y tálamo, con hipermetabolismo en el resto de ganglios basales que constituye otro de los rasgos característicos de la enfermedad y que puede persistir hasta la edad adulta³⁷⁻⁴⁰.

Se ha identificado el gen responsable de la deficiencia de Glut 1 (gen SLC2A) situado en el cromosoma 1p35-p31.3. y descritos una gran variedad de mutaciones⁴⁰. El espectro de anomalías genéticas oscila desde deleciones a gran escala hasta mutaciones puntuales que cambian la composición de un aminoácido de la proteína. En un gran número de casos la deficiencia de Glut 1 es hereditaria y con fenómenos de anticipación patogénica, en las que los padres o abuelos apenas manifiestan síntomas de la enfermedad³⁸⁻⁴⁰.

En cuanto al tratamiento, se han desarrollado diversas opciones terapéuticas con poco éxito, sin embargo la dieta cetógena, junto al ácido alfa-lipoico pueden mejorar la sintomatología. La dieta cetógena es efectiva en poco tiempo para el control de las convulsiones, pero es menos efectiva en la mejora de los déficits cognitivos y del lenguaje. El ácido lipoico aumenta el transporte de glucosa en células del músculo esquelético en cultivo a través del Glut 4 pero tiene algunos efectos indeseables a nivel intestinal.

Es importante también conocer que los barbitúricos, tan empleados en el manejo de las convulsiones neonatales, y las metilxantinas (bebidas y alimentos con cafeína especialmente) inhiben el transporte de glucosa a través del Glut 1 y se deben evitar en lo posible³⁸.

Deficiencia de creatina cerebral

Aunque se conocía, desde hacía mucho tiempo, la vía metabólica para la biosíntesis de creatina (Cr), así como su importancia dentro del metabolismo energético celular, no fue hasta 1994 que Stockler y colaboradores describieron el primer defecto metabólico en la biosíntesis de creatina en un paciente con retraso grave del desarrollo y trastorno extrapiramidal. La RM con espectroscopia (RMS) mostró una ausencia de creatina cerebral y una concentración elevada de guanidinoacetato, lo que les llevó a analizar Cr y sus precursores en líquidos biológicos, obteniéndose resultados paralelos a los encontrados por RMS⁴¹. Sospechada la deficiencia de GAMT y comprobada posteriormente en 1996 (Stockler, 1996), el paciente fue tratado con clorhidrato de creatina, respon-

diendo con un aumento significativo de la creatina cerebral y una notable mejoría de su sintomatología neurológica⁴². En 2001 se describió el defecto del transportador de creatina (Salomons, 2001) y el mismo año la deficiencia de AGAT^{43, 44}.

Clínicamente, todos los pacientes con deficiencia cerebral de creatina se caracterizan por un retraso del desarrollo desde los 6-12 meses de vida, que se manifiesta posteriormente como retardo mental, problemas de lenguaje y comprensión^{48, 49}. Los pacientes con deficiencia de GAMT, con concentraciones elevadas de guanidinoacetato en líquidos biológicos y en tejidos, presentan convulsiones refractarias al tratamiento con antiepilépticos, que complican la enfermedad. Algunos de estos pacientes muestran además trastornos extrapiramidales e hipotonía muscular⁴⁶. Los tres pacientes descritos con deficiencia de AGAT presentan manifestaciones clínicas más leves, que se limitan a un retardo mental moderado con trastorno del lenguaje. Ambas enfermedades se heredan de forma autosómica recesiva. Por el contrario, el defecto del transportador de Cr muestra una herencia ligada al cromosoma X. Las manifestaciones clínicas de este último defecto incluyen: retardo mental, epilepsia que puede debutar precozmente en nuestra experiencia con 6 observaciones, autismo y un grave retardo del lenguaje, tanto expresivo como comprensivo⁴⁷.

Bioquímicamente, la deficiencia de GAMT se caracteriza por un aumento de guanidinoacetato (GAA) y una disminución de Cr en líquidos biológicos y tejidos. El gen que codifica para GAMT se localiza en el cromosoma 19p13.3⁴². En todos los casos se han identificado diversas mutaciones y polimorfismos⁴⁸.

En cuanto al tratamiento, los pacientes con defectos de síntesis responden positivamente a la administración de monhidrato de creatina, (400 mg/kg/d), mientras que los que muestran un defecto de transporte no parecen responder a dicho tratamiento. En la deficiencia de GAMT, aun cuando se llega a normalizar la creatina cerebral después de meses de tratamiento, no se lograba disminuir la concentración de guanidinoacetato en los primeros pacientes estudiados⁴². Es notable el papel epileptógeno del GAA al ser muy neurotóxico; sin embargo, mediante la restricción de arginina (15 mg/kg/d) junto con los suplementos de ornitina (100 mg/kg/d) se logra disminuir el nivel de GAA y un mejor control de las crisis^{42, 45, 48}. El estudio de los pacientes diagnosticados y tratados hasta ahora hace suponer que igual que ocurrió con la fenilcetonuria, la detección y tratamiento precoz de este grupo de enfermedades podría cambiar la historia natural de las mismas, especialmente en los defectos de síntesis.

Convulsiones folínico sensibles

Torres et al informaron en 1999 tres pacientes con convulsiones neonatales rebeldes a toda medicación⁴⁹. Estas

crisis se iniciaban en los primeros días de vida y no respondían a la piridoxina, y solamente cedían después de un tiempo con ácido folínico. Una vez controladas las crisis se podían eliminar los FAEs y mantener el ácido folínico; sin embargo, el retardo del desarrollo era manifiesto. Es destacable que el análisis de aminas biógenas en LCR por cromatografía de alta resolución con detección electroquímica demostraba un componente no identificando que quizás podría emplearse como marcador en esta entidad. Por ello, frente a un neonato con crisis rebeldes, aparte de descartar las entidades más comunes no debemos olvidar esta patología que además de un marcador bioquímico en LCR tiene una posibilidad terapéutica (ácido folínico 5-10 mg/d). Se han notificado muy pocos casos del síndrome identificado por Torres; incluso algunos autores cuestionan su existencia⁴⁹.

Convulsiones sensibles a la piridoxina

Se trata de una enfermedad autosómica recesiva debida a una anomalía de actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico en su acople con la coenzima piridoxal fosfato, lo que da lugar a un descenso del GABA cerebral. En su forma neonatal clásica las convulsiones se inician ya intraútero o inmediatamente después del parto con espasmos o crisis generalizadas que evolucionan a crisis más largas e incluso verdaderos estados de mal convulsivo del neonato. Entre los episodios el paciente aparece hipotónico, con pobre contacto visual, con movimientos oculares erráticos y mioclonías ante estímulos acústicos^{25, 26, 33}.

Existen casos atípicos de convulsiones piridoxina dependientes que pueden aparecer más tardíamente del periodo neonatal, incluso con un S. West como primera manifestación y de aquí el interés en conocer este síndrome y de buscarlo ante todo paciente con convulsiones neonatales rebeldes, cualquier epilepsia del primer año o incluso ante un S. West de etiología poco clara. El trazado EEG puede ayudar al diagnóstico con paroxismos generalizados de elevado voltaje asíncronos o bien anomalías paroxísticas multifocales e incluso complejos punta onda lenta o un trazado hipsarrítmico. En algunos casos podemos encontrar una disminución del GABA con elevación del glutamato en LCR, sin embargo se trata de unos metabolitos muy difíciles de identificar^{22, 33}. En ocasiones se puede detectar elevación del ácido pipercolico en LCR, lo que para algunos autores podría constituir un marcador biológico de la enfermedad, incluso ser de utilidad para monitorizar el tratamiento. La neuroimagen es variable y puede evidenciar desde una agenesia del cuerpo calloso o hipoplasia del cerebelo hasta una atrofia cortical, hidrocefalia o incluso la presencia de una hemorragia intraparenquimatosa^{22, 25, 33}. El déficit enzimático puede confirmarse en fibroblastos y se ha localizado el gen 2q31. La respuesta a la piridoxina endovenosa (50-100 mg) es espectacular en pocos minutos (2-6) y va

seguida de depresión neurológica, hipotermia, hipotensión e incluso paro cardiorrespiratorio que puede requerir ventilación asistida, pero con desaparición de las convulsiones y normalización del EEG en 24- 48 h. Cuando responden a la piridoxina se debe mantener el tratamiento de por vida (15 mg/kg/d) siendo preciso incrementar las dosis coincidiendo con infecciones o la edad. También tener presente que la piridoxina a dosis altas puede producir una neuropatía que se debe vigilar³⁰.

En algunos pacientes las crisis ceden inicialmente con los FAE y después manifiestan una epilepsia rebelde que solamente se controlará con piridoxina. Cuando responden a la piridoxina debe proseguirse con la medicación por vía oral toda la vida, con excelente respuesta y tolerancia. La supresión brusca de la medicación da lugar a la reaparición de crisis, en ocasiones de difícil control. Existen otras formas atípicas, incluidas dentro de los errores del metabolismo del GABA que precisan de dosis más altas de piridoxina^{25, 33}. Para algunos autores se trataría de un síndrome epiléptico con múltiples errores bioquímicos y defectos genéticos responsables.

Convulsiones sensibles al piridoxal fosfato y resistentes a la piridoxina

Recientemente se ha descrito por Meng- Fai y col. (2002) y Mills y col. (2004) un grupo de recién nacidos que manifiestan convulsiones rebeldes a los FAES y a la piridoxina y que conducen al exitus en pocas semanas^{50, 51}. Algún autor lo ha denominado encefalopatía epiléptica neonatal⁵². Los análisis bioquímicos detectan una elevación de la glicina y treonina y 3 metoxitirosina, junto al descenso del hidroxil-indol acético en LCR, con disminución de las concentraciones de piridoxal-5-fosfato a nivel cerebral y en otros tejidos. El perfil bioquímico en LCR recuerda un poco el defecto de la L-aromático decarboxilasa; además, en la actualidad podemos ya determinar en nuestro laboratorio los niveles de piridoxal 5'-fosfato en LCR. Existe otro marcador bioquímico en orina: la elevación del ácido vanil-láctico⁵².

Se postula un defecto a nivel del enzima piridoxina-5'-fosfato oxidasa responsable de la conversión del piridoxol fosfato en piridoxal fosfato, que es la única forma de vitamina B6 que puede actuar como cofactor en más de 100 reacciones enzimáticas dependientes del piridoxal fosfato y que incluyen entre otros la síntesis del glutamato, la conversión del glutamato en GABA, la degradación del ácido pipercolico y la formación de serina entre otros.

Posteriormente se identificó el gen (PNPO) y se ha realizado ya con éxito el diagnóstico prenatal en dos familias^{50, 52}.

Lo más interesante de esta entidad por el momento es su reconocimiento, pues se trata de convulsiones neonatales que, si bien no reponen a la vitamina B6, sí

lo hacen rápidamente al piridoxal-5-fosfato (50 mg) por vía oral o endovenosa²⁸. En 60 min ceden las crisis, aparece hipotonía y depresión respiratoria y neurológica, pero en pocos días recuperan la normalidad y desaparecen definitivamente las convulsiones, siempre que se mantenga la terapia (30-50 mg/kg/d por vía oral). Se debe tener la precaución de no emplearlo justo después de la piridoxina para no incrementar los posibles efectos negativos inmediatos de ambos fármacos. Es un tratamiento fácil de aplicar. Una vez fracasadas las medidas habituales en un neonato/lactante joven con convulsiones rebeldes debería incorporarse en la pauta terapéutica de las convulsiones en este grupo de edad.

Hemos analizado las epilepsias refractarias del neonato y muy especialmente una serie de EIM que pueden debutar con convulsiones y epilepsias refractarias en período neonatal pero que además tienen un tratamiento que en muchos casos puede ser curativo, evitar la refractariedad de las crisis y el deterioro neurológico subsiguiente. Es importante que el neonatólogo, pediatra y neuropediatra a cargo de estos pacientes conozca bien estas entidades e intente descartarlas/tratarlas de entrada.

Conflicto de interés: El autor declara que no tiene ningún conflicto de intereses relacionado con todos los datos que aparecen en este manuscrito.

Bibliografía

1. Campistol J, De Haro P, López J. Convulsiones y epilepsias del recién nacido. En Actualización de las Epilepsias (II). Eds Herranz JL, Armijo JA. Barcelona: Ed Consulta SA. 1992.
2. Alfonso I, Papazian O, Gómez AM. Ohtahara syndrome. *Int Pediatr* 1989; 4: 64-7.
3. Ohtahara S. Clinico-electrical delineation of epileptic encephalopathies in childhood. *Asian Med J* 1978; 21: 499-509.
4. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yamatogui Y, Oka E. The early infantile epileptic encephalopathy with suppression-burst: developmental aspects. *Brain Dev* 1987; 9: 371-6.
5. Lombroso CT. Early myoclonic encephalopathy, early infantile epileptic encephalopathy, and benign and severe infantile myoclonic epilepsies: a critical review and personal contributions. *J Clin Neurophysiol* 1990; 7: 380-408.
6. Clarke M, Gill J, Noronha M, McKinlay I. Early infantile epileptic encephalopathy with suppression burst: Ohtahara syndrome. *Dev Med Child Neurol* 1987; 29: 520-8.
7. Martínez-Bermejo A, Roche C, López Martín V, Pascual-Castroviejo I. Encefalopatía epiléptica infantil precoz. *Rev Neurol (Barc)* 1995; 23: 297-300.
8. Aicardi J. Neonatal myoclonic encephalopathy and early infantile epileptic encephalopathy. En Wasterlain CG, Vert P, eds. Neonatal seizures. New York: Raven Press, 1990; p 41-9.
9. López Martín V, Martínez-Bermejo A, Mulas F, Pascual-Castroviejo I. Valor pronóstico del electroencefalograma paroxístico o periódico neonatal. *An Esp Pediatr* 1978; 11: 273-80.
10. Rousselle C, Thevenet P, Challamel MJ et al. Encéphalopathies épileptiques précoces avec aspects EEG de "suppression-burst". *Arch Pediatr* 1995; 2: 901-20.

11. Aicardi J. Early myoclonic encephalopathy. En Roger, J Dravet C, Bureau M, Dreifuss FE, Wolf P, eds. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. London & Paris: J Libbey Eurotext, 1985; p 12-22.
12. Aicardi J, Goutières F. Encéphalopathie myoclonique néonatale. *Rev EEG Neurophysiol* 1978; 8: 99-101.
13. Edo MJ, Martínez MD, Rebage V, et al. Encefalopatía epiléptica infantil precoz (síndrome de Ohtahara). *An Esp Pediatr* 1995; 43: 135-7.
14. Voirin J, Bonté JB, Laloum D, Plessis G, Venezia R. Encéphalopathie myoclonique précoce. Essai de délimitation du syndrome en vue d'un conseil genetique. *Pédiatrie* 1991; 46: 323-7.
15. Donat JF. The age-dependent epileptic encephalopathies. *J Child Neurol* 1992; 7: 7-21.
16. Martínez A, López V, Arcas J, Pérez-Higueras A, Morales C, Pascual-Castroviejo I. Early infantile epileptic encephalopathy: a case associated with hemimegalencephaly. *Brain Dev* 1992; 14: 425-8.
17. Tominaga I, Kaihou M, Kimura T, et al. Encéphalopathie épiléptique infantile précoce (syndrome d'Ohtahara) avec polymicrogyrie. *Rev Neurol (Paris)* 1993; 149: 532-5.
18. Robain O, Dulac O. Early epileptic encephalopathy with suppresion bursts and olivary-dentate dysplasia. *Neuropediatrics* 1992; 23: 162-4.
19. Ohtahara S. Seizure disorders in infancy and childhood. *Brain Dev* 1984; 6: 509-19.
20. Aicardi J, Ohtahara S. Épilepsies sévères du nouveau né avec tracé de burst-suppression. In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari C, Wolf P, editors. *Les syndromes épiléptiques de l'enfant et de l'adolescent*. Ed Montrouge. John Libbey Eurotext 2005, p 39-50.
21. Kaminska A, Mourdie J, Barnerias C, Bahi-Buisson N, Plouin P, Huon C. Management of neonatal seizures. *Arch Pediatr*, 2007; 1: 1-15
22. Leonard J, Morris A. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatrica*, 2006; 95: 6-14.
23. Aicardi J. *Epilepsy in Children*. New York: Raven Press, 1994.
24. Fejerman NS. West en "Neurología Infantil". Fejerman N, Fernández-Alvarez E. Buenos Aires: Ed El Ateneo 1997.
25. Bahi-Buisson N, Mention K, Legar PL, et al. Neonatal epilepsy and inborn errors of metabolism. *Arch Pediatr* 2006; 13: 284-292.
26. Scriver CR, Beaudet AL, Sly L, Valle D. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: *Mc Graw Hill*, 2001.
27. Herranz JL, de las Cuevas I. Manifestaciones epilépticas de causa metabólica. *Rev Neurol* 1999; 28 (supl 1): S23-8.
28. Campistol J. Síndromes epilépticos del primer año de vida y errores congénitos del metabolismo. *Rev Neurol* 2000; 30(supl 1) S: 60-74.
29. Koning TJ. Treatment with amino acids in serine deficiency disorders. *J Inher Metab Dis*, 2006, 29: 347-351
30. Campistol J. Errores congénitos del metabolismo intermediario, en la infancia. Formas de presentación y orientación diagnóstica. *Canarias Pediátrica* 1997, 7: 99-106.
31. Hoffman GF, Gibson KM, Trefz H. Neurological manifestations of organic acid disorders. *Eur J Pediatr* 1994; 153 (supp 1), S94-100.
32. Wolf B. Disorders of Biotin metabolism. En *The metabolic basis of inherited disease*. Scriver et al. New York: *Mc Graw Hill*, 1995.
33. Toribe Y. High-dose vitamin B(6) treatment in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 654-7.
34. Campistol J, Vilaseca MA, Cambra FJ, Lambruschini N. Diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la hiperfenilalaninemia y fenilcetonuria en un centro referencial. *Acta Nutricional* 1998, 24: 22-30.
35. Maury A, Payen V, Toutain A, Guiraud P, Saliba E, Labarthe F. Neonatal onset of Menkes disease: diagnosis interest of cupremia and microscopic examination of the hairs. *Arch Pediatr* 2007; 1216-8.
36. Guitet M, Campistol J. Enfermedad de Menkes. Respuesta al tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29: 27- 30.
37. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, et al. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures and developmental delay. *N Engl J Med* 1991; 325: 703-9.
38. Pascual JM, Lecumberri B, Wang D, Yang R, Engelstad K, De Vivo DC. Deficiencia del transportador de glucosa tipo 1 (Glut 1): manifestaciones de un síndrome hereditario. *Rev Neurol* 2004; 38: 860-4.
39. Friedman JR, Thiele EA, Wang D, De Vivo DC, Penny P, Heidi P. Early onset dystonia-choreoathetosis-ataxia secondary to GLUT1 deficiency, responsible to ketogenic diet. *Epilepsia* 2003; 44: 701-7.
40. Ho YY, Yang H, Klepper J, Fischbarg J, Wang D, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency (Glut 1DS): methylxantines potentiate GLUT1 haploinsufficiency in vitro. *Pediatr Res* 2001; 50: 254-60.
41. Stöckler S, Holzbach U, Hanefeld F, et al. Creatine deficiency in the brain: a new, treatable inborn error of metabolism. *Pediatr Res* 1994; 36: 409-13.
42. Stöckler S, Hanefeld F, Frahm J. Creatine replacement therapy in guanidinoacetate methyltransferase deficiency, a novel inborn error of metabolism. *Lancet* 1996; 348: 789-90.
43. Salomons GJ, van Dooren SJM, Verhoeven N, et al. X-linked creatine transporter (SLC6A8 gene) defect: a new creatine deficiency syndrome. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 1497-1500.
44. Item CB, Stöckler-Ipsiroglu S, Stromberger C, et al. Arginine-glycine amidinotransferase deficiency: the third inborn error of creatine metabolism in humans. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1127-33.
45. Leuzzi V. Inborn errors of creatine metabolism and epilepsy: clinical features, diagnosis, and treatment. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 3: 3S89-97.
46. Schulze A, Bachert P, Schlemmer H, et al. Lack of creatine in muscle and brain in an adult with GAMT deficiency. *Ann Neurol* 2003a; 53: 248-51.
47. Campistol J, Arias A, Póo P, et al. Deficiencia del transportador de creatina cerebral: una enfermedad neurome-tabólica infradiagnosticada. *Rev Neurol* 2007;44 (Supl 6): 343-7.
48. Ensenauer R, Thiel T, Schwab KO, et al. Guanidinoacetate methyltransferase deficiency: differences of creatine uptake in human brain and muscle. *Mol Genet Metab* 2004; 82: 208-13.
49. Torres A, Miller VS, Buist N, Hyland K. Folinic acid-responsive neonatal seizures. *J Child Neurol* 1999; 14: 529-32.
50. Meng-Fai Kuo, Huei-Shyong Wang. Pyridoxal Phosphate: responsive epilepsy with resistance to pyridoxine. *Pediatr Neurol* 2002; 26: 146-7.
51. Mills PB, Beesley CE, Surtees R, et al. The molecular genetics of pyridoxine resistant pyridoxal phosphate sensitive seizures. Poster in SSIEM, Amsterdam Sep 04.
52. Clayton PT, Surtees RA, DeVile C, Hyland K, Heales SJ. Neonatal epileptic encephalopathy. *Lancet* 2003; 361: 1614.