



Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo: más allá de las crisis



Dr. Juan-José García Peñas

Unidad de Epilepsia. Sección de Neurología Pediátrica

Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

Unidad de Epilepsia y Neurodesarrollo

Hospital Universitario San Rafael. Madrid.

jgarcidelarape.1961@gmail.com



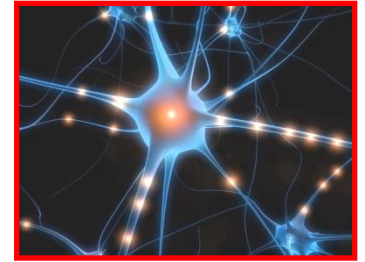
MESA REDONDA III: ASPECTOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO.

Abordaje multidisciplinar de los Trastornos del Neurodesarrollo en la Infancia (XIX)

Madrid, 17 de Noviembre de 2025



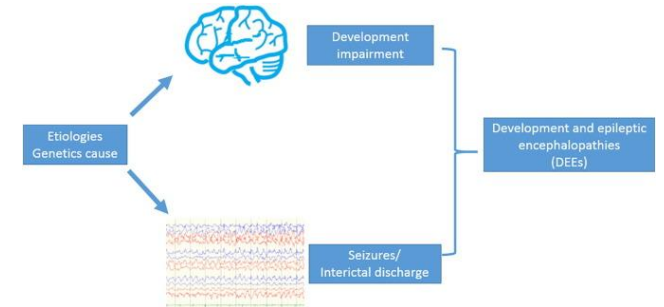
Encefalopatías Epilépticas



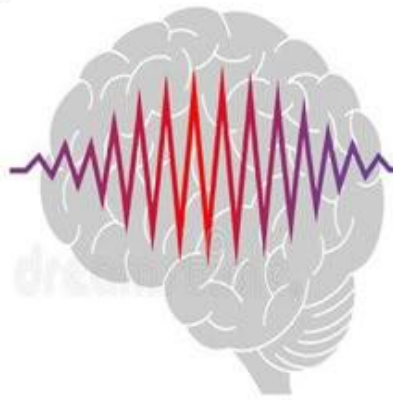
- La **actividad epiléptica** contribuye por sí misma al desarrollo de un deterioro progresivo de las funciones corticales cerebrales.
- La actividad paroxística epiléptica mantenida, principalmente en las **edades críticas del Neurodesarrollo**, altera el desarrollo madurativo cerebral, y conduce a una afectación grave evolutiva en las funciones neurocognitivas y conductuales.
- **Encefalopatías epilépticas precoces, Síndrome de West, Síndrome de Dravet, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndromes con POCS.**

Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo

- Más allá del concepto clásico de Encefalopatías Epilépticas.



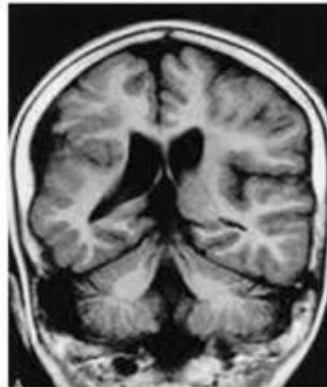
- ❖ Todo un cambio de paradigma.
- ❖ Encefalopatía epiléptica (Crisis + EEG) + Trastorno del Neurodesarrollo (etiología).
- ❖ Un gen condiciona a un mismo tiempo Epilepsia y trastorno del Neurodesarrollo.
- ❖ Edades críticas del Neurodesarrollo → principalmente menores de 2 años de edad.



Seizures and/or
Epileptiform activity



Developmental slowing
or regression



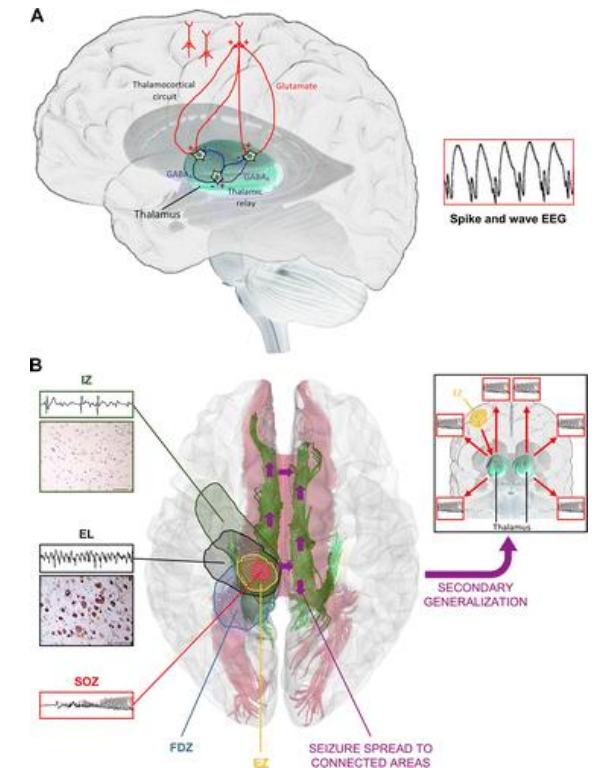
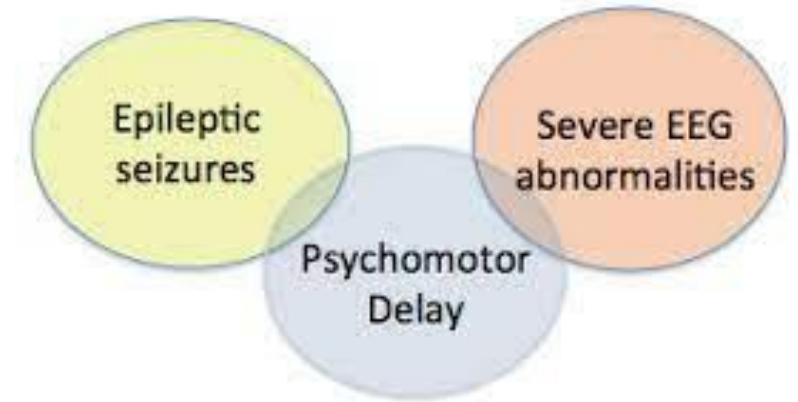
Etiology



Developmental and Epileptic Encephalopathy

Escenario EED

- Importante cambio conceptual.
- Más allá de las crisis.
- Más allá de las anomalías del EEG.
- La importancia del Neurodesarrollo.
- La importancia de las Comorbilidades.



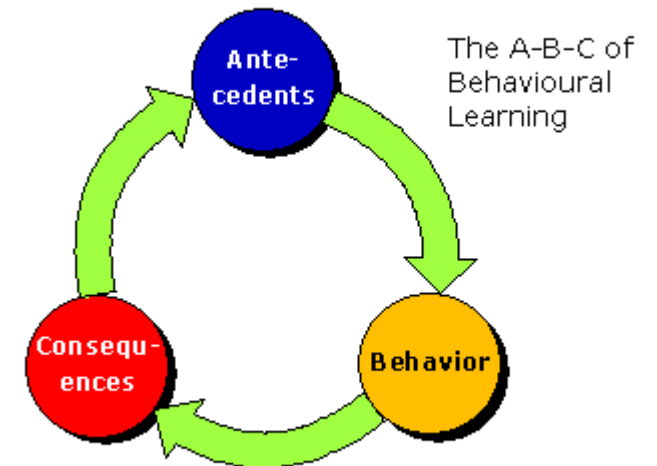
MÁS ALLÁ DE LAS CRISIS...Cognición y Conducta

Modelo epilepsias graves tipo EED.

- Información aportada por los COAs.
- Información aportada por los PROs.
- Información ligada a la Calidad de Vida.



Cognition



Impacto de las EED

Más allá de las crisis



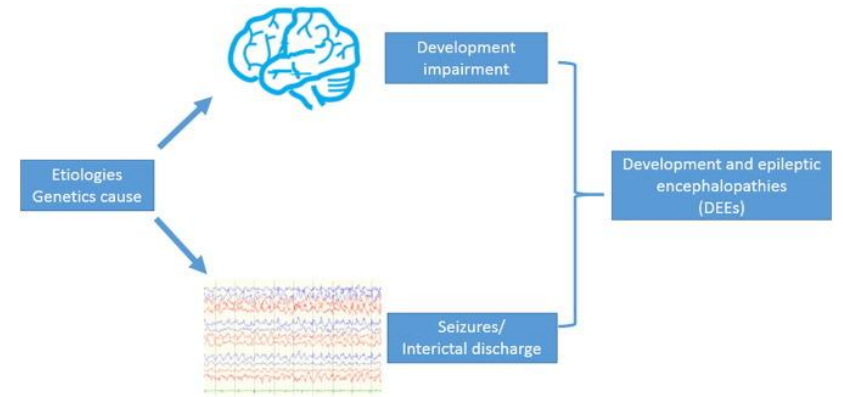
- **Crisis, TND, Comorbilidades** → Niño. Familia. Comunidad.
- **Epilepsia refractaria** → Lesiones. SUDEP. Urgencias. Ingresos.
- **TND** → DI. TEA. TDAH. Conducta.
- **Comorbilidades** → neurológicas, ortopédicas, digestivas, respiratorias.
- **Alta tasa mortalidad** → >50% en EEP (previamente 70-80%).
- **Alta repercusión Padres y Cuidadores** → 40% con depresión, ansiedad, PTSS.
- **Alta repercusión Psicosocial** → Dependencia.
- **Alta repercusión Socioeconómica** → Altos costes.

NEW GOALS OF TREATMENT



- The main goals of treatment are to *improve seizure control* and *alleviate or prevent associated comorbidities* to maximize Quality of Life.
- In many DEEs, complete seizure freedom is not feasible. Rather, reduction or alleviation of the most problematic seizure type(s) (while accepting some degree of less severe seizures) and avoidance of marked medication side effects are the priority.
- With some DEEs, such as Lennox–Gastaut syndrome (LGS), there is a **window** between initial presentation and full expression, raising the possibility that early intervention may ameliorate the course in some cases.

Impacto de las EED: Outcomes



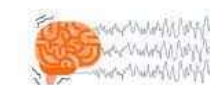
1. Modelo Clásico de Encefalopatía Epiléptica:

- EEP. SW. SLG. POCS.

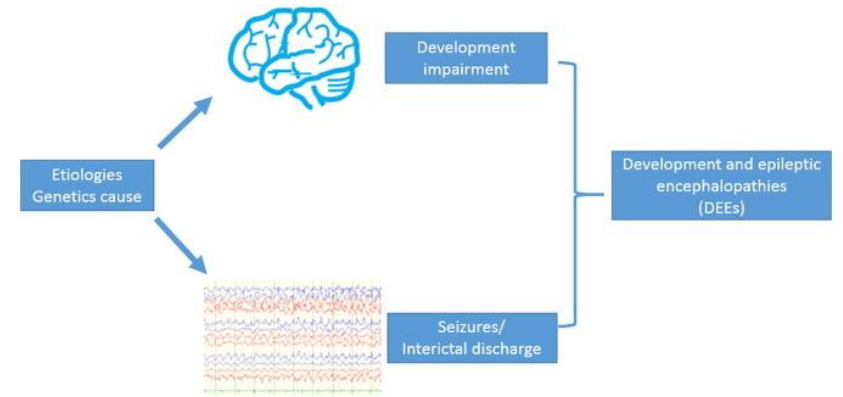
2. Modelo Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo:

- Según Gen implicado:
 - SCN1A (DS). SCN2A. SCN8A....
 - CDKL5. STXBP1. PCDH19....

OUTCOME OF DIFFERENT DEEs	GLOBAL OUTCOME	BETTER OUTCOME
Early epileptic encephalopathy	Very poor developmental outcome, including severe mental retardation and cerebral palsy.	Better outcome: treatable conditions. -Early Surgery for CFD / HMG. -B6 and PLP dependencies.
West syndrome	Normal cognitive outcome was found in only 40% of the late-treatment group. Only 36% of the patients with follow-up as adults were seizure-free.	The two main factors associated with good outcome are. -Rapid control of spasms with treatment. -Cryptogenic cases.
Dravet syndrome	Developmental impairment is present in all patients and is part of the definition of the syndrome. 85% of the patients had severe or profound disability after the age of 15 years, and the other 15% were assessed as moderate learning disability.	Cognitive outcome is partly related to epileptic features that could be reversed using early and appropriate treatment (FFA). High risk of SUDEP could be dramatically decreased with early FFA treatment.
Lennox-Gastaut syndrome	Global long-term outcome of LGS is poor. Virtually all patients had moderate-to-severe intellectual disability.	In some genetic forms of LGS, 23.5% of the patients become seizure-free.
Epilepsy with myoclonic atonic seizures	The developmental outcome is variable, with about 50% of mental retardation at long term. Poor prognosis if recurrent non-convulsive SE.	The outcome for seizures is usually good, with remission of seizures at long term in 70-90% of the cases. Earlier KD treatment was associated with significant better cognitive outcome.
Epileptic encephalopathy with CSWS	Association between long duration of CSWS and unfavorable long-term outcome for cognition. Cognitive deficits at long term, with less than 50% having borderline normal IQ and autonomic lives.	Improvement of the cognitive deficit after early and successful treatment of the sleep EEG (CSWS). Better outcome for patients with structural lesions treated with hemispherectomy.

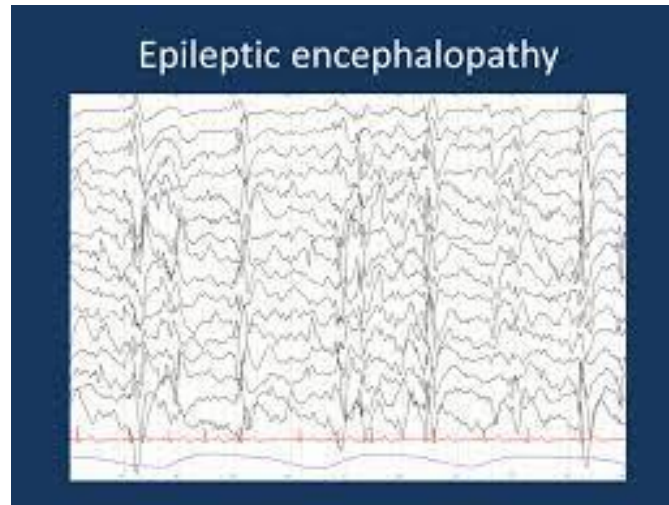


Impacto de las EED: Outcomes



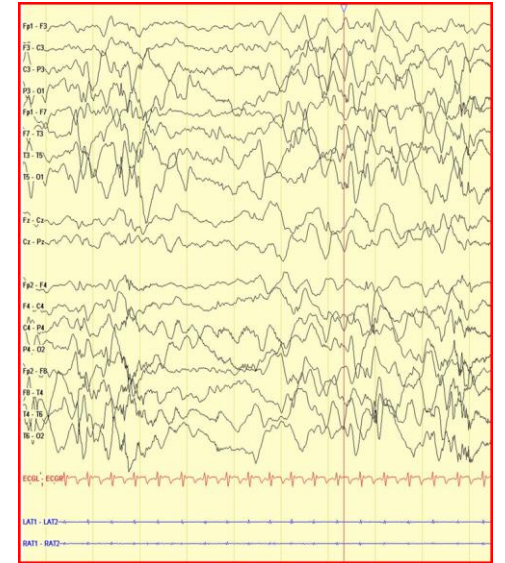
1. Modelo Clásico de Encefalopatía Epiléptica:

- EEP. SW. SLG. POCS.



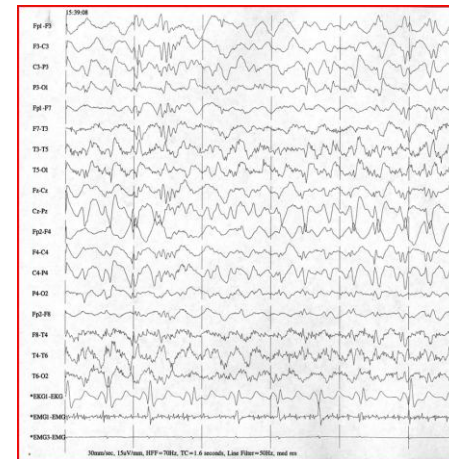
Evolución Natural del SW

- **Mortalidad:** tasas globales de un 5-7%
 - Patología intercurrente: neumonías.
 - Complicaciones terapia esteroidea.
- **Evolución de la epilepsia:**
 - Un 60% desarrollan otro tipo de crisis evolutivas.
 - Un 10-30% evolucionan a SLG.
- **Evolución neurológica:**
 - Sólo un 5-12% mantienen un DPM normal.
 - Diversos grados de DI, TEA, déficit visual.

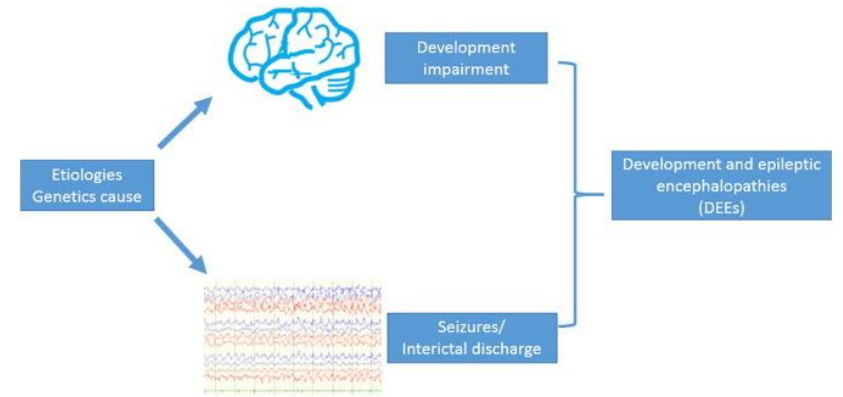


Evolución Natural del SLG

- **Mortalidad:** tasas globales de un 5-10%
 - Rara vez relacionada con el curso de la enfermedad
 - Suelen ser muertes accidentales. Por SEC. ¿SUDEP?
- **Evolución de la epilepsia:**
 - En un 80-85% de los casos empeora con el curso del tiempo.
 - En un 15-20% de los casos, la enfermedad se estabiliza o remite.
 - Las remisiones completas sólo se dan en un 4-6% de los casos.
 - Hasta un 80-90% llegan con crisis a la edad adulta.
- **Evolución neurológica:**
 - Hasta un 85-92% tienen DI y/o alteraciones de conducta.
 - Muchas de las alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas se relacionan con fases de agravamiento de crisis, sobretratamiento y/o empleo de FAC con alto potencial sedante-depresor del SNC.



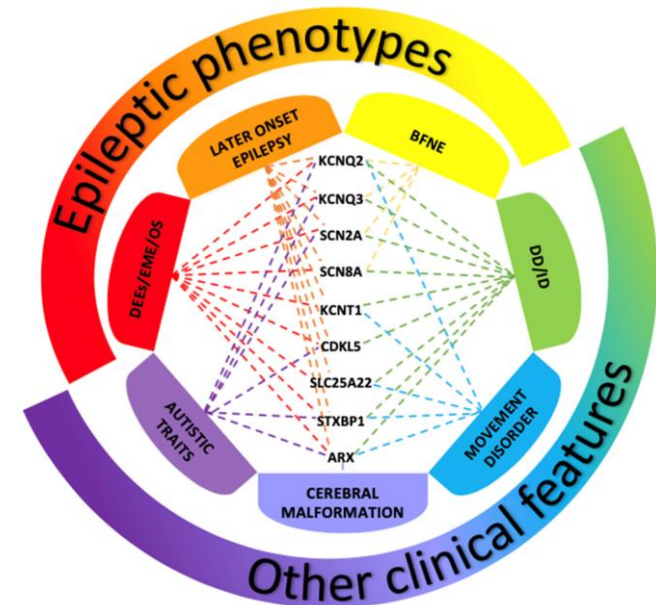
Impacto de las EED: Outcomes



2. Modelo Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo:

- Según Gen implicado:

- SCN1A (DS). SCN2A. SCN8A....
- CDKL5. STXBP1. PCDH19....



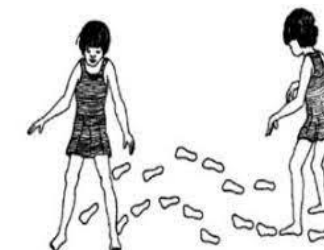
Evolución Natural Síndrome de Dravet

Más allá de las crisis y del EEG (SCN1A)



- **Epilepsia: en >6-10 años.**
 - Descenso frecuencia crisis.
 - Menor N° crisis convulsivas:
 - A veces sólo en sueño nocturno.
 - Muy raras las MC y ausencias.
 - Crisis focales variables:
 - A veces en primer término / frontales.
 - **Alta tasa mortalidad global:**
 - Global: 5-15%.
 - Por accidentes.
 - Por ahogamiento.
 - Por SEC refractario.
 - Por infecciones graves tras SEC.
 - ❖ Por SUDEP.

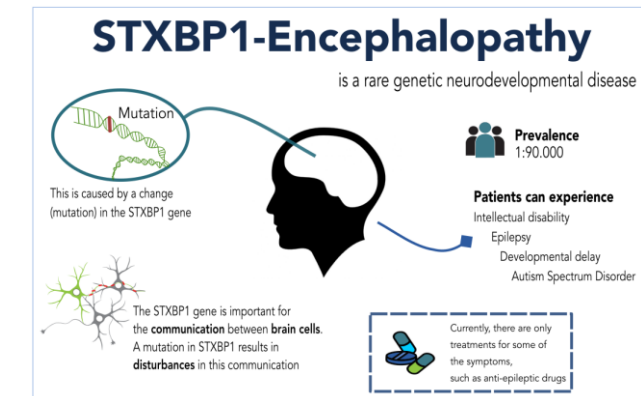
- **Deterioro neurológico:**
 - DI de grado variable.
 - Lenguaje, TDAH, TEA, neuroconducta.
 - Signos neurológicos residuales:
 - Ataxia: 60%
 - Signos piramidales: 20-30%
 - Temblor. Distonía. Parkinsonismo.
 - MC no epilépticas.
 - Deficiente coordinación.
 - Problemas motilidad orofacial.
 - Hipotonía axial → cifoscoliosis
 - Neuropatía axonal
- **Evolución variable del EEG:**
 - Normalización.
 - Patrones generalizados o focales residuales.
 - Persistencia Fotosensibilidad.



Evolución Natural EED STXBP1

Más allá de las Crisis

- 95% con epilepsia (65-75% refractaria).
- RGD / DI en el 100% (RM profundo 90%).
- TEA: 20-30%
- Fenotipo Rett-like: 10-20%
- Trastornos de conducta: 20-33%
- Extrapiramidal (40-56%): disquinesia, distonía, temblor, Parkinsonismo.
- Ataxia de la marcha: 25-30%.
- Escoliosis evolutiva.



“Typical” CDD: our experience

More than CNS involvement



Benke-2022. EPIGENS

Olson et al, Pediatr Neurol, 2019

Demarest et al, Epilepsia, 2019

Brock et al, J Child Neurol, 2021

Leonard et al, Lancet Neurol, 2022

Epilepsy

- Early onset epilepsy*
 - As early as 2 weeks
 - tonic seizures, medically refractory
- Infantile spasms without hypsarrhythmia
- Honeymoon period around 1-2 years old that may last 12 months
- Spasms and tonic-spasm sequences > 12 months, persistent

Cortical visual impairment*

- Nystagmus, roving or dysconjugate
- Abnormal fixation and OKN

Development

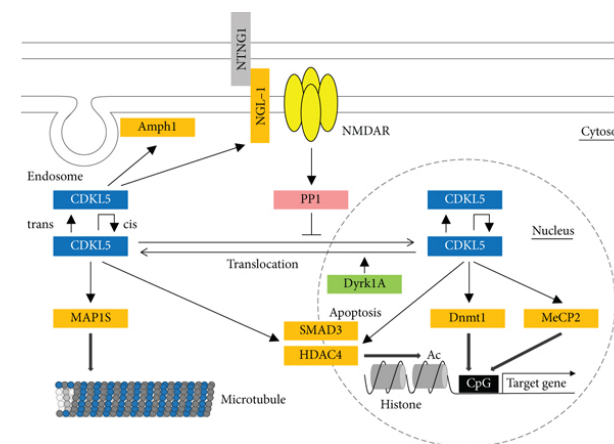
- Global delays/intellectual disability: often severe*
- Hand use develops slowly
- Regressions uncommon, typically epilepsy related

Other features

- Sleep disturbances
- Tone (hypotonic)*
- Movement disorders: chorea, retropulsion/parkinsonian, stereotypies (legs >> arms)
- Autonomic disturbances: circulation, regulation of breathing
- GI issues:
 - swallow dysfunction (need for gastrostomy tube)
 - reflux, constipation
- Pulmonary: chronic aspiration
- Scoliosis

CDKL5

CYCLIN DEPENDENT KINASE-LIKE 5



El Niño con Epilepsia como paradigma de Paciente Crónico



Enseñar
a un niño a
vivir con una
enfermedad
crónica



El niño con EED: Niño Crónico

Impacto Colectivo



1. Impacto Familiar.



2. Impacto Escolar.



3. Impacto Socioeconómico.



El niño con EED: Impacto Familiar



- Madre: cuidador principal → Shock anímico → Autoreproche → Resentimiento general → Depresión → Aceptación de los hechos → Sobreprotección del niño.
- Padre: participación menos activa → sentimiento de inutilidad.
- Matrimonio: repercusión negativa / positiva.
- Hermanos: puede generar celos por la sobreprotección que deriva hacia el niño enfermo, miedo a la enfermedad y su potencial herencia.
- Resto de la familia: se oculta la enfermedad para evitar estigma.

El niño con EED: Impacto Escolar



- **Repercusión negativa en los aprendizajes:**

- Por pérdida de horas de escolarización (consultas, urgencias, pruebas, ingresos).
- Por inadecuado acoplamiento psicosocial (estigma).
- Por presentar una limitación de la capacidad de reacción y déficit de funciones ejecutivas (poca flexibilidad cognitiva, ansiedad y mala tolerancia de las frustraciones).
- Por los efectos nocivos de la medicación sobre la atención y el proceso cognitivo.
- Por falta de programas docentes adecuados a las necesidades de estos niños.
- Por una deficiente información a los maestros sobre los riesgos psicosociales de estos niños.
- Por exclusión de estos niños, por sobreprotección, de muchas de las actividades de su grupo escolar (actividades deportivas, excursiones, etc).

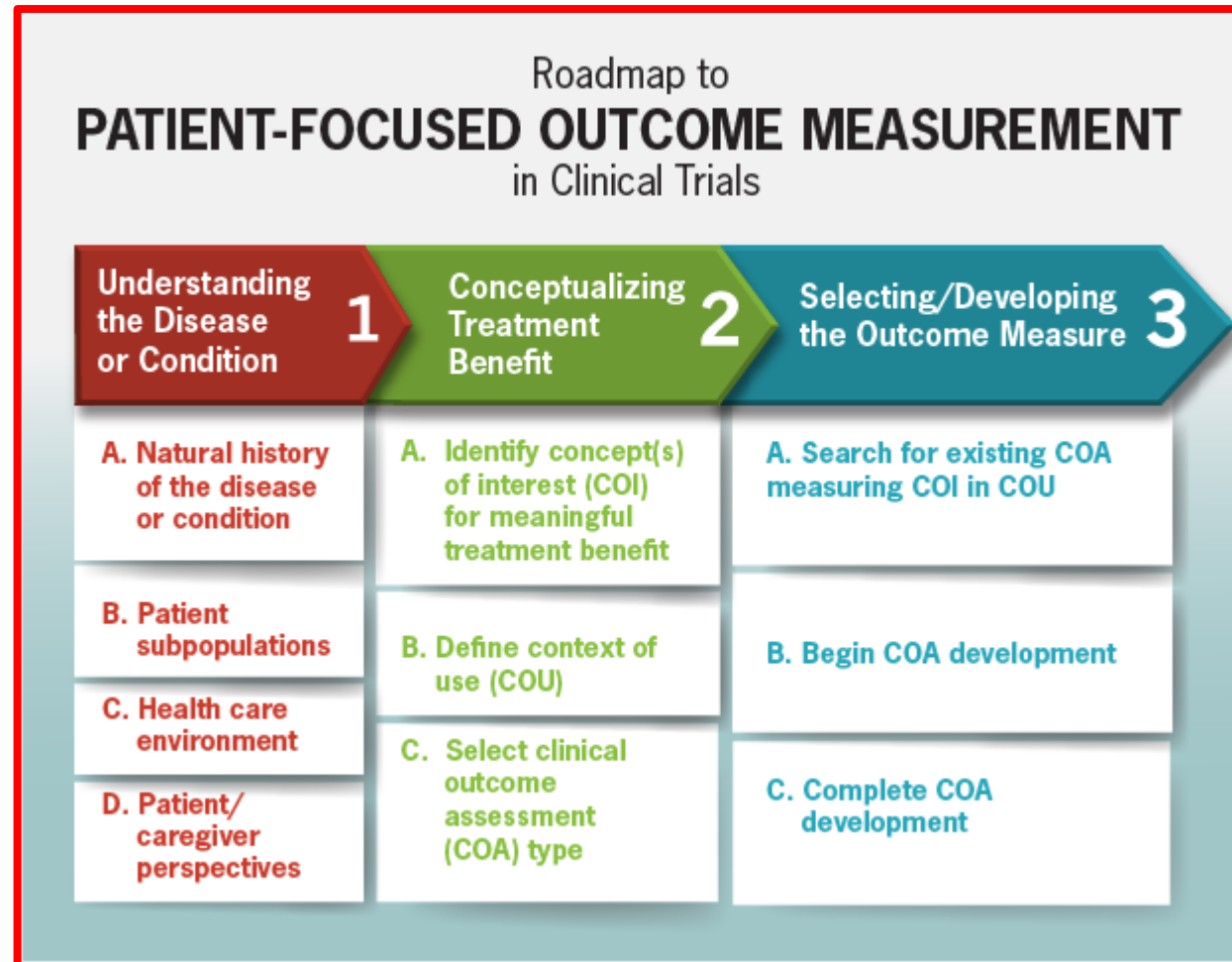
El niño con EED: Impacto Socio-económico



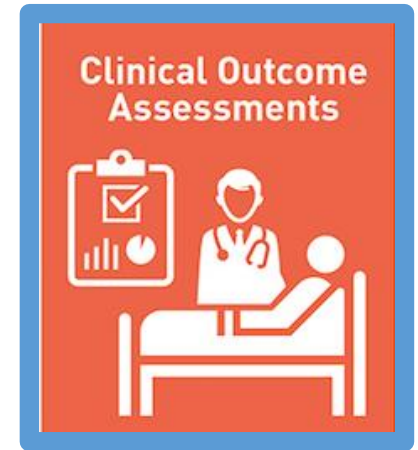
- **Enfermedades de alto coste:**

- Pruebas: diagnósticas, de controles evolutivos. Genética!!!
- Hospitalización. Consultas. Urgencias.
- Coste de los tratamientos: orphan drugs, medicina de precisión, cirugía, ENV, DC.
- La amenaza del coste de las terapias génicas.
- Terapias complementarias:
 - El problema de la Atención Temprana.
 - FT. LOG. ET. TO.
 - Ortopedia: férulas, sillas, adaptadores, bipedestador, Walker, exoesqueleto...
- Economía familiar: faltas al trabajo, pérdida del empleo, reducción de jornada.

Clinical Outcome Assessments (COAs)

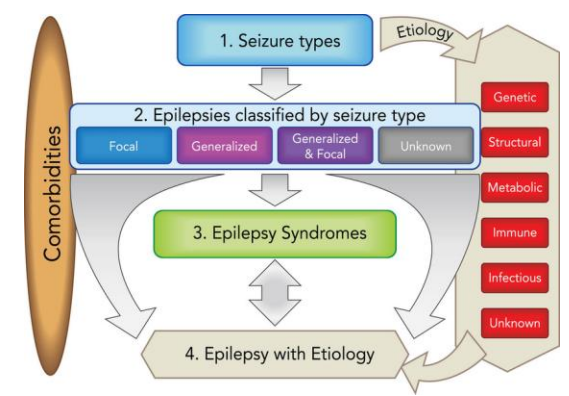
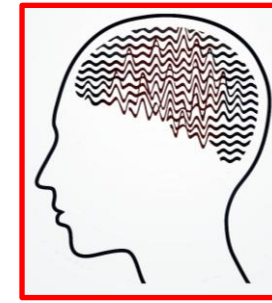


Clinical Outcome Assessments (COAs)



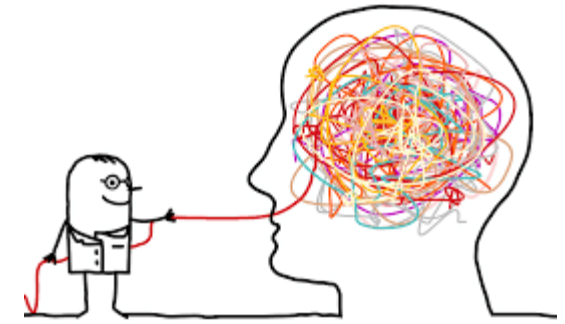
- COAs miden la gravedad clínica y la evolución.
- Datos del clínico, padres y cuidadores.
- Datos que reflejen aspectos de la Epilepsia.
- Datos que reflejen aspectos del Neurodesarrollo.
- Datos que reflejen Comorbilidades Neurológicas.
- Datos que reflejen Comorbilidades No Neurológicas.

COAs de Epilepsia



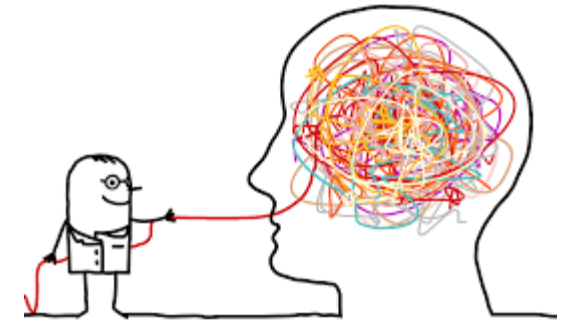
- COAs de frecuencia de crisis y gravedad de crisis.
- En EED no nos vale mucho lo de $\geq 50\%$ de reducción de FGC.
- Respuesta significativa varía según EED:
 - Espasmos Infantiles → control total!!
 - SLG → clara disminución crisis de caída.
- Se evalúan parámetros diferentes a los de otras epilepsias:
 - Más allá de reducción global de crisis.
 - Actuación sobre crisis más invalidantes (según cada EED).
 - Periodos libres de crisis.
 - Necesidad de medicaciones de rescate.
 - Visitas a Urgencias e Ingresos. Necesidad de UCIP.

COAs de Neurodesarrollo



- Desarrollo Psicomotor. Regresión. Déficits evolutivos.
- RGD. DI establecida. Afectación global o irregular (subtipos CI).
- Necesidad de Escalas de Desarrollo validables para:
 - Todas las edades.
 - Todos los grados de afectación.
 - Identificar deterioro.
 - Identificar cambios tras tratamientos de Medicina de Precisión.
 - Identificar otras comorbilidades neurológicas.
 - Evitar sesgos: preferir escalas que analicen más aspectos no verbales.
 - Muchos niños con EED sin lenguaje operativo.

COAs de Neurodesarrollo



Stanford
BINET
Intelligence Scales

Fifth Edition
Gale H. Roed



Bayley
Scales of Infant and
Toddler Development™

RIAS, ESCALA DE INTELIGENCIA DE REYNOLDS

ÍNDICE DE INTELIGENCIA GENERAL				ÍNDICE DE MEMORIA	
ÍNDICE DE INTELIGENCIA VERBAL		ÍNDICE DE INTELIGENCIA NO VERBAL			
Analogías	Adivinanzas	Figuras incompletas	Categorías	Memoria verbal	Memoria no verbal
RIST, TEST DE INTELIGENCIA BREVE DE REYNOLDS					

**Vineland Adaptive
Behavior Scales (VABS)**
3rd version

+
Scoring

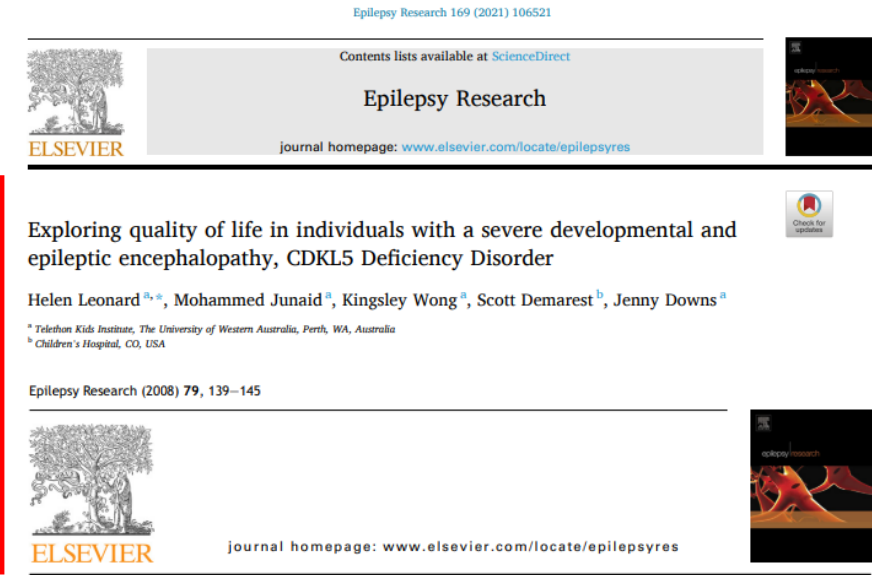
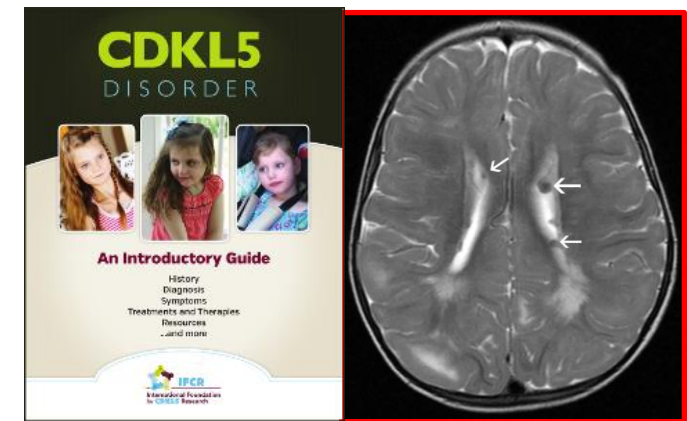
Interpretation

Administration

BY IQRA SAGEER

COAs específicos de cada EED

- CDKLS. TSC.
- Crisis. Neurodesarrollo. Comorbilidades.
- Repercusión familiar y psicosocial.
- Fundamental para ensayos.

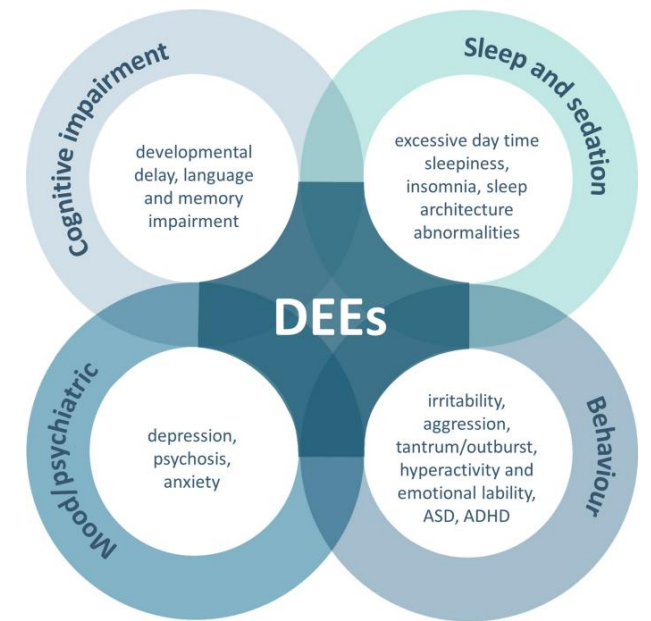


The Early Childhood Epilepsy Severity Scale (E-Chess)

Ayla Humphrey^{a,*}, George B. Ploubidis^b, John R.W. Yates^c,
Tami Steinberg^d, Patrick F. Bolton^e

COAs de Comorbilidades

- TEA.
- Trastornos de Conducta.
- Trastornos del Movimiento.
- Sueño.
- ❖ Respiratorios.
- ❖ Digestivos.
- ❖ Neuroortopédicos.

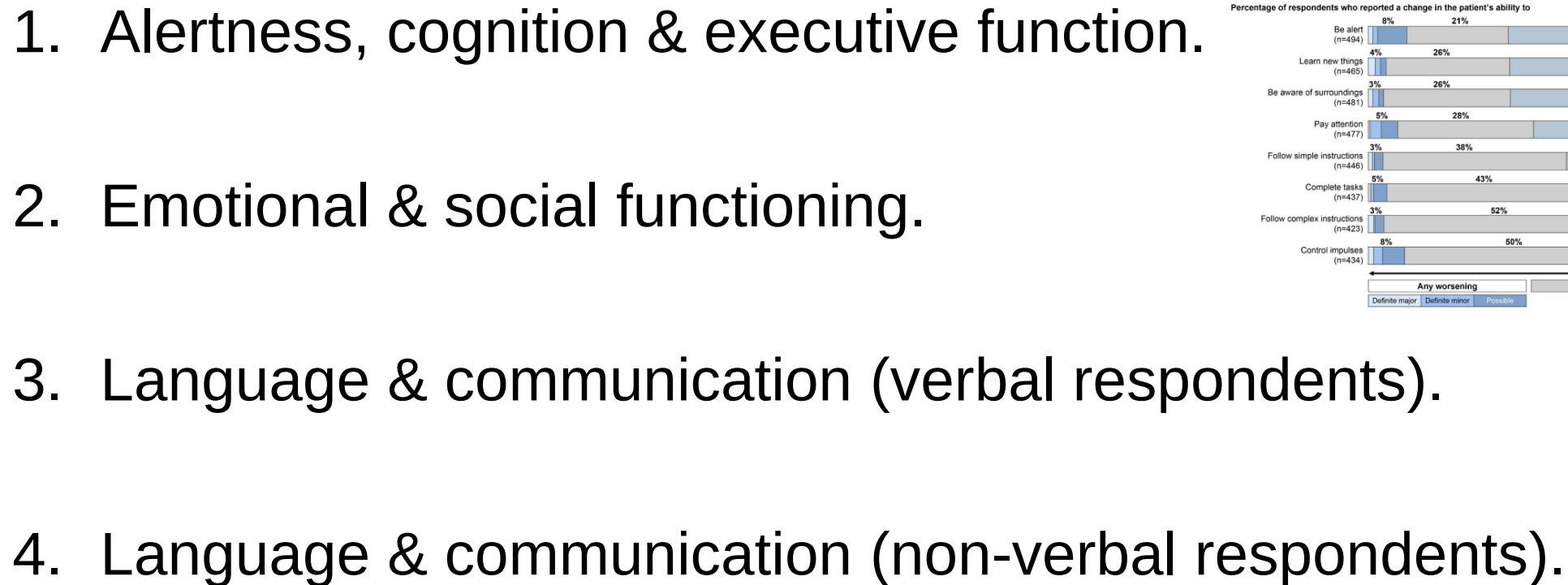


COAs de Repercusión Psicosocial

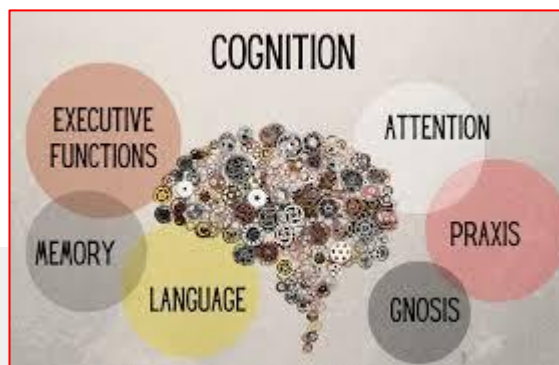


- Impresión sobre mejoría tras tratamientos.
 - Calidad de vida percibida por Familiares y Cuidadores.
 - Repercusión Económica (ahorro que supone la MP).
-
- **Caregiver Global Impression of Change (CGI/CGIC).**
 - **Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire.**
 - **BECOME, a Caregiver Survey (CBD).**

The BEhavior, COgnition, and More with Epidiolex® (BECOME) Non-seizure related outcomes from real-world study CBD in DS and LGS



BECOME



Primary study in DS & LGS summary

- Improvements in seizure control were reported by a substantial proportion of caregivers since initiating CBD treatment
 - Seizure frequency in at least one seizure type (84%)
 - Seizure severity (68%)
 - Seizure-free days per week in at least one seizure type (67%)
 - Complete seizure freedom during the last month (16%)
- Nearly all caregivers (93%) reported planning to continue CBD
 - Although 91% cited reductions in seizure burden as a reason, 77% also cited improvements in non-seizure-related outcomes as a reason
- Non-seizure outcomes were reported elsewhere
- Adverse events were not assessed

Sub-group analysis of paediatric vs adult patients summary

- Caregivers for adult and pediatric patients reported similar improvements with CBD across the following seizure-related outcomes:
 - Seizure frequency independent of seizure type (84% in each group)
 - Seizure severity (77% vs 75% for the paediatric and adult patient groups, respectively)
 - Seizure-free days per week in ≥ 1 seizure type (65% vs 70%)
 - Complete seizure freedom in the past month (18% vs 15%)

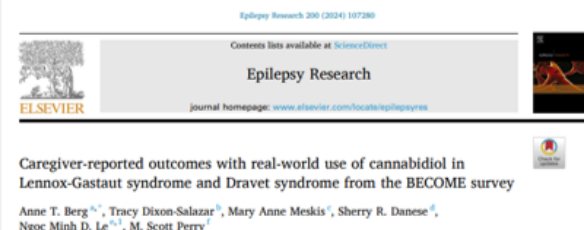
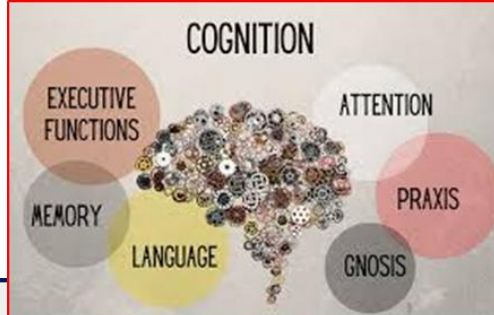
Limitations

- Retrospective caregiver accounts
- Selection bias due to study design
- Difficulties maintaining and assessing rigor



*Only seizure data is presented. Please see non-seizure deck for additional non-seizure data collected in the BECOME survey.

BECOME



A.T. Berg et al.

Epilepsy Research 200 (2024) 107280

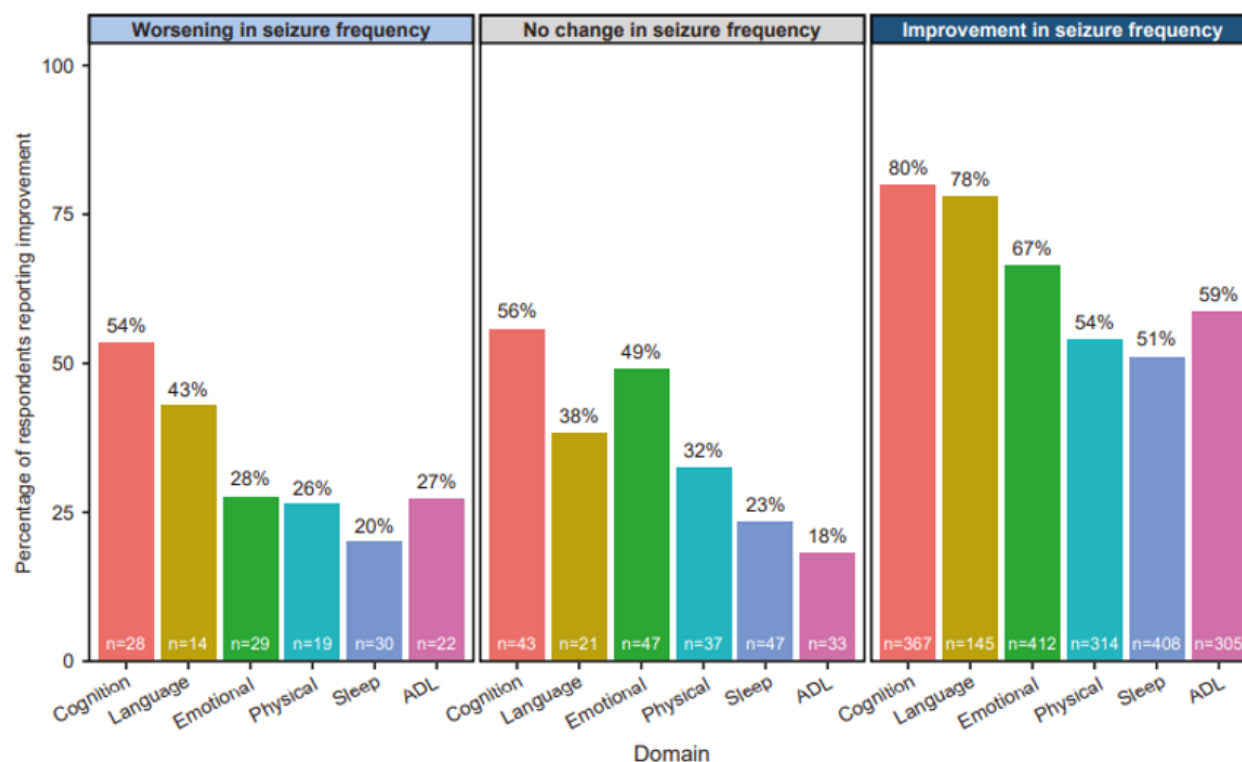


Fig. 5. Relationship between improvement in domains of nonseizure-related outcome and change in seizure frequency. ADL, activities of daily living.

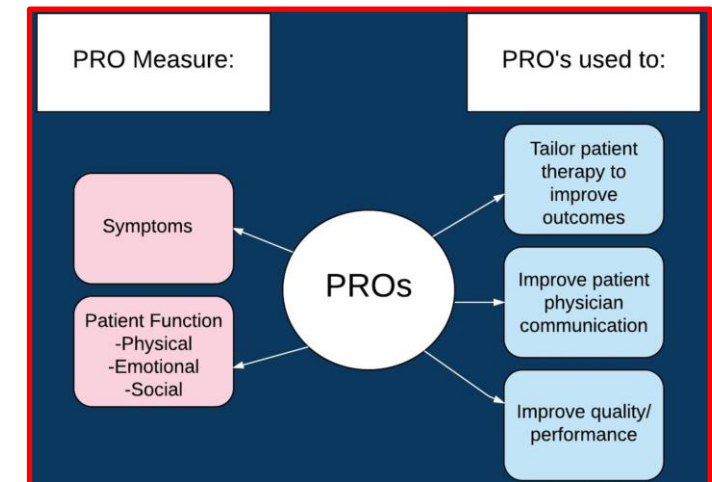
A large proportion of respondents reported improvements in ≥ 1 survey question for all **nonseizure-related domains**: alertness, cognition, and executive function (85%); emotional functioning (82%); language and communication (79% in nonverbal patients and 74% in verbal); activities of daily living (51%); sleep (51%); and physical functioning (46%). The majority of respondents who reported reduction in seizure frequency also reported improvements in nonseizure outcomes domains (51–80%). However, improvements in nonseizure outcomes (18–56%) were also reported in patients who either had no change or worsening of seizure frequency.

Berg et al. Epilepsy Res. 2024 Feb;200:107280..

BECOME, BEhavior, COgnition, and More with Epidiolex

Patient- and Caregiver-Reported Outcomes (PROs)

- Modelos bien definidos como es síndrome de Dravet.
- Pocos datos PROs en Guías Clínicas, salvo...
 - ❖ Repercusión de las crisis.
 - ❖ Repercusión de los tratamientos.
- Menos información sobre comorbilidades.
- Menos información sobre QOL (gravedad de las crisis, cognición, neurodesarrollo).
- Pocos datos de factores de riesgo específicos (SUDEP en DS).



Calidad de Vida en las EED



Calidad de Vida en EED



- **La OMS define la calidad de vida como “la diferencia entre las expectativas de la persona y su experiencia real”.**
 - En el paciente con EED este concepto se ve afectado principalmente por 3 razones:
 1. Por las propias crisis.
 2. Por los efectos adversos de los FAC.
 3. Por los problemas psicosociales.
- Los niños y los adolescentes con EED tienen un riesgo aumentado de tener peor calidad de vida, incluso en ausencia de crisis epilépticas (descargas EEG, efecto EED ligado a gen causal).

Calidad de Vida en EED



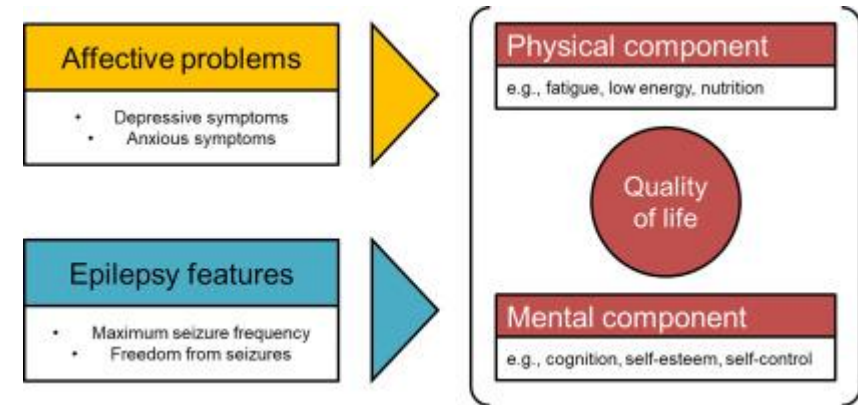
- ***Dos niveles potenciales de afectación:***

1. **El niño con EED.**

2. **La familia del niño con EED.**

Calidad de Vida en EED

La epilepsia...



- **Influencia de aspectos médicos de la Epilepsia en las EED:**
 - Gravedad de las crisis. Necesidad de medicación de rescate.
 - Presencia o no de SE (SEC y SENC).
 - Frecuencia de las crisis.
 - Edad de inicio de las crisis (primer año).
 - Tiempo de evolución de la epilepsia.
 - Proporción de tiempo de su vida sin crisis.
 - Control o no de las crisis en el momento de valorarles.
 - Evidencia de daño estructural cerebral.
 - Etiología de la epilepsia: refractarias per se (genéticas, ECM-EHD SNC, DCF).

Calidad de Vida en EED

Las Comorbilidades...



- **Influencia de las Comorbilidades en las EED:**

- Presencia de discapacidades físicas (motoras: PCI, ataxia, escoliosis).
- Presencia de discapacidades intelectuales (RGD, DI).
- Presencia de deficiencias neurosensoriales (visuales, auditivas).
- Presencia de patología neuropsiquiátrica (TDAH, TEA, conducta, depresión).
- Presencia de trastornos del sueño (ritmo sueño, SAHS).
- Comorbilidades sistémicas (Digestivas, Respiratorias, Cardiológicas, Nefrológicas, Osteopenia...).

¿Cómo monitorizamos los aspectos psicosociales y de calidad de vida?



- **Encuestas generales de QOL:**

- Conducta.
- Aprendizaje.
- Autonomía personal.
- Relación social
- Intensidad de las crisis.
- Frecuencia de las crisis,
- Asistencia a la escuela.
- Opinión de los padres sobre la evolución de la epilepsia de su hijo.
- Opinión de los padres sobre el tratamiento que se ha administrado al niño.

- ELDQOL.
- CQOLE.
- CAVE.
- CGIC.
- QLCEQ.
- EQ-5D-5L.
- QOLIE-31P.

- **Estas escalas deben pasarse 1-2 veces al año** y, además siempre que se produzca un cambio en la evolución natural de la epilepsia y cuando se haya necesitado realizar cambios de FAC por aparecer EA intolerables.

Escala de Calidad de Vida en Epilepsia (CAVE) (Herranz-Casas-2004)



En esta escala, las puntuaciones más bajas se relacionarían con una peor calidad de vida global.

	Muy mala	Mala	Regular	Buena	Muy buena
Conducta	1	2	3	4	5
Asistencia escolar	1	2	3	4	5
Aprendizaje	1	2	3	4	5
Autonomía	1	2	3	4	5
Relación social	1	2	3	4	5
Frecuencia de crisis	1	2	3	4	5
Intensidad de crisis	1	2	3	4	5
Opinión de los padres	1	2	3	4	5

Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire

FULL-LENGTH ORIGINAL RESEARCH



Development and assessment of a shortened Quality of Life in Childhood Epilepsy Questionnaire (QOLCE-55)

*Shane W. Goodwin, *Anastasia I. Lambrinos, ‡§Mark A. Ferro, #Mark Sabaz, and
*††Kathy N. Speechley

Epilepsia, 56(6):864–872, 2015
doi: 10.1111/epi.13000

- SECTION 1: YOUR CHILD'S COGNITIVE FUNCTIONING.
- SECTION 2: YOUR CHILD'S EMOTIONAL FUNCTIONING.
- SECTION 3: YOUR CHILD'S SOCIAL FUNCTIONING.
- SECTION 4: YOUR CHILD'S PHYSICAL FUNCTIONING.

Goodwin-2015



S No	Scale	No of items	Mean	SD
1	Cognitive functioning	22	37.99	18.35
2	Emotional functioning	17	46.80	11.51
3	Social functioning	07	45.54	20.04
4	Physical functioning	09	61.10	13.44

S No	Antiepileptic drug	Number of Patients	Mean QOL Score	SD	p value*
1	Aliphatic carboxylic acid (Sodium valproate)	67	49.05	10.97	0.040
2	Hydantoin (phenytoin)	06	43.91	09.17	
3	Benzodiazepine (clobazam)	07	37.38	07.31	
4	Iminostilbene (carbamazepine, oxcarbamazepine)	15	48.62	09.71	

Escala de Efectos Adversos por FAC (AEP-modificada) Niños



¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas durante los últimos tres meses?
Para cada síntoma, marque la respuesta elegida rodeándola con un *círculo*. Por ejemplo, si la respuesta es “siempre o a menudo ha sido un problema” rodee el N° 4; y así sucesivamente. Si no sabe o no es valorable, marque con una “X” la casilla correspondiente. Por favor, asegúrese de que no queda ninguna respuesta sin contestar.

Lara-2007

	Nunca	Raramente	A veces	Siempre o a menudo	No sabe
	No	Escaso	Medio	Mucho	No valorable
1. Inestabilidad (perdida de equilibrio)	1	2	3	4	
2. Cansancio / Fatigabilidad	1	2	3	4	
3. Impulsividad / Hacer las cosas sin pensar	1	2	3	4	
4. Agresividad	1	2	3	4	
5. Nerviosismo, inquietud y/o agitación	1	2	3	4	
6. Dolor de cabeza	1	2	3	4	
7. Caída del cabello	1	2	3	4	
8. Problemas de piel	1	2	3	4	
9. Visión doble o borrosa	1	2	3	4	
10. Náuseas, vómitos, diarrea, acidez de estómago y/o dolor abdominal	1	2	3	4	
11. Dificultades para concentrarse o para atender en casa o en el colegio	1	2	3	4	
12. Problemas en boca o encías	1	2	3	4	
13. Temblor de manos	1	2	3	4	
14. Aumento de peso	1	2	3	4	
15. Mareos o vértigo	1	2	3	4	
16. Somnolencia (tener sueño)	1	2	3	4	
17. Depresión, tristeza, apatía	1	2	3	4	
18. Problemas de memoria	1	2	3	4	
19. Alteración del sueño	1	2	3	4	
20. Dificultades en el habla	1	2	3	4	
21. Pérdida de apetito y/o pérdida de peso	1	2	3	4	

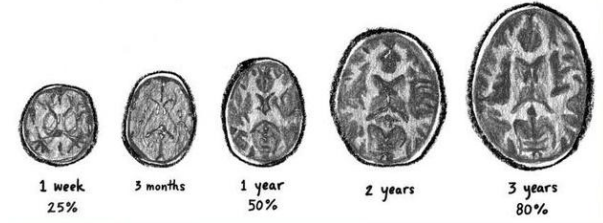
Las puntuaciones más bajas se relacionarían con un mejor balance eficacia-tolerabilidad de los FAC empleados

¿Se puede modificar la evolución natural de las EED?



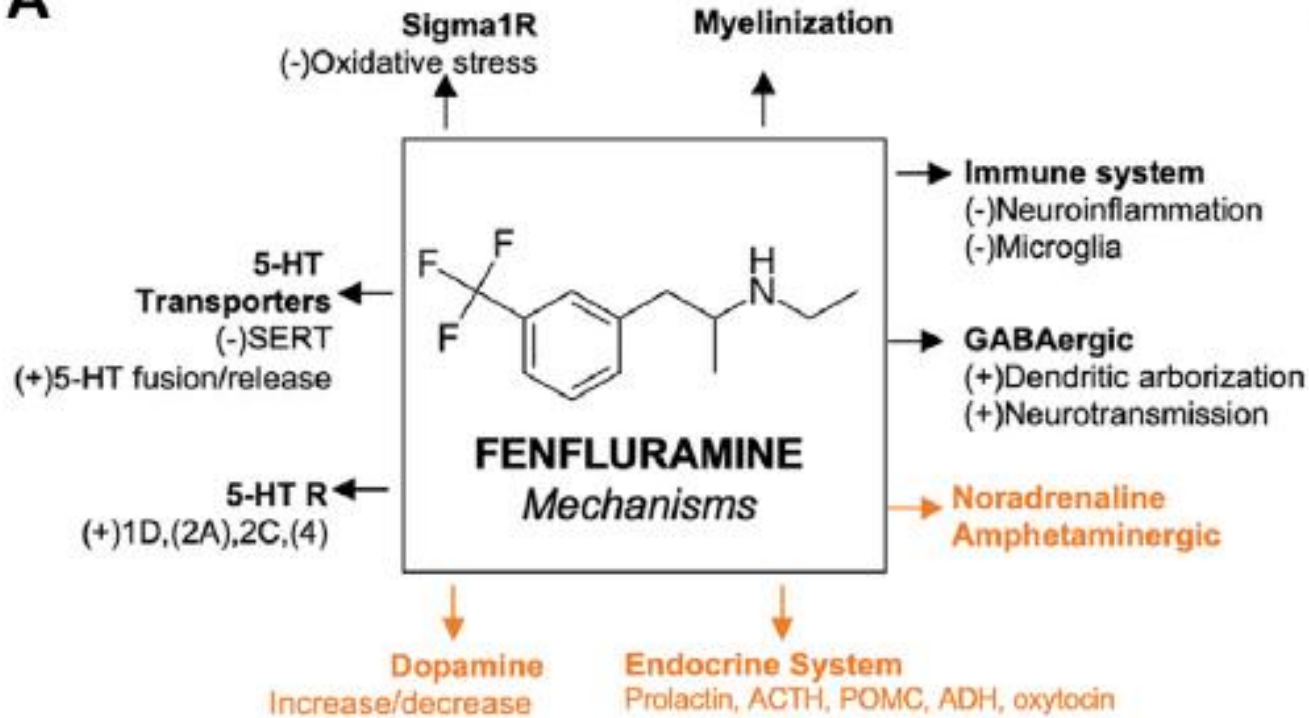
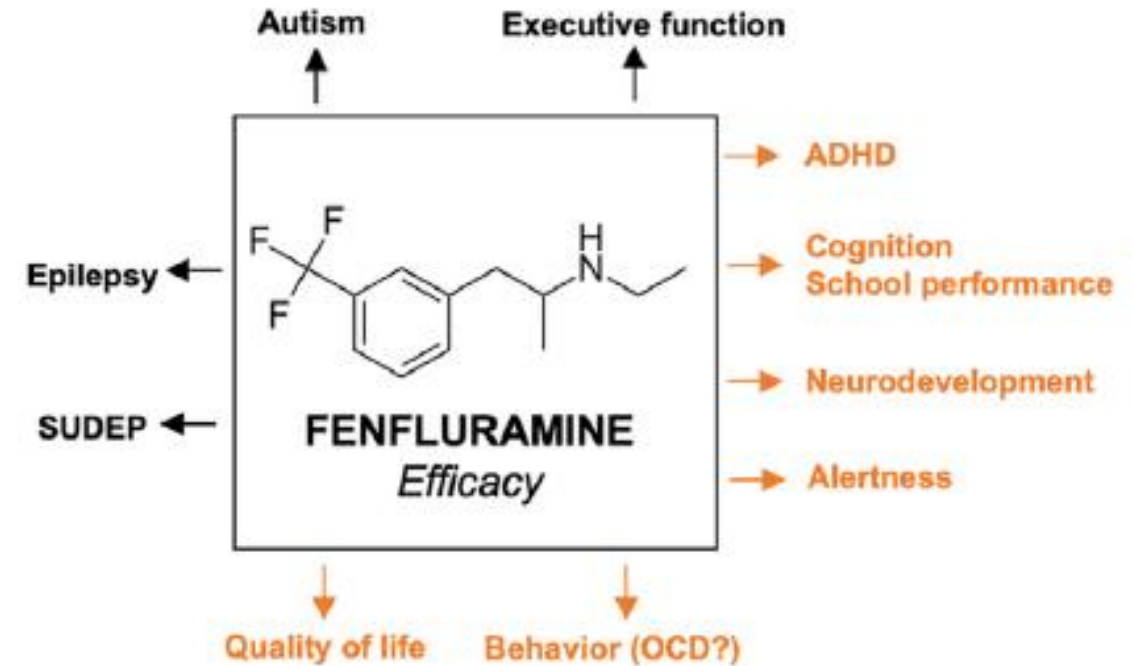
Encefalopatías Epilépticas y del Desarrollo (EEDs):

Un concepto terapéutico.¹⁻³



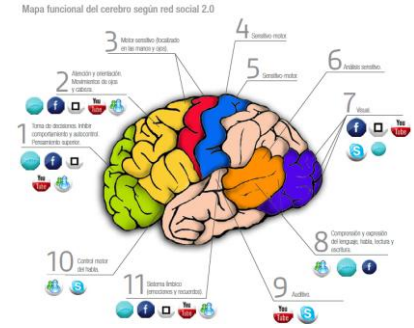
- **Hipótesis** → con un mejor control precoz de las crisis y al suprimir o prevenir el desarrollo de la actividad epiléptica sostenida se podría mejorar la función cognitiva y conductual de estos niños.
- Esta premisa es válida siempre y cuando nuestra intervención terapéutica se realice precozmente, antes de que la actividad epiléptica deteriore irreversiblemente el normal proceso madurativo cerebral → **“ventana terapéutica”** (variable para cada síndrome de las EEDs).
- No esperar al deterioro ya establecido para considerar opciones distintas de los fármacos anticrisis convencionales (sobre todo si se usaron pautas agresivas de politerapia).
- **Tratamientos que puedan modificar el curso de la enfermedad:**
 - ❖ Sobre epileptogénesis.
 - ❖ Neuromodulación / Neuroprotección.



**A****B**

Sourbron J, Lagae L. Fenfluramine: a plethora of mechanisms? Front Pharmacol 2023; 14: 1192022

¿Más allá del control de las crisis?



- FFA reduce significativamente la tasa de mortalidad de SUDEP (5-HT4R y σ 1R).
- FFA reduce inflamación, desmielinización y apoptosis (escenario hipocampo).
- FFA mejora funciones ejecutivas en DS y LGS.
- Mejoría aprendizaje visoespacial y memoria operativa (5-HT4R).
- Mejoría cognitivo-conductual: flexibilidad cognitiva, control de impulsos, rasgos TEA, conductas repetitivas, compulsiones (¿potencial utilidad en TEA y síndrome de Rett?).

1. Sourbron J, Lagae L. Front Pharmacol 2023; 14: 1192022. 2. Sourbron J et al. Front Pharmacol 2017; 8: 191

Conclusiones



Conclusiones



- **Fundamental definir bien los Outcomes.**
 - Mejor conocimiento evolución natural y subgrupos específicos.
 - Mejor orientación de tratamientos.
 - Reflejar los Clinical Outcome Assessments (COAs).
 - Más allá de las crisis (Comorbilidades y Neurodesarrollo).
- **Control evolutivo de QOL: objetivo fundamental en EED (↑QOL).**
 - Paciente. Padres y cuidadores.
 - Diseñar controles según Patient- and caregiver-reported outcomes (PROs)
 - Epilepsia y su tratamiento.
 - Comorbilidades. Neurodesarrollo. Psicosocial. Socioeconómico.

Conclusiones



- Importante cambio conceptual → “más allá de las crisis”.
- Garantizar el mejor nivel de Neurodesarrollo.
- Anticiparse al desarrollo de comorbilidades neurológicas y no-neurológicas.
- El tratamiento con FFA y CBD mejora diversos aspectos de Funciones Ejecutivas y de Calidad de Vida (paciente, padres, cuidadores), tanto en síndrome de Dravet como en síndrome de Lennox, y en distintos grupos de edad.
- Medicina de Precisión → ¿modificar la historia natural de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo?

