

## LOS DESENCADENANTES REFLEJOS EN LA EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

VERÓNICA CAMPANILLE, ALEJANDRO THOMSON, ELENA FONTELA,

ANALÍA CALLE, PATRICIA ACOSTA, ALFREDO THOMSON

Instituto de Neurociencias, Centro de Epilepsia,  
Hospital Universitario Fundación Favaloro, Argentina

**Dirección postal:** Verónica Campanille, Instituto de Neurociencias, Centro de Epilepsia, Hospital Universitario Fundación Favaloro, Solís 461, 1078 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** vcampani@ffavaloro.org

**Recibido:** 2-III-2023

**Aceptado:** 17-VIII-2023

### Resumen

**Introducción:** La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome epiléptico de inicio en la infancia y adolescencia con mioclonías, convulsiones tónico-clónicas generalizadas y ausencias. Los estímulos reflejos como la sensibilidad a la luz o fotosensibilidad, la apertura y cierre palpebral y la inducción por praxias producen descargas epileptiformes y crisis. Estos desencadenantes reflejos no son todos sistemáticamente estudiados.

**Objetivo:** Examinar los rasgos reflejos en pacientes con EMJ.

**Métodos:** Se evaluaron en forma consecutiva 100 adolescentes y adultos con EMJ que recibían diferentes tratamientos anticrisis. Se realizó un electroencefalograma standard con un protocolo de estimulación luminosa intermitente (ELI) y otro para la evaluación de las praxias a través de una actividad neurocognitiva (ANC). El análisis estadístico fue descriptivo y de correlación. Se consideró significativa una  $p > 0.05$ .

**Resultados:** La edad actual fue de  $28 \pm 11$  (14-67). Las crisis comenzaron a los 15 años  $\pm 3$  (Rango 8-25 años). EL 58% presentaron mioclonías y convulsiones tónico-clónicas generalizadas. El 50% recibían ácido valproico y el 31% continuaban con crisis. Descargas epileptiformes en reposo 20%; hiperventilación 30%; apertura y cierre palpebral 12%; respuesta fotoparoxística en la ELI 40%; ANC 23%. Mayor porcentaje de descargas y demora en la realización de la ANC en los que presentaban crisis. El ácido valproico comparado con los otros fármacos no demostró superioridad en el control de las crisis.

**Conclusiones:** Estos hallazgos confirman la importancia del estudio de los rasgos reflejos para el diagnóstico, seguimiento y el control terapéutico.

**Palabras clave:** apertura y cierre palpebral, epilepsia mioclónica juvenil, fotosensibilidad, inducción praxias, desencadenantes reflejos, respuesta fotoparoxística

### Abstract

*Reflex triggers in juvenile myoclonic epilepsy*

**Introduction:** Juvenile myoclonic epilepsy (JME) is an epileptic syndrome with onset in childhood and adolescence with myoclonus, absences, and generalized tonic-clonic seizures. Reflex stimuli such as sensitivity to light or photosensitivity, eyelid opening and closing, and praxis induction produce epileptiform discharges and seizures. These reflex triggers are not all systematically studied.

**Objective:** Examine reflex features in patients with JME.

**Methods:** One hundred adolescents and adults with JME who received different anti-seizure treatments were evaluated consecutively. A standard electroencephalogram was performed with an intermittent light stimulation (SLI) protocol and another for the evaluation of praxias through neurocognitive activity (CNA). The statistical analysis was descriptive and of correlation with a  $p > 0.05$ .

**Results:** Current age was 28+/-11 (14-67). The seizure began at 15 years +/-3 (Range 8-25 years). They presented myoclonus and generalized tonic-clonic seizures in 58%. 50% received valproic acid and 31% continued with seizures. Epileptiform discharges at rest 20%; hyperventilation 30%; eyelid opening and closing 12%; photoparoxysmal response in SLI 40%; CNA 23%. Higher percentage of discharges and delay in performing CNA in those who presented seizures. Valproic acid compared to other drugs did not demonstrate superiority in seizure control.

**Conclusions:** These findings confirm the importance of studying reflex traits for diagnosis, follow-up, and therapeutic control.

**Key words:** eyelid opening and closing, juvenile myoclonic epilepsy, photosensitivity, praxis induction, reflex triggers, photoparoxysmal response

## PUNTOS CLAVE

### Conocimiento actual

- La Epilepsia mioclónica juvenil es un síndrome generalizado genético. El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas y el patrón electroencefalográfico. La investigación de los rasgos reflejos no se realiza de manera sistemática ocasionando demoras en el diagnóstico.

### Contribución del artículo al conocimiento actual

- El estudio de los rasgos reflejos permite aumentar la sensibilidad para la aparición de las descargas epileptiformes no solo para el diagnóstico sindromático de la epilepsia mioclónica juvenil sino también en el seguimiento clínico y respuesta terapéutica.

La prevalencia de la epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) se ha estimado entre el 5-10% de todas las epilepsias y el 26.7% de las epilepsias generalizadas genéticas. La edad de inicio se sitúa entre los 6 y 25 años y afecta ambos sexos con predominio femenino, con el 61%<sup>1</sup>.

Se caracteriza por la presencia de mioclonías, con predominio al despertar, sin pérdida de conciencia, que puede afectar a la musculatura distal de los brazos y también extenderse a la musculatura axial o a los miembros inferiores

provocando caídas<sup>2</sup>. Una minoría presentan sólo mioclonías (8-17%)<sup>3</sup>, mientras que en la mayoría se combinan con convulsiones tónico clónicas generalizadas, y en un 20% también se agregan ausencias. De menor duración que en la epilepsia ausencia infantil o juvenil<sup>4</sup>. Una prueba específica para el diagnóstico es el electroencefalograma (EEG), cuyo patrón característico es la descarga de espiga-onda y poli espiga-onda generalizadas entre 3.5-6 Hz<sup>5</sup>.

Las crisis epilépticas pueden ser desencadenadas por factores facilitadores no específicos como la privación de sueño, alcohol, fiebre, stress, entre otros, que disminuyen transitoriamente el umbral convulsivo por mecanismos no bien dilucidados. También por mecanismos epilépticos reflejos específicos, una de las particularidades de las epilepsias generalizadas genéticas (EGG) especialmente la EMJ, donde estímulos sensoriales o cognitivos específicos activan áreas corticales localizadas o circuitos neuronales, produciendo crisis y o descargas epileptiformes en el EEG<sup>6</sup>. Se han descrito cuatro principales: la fotosensibilidad, la sensibilidad a la apertura y cierre ocular, la inducción por praxias y las mioclonías periorales inducidas por tareas lingüísticas. La fotosensibilidad se determina por la aparición de una respuesta fotoparoxística o descargas de espiga-onda generalizadas en el EEG provocadas por la estimulación luminosa intermitente (ELI). Un 40% de los pacientes con EMJ la presentan, porcentaje que puede variar según la edad, el tratamiento y la modalidad de la estimulación fótica<sup>7</sup>. La sensibilidad a la apertura y cierre ocular se establece como la aparición de descargas de espiga-onda generalizadas posteriores al cierre ocular y en un periodo de dos segundos, puede acompañarse de mioclonías de los párpados y ausencias. Aparece en el 15-20% de los pacientes con EMJ<sup>6</sup>. La activación o inducción por praxias comprende la provocación de crisis epilépticas o actividad epileptiforme en el EEG por tareas que exigen concentración, actividad mental compleja, coordinación visuomotora y la toma de decisiones, como escribir, dibujar, realizar cálculos, jugar al ajedrez, u otros juegos<sup>8,9</sup>. Se determinó en el 47% de los pacientes japoneses, 31% de los alemanes y en el 29% de los brasileños. Las mioclonías periorales inducidas por tareas lingüísticas, como leer y escribir,

está presente en el 25-30% de los pacientes con EMJ<sup>10, 14</sup>.

La EMJ es un síndrome crónico que requiere tratamiento farmacológico prolongado. Las crisis reaparecen en el 78% de los casos cuando se suspende el mismo. Los factores de recurrencia son las crisis de ausencias, las inducidas por praxias, el inicio temprano de la afección, la respuesta fotoparoxística y las comorbilidades psiquiátricas<sup>15, 16</sup>.

El objetivo de este estudio fue examinar los rasgos reflejos de los pacientes con EMJ, a través del registro EEG durante el reposo, hiperventilación (HV), apertura y cierre palpebral, ELI y durante una actividad neurocognitiva (ANC). Detallar las características clínicas y su tratamiento actual. Determinar la existencia de crisis o descargas epileptiformes en el EEG durante el reposo, HV apertura y cierre palpebral, ANC y ELI. Establecer si hubo diferencias entre la presencia de crisis y descargas epileptiformes en reposo, HV, apertura y cierre palpebral, ANC y ELI, según el tratamiento recibido. Determinar la asociación estadística entre la presentación de las descargas en el EEG y el tiempo empleado en realizar la ANC.

## Materiales y métodos

Estudio prospectivo, decriptivo de pacientes que asistieron al Centro de Epilepsia de la Fundación Favalaro entre septiembre de 2021 y junio de 2022.

Se incluyeron en forma consecutiva 100 adolescentes y adultos con diagnóstico de EMJ a partir de los 14 años que recibían diferentes tratamientos para la epilepsia en el periodo de estudio.

Fue excluido del estudio cualquier participante que presentare enfermedad psiquiátrica activa, trastorno cognitivo; historia de traumatismo de cráneo con pérdida de conocimiento, historia de abuso o dependencia de sustancias, retraso mental o insuficiencia visual.

Se realizó un registro EEG durante el reposo, HV, apertura y cierre palpebral, ELI y ANC para la inducción por praxias. Los electrodos se colocaron en 21 sitios del cuero cabelludo de acuerdo al sistema internacional 10-20. Para la ELI se usó la metodología de estimulación fótica<sup>17</sup>, donde el estimulador debía colocarse a una distancia de  $\geq 0,3$  metros de los ojos, con una iluminación circundante tenue. Los flashes se aplicaron en trenes separados de 10 segundos para cada frecuencia. Los ojos debían permanecer abiertos inicialmente y luego cerrados hasta 5

segundos posteriores al cese de la estimulación. Las frecuencias del estímulo estuvieron entre 1-60 Hz. El procedimiento de estimulación duró un máximo de 6 min. La ANC que se llevó a cabo durante el EEG se basó en el protocolo de Hiroo Matsuoka, 2000<sup>10</sup>. La misma comprendió: tareas de lectura en silencio y en voz alta, hablar, cálculo mental, cálculo escrito, escritura y construcción espacial.

1 a. Para la lectura en silencio se les administró tres frases impresas. 1b. Se les indicó que leyeran las mismas en voz alta. 1c. Posteriormente describían lo que habían leído.

2a. Para el cálculo mental, debían contestar en voz alta las respuestas a cuatro problemas aritméticos: suma, resta, multiplicación y división. 2b. Para el cálculo escrito, resolvieron una división, multiplicación, resta y suma.

3a. Para la escritura, debían escribir cinco oraciones basadas en dos imágenes y 10 ideogramas con señales de tránsito que se les mostró previamente.

4a. Para la construcción espacial, se les indicó que dibujen un pez, un rostro humano y un reloj. 4b. Finalmente, para el razonamiento perceptivo, debían resolver seis matrices de la subescala de inteligencia adulta de Wais<sup>18</sup>.

Consentimiento informado: todos los pacientes firmaron un consentimiento informado, previa lectura de las características del estudio.

El análisis de los datos demográficos se elaboró a través de la estadística descriptiva. La comparación de medianas para variables continuas entre los grupos de estudio se realizó con la prueba de Wilcoxon. El Chi-cuadrado para comparar variables cualitativas entre grupos y para las cuantitativas se realizó la correlación de Spearman. Un valor de  $p > 0.05$  se consideró significativo.

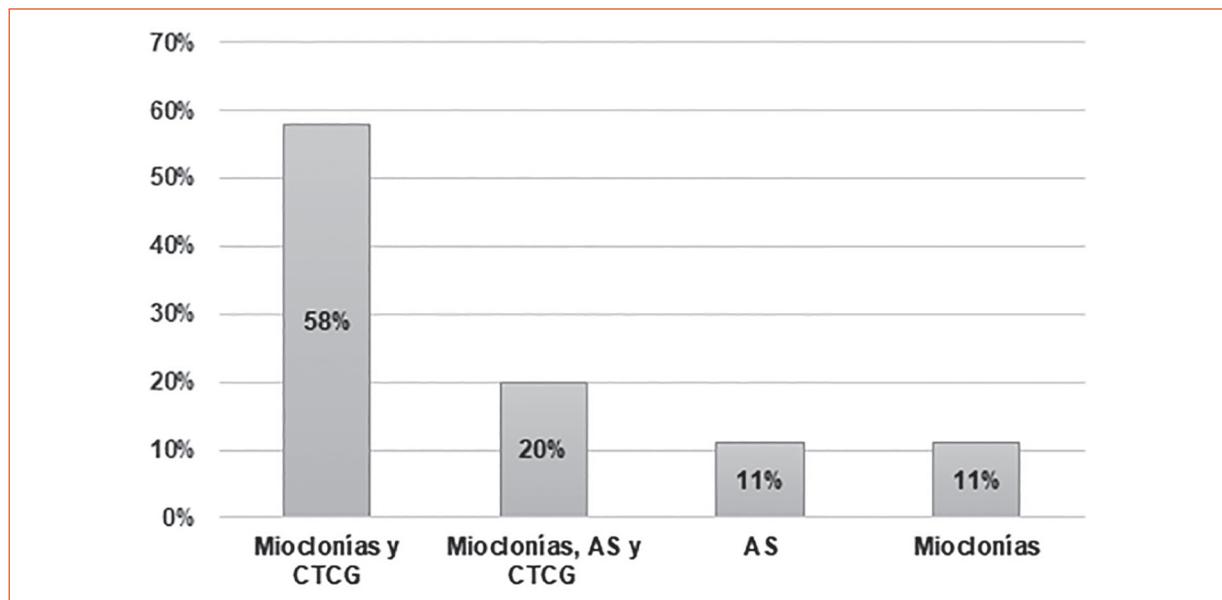
El estudio fue aprobado por el Departamento de Docencia e Investigación y el Comité de Bioética del Hospital Universitario de la Fundación Favalaro para realizarlo en la Institución.

## Resultados

### Análisis descriptivo

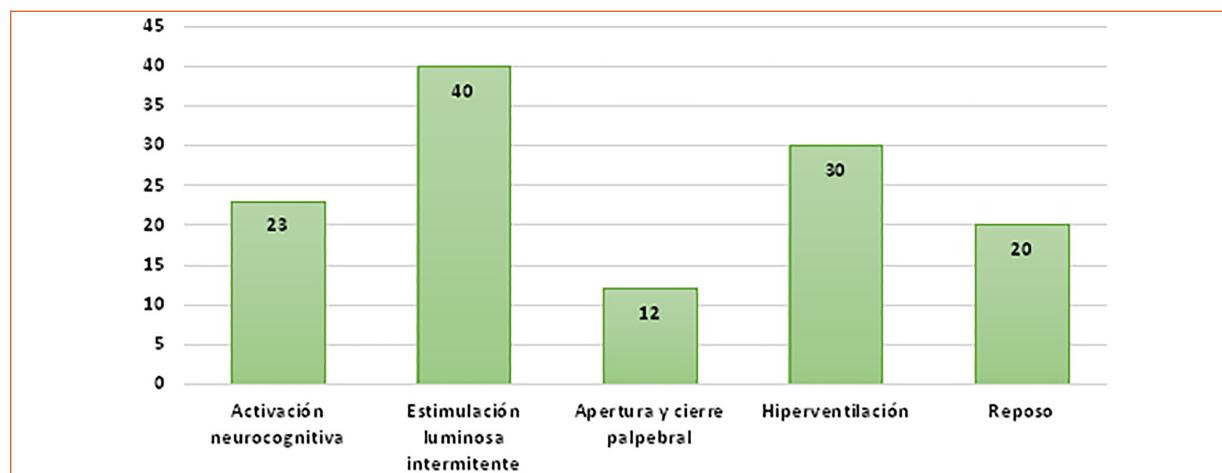
Se incluyeron 100 pacientes con EMJ. El 57% correspondió al sexo femenino. La edad media se situó en 28+-11 (Rango 14-67 años). El inicio medio de la epilepsia fue de 15 años +-3 (Rango 8-25 años). El tiempo medio de evolución de la epilepsia se localizó a los 14 años +-11 (Rango 1-55 años). En la figura 1 se muestran los tipos de crisis en el inicio de la epilepsia. El 31% continuaba con crisis y el 30% tenía antecedentes familiares de epilepsia. En la Figura 2 se exhibe el porcentaje de las descargas paroxísticas epi-

**Figura 1** | Tipos de crisis en la epilepsia mioclónica juvenil



CTCG: convulsiones tónico clónicas generalizadas; AS: ausencias

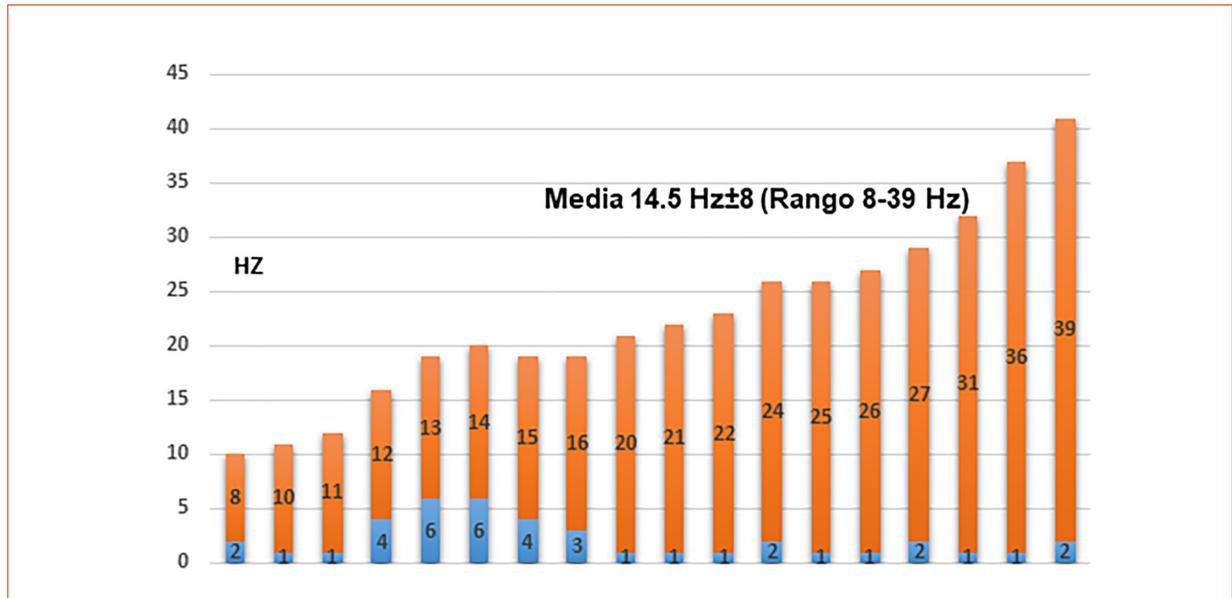
**Figura 2** | Porcentaje de descargas epileptiformes en el EEG



leptiformes en cada una de las modalidades del registro EEG. Se observaron dos crisis epilépticas, la primera durante la ELI de 37 segundos de duración con mioclonías de miembros superiores y la segunda, con crisis de ausencia durante 16 segundos, mientras se efectuaba la HV. En la Figura

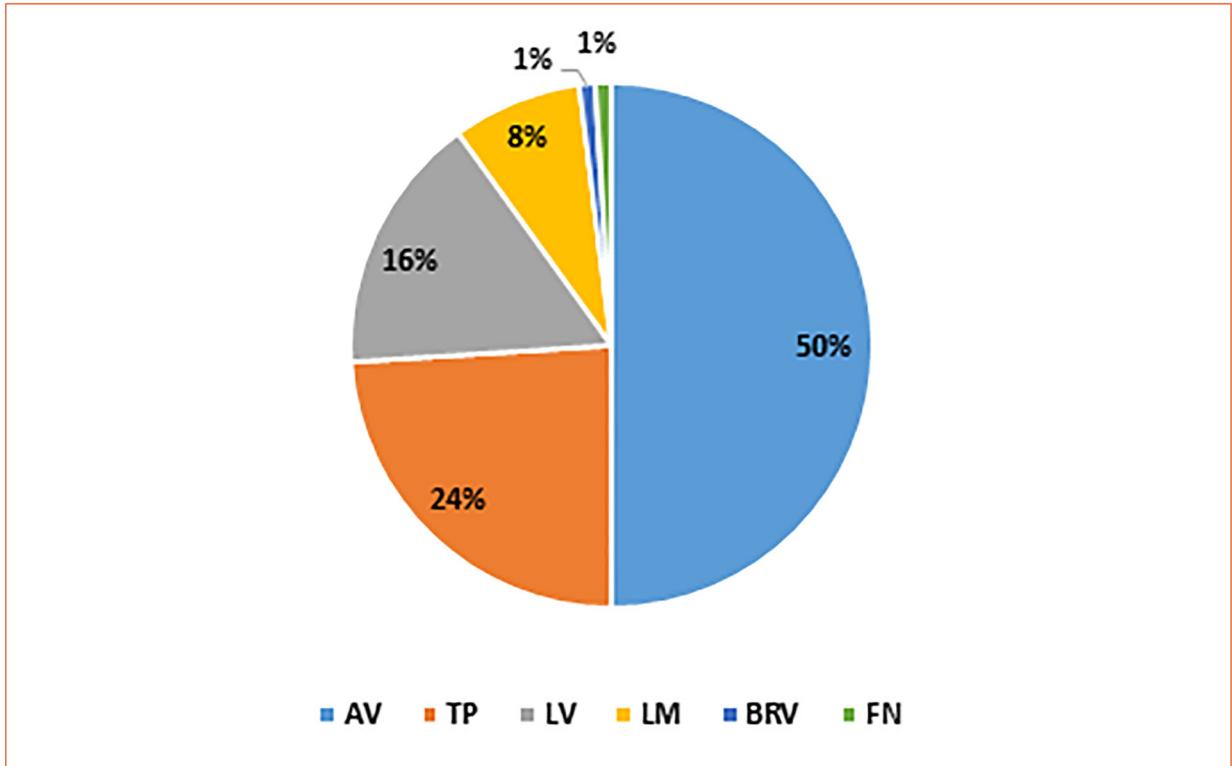
3, se muestran a que frecuencias de estimulación aparecen las descargas paroxísticas durante la ELI en cuarenta pacientes. Los tratamientos actuales recibidos se presentan en la Figura 4. El tiempo medio de la duración total del estudio fue de 43 minutos (Rango 30-78 minutos).

**Figura 3** | Frecuencias de estimulación y aparición de la respuesta fotoparoxística en la epilepsia mioclónica juvenil



Barras inferiores: indican el número de pacientes y en la parte superior la frecuencia de estimulación; EEG: electroencefalograma

**Figura 4** | Tratamiento actual de la epilepsia mioclónica juvenil



AV: ácido valproico; TP: topiramato; LV: levetiracetam; LM: lamotrigina; BRV: brivaracetam; FN: fenitoína  
 EEG: electroencefalograma; HV: hiperventilación; ACP: apertura y cierre palpebral; ELI: estimulación luminosa intermitente; ANC: actividad neurocognitiva; AV: ácido valproico

### Análisis Exploratorio

#### Prueba de Wilcoxon

Se analizaron las variables edad actual y de inicio de las crisis, tiempo de evolución de la epilepsia, duración total del EEG y el tiempo utilizado en realizar la ANC. Se compararon las medianas entre los grupos de pacientes con y sin crisis actuales. Para las modalidades examinadas solo se determinó mayor tiempo empleado en la ejecución de la ANC entre los que presentaban crisis,  $P=0.0420$ . Demostrando la influencia de las crisis en la calidad de la ANC.

#### Comparación de las variables cualitativas a través del chi-cuadrado

#### Crisis y descargas epileptiformes en el registro EEG

En todas las variantes del registro los que permanecían con crisis exhibieron una marcada superioridad de anomalías en el EEG comparado con aquellos que no las presentaban. Más de

la mitad de los pacientes con crisis, 55% versus 23% que no las tenían crisis (Tabla 1).

Relación entre la persistencia de crisis y tratamiento recibido: ácido valproico versus otros fármacos anticrisis

No hubo diferencias entre el ácido valproico y el resto de los tratamientos, ya que continuaron con crisis 12/50, (24%), versus 19/50 (38%), del resto de los fármacos anticrisis,  $P = 0.194$ .

Descargas epileptiformes en el EEG según el tratamiento actual recibido: ácido valproico versus otros fármacos anticrisis

Mayor proporción de registros sin descargas epileptiformes: en reposo, HV y la ANC con el ácido comparado con otros tratamientos. En tanto que durante la ELI y la apertura y cierre palpebral no se registraron diferencias (Tabla 2).

El análisis de la correlación de Spearman fue categórico en demostrar la asociación entre el tiempo total de duración del EEG y el tiempo de realización de la ANC (positiva muy fuerte  $r_s 0.94$ ,  $p < 0.0001$ ). A mayor tiempo de duración de la ANC, mayor tiempo de duración del registro.

**Tabla 1** | Crisis y descargas epileptiformes en los registros EEG

| EEG en   | Con Crisis | EEG anormal | % Crisis | Sin anormal | EEG | %  | P      | OR   |
|----------|------------|-------------|----------|-------------|-----|----|--------|------|
| Reposo   | 20         | 11          | 55       | 80          | 20  | 25 | 0.0095 | 3.67 |
| HV       | 30         | 14          | 47       | 70          | 17  | 24 | 0.0266 | 2.73 |
| ACP      | 12         | 9           | 75       | 88          | 22  | 25 | 0.0004 | 9.0  |
| ELI      | 40         | 19          | 47       | 60          | 12  | 20 | 0.0036 | 3.62 |
| ANC      | 23         | 12          | 52       | 77          | 19  | 25 | 0.0123 | 3.33 |
| Promedio |            |             | 55       |             |     | 23 |        |      |

EEG: electroencefalograma; HV: hiperventilación; ACP: apertura y cierre palpebral; ELI: estimulación luminosa intermitente; ANC: actividad neurocognitiva

**Tabla 2** | Frecuencias de descargas epileptiformes de acuerdo al tratamiento recibido

| EEG                | Reposo | HV    | ACP   | ELI    | ANC    |
|--------------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| AV                 | 45/50  | 41/50 | 47/50 | 34/50  | 44/50  |
| Otros tratamientos | 35/50  | 29/50 | 41/50 | 26/50  | 17/50  |
| P                  | 0.033  | 0.047 | 0.121 | 0.1527 | 0.0001 |

EEG: electroencefalograma; HV: hiperventilación; ACP: apertura y cierre palpebral; ELI: estimulación luminosa intermitente; ANC: actividad neurocognitiva; AV: ácido valproico

## Discusión

El reconocimiento de los aspectos clínicos y los hallazgos EEG característicos representados por descargas paroxísticas generalizadas de poliespiga-onda lenta constituyen los patrones específicos en el diagnóstico de la EMJ<sup>19</sup>. Un EEG inicial puede ser frecuentemente normal, y se debe recurrir al uso de procedimientos de activación apropiados que ayudan a sensibilizar el registro para la aparición de las descargas epileptiformes<sup>20, 21</sup>. Estos métodos contribuyen a definir el tipo de epilepsia e implementar el tratamiento correcto<sup>22</sup>. El término de EEG corresponde a cuatro síndromes epilépticos con descargas generalizadas de espiga-onda en el EEG: ausencia epiléptica infantil, ausencia epiléptica juvenil, EMJ y la posibilidad de los dos primeros de evolucionar a EMJ<sup>23</sup>. En todos ellos hay variaciones circadianas de las descargas epileptiformes. El sueño, la privación de sueño, la HV, la ELI, la apertura y cierre palpebral son los procedimientos de activación más utilizados que aumentan el rendimiento diagnóstico del EEG<sup>24</sup>. La ELI puede provocar una respuesta fotoparoxística, que predomina en jóvenes y particularmente en la EMJ<sup>25</sup>. Otra característica del EEG que se puede observar junto con la anterior es la sensibilidad a la apertura y cierre palpebral, que está subestimada en la EMJ<sup>26</sup>.

Además de los descriptos, existen otros desencadenantes reflejos, menos utilizados para las EEG, como los estímulos cognitivos que pueden producir crisis o descargas epileptiformes interictales a través de tareas cognitivas verbales y no verbales, como las inducidas por el pensamiento y las praxias<sup>10, 24</sup>.

Los hallazgos electroclínicos en este grupo de 100 pacientes con EMJ son similares a los descriptos anteriormente<sup>5, 27-30</sup>. El valor elevado de la respuesta fotoparoxística, podría explicarse por el uso de un algoritmo standard de estimulación luminosa validado que permitió desencadenar mejor los complejos de espiga-onda. La ELI es un procedimiento común realizado en el laboratorio de EEG en niños y adultos. En la práctica, se encuentra una variabilidad en los resultados debido a la diversidad de los métodos utilizados por laboratorio y país<sup>17</sup>. Además, durante el registro EEG se implementó un procedimiento de ANC diseñado para estimular la

aparición de descargas y o crisis a través de la inducción por praxias, estímulos cognitivos no verbales, verbales, tareas de dibujo y cálculo. Esta opción diferente de estimulación se basó en un protocolo similar al realizado por primera vez por Hiroo Matsuoka, quien estudió con una ANC a las EMJ, y concluyó que las tareas ejecutadas con las manos y en condiciones especiales de tensión provocaban crisis mioclónicas y descargas epileptiformes<sup>10, 31</sup>. Se registraron descargas epileptiformes en el EEG en el 23% de los pacientes durante la ANC en los pacientes presentados en este estudio. Ninguno presentó crisis clínicas durante el procedimiento. La inducción a través de la actividad mental y la praxis es una herramienta efectiva para provocar crisis epilépticas en la EMJ, confirmando la susceptibilidad de este síndrome en el 23.7% de 76 que fueron sometidos a la ANC durante el registro de video-EEG<sup>13</sup>. Otros autores reafirmaron que los factores desencadenantes neuropsicológicos aumentaban la sensibilidad a las descargas paroxísticas epileptiformes<sup>8, 32, 33</sup> y que la inducción a través de la praxis tendría un pronóstico desfavorable para el control de la epilepsia<sup>34</sup>.

El 31% continuaban con mioclonías. No presentaron convulsiones tónico-clónicas generalizadas ni ausencias. Hubo mayor frecuencia de descargas epileptiformes en el EEG en los que tenían crisis en todas las etapas del registro comparados con los que estaban libres de ellas. Similares conclusiones fueron comunicadas en otros estudios<sup>35, 37</sup>. También, aquellos con crisis, demoraron mayor tiempo en la realización de la ANC; probablemente el mayor número de descargas interictales registradas afectaron la velocidad en la compleción de la tarea. Se debería evaluar y considerar el impacto de las descargas epileptiformes en el proceso de aprendizaje. Las descargas epileptiformes interictales generalizadas como las focales por sí mismas pueden deteriorar la función verbal, visual y espacial<sup>38, 39</sup>. Si las mismas son prolongadas pueden afectar varias áreas corticales y subcorticales, comprometiéndola capacidad para desempeñar una función determinada<sup>40</sup>. La alteración en el área cognitiva o neurológica es a corto plazo; la evidencia existente sobre el impacto a largo plazo no se conoce<sup>41</sup>.

Por otra parte, el EEG es una herramienta útil en el monitoreo de la eficacia del tratamiento farmacológico. La persistencia de anormalida-

des en el registro EEG posterior a la supresión de los fármacos anticrisis luego de un período de dos años o más sin crisis pueden predecir las recaídas<sup>42</sup>. En general la frecuencia de las descargas epileptiformes refleja la presencia de las crisis y la duración de la epilepsia. Los EEG de los síndromes con EGG tienden a normalizarse cuando se logra el completo control de las crisis, y un EEG normal sugiere una disminución del riesgo de recaídas. El tipo de síndrome epiléptico es importante para predecir la posibilidad de remisión, siendo menor para la epilepsia ausencia comparada con la EMJ<sup>43</sup>. Tanto las crisis como las alteraciones EEG pueden retornar fácilmente cuando la medicación es reducida en la EMJ<sup>25,44</sup>. En un estudio de EEG ambulatorio a los pacientes con EMJ en tratamiento estable y que habían presentado recurrencia de crisis dentro del año observaron descargas intercríticas prolongadas comparados con aquellos que estaban libres de ellas<sup>45</sup>.

El ácido valproico es el más eficaz para todos los tipos de crisis en el 85% de los casos de la EMJ. Disminuye la fotosensibilidad y bloquea la respuesta fotoparoxística en el 50% de los casos. No es seguro para mujeres en edad fértil, con posibles efectos teratogénicos y deterioro del desarrollo postnatal en los niños<sup>46-49</sup>. De acuerdo a los informes de los registros de epilepsia y embarazo se estimó que la mayor incidencia de malformaciones estaba relacionada con la dosis del ácido valproico, por lo que se recomendó minimizar el riesgo disminuyendo la misma a 500-600 mg diarios<sup>47</sup>. Otros estudios que usaron lamotrigina, topiramato, levetiracetam y zonisamida para el tratamiento de la EMJ demostraron similar eficacia a la alcanzada por el ácido valproico y en algunos casos con mejor tolerancia y sin efectos en la descendencia<sup>50-55</sup>.

En este grupo cuando se comparó la presencia de crisis y descargas epileptiformes en el

EEG según el tratamiento recibido, se evidenció que el ácido valproico no demostró diferencias con los demás fármacos anticrisis, aunque hubo menor cantidad de descargas epileptiformes durante el reposo, HV y la ANC. Una limitación de este estudio fue que algunas de las mujeres de esta serie recibían dosis bajas de ácido valproico y en el análisis no se discriminó las dosis del mismo, lo que hubiera sido más concluyente en el resultado obtenido. Si bien bajas dosis de ácido valproico  $\leq 750$  mg mantienen el control de la epilepsia en mujeres con EMJ<sup>56</sup>, los que utilizan dosis más altas o en politerapia presentan una menor probabilidad de controlarlas<sup>57</sup>. Las mioclonías son una manifestación clínica de las crisis reflejas en las EGG y pueden permanecer a pesar del tratamiento farmacológico óptimo<sup>58</sup>. La presencia de crisis mioclónicas y descargas epileptiformes indicarían la falta de respuesta del tratamiento para bloquear completamente el efecto de algunos estímulos reflejos. Por lo tanto, la efectividad de los diferentes tratamientos debería estar basado en los controles y seguimientos clínicos, efectos adversos, edad, sexo, características EEG y síndrome epiléptico. Dentro de las últimas ponderar la persistencia o no de los rasgos reflejos provocados en el trazado EEG.

En conclusión, la EMJ es una afección crónica que requiere tratamiento duradero. El estudio de los rasgos reflejos permitió aumentar la sensibilidad para la aparición de las descargas epileptiformes en un grupo de pacientes que recibían tratamiento anticrisis. La importancia en la evaluación de la efectividad durante el seguimiento del tratamiento farmacológico y el impacto en la vida diaria, considerando la edad, el sexo y los efectos adversos.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar

## Bibliografía

1. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. *Seizure* 2017; 44: 48-52.
2. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Schmitz B, Janz D, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: From founder's observations to current trends. 2013; 28 Suppl 1: S87-90.
3. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985; 72: 449-59.
4. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol* 1989; 25: 391-7.

5. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz Neurology 1984; 34:285-94.
6. Wolf P, Yacubian EM, Avanzini G, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. *Epilepsy Res* 2015; 114: 2-12.
7. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 108-11.
8. Inoue Y, Zifkin B. Praxis induction and thinking induction: one or two mechanisms? En: Wolf P, Inoue Y, Zifkin B, eds. *Reflex Epilepsies: Progress in Understanding*. Esher, UK: John Libbey Eurotext, 2004, p 41-55.
9. Yacubian EM, Wolf P. Praxis induction. Definition, relation to epilepsy syndromes, nosological and prognostic significance. A focused review. *Seizure* 2014; 23: 247-51.
10. Matsuoka H, Takahashi T, Sasaki M, et al. Neuropsychological EEG activation in patients with epilepsy. *Brain* 2000: 318-30.
11. Genton P, Gélisse P, Thomas P. Juvenile myoclonic epilepsy today: current definitions and limits. En: Schmitz B, Sander T, eds. *Juvenile myoclonic epilepsy. The Janz syndrome*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing; 2000, p 11-32.
12. Mayer TA, Schroeder F, May TW, Wolf PT. Perioral reflex myoclonias: a controlled study in patients with JME and focal epilepsies. *Epilepsia* 2006; 47: 1059-67.
13. Guaranha MS, da Silva Sousa P, de Araújo-Filho GM, et al. Provocative and inhibitory effects of a video-EEG neuropsychologic protocol in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2446-55.
14. Guaranha MS, Filho GM, Lin K, Guilhoto LM, Caboclo LO, Yacubian EM. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy is related to endophenotypes. *Seizure* 2011; 20: 42-8.
15. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25-63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012; 53: 1379-86.
16. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol* 2019; 26: 856-64.
17. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia* 2012; 53: 16-24.
18. Tulskey DS, Zhu J, Prifitera A. Assessment of Adult Intelligence with the WAIS-III. En: Gerald Goldstein, Michel Hersen, eds. *Handbook of Psychological Assessment*, 3<sup>rd</sup> ed. Pergamon, 2000, p 97-129.
19. Janz D, Christian W. Impulsiv-Petit mal. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1957; 176: 346-86.
20. Asconapé J, Penry JK. Some clinical and EEG aspects of benign juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1984; 25: 108-14.
21. Mehndiratta MM, Aggarwal P. Clinical expression and EEG features of patients with juvenile myoclonic epilepsy (JME) from North India. *Seizure* 2002; 11: 431-6.
22. Panayiotopoulos CP, Tahan R, Obeid T. Juvenile myoclonic epilepsy: factors of error involved in the diagnosis and treatment. *Epilepsia* 1991; 32: 672-6.
23. Hirsch E, French J, Scheffer IE, et al. ILAE definition of the Idiopathic Generalized Epilepsy Syndromes: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1475-99.
24. Seneviratne U, Cook MJ, D'Souza WJ. Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Front Neurol* 2017; 25: 499.
25. Fisher RS, Acharya JN, Baumer FM, et al. Visually sensitive seizures: An updated review by the Epilepsy Foundation. *Epilepsia* 2022; 63: 739-68.
26. Yalcin AD, Surmeli R. Eye closure sensitivity and genetic generalized epilepsies: A prospective study of 123 cases. *Epilepsy Res* 2021; 173: 106628.
27. Hrachovy RA, Frost JD Jr. The EEG in selected generalized seizures. *J Clin Neurophysiol* 2006; 23:312-32.
28. Panayiotopoulos CP. Syndromes of idiopathic generalized epilepsies not recognized by the international league against epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): 57-66.
29. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35: 285-96.
30. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia* 2009; 50:1572-78.
31. Matsuoka H, Takahashi T, Sato M. The clinical and electroencephalographic studies of juvenile myoclonic epilepsy. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1988; 42: 556-7.
32. Senanayake N. Juvenile myoclonic epilepsy in Sri Lanka. *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 409-11.
33. Beniczky S, Guaranha MS, Conradsen I, et al. Modulation of epileptiform EEG discharges in juvenile myoclonic epilepsy: an investigation of reflex epileptic traits. *Epilepsia* 2012; 53: 832-9.

34. Uchida CG, de Carvalho KC, Guaranha MS, et al. Phenotyping juvenile myoclonic epilepsy. Praxis induction as a biomarker of unfavorable prognosis. *Seizure* 2015; 32: 62-8.
35. Desai B, Whitman S, Bouffard DA. The role of the EEG in epilepsy of long duration. *Epilepsia* 1988; 29: 601-6.
36. Drury I, Beydoun A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106: 369-73.
37. Ajmone Marsan C, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical Paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11: 361-81.
38. Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain* 1984; 107: 293-308.
39. Shewmon DA, Erwin RJ. Focal spike-induced cerebral dysfunction is related to the after-coming slow wave. *Ann Neurol* 1988; 23: 131-7.
40. Hughes JR. The significance of the interictal spike discharge: a review. *J Clin Neurophysiol* 1989; 6: 207-26.
41. Sánchez Fernández I, Loddenkemper T, Galanopoulou AS, Moshé SL. Should epileptiform discharges be treated? *Epilepsia* 2015; 56: 1492-504.
42. Olmez A, Arslan U, Turanli G, Aysun S. Risk of recurrence after drug withdrawal in childhood epilepsy. *Seizure* 2009; 18: 251-6.
43. Beghi E., Giussani G., Grosso S., et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: Guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54: 2-12.
44. Shahnaz, Sher K, Abdul Sattar R. Clinical and EEG characteristics of Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Pak J Med Sci* 2014; 30: 12-5.
45. Turco F, Bonanni E, Milano C, et al. Prolonged epileptic discharges predict seizure recurrence in JME: Insights from prolonged ambulatory EEG. *Epilepsia* 2021; 62: 1184-92.
46. Crespel A, Gelisse P, Reed RC, et al. Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013; 28 Suppl1: S81-86.
47. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol* 2016; 15: 210-18.
48. Rimmer EM, Milligan NM, Richens A. A comparison of the acute effect of single doses of vigabatrin and sodium valproate on photosensitivity in epileptic patients. *Epilepsy Res* 1987; 1: 339-46.
49. Harding GF, Herrick CE, Jeavons PM. A controlled study of the effect of sodium valproate on photosensitive epilepsy and its prognosis. *Epilepsia* 1978; 19: 555-65.
50. Park KM, Kim SH, Nho SK, et al. A randomized open-label observational study to compare the efficacy and tolerability between topiramate and valproate in juvenile myoclonic epilepsy. *J Clin Neurosci* 2013; 20: 1079-82.
51. Bodenstern-Sachar H, Gandelman-Marton R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. Outcome of lamotrigine treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 22-7.
52. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 29-32.
53. Levisohn PM, Holland KD. Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 547-52.
54. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 12. Art. No.: CD010008. DOI: 10.1002/14651858.CD010008.pub2
55. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 267-70.
56. Gürer R, Aydın Ş, Özkara Ç. Outcomes of low-dose valproic acid treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2019; 70: 43-8.
57. Marques VD, Hackbart BA, Guilhoto LM, et al. Minimum effective sodium valproate dose in genetic generalized epilepsies. *Seizure* 2023; 108: 53-9.
58. Szabo CA, Kasteleijn D. Myoclonus as a Manifestation of Reflex Seizures. *J Clin Neurophysiol* 2023; 40: 109-16.