

EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS

GRACIELA DEL PILAR GUERRERO RUIZ

Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

Dirección postal: Graciela Del Pilar Guerrero Ruiz. Hospital Militar Central, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá 110231. Colombia

E-mail: plrguerrero@yahoo.com

Resumen

Las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) son un grupo de epilepsias generalizadas edad dependientes, subgrupo de las Epilepsias genéticas generalizadas (EGG), con hallazgos electro-clínicos característicos y herencia poligénica. Las EGI incluyen las cuatro epilepsias generalizadas clásicas más comunes de las EGG: la epilepsia de ausencias de la infancia (EAI), epilepsia de ausencias juveniles (EAJ), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y la epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas. Clínicamente caracterizadas por la presencia de una o una combinación de crisis de ausencias, mioclonías, tónicas-clónicas omioclónica-tónica-clónicas con patrón electroencefalográfico de punta onda lenta de 2.5 a 6cps y activación con la hiperventilación y fotoestimulación, Sobresalen de las EGG por compartir atributos particulares como el buen pronóstico con control frecuente de las crisis, la no evolución a encefalopatías epilépticas, frecuente superposición clínica entre las tres primeras, pudiendo evolucionar entre ellas; la probabilidad y edad de remisión varía en cada una. Más del 80% se controlan adecuadamente con medicamentos anticrisis de amplio espectro como el ácido valproico y pueden empeorar con bloqueadores de sodio o gabaérgicos.

Si bien los pacientes son previamente sanos con neurodesarrollo normal, frecuentemente se asocian con trastornos del ánimo, déficit de atención e hiperactividad (TDAH) y problemas del aprendizaje pero no presentan déficit cognitivo.

El reconocimiento de este grupo de EGI es importante para el uso adecuado del recurso, evitando estudios innecesarios, adecuada orientación del pronóstico y un tratamiento óptimo.

Palabras claves: epilepsias generalizadas, crisis de ausencias, crisis mioclónicas, síndromes epilépticos idiopáticos.

Abstract

Idiopathic generalized epilepsies

Idiopathic generalized epilepsies (IGE) is a group of epilepsies age-dependent, a subgroup of EGG genetic generalized epilepsies, with electro-clinical features and polygenic inheritance. Four syndromes comprising the IGEs: childhood absence epilepsy (CAD), juvenile absence epilepsy (JAE), juvenile myoclonic epilepsy (JME), and generalized tonic-clonic seizures epilepsy. Clinically characterized by the presence of one or a combination of absence seizures, myoclonus, tonic-clonic, or myoclonic-tonic-clonic with common electroencephalographic patterns of 2.5-5.5 Hz generalized spike-wave and activated by hyperventilation or photic stimulation. They generally have a good prognosis for seizure control, not evolve to an epileptic encephalopathy. Frequent clinical overlap between the first three, being able to evolve between them; the probability and age of remission varies in each one. About 80% responding to broad-spectrum anti-seizure drugs such as valproic acid, may worsen with sodium or GABAergic blockers.

Development is typically normal; however, they are frequently associated with mood disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and learning disabilities, but do not have cognitive deficits.

The recognition of this group of EGI is important for the adequate use of the resources, avoiding unnecessary studies, adequate orientation of the prognosis and an optimal treatment.

Key words: generalized epilepsies, absence seizures, myoclonic seizures, idiopathic epileptic syndromes.

Los síndromes epilépticos en la infancia han contado con diferentes denominaciones en el tiempo, uno popular era epilepsias benignas de la infancia por su buena respuesta al tratamiento, sin embargo, este término no es el adecuado y debe evitarse¹.

En el 2022, la ILAE publica el consenso con opinión de expertos sobre la nosología y definiciones (2017-2021) referente a los diferentes síndromes epilépticos², proporcionando criterios diagnósticos basados en avances actualizados, lo cual permite tener un concepto unificado a nivel mundial, identificación además de signos de alarma que se alejan del diagnóstico y criterios de exclusión.

Las Epilepsias Genéticas Generalizadas (EGG) incluyen pacientes con crisis de ausencias, mioclonias, crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG), aisladas o combinadas, asociadas a un patrón electroencefalográfico (EEG) de punta onda lenta generalizada también conocida como espiga onda a 2.5-5.5cps^{1,2}. Dentro de éstas existe un subgrupo que corresponde a las Epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI), cuyo reconocimiento independiente es importante por las implicaciones pronósticas y terapéuticas^{2,3}. Se conserva el término idiopático pero solo para referirse a los cuatro síndromes epilépticos más comunes y reconocidos que serán revisados en este artículo: la epilepsia de ausencias de la infancia (EAI), epilepsia de ausencias juveniles (EAJ), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y la epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas solamente (ECTCs). Los cuales pueden agruparse por su buen pronóstico en general, la no evolución a encefalopatías epilépticas, la superposición en edad y clínica de los tres primeros, posibilidad de evolucionar con la edad entre ellas, como por ejemplo de EAI a EMJ, el

tipo de crisis epilépticas, así como los hallazgos electroencefalográficos que varían sutilmente entre ellas.

Es importante tener presente que muchos síndromes epilépticos comparten crisis y patrón EEG similar a los encontrados en las EGI pero no cumplen criterios de ninguna de ellas, estos son por ejemplo la epilepsia mioclónica de la infancia, epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia con crisis mioclónicas palpebrales, epilepsia con crisis mioclónico-atónicas y la epilepsia genética con crisis febriles plus^{2,4}.

Las EGI afectan al 15-20% de pacientes con epilepsia, la edad de inicio se encuentra entre los 4 y los 25 años y se tiene rango de edad límite de 40 años⁵. Presentan una herencia poligénica con o sin factores ambientales. Aunque se puede tener antecedente familiar de epilepsia es más común que no, lo cual puede explicarse por mutaciones de novo o por herencia compleja. No debemos confundir el término "genético" que se refiere a la causa con "heredado". Se han encontrado casos monogénicos aislados en genes de la subunidad del receptor GABA (p. ej., GABRG2, GABRA1) y variantes del número de copias que se encuentran más elevados que la población general⁶.

Los pacientes con cuadros clásicos de EGI no requieren estudios adicionales de Resonancia magnética cerebral (RMC) ni estudios genéticos, pero deben considerarse en casos particulares^{2,4}.

Las crisis epilépticas podrían tener un componente focal sutil o asimétrico como la versión ocular o cefálica en las crisis TCG luego de alterar la conciencia o las mioclonias ser focales o asimétricas pero nunca existe una crisis focal. La presencia de crisis tónicas generalizadas, atónicas, mioclónico-atónicas, focales o espasmos epilépticos excluyen el diagnóstico de EGI^{2,3}. Todas las EGI pueden tener antecedente de crisis febriles².

El registro electroencefalográfico de punta onda lenta a 2.5-5.5cps se presenta más en somnolencia, durante el sueño o al despertar, fragmentándose durante el sueño con apariencia focal, pero sin presencia de enlentecimiento ni actividad epileptiforme focal⁷. La respuesta foto-paroxística se presenta en la mayoría de pacientes con EMJ sin tratar y en algunos pacientes con EAI y EAJ, pero puede depender de la técnica. Es

importante no olvidar que el fotoestimulador debe estar colocado a 30 cm frente a los ojos del paciente y realizar cierre ocular con cada frecuencia de estímulo, y la hiperventilación debe realizarse con el paciente sentado y entre 3 y 5 minutos con inspiraciones profundas más que rápidas⁸. Un electroencefalograma normal no excluye el diagnóstico de EGI si la clínica es sugestiva, pero debe repetirse bajo privación de sueño e incluso prolongado con las técnicas de activación adecuadas para evidenciar las anomalías. El registro de fondo siempre será normal^{3,7}.

El examen neurológico y neurodesarrollo son normales. Los pacientes de todas las EGI pueden cursar con trastornos del ánimo, ansiedad, TDAH y trastornos de aprendizaje de causa multifactorial. No se asocian a déficit cognitivo o a encefalopatías del desarrollo. Pueden cursar con peores resultados sociales a largo plazo con bajo rendimiento escolar, dificultades laborales, mayor riesgo de embarazo no planificado y trastornos emocionales y psiquiátricos⁹.

Cerca del 80% de los pacientes con EGI responden al tratamiento con un fármaco anticrisis (FAC) adecuado como la etosuximida en las ausencias o FAC de amplio espectro como el ácido valproico, el cual debe ser usado con precaución en mujeres en edad fértil. Los medicamentos bloqueadores de canales de sodio como la carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina y fenitoína y los GABAérgicos, como la tiagabina y la vigabatrina, exacerbaban las crisis de ausencia y las mioclonías pudiendo desencadenar estado epiléptico mioclónico o ausencias. La lamotrigina realiza una sinergia adecuada en combinación con el ácido valproico en pacientes refractarios, pero puede en algunos pacientes exacerbar las mioclonías^{3,10}. La remisión de la epilepsia varía en cada síndrome, requiriendo medicamento muchas veces toda la vida.

Epilepsia de ausencias infantiles (EAI)

Se presenta en niños sanos entre 3 y 10 años de edad con crisis de ausencias diarias, entre 20 y hasta 100, aisladas o en clúster, frecuencia que permite diferenciarlas de la EAJ, además de la edad^{2,3}. Son excepcionales antes de los 3 años y en este caso se debe sospechar déficit de GLUT 1, o cuando el paciente cursa con microcefalia, de-

terio cognitivo o refractariedad. Su incidencia anual es de 6.3 -8 por 100 000 y representa cerca del 18% de las epilepsias en la edad escolar. Existe historia familiar de epilepsia en el 14-15%. Afecta más frecuentemente al género femenino (60-70%)^{3,11}.

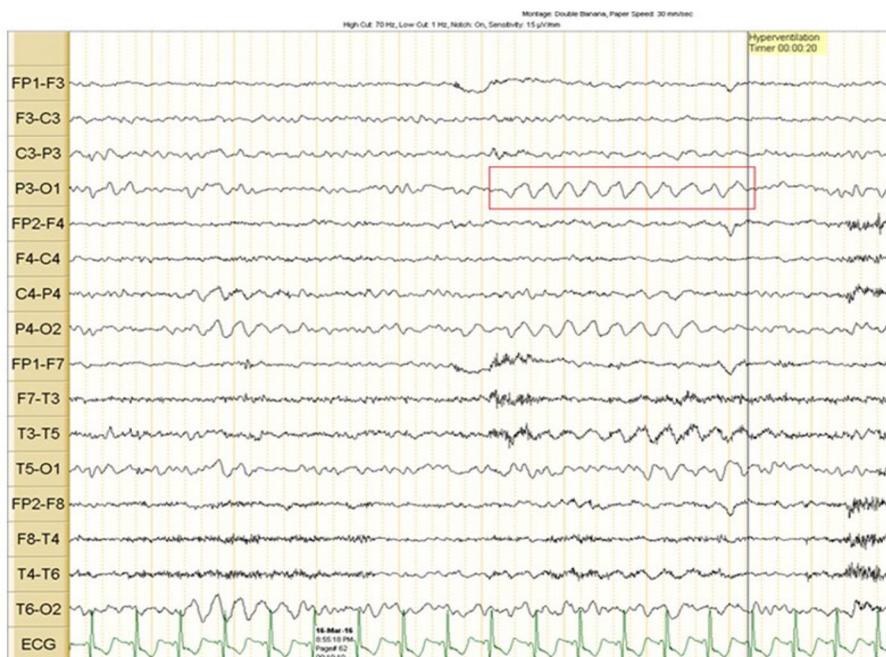
Las ausencias son típicas con pérdida súbita completa de conciencia, mirada fija y detención de la actividad de 3 a 20 segundos de duración, rara vez de más de 30, las cuales son fácilmente desencadenados con la hiperventilación. En el 86% ocurren automatismos orales o manuales menos elaborados que en crisis focales, el parpadeo es frecuente y puede verse un componente mioclónico sutil ocular o perioral durante la ausencia, pero no se aprecian mioclonías independientes. Las crisis TCG son tardías y pueden anunciar la evolución a otra epilepsia del grupo^{2,12}.

El registro EEG de fondo es normal y el patrón EEG interictal incluye actividad delta rítmica occipital intermitente (OIRDA) a 2.5-4cps (Figura 1), presente en el 21-30% de los pacientes y la actividad paroxística generalizada de punta onda a 3cps (2.5 -4 cps) que se puede fragmentar durante el sueño, actividad de polipunta se observa solo en sueño. El patrón ictal registra actividad similar a la interictal en vigilia; simétrica y sincrónica de mayor amplitud fronto-central bilateral con un inicio de frecuencia mayor y más lenta al final^{7,8}. 21% de los pacientes muestran respuesta fotoparoxística.

La respuesta al tratamiento con etosuximida es excelente, por la posibilidad de crisis TCG se recomienda el ácido valproico obteniendo mejoría clínica y EEG en más del 80% de los casos, algunos pacientes son refractarios y requieren tratamiento con lamotrigina y en ocasiones clobazán. El levetiracetam no tiene tanta eficacia en ausencias¹⁰. La epilepsia remite en el 60% de los casos dos años después del inicio o al comenzar la adolescencia. El tratamiento puede extenderse por 3 años o prolongarse en casos particulares¹³.

Epilepsia de ausencias juveniles (EAJ)

Es menos frecuente que la EAI, afectando entre el 2.4 y 3.1% de pacientes con epilepsia. La edad de inicio es entre los 9 y 13 años (rango: 8-20 años). Comparte la mayoría de las caracte-

Figura 1 | Actividad delta rítmica occipital intermitente (OIRDA)

rísticas de la EAI diferenciándose en la edad de aparición y la menor frecuencia de episodios de ausencias, menos de una al día, duración de 5 a 30 segundos, sin pérdida total de conciencia, pudiendo responder parcialmente. Puede observarse estado epiléptico de ausencias en 20% de los pacientes. No presentan mioclonias. Las crisis TCG ocurren en 90% de los pacientes^{2,3}.

El registro EEG interictal e ictal muestran actividad más rápida e irregular de punta onda a 3-4cps (3-5.5cps), menos organizada que la EAI (Figura 2); en sueño se observa fragmentación y polipunta onda. No se aprecia OIRDA^{7,8}. Al igual que en EAI si se aprecia un episodio de fijación de mirada sin cambios EEG concomitantes se puede descartar una crisis de ausencia.

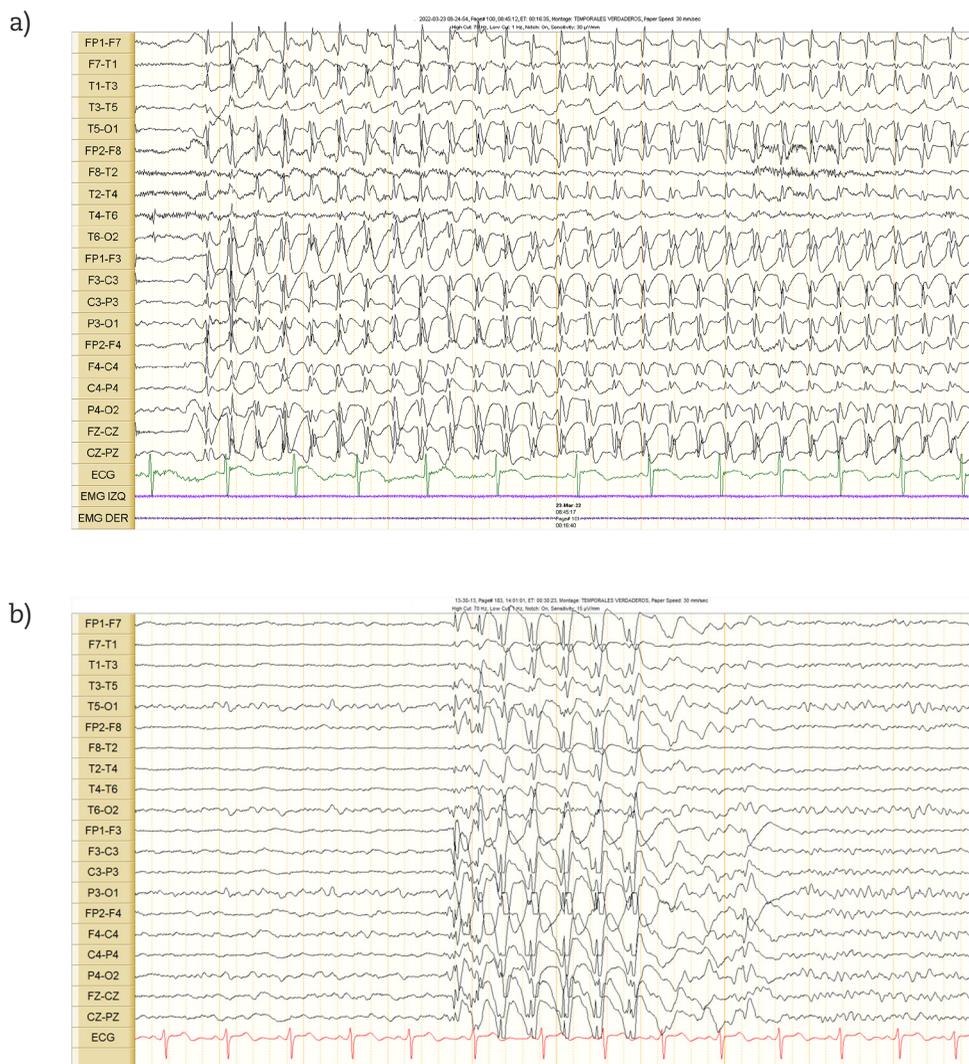
El tratamiento es similar que en EAI con buena respuesta, pero con menor probabilidad de remitir sugiriendo tratamiento de por vida¹⁴.

Epilepsia mioclónica juvenil (EMJ)

La EMJ es la más frecuente de las EGI, representa 9.3% de todas las epilepsias. La edad de inicio es entre los 10 a 24 años (rango: 8 a 40). Las crisis mioclónicas son mandatorias, ocurren especialmente al despertar y pueden desencen-

denarse por la privación de sueño, la fotoestimulación, el estrés, fatiga, el periodo menstrual, la ingesta de alcohol y praxis. Las crisis TCG se presentan en 90% de los pacientes y son más frecuentes al sumar factores predisponentes. Las mioclonias pueden ser uni o bilaterales. Un tercio de pacientes presentan ausencias, las cuales son de muy corta duración (3 a 8 seg) y sutil compromiso de conciencia^{2,3,15}.

El registro EEG muestra punta o polipunta onda a 3-5.5cps y es obligatorio para confirmar el diagnóstico. La respuesta fotoparoxística llega al 90%. Durante el sueño la actividad se fragmenta (Figura 3), observándose mejor en región frontal cambiando de lateralidad sin signos focales y trazado de fondo normal sin enlentecimiento^{7,8}. El registro ictal no es mandatorio. Aunque el tratamiento de elección es el ácido valproico, se debe tener precaución en mujeres en edad fértil, en quienes se puede optar por el levetiracetam aunque valorando previamente factores de riesgo para efectos adversos psiquiátricos. Las crisis epilépticas en la EMJ persisten en 15-30% de los pacientes. El 40% de los que persisten con crisis son por pseudo-resistencia: falta de adherencia al tratamiento y/o a un estilo de vida inadecuado y debe considerarse

Figura 2 | Epilepsia de ausencias de la infancia (EAI) (a) vs. epilepsia de ausencias juveniles (EAJ)

cuando se presentan fallas terapéuticas^{15, 16}. La combinación de lamotrigina y valproico es una buena opción en casos refractarios, sin olvidar el efecto paradójico de la lamotrigina provocando mioclonias en algunos casos. Otros medicamentos que son eficaces son el clobazán, la zonisamida, brivaracetam y parampanel^{10, 16}. Se recomienda el tratamiento de por vida por alta frecuencia de recaída (78%)¹⁷.

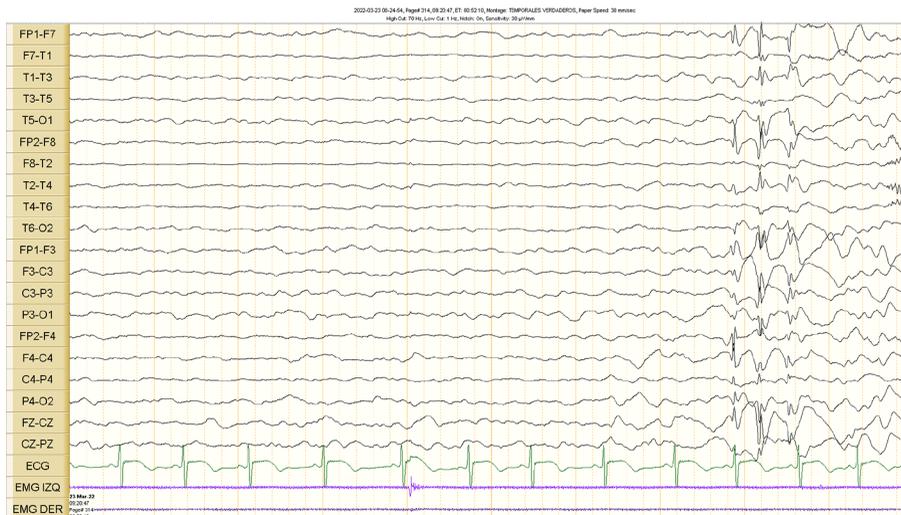
Con frecuencia los pacientes presentan depresión, ansiedad, conductas impulsivas, disfunción ejecutiva, afectando su ámbito social y el compromiso con el tratamiento⁹.

Son factores de riesgo de mal pronóstico la presencia de los tres tipos de crisis, las comor-

bilidades psiquiátricas, edad de inicio temprano, historia de EAI, crisis inducidas por praxis y polipuntas generalizadas en sueño. Menor duración en control de crisis es de mejor pronóstico¹⁷.

Epilepsia con crisis tónico-clónica generalizadas solamente (ECTCs)

Es infrecuente y se caracteriza por crisis TCG únicamente, presentadas en las dos primeras horas luego del despertar, aunque pueden observarse en otros momentos. Inicio entre los 10 y 25 años (rango 5-40), crisis más frecuentemente desencadenadas por privación de sueño, fatiga o ingesta de alcohol^{2, 18}.

Figura 3 | Fragmentación en el sueño

Es mandatorio el hallazgo EEG de punta o polipunta onda lenta generalizada a 3 -5.5cps que puede fragmentarse en el sueño con apariencia focal o multifocal. Responden bien al tratamiento, pero la tasa de remisión es baja y requieren tratamiento de por vida. Frecuentemente se presentan trastornos de ansiedad y depresión, así como fallas en funciones ejecutivas, atención y toma de decisiones^{9, 18}.

Conclusiones

Los pacientes con EGI deben cumplir criterios clínicos y EEG, crisis de ausencia, mioclonias, cri-

sis TCG o una combinación de ellas y un patrón EEG de punta onda generalizada a 2.5-5.5cps en pacientes con neurodesarrollo y cognición normal. Otros tipos de crisis son excluyentes, así como un registro EEG a menos de 2.5cps. No requieren estudios complementarios de RMC, metabólicos ni genéticos a menos que se alejen de los criterios mandatorios. Deben tenerse en cuenta las comorbilidades y hacer un manejo integral. El tratamiento farmacológico debe tener en cuenta a las mujeres en edad fértil.

Conflictos de interés: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512-21.
2. 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.
3. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord* 2020; 22: 399-420.
4. Mullen SA, Berkovic SF, Commission IG. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2018; 59: 1148-53.
5. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia* 2005; 46: 10-4.
6. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia* 2004; 45: 467-78.

7. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE neurophysiology task force (Part 1). *Epileptic Disord* 2017; 19: 233-98.
8. Guerrero G. Hallazgos electroencefalográficos en síndromes epilépticos de la infancia en: electroencefalografía pediátrica práctica. *Asociación colombiana de Neurología Infantil, ASCONI*, 2017.
9. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, Christensen J, Beier CP. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies-a case-control study. *Epilepsia* 2021; 62: 1158-69.
10. Wolking S, Schulz H, Nies AT, et al. Pharmacoresponse in genetic generalized epilepsy: a genome-wide association study. *Pharmacogenomics* 2020; 21: 325-35.
11. Ma X, Zhang Y, Yang Z, et al. Childhood absence epilepsy: electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain Dev* 2011; 33: 114-9
12. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 47: 912-8.
13. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia* 2005; 46: 1796-801.
14. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol* 2004; 251: 1235-41.
15. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology* 2009; 73: 1041-5.
16. Sánchez P, Zapata J, Peláez R, Molina F. Control de crisis con ácido valproico, lamotrigina o levetiracetam en el manejo de la epilepsia mioclónica juvenil farmacorresistente. Revisión sistemática y metaanálisis. *Neurol Arg* 2022; 14:26-36.
17. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KP. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol* 2019; 26: 856-64.
18. Camfield PR, Camfield CS. Idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures (IGE-GTC): a population-based cohort with 20-year follow-up for medical and social outcome. *Epilepsy Behav* 2010; 18: 61-3.