

DIRECTOR

CARLOS MEDINA MALO
Neurólogo-Neuropediatra
Miembro de la Academia
Nacional de Medicina
medinamalo@epilepsia.org

COMITÉ ASISTENTE

JULIETA DE CASTAÑO
Trabajadora Social
ELSA COLMENARES DURÁN
Terapeuta Física
OLGA MALDONADO
Socióloga

COMITÉ EDITORIAL

LUIS E. MORILLO
Neurólogo. Profesor U. Javeriana

ROBERTO AMADOR
Neurólogo. Profesor U. Nacional

NATASHA SINISTERRA
Neuropediatra

ADOLFO ÁLVAREZ
Neuropediatra

ORLANDO CARREÑO
Neuropediatra

ANGÉLICA USCÁTEGUI
Neuropediatra

GABRIEL ARANGO
Neurólogo

EUGENIA ESPINOSA
Neuropediatra Hospital Militar

Coordinación Editorial
ELSA COLMENARES DURÁN

DISEÑO DIAGRAMACIÓN E IMPRESIÓN
Tomás Morales M

DIAGRAMACIÓN
Juvenal Sierra

LIGA CENTRAL CONTRA LA EPILEPSIA
CALLE 35 N° 17 - 48
PBX 2455717 FAX 2877440
www.epilepsia.org
BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

Editorial

A partir de 1884 principia a nacer la preocupación por clasificar la epilepsia, arduo trabajo realizado por varios grupos de estudiosos a lo largo de todos estos años, con el objetivo de entender y hacer entender las diferentes clases de epilepsias para llegar a un mejor diagnóstico. En este momento, comienzos del siglo XXI, la situación actual del conocimiento nos está permitiendo una mayor comprensión de todo aquello que se ha venido hablando siempre en las clasificaciones de las enfermedades neurológicas y especialmente en la epilepsia en lo que hace a la etiología idiopática o primaria y secuelar o secundaria.

En la presente revisión, con el permiso correspondiente para la traducción, hemos recopilado algunos artículos sobresalientes sobre las Epilepsias Idiopáticas Generalizadas (Epilepsia 2005; vol 46 (s9):1-168). Este tema a nuestro juicio nos va a permitir entender el grupo de las epilepsias primarias que en su contexto general han sido consideradas como fáciles de controlar en aquellos pacientes cuya sintomatología nos lleva a poderlos clasificar en los síndromes clásicos, que responden a medicaciones determinadas y dependen del subgrupo que se maneje.

Hoy por hoy logramos entender los aportes de la genética y de la biología molecular y sabemos que podríamos tener la oportunidad de controlar los diferentes síndromes epilépticos primarios cuyo mecanismo de acción es reconocido, mediante el conocimiento de los mecanismos de acción de las diferentes medicaciones de que disponemos en la actualidad. En este grupo no solo juegan papel importante las medicaciones, sino el hecho de que son epilepsias con múltiples factores biopsicosociales susceptibles de exacerbación, como son los trastornos de sueño, la ansiedad, la fotoestimulación, el ciclo circadiano, el alcohol, etc, que hacen que el clínico deba tener en cuenta no solo la farmacocinesia y la farmacodinamia, sino también los factores desencadenantes o gatillos.

Carlos Medina Malo

EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS**

Chrysostomos Panayiotopoulos*

Introducción

Las epilepsias idiopáticas generalizadas (IGE) constituyen casi un tercio de todas las epilepsias. Están determinadas genéticamente y afectan a personas normales sin preferencia de sexo o raza.

Se manifiestan con ausencias típicas, sacudidas mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas (CTCG) que se presentan solas o en una variedad de combinaciones y de diferente severidad. Es frecuente que se desencadenen por determinados factores y por fotosensibilidad. La mayoría de las crisis se presentan al despertar y especialmente con privación de sueño. El estatus epiléptico de ausencias es frecuente. Los síndromes de IGE por lo general comienzan en la infancia o en la adolescencia pero algunos tienen comienzo en la edad adulta. Usualmente duran toda la vida aunque hay algunos relacionados con la edad. El diagnóstico de IGE es fácil de hacer aunque algunos pacientes se pueden diagnosticar como no epilépticos o con desórdenes epilépticos focales y sintomáticos. El EEG es la prueba más sensible para el diagnóstico de la IGE, donde se observan descargas generalizadas de puntas, polipuntas o puntas/polipuntas-ondas ya sean ictales o interictales. Estas descargas se pueden precipitar por hiperventilación, privación de sueño y estimulación fótica intermitente. Las manifestaciones clínicas dudosas se hacen evidentes en el video EEG y el conteo respiratorio durante la hiperventilación. Es improbable que el EEG sea normal en pacientes no tratados. En pacientes en quienes se sospecha IGE, pero que tienen un EEG

de vigilia normal, se les debe hacer EEG durante el sueño y el despertar. Los análisis de genética molecular han llegado a la conclusión de que existe una brecha en la identificación de los genes y el loci del candidato; la heterogeneidad genética es común.

El tratamiento de la IGE es exigente principalmente por dos razones. La primera porque algunos FAE que funcionan bien en epilepsias focales pueden ser nocivos en IGE. Segunda que la eficacia de los FAE difiere aún dentro de las crisis de la IGE. Tal vez porque, por ejemplo, la generación de ausencias se debe a predominio de la actividad inhibitoria en contraste con las crisis convulsivas generalizadas donde está presente un exceso de actividad excitatoria. La mayoría de las crisis y síndromes de IGE responden bien a los FAE apropiados pero el tratamiento puede durar toda la vida. Los cuidados de la vida diaria como el ritmo circadiano, la forma de vida y precipitantes de crisis pueden ser tan importantes como el tratamiento farmacológico. La adherencia a la medicación durante un tiempo largo y el evitar los factores de riesgo son tan importantes como tomar la medicación. Los niños y las mujeres constituyen un capítulo especial de manejo. El hecho de que casi la mitad de los pacientes con IGE reciban el FAE inapropiado es un problema grave que se debe enfrentar. El diagnóstico errado y el tratamiento con el FAE inadecuado son factores que cuentan para llevar al paciente a una mayor intratabilidad, morbilidad y algunas veces mortalidad en la IGE ¹

* Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. In: Panayiotopoulos CP, ed. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxford: Blandon Medical Publishing. 2005:271-348

** Traducción Elsa Colmenares Durán

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LAS EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS**

Peter Wolf*

Resumen

Hace algún tiempo se discutía en esta Revista el origen de las tres palabras que constituyen el término “*epilepsia idiopática generalizada*”, con respecto a su significado en el tiempo y a los desacuerdos que genera. A mediados del siglo XX se desarrolló el uso caótico de una serie de términos que constituyeron un obstáculo para una discusión productiva. La ILAE tomó la iniciativa de desarrollar una terminología internacionalmente aceptada con un sistema de clasificación por crisis (1981) y por síndromes (1989). Las epilepsias idiopáticas generalizadas constituyen uno de los cuatro grupos que surgen de una doble dicotomía de generalizada versus relacionadas con la localización y de idiopáticas versus sintomáticas.

La inclusión de aspectos biológicos tales como síndromes específicos según la edad de comienzo (síndromes relacionados con la edad) o síndromes específicos relacionados con la ocurrencia de crisis en el ciclo sueño-despertar (epilepsia con gran mal del despertar) significa que la clasificación de síndromes fusiona el enfoque más biológico de la escuela alemana con el más neurofisiológico de la francesa.

Además de establecer un lenguaje común internacional relacionado con la epilepsia, la Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos es un estímulo importante para la investigación especialmente en lo que se relaciona con las epilepsias idiopáticas; las investigaciones genéticas y de imágenes funcionales se enfocan hacia una mejor comprensión de estas entidades. Ahora sabemos que la mayoría de los síndromes idiopáticos tienen un fondo genético, a veces complejo, y que el término “generalizadas” que hemos utilizado por tanto tiempo ha sido inapropiado así como las dicotomías. Tanto las epilepsias idiopáticas relacionadas con la localización, como las “generalizadas” parece que comparten un principio de génesis ictal basado en las redes patogénicas anatómicas y funcionales y parece que nos dirigimos hacia su comprensión como desórdenes de sistemas funcionales del cerebro.

Palabras clave: Epilepsias Idiopáticas Generalizadas (IGE), idiopáticas, generalizadas, dicotomías, epilepsias sistémicas, redes.

Terminología

Cada una de las tres palabras de este concepto (*epilepsia idiopática generalizada*) tiene su propia historia, complicada y a veces problemática.

El término *idiopática* es un término médico general que no pertenece únicamente a la epileptología; es por ello que a veces se entiende de dos diferentes maneras. La primera se confunde con el término criptogénico (de origen desconocido); la segunda puede entenderse como que no hay patología demostrable. Sin embargo, idiopático en realidad es el opuesto a sintomático y significa que una enfermedad es un desorden primario con etiología independiente, patogénesis y patología que no es originada por, o secundaria a otro desorden. En 1970 la ILAE propuso una clasifi-

cación de epilepsias (1), se utilizaron los términos primaria y secundaria en lugar de idiopática y sintomática, que más tarde se abandonaron porque se confundían con las crisis generalizadas primarias y secundarias. Ahora sabemos que el origen de la etiopatogénesis es un defecto genético en la mayoría de las epilepsias idiopáticas.

En el siglo XIX no se hacía distinción entre epilepsia y crisis. La crisis de gran mal con convulsiones de todo el cuerpo era epilepsia generalizada o simplemente epilepsia, opuesta a pseudoepilepsia o condiciones epileptiformes. Más adelante, el interés creciente por otro tipo de crisis como las jacksonianas y las parciales complejas produjeron nuevas terminologías como epilepsia larvada, equivalentes epilépticos o equivalentes psíquicos que llevaron a los neurólogos a entender que había varios tipos de epilepsia y que era útil hacer distinciones terminológicas entre las epilepsias como condiciones patológicas y las crisis como síntomas de las epilepsias.

** Danish Epilepsy Centre, Dianalund, and Nacional Hospital, Neurocentre, Copenhagen, Denmark.

* Traducción Elsa Colmenares Durán

El término generalizadas cambió su significado como consecuencia de la introducción del EEG en el diagnóstico de epilepsia. Los investigadores de esa época estaban sorprendidos por el hallazgo de descargas de puntas y ondas amplias, bilaterales simétricas o casi simétricas, en contraste con puntas localizadas; ellos fueron los que denominaron a las primeras, con el término de generalizadas que de todas formas es impreciso. Rápidamente, el uso de este término se expandió e incluyó las crisis que se veían en pacientes con este tipo de descarga y hasta descargas ictales. Las ausencias, ya fueran de naturaleza epiléptica han sido objeto de debate durante el siglo XX (2), ahora constituyen un tipo de crisis epilépticas generalizadas. Lo mismo sucedió con las crisis bilaterales mioclónicas en la epilepsia mioclónica juvenil (JME), que ninguna persona las llamaría generalizadas, basados en su clínica sin tener en cuenta su EEG característico. Más tarde, se apropiaron nuevos significados al término generalizadas (ver más adelante).

Síndromes de acuerdo con la etiología

El aspecto etiológico constituye una notoria diferenciación para los tipos de epilepsia. A finales del siglo XIX y comienzos del XX la epilepsia era sintomática o genuina, esencial o idiopática. Las definiciones y las distinciones entre estos grupos no son homogéneas. Los aspectos políticos pudieron haber tenido alguna interferencia como ocurrió en Alemania durante el período nazi cuando médicos en forma consciente (no todos fueron conscientes) alegaban que sus pacientes tenían epilepsia de origen sintomático para ayudarlos a escapar de la esterilización forzada. Sabemos por documentos contemporáneos que era relativamente fácil tener casos de JME reconocida como sintomática debido a que las crisis mioclónicas no hacían parte de la descripción establecida para la epilepsia genuina, mientras que las auras significaban mala suerte porque se consideraban erróneamente como indicadores de epilepsia hereditaria.

Se desarrollaron muchos puntos de vista y terminologías adicionales (3) y en los años 60 se reconoció la existencia de la necesidad de un acuerdo internacional sobre terminología y clasificación de epilepsia. La ILAE estableció una comisión para este propósito. La primera propuesta de 1964 (4) se enfocó solamente en las crisis, puesto que el primer intento de clasificación de epilepsias se dio en 1970 (1). Esta propuesta

distinguía las epilepsias generalizadas de las focales y las definía de manera redundante en crisis generalizadas y parciales. Con respecto a las etiologías se distinguían las primarias de las secundarias tratando de eliminar las terminologías redundantes reemplazándolas con términos neutros. Esta propuesta realmente no fue nada más que un ensayo que proporcionaba las distinciones básicas para una clasificación más detallada. En 1981 la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE se encargó de elaborar un proyecto y presentarlo sobre una clasificación por síndromes. Cuando llegaron a un acuerdo se reunieron en Marsella en 1983 (5), la clasificación se propuso en 1985 (6) y se revisó en 1989 (7) y se basó sobre dos tradiciones independientes.

Concepto biológico de los síndromes

Las diferenciaciones biológicas de las epilepsias de gran mal probablemente comenzaron en 1881(8) con los estudios de Gowers sobre el momento de presentación de las crisis y la distinción de los ataques que ocurrían solamente, o casi solamente de noche, solamente durante el día o tanto de día como de noche. Señaló que en algunos pacientes los ataques se presentaban solamente temprano en la mañana como era el caso de las primeras crisis. Entre 1929 y 1938, con base en una serie de cuatro artículos (9 -12) que trataban de analizar la relación de las crisis convulsivas generalizadas con el ritmo diurno, clasificó tres grupos de pacientes: los que tenían crisis exclusiva o principalmente nocturnas o más exactamente durante el sueño, los que tenían crisis en vigilia y los que no tenían relación con el ciclo sueño vigilia. El grupo con crisis en vigilia presentaba casos con crisis matinales probablemente el mismo grupo al que se refería Gowers(8). Uno de estos artículos (10) explícitamente se refería a los síndromes.

En una serie de investigaciones de pacientes caracterizados por la relación con las crisis de gran mal en el sueño y el despertar o de recurrencia aleatoria, Janz y cols establecieron una entidad de epilepsia con gran mal del despertar opuesta al sueño y al gran mal aleatorio (10). Otro aspecto biológico que interesó a esta escuela fue específicamente la edad de comienzo que, en el caso de la epilepsia de gran mal del despertar se identificó como de la infancia tardía a la adultez temprana (9-25 años). Otros hechos sindrómicos fueron la combinación con ausencias que no eran de tipo focal, sin indicación de etiología focal con alta propensión a

precipitación de crisis debido a factores externos como la falta de sueño y excesiva ingesta de alcohol (13). La actividad epileptiforme generalizada en el EEG se adicionó más tarde cuando se describió el pequeño mal impulsivo, ahora conocido como epilepsia mioclónica juvenil (JME) descrito por Janz y Christian (11) ; su relación con el gran mal del despertar completó el perfil de este grupo que ahora consideramos como el grupo sindromático nuclear de la epilepsia idiopática generalizada (IGE).

Janz y Christian (14) también subrayaron que las ausencias que aparecen en el contexto de la JME eran mucho menos frecuentes que en el único síndrome de ausencias identificado en esa época, epilepsia de ausencia de la infancia o picnolesia. La diferenciación deliberada de los síndromes de ausencias comenzó con Doose et al (12) y todavía se encuentra en discusión.

Epilepsias generalizadas, el EEG y una síntesis

Como ya se mencionó, la definición de generalizada en el sistema actual de clasificaciones internacionales está determinada en gran parte por los hallazgos EEG. Según la descripción de Lennox de las epilepsias de pequeño mal en 1945 (13), el trabajo cuidadoso de la escuela francesa sobre la diferenciación de los síndromes, así como de toda la dicotomía de crisis generalizadas versus parciales y síndromes se convirtió en la base de una sinopsis de hallazgos clínicos y EEG. Durante un largo tiempo pareció difícil reconciliar este acercamiento con el biológico de la escuela alemana. Sin embargo, ambos se pueden suplementar como se observó en el Consenso de la conferencia de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE (5) donde se discutieron por primera vez los síndromes de la IGE y se compiló una primera lista de síndromes que fue la base de la actual clasificación internacional. En ella, el término generalizado en relación con los síndromes experimentó un cambio de significado porque incluyó condiciones con anomalías anatómicas o funcionales amplias, aún si presentaban crisis de tipo parcial (ej. crisis neonatales benignas familiares).

Epilepsia idiopática generalizada como un concepto nosológico

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989 se aceptó en el congreso de

la ILAE en Nueva Delhi y rápidamente se extendió su uso porque mejoró el intercambio internacional y se convirtió en muchas partes del mundo en un vehículo para una mejor comprensión nosológica de las epilepsias. También tuvo consecuencias inesperadas, como hacer que el amplio campo de la epilepsia fuera más accesible para los genetistas que en esta época mostraban cada vez más interés por las epilepsias. Ahora se investigan los síndromes individuales de preferencia sobre los globales. Esta investigación ha contribuido notablemente a nuestra comprensión de las epilepsias idiopáticas y especialmente ha descubierto series de síndromes idiopáticos relacionados con la localización, que no se habían identificado antes. Este crecimiento inesperado de la familia de las epilepsias idiopáticas, con crisis focales más que generalizadas, formula nuevas preguntas relacionadas con patologías subyacentes. Nuevas investigaciones orientadas a la función, hechas en vivo en cerebros epilépticos, parecen indicar que las epilepsias idiopáticas comparten un principio de génesis ictal basado en redes patogénicas anatomofuncionales, y los subgrupos generalizados y los relacionados con la localización difieren en su mayoría por tener diferentes conexiones. Parece que ahora avanzamos hacia su comprensión como desórdenes de los sistemas funcionales del cerebro, de la misma manera que usamos el término desórdenes sistémicos en neurología general.

De esta manera la clasificación de síndromes de la ILAE, al igual que todas las clasificaciones, refleja el estado contemporáneo del conocimiento en el área. El progreso en la investigación arroja nueva luz sobre muchos aspectos de las IGE y probablemente conducirán a más cambios en nuestra mirada nosológica. El término tradicional de generalizadas con respecto a los síndromes epilépticos probablemente no sobrevivirá a estos cambios pero se constituye en un concepto de transición en la historia de la epilepsia.

Una de las labores de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE para el siguiente período (2005-2009) sería la de incluir en la revisión del sistema de clasificación de la ILAE la revisión de los conceptos fisiopatológicos que subyacen y las terminologías que se derivan de ellos. En el documento de discusión más reciente (ver: www.ilae-epilepsy.org) se escribió entre comillas la palabra "generalizada" en lo referente a crisis y a síndromes. Lo más seguro es que se reemplace por términos más apropiados, diferentes tanto para crisis como para síndromes.

REFERENCIAS

1. Merlis JK. Proposal for an international classification of the epilepsies. *Epilepsia* 1970;11:114-9.
2. Janz D. Die epilepsien, spezielle pathologie und therapie. Stuttgart :Thieme, 1969
3. Masland RL. The classification of the epilepsias. A historical review. In: Magnis O, Lorentz de Haas AM, eds. The epilepsies. Handbook of clinical neurology. Vol.XV. Amsterdam: North Holland, 1974:1-29
4. Commission on terminology of the ILAE. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5: 297-306
5. Roger J, Dravet C, Bureau M, et al (eds). Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. London, Paris: John Libbey Eurotext, 1985.
6. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268-278
7. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
8. Gowers WR. Epilepsy and other convulsive diseases. London:Churchill,1881
9. Griffiths GN, Fox JT. Rythm in epilepsy. *Lancet* 1938;234:402-416
10. Janz D. Aufwach-Epilepsien *Arch Psychiat Nervenkrn* 1953;191:73-98
11. Janz D, Christian W. Impulsive petit-mal. *J Neurol* 1957;176:346-386
12. Doose H, Völzke E, Schaffner D. Verlaufsformen kindlicher Epilepsien mit Spike-Wave-Absencen. *Arch Psychiat Nervenkrh* 1965;207:394-415
13. Lennox WG. The petit mal epilepsies. *JAMA* 1945;129:1069-1073

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS**

Pierre Jallon y Patrick Latour

Resumen

Las epilepsias idiopáticas generalizadas (IGE) son una categoría relativamente nueva de desórdenes definidos por sus características clínicas y EEG según la clasificación de síndromes epilépticos de la ILAE. Las IGE por lo general son fáciles de diagnosticar cuando se tienen los datos clínicos y EEG, pero queremos aclarar que epilepsia no es sinónimo de síndrome epiléptico. Las IGE se estudian dentro de un grupo grande de epilepsias de etiología desconocida o indeterminada aunque ahora se acepta su origen genético. Los criterios propuestos por la ILAE son útiles en el manejo clínico y terapéutico de las IGE pero todavía algunos estudios epidemiológicos se confunden con los grupos criptogénicos e idiopáticos. Algunos síndromes de la infancia se han descrito bajo estrictos criterios electroclínicos tales como las epilepsias de ausencias, las epilepsias mioclónicas juveniles que se incluyen y se analizan en los estudios epidemiológicos; sin embargo, otros síndromes epilépticos que se observan en la infancia, como las crisis neonatales familiares benignas y la epilepsia mioclónica benigna en la infancia, son muy raras y usualmente se excluyen de los estudios epidemiológicos por la dificultad para describirlas en términos electroclínicos. Otra de las limitaciones en el estudio de la epidemiología de las IGE es la falta de datos EEG ya sea porque no se dispone de él o porque el de rutina resulta normal. Esto tiene importancia para la inclusión de pacientes que solo tienen crisis tonicoclónicas generalizadas. Las IGE comprenden diferentes síndromes y algunos pacientes cambian de un fenotipo a otro. La sobreposición de algunos síndromes durante la infancia y la adolescencia incrementan la dificultad de individualizar estrictamente el síndrome correcto. Se pueden observar muchas discrepancias en la distribución de los diferentes síndromes incluidos en el grupo de las IGE, porque no se respeta el criterio estricto para clasificar estos síndromes propuestos por la ILAE. Con esta perspectiva se puede considerar que las IGE corresponden al 15-20% de todas las epilepsias. En este artículo tratamos de informar y discutir la frecuencia y la distribución de la incidencia y prevalencia de los diferentes síndromes. Cuando se utiliza el término idiopático según el criterio restrictivo de la ILAE los datos de mortalidad relativos a pacientes con epilepsias idiopáticas no muestran incremento con respecto a otras epilepsias.

Palabras clave: epilepsia, epilepsia idiopática, epidemiología.

Las epilepsias idiopáticas generalizadas (IGE) constituyen una categoría relativamente nueva de desórdenes definidos bajo criterios clínicos y EEG muy estrictos propuestos por la ILAE en su clasificación de síndromes epilépticos (1).

Los datos epidemiológicos relativos a las IGE son escasos y con frecuencia poco confiables porque la mayoría de los estudios descriptivos no analizan específicamente estos síndromes o porque las investigaciones (la mayoría son datos EEG) sobre las que se basan los diagnósticos no siempre están disponibles.

Esta revisión se limita a los datos epidemiológicos relacionados con varios síndromes de IGE bien definidos, descritos bajo los criterios restrictivos de la ILAE.

Aspectos metodológicos

La definición de la IGE es un aspecto clave para la evaluación de su incidencia y de su prevalencia. La clasificación internacional de síndromes epilépticos propone criterios clínicos y EEG para individualizar las IGE. La experiencia clínica ha demostrado que estos criterios no siempre se cumplen para cada paciente y representan una condición heterogénea en la cual interactúan muchos factores como la edad de

* Epilepsy and EEG Unit, University Hospital, CH 1211, Geneva, Switzerland

** Traducción Elsa Colmenares Durán

comienzo, factores externos, papel de las medicaciones y el sueño. Es difícil definir el fenotipo clínico y EEG exacto de cada paciente. Los estudios genéticos se basan en los criterios clínicos y EEG de la ILAE.

Aunque estos criterios de la ILAE sean útiles en el manejo clínico y terapéutico de las EIG, no ocurre lo mismo en los estudios epidemiológicos. Muchos de estos estudios tienden a confundir los grupos criptogénicos y los idiopáticos. Por ejemplo, en zona rural de Islandia, Olafsson y cols, clasificaron 62% de los casos idiopáticos como si fueran de origen desconocido (2). Antes de la primera clasificación de la ILAE, las IGE se clasificaban como epilepsias primarias generalizadas y la clasificación incluía pacientes con diferentes tipos de crisis clínicas sin lesión cerebral a pesar de los hallazgos del EEG. Es evidente que el criterio clínico (ej. tipo de crisis, edad de comienzo, antecedentes personales y familiares, evolución, respuesta a los fármacos) y el criterio EEG (ej. descargas bilaterales de puntas y ondas) son en ocasiones indispensables para el diagnóstico y la inclusión en un estudio epidemiológico.

Algunos síndromes epilépticos observados en la infancia, como las crisis neonatales familiares benignas y la epilepsia mioclónica benigna de la infancia se deberían considerar como IGE. Estos síndromes son raros y se excluyen con frecuencia de los estudios epidemiológicos porque son difíciles de observar y de clasificar.

Suele transcurrir algún tiempo entre el comienzo de las crisis mioclónicas y la primera visita al médico. Se calcula que puede ser de un año o más en el 37% de pacientes con crisis de ausencias (3). En el estudio CAROLE hubo más pacientes con IGE en el grupo de epilepsia recién diagnosticada que en el grupo de primera crisis (33.8% vs. 17.4%) (4).

Las IGE comprenden diferentes síndromes y algunos pacientes oscilan entre un fenotipo y otro. El diagnóstico de epilepsia mioclónica juvenil se hace con frecuencia cuando se presenta una crisis tonicoclónica.

Recientemente observamos una mujer de 24 años que había presentado ausencias típicas durante la infancia y crisis mioclónicas en la adolescencia y con frecuencia había estado hospitalizada por estatus de ausencias. Cuando se resolvió el estatus, logramos registrar en el EEG patrones típicos del síndrome de ausencias fantasmas recientemente descrito por Panayiotopoulos et al (5). ¿Cómo se podría clasificar esta epilepsia?

Las IGE son relativamente fáciles de diagnosticar cuando se tienen los datos clínicos y EEG, pero la epilepsia no es sinónimo de síndrome epiléptico. El diagnóstico de IGE se puede hacer luego de una crisis aislada aun cuando la definición tradicional de epilepsia dice que es una enfermedad caracterizada por crisis repetidas. Al contrario los criterios de diagnóstico estrictos pueden llevar a infravalorar las IGE.

Los registros EEG no se pueden practicar en todos los estudios de población, especialmente en países en desarrollo. Además la principal limitación encontrada para la clasificación de los síndromes epilépticos es la sensibilidad del EEG inicial para detectar una anomalía diagnóstica. Algunas veces el EEG puede no ser concluyente para el diagnóstico, por ej en un paciente con crisis tonicoclónicas generalizadas. En un estudio hecho por Loiseau y cols en el suroeste de Francia, 66 pacientes cumplieron inmediatamente con los criterios diagnósticos para IGE (6). Al año siguiente 13 pacientes que antes se habían clasificado con epilepsia criptogénica o no clasificada o con crisis aisladas, fueron reclasificados como IGE debido a las descargas de puntas y ondas bilaterales encontradas en EEG posteriores. Recientemente Marini y cols demostraron el valor de una estrategia dirigida hacia el EEG: hacer EEG tempranos, postictales seguidos de EEG con privación de sueño; cuando daba resultado negativo producía un diagnóstico basado en los casos de primera crisis en pacientes de todas las edades (7).

El caso de los métodos de clasificación es una muestra de las trampas en que pueden caer los estudios epidemiológicos y se debe tener en cuenta para las discrepancias en la literatura entre las tasas de prevalencia e incidencia. Para ilustración Loiseau et al (8) intentaron clasificar 986 pacientes observados consecutivamente ya fuera en el hospital universitario (n=344) o en la consulta privada (N=642). La IGE fue mayor en la muestra de práctica privada (35.8 vs.16.3) por dos razones obvias: las IGE tienen comienzo relacionado con la edad y es fácil hacerles el diagnóstico electro-clínico. La proporción reportada de casos idiopáticos en un estudio es muy diferente si la cohorte está compuesta de niños o adultos o ambos. Muy pocos estudios reportan tasas de incidencia y prevalencia; es difícil calcular tasas en conjunto porque por lo general se incluye solamente un número pequeño de casos.

A pesar de estas observaciones y restricciones podemos encontrar datos interesantes en la literatura.

Distribución de la epilepsia idiopática generalizada

Distribución de IGE en algunos estudios selectos de cohortes

Cuando consideramos cohortes de adultos y niños la frecuencia general de las IGE se puede estimar en un 15-20% (tabla1); sin embargo hay dos extremos. Un estudio hecho por Manford et al encontró una frecuencia de 6.8% mientras que un estudio de Gastaut et al reportó 28.4% (9, 10). En el estudio CAROLE Jallon et al, reportaron una frecuencia de 16% en la cohorte de crisis única y 27.4% en la cohorte de índice de crisis (4). Estas tasas son similares a las observadas en zona rural de Islandia (17%) y en un estudio de Granieri et al en Lombardy (20.4%) (2, 11). Las IGE

nebra (20); sin embargo, la tasa fue mucho más alta en un estudio de Joensen en las Faroes (2.9 por 1000) (21) y en el estudio de Loiseau et al en el sudoeste de Francia (9.2 por 100.000 en personas menores de 60 años y 18.4 por 100.000 para los menores de 25 años) (6). La prevalencia de la IGE en Lituania parece ser de solo 0.65 por 1000 personas (22).

Distribución de síndromes de epilepsia idiopática generalizada

Crisis neonatales familiares benignas y epilepsia mioclónica benigna de la infancia

Estas dos entidades se han definido recientemente como síndromes individualizados y muy pocas cohortes los incluyen en los estudios de distribución de EIG. Las crisis neonatales familiares benignas usualmente

Autores (año)	País	Población	Frecuencia (%)	I/P	Comentarios
Gastaut (1975)	Francia	4591 (A/N)	28.4		Epilepsia primaria generalizada
Joensen (1986)	Islas Faroes	194	34.5	P: 2.9I: 14.8	Epilepsia primaria generalizada
Loiseau (1991)	Francia	1006 (A/N)	16.3 vs.35.8		Hosp. universitario vs. práctica privada
Manford (1992)	Inglaterra	567 (A/N)	6.8		
Avanzini (1996)	Italia	8327 (A/N)	17.4 vs.3.1		Casos definidos vs. inciertos
King (1998)	Australia	300 (A/N)	22.3		Casos consecutivos
Zarelli (1999)	Rochester	157 (A/N)	15.7	I: 3.7	Inclusión 4 años
Jallon (2000)	Francia	1942 (A/N)	16 vs. 27.4		Crisis única vs. indicios de crisis
Senanayake (1995)	Sri Lanka	1250 (A/N)	17.2		
Murthy (1998)	South India	2531 (A/N)	6.4		
Danesi (1985)	Nigeria	945 (A/N)	20.4		

A/N: adultos y niños I: incidencia P: prevalencia

Tabla 1. Frecuencia de las epilepsias idiopáticas generalizadas en algunos estudios de cohortes

representaron el 25% del total de los 220 casos recogidos en el Department de l'Oise en Francia (12) que estaban en el mismo rango de 28% y 30% reportados, respectivamente, por Cavazutti en escolares (13) y Cornaggia et al en reclutas del ejército italiano (14). En países en desarrollo donde es posible que no se disponga de EEG, hubo dos estudios (15,16) que reportaron distribuciones semejantes, pero Murthy y cols reportaron una frecuencia de solamente 6.5% en India (17). En cohortes de niños la frecuencia es de aproximadamente 20% (18) (tabla 2). La incidencia de IGE en Rochester, Minn, se ha estimado según los estudios de Zarelli et al, con base en datos de una pequeña cohorte de 157 pacientes recolectados entre 1980 y 1984; la tasa de incidencia fue de 3.7 por 100.000 (19). La misma tasa se ha reportado en Gi-

Autores, año	País	Población	Distribución %	Incidencia
Oka (1995)	Japón	1872	20.6	
Sidenvall (1993)	Suecia	155	26.5	
Berg (1999)	US	613	20.6	
Endziene (1997)	Lituania	378	18.8	0.68
Eriksson (1997)	Finlandia	157	23	
Waalder (2000)	Noruega	198	12.1	
Sillampaa (2001)	Noruega	157	22	
Shah (1992)	India	470	15.3	
Kwong (2001)	China	309	32	

Tabla 2. Frecuencia de epilepsias idiopáticas generalizadas en estudios de cohortes de niños.

no se incluyen en estudios epidemiológicos. La epilepsia mioclónica benigna de la infancia representa menos del 1% de todas las epilepsias en niños (4,6,23) y solamente 0.2% en una cohorte de niños con epilepsias de reciente diagnóstico (18).

Ausencias epilépticas

Las ausencias epilépticas son síndromes edad-dependientes y su distribución puede variar si consideramos a los niños en cohortes individuales o en combinación con los adultos.

En cohortes grandes la frecuencia de las ausencias epilépticas en la infancia varía de 1.5% (24) a 12.1% (18). La variación depende en gran parte del modo y de la fuente de la definición del caso. Gastaut et al encontraron 9.9% de pacientes con ausencias epilépticas, el 17.8% en poblaciones menores de 15 años (10) y solamente 2.8% en poblaciones sobre los 15 años. Hauser reportó tasas similares: 6% en la población total, 12.8% en menores de 15 años y 5.7% en mayores de 15 años (25). En países en vía de desarrollo las tasas son menores: Murthy et al reportaron una tasa de 0.5% (17), mientras que Shah et al, informaron sobre 16% (26).

La incidencia de las ausencias epilépticas de la infancia varían de 0.7/100.000 (21) a 8/100.000 (5). En cohortes de niños las tasas de incidencia fueron variadas como 7.1 por 6.3/1000.000 y 5.8/100.000 (3,6,28).

La incidencia acumulativa fue de 98/100.000 personas en un estudio Danés y 98/100.000 en un estudio Sueco (3,29).

La prevalencia de las ausencias epilépticas de la infancia oscila entre 0.1/1.000 personas (28) a 0.7/1.000 (11). En el estudio hecho en Lombardía por Granieri et al (11), la incidencia fue de 18.8 pacientes entre 0-9 años, de 12 entre los 10 y los 19 años y 2.2 en pacientes entre los 20-39 años. No se encontraron casos en personas mayores de 40 años. En cohortes de niños la prevalencia se ha estimado entre 0.4/1000 (30) a 0.7/1000 (31). Se reportaron muy pocos casos de personas mayores y en su mayoría fueron estatus epilépticos de ausencias (32)

Con algunas excepciones se reportó preponderancia de 2:5 de ausencias epilépticas de la infancia en niñas (11.4% vs.2.5%) (33).

Epilepsia de ausencias juveniles

La epidemiología de las ausencias epilépticas juveniles no se ha estudiado bien porque está subdiagnosticada; en muchos pacientes solo se reconocen

las crisis tonicoclónicas y se descuidan las ausencias. Esta entidad parece ser menos frecuente y corresponde al 0.2-2.4% de algunas cohortes grandes (4,24,12). La prevalencia se estimó en 0.1/1.000 (28). En un estudio las ausencias epilépticas juveniles fueron tan frecuentes como la epilepsia mioclónica juvenil (35). Este síndrome podría representar cerca del 20% de las epilepsias idiopáticas generalizadas (2,36)

Epilepsia mioclónica juvenil (JME)

Es difícil de evaluar la frecuencia exacta de la epilepsia mioclónica juvenil porque es un diagnóstico que se hace tarde y es retrospectivo, que se confirma cuando se presenta una crisis tonicoclónica. La incidencia de la JME se ha estimado en alrededor de 0.1/100.000 (6,21,28,37). La prevalencia oscila entre 0.1/1000 (28) a 0.2/1000 personas (21). La frecuencia en cohortes grandes se estima que oscila entre 5-10%. Otros estimados de frecuencia incluyen el 2% de Berg et al (34), 3.5% del grupo OREp (23), 4.1% de Gastaut et al (10), 5.3% de Jallon et al (4), 5.4% de Tsuboi (38), 5.1% de Waaler (33), 7-9% de Janz (39) y 11.4% de Wolf y Gooses (40).

En países en desarrollo Oka et al no reportó casos de JME (24); representa solamente 0.98% de casos en un estudio de Danesi (15), 5% de los casos en India como lo reportó Murthy et al (17), y 10.7% en un estudio dirigido en Arabia Saudita por Obeid y Panayiotopoulos (41). Sorprendentemente Sennayake y Roman reportaron JME en 9.2% de su cohorte (que representa 53.7% de IGE) (16) opuesto a una figura más realística de EMJ que representa 17-18% de todas las IGE (16).

Epilepsia de gran mal del despertar

Las crisis tónico-clónicas generalizadas o crisis de gran mal se presentan en una amplia variedad de síndromes epilépticos y se pueden atribuir a múltiples etiologías. Este diagnóstico puede ser difícil de hacer porque los pacientes también tienen crisis menores tales como ausencias y mioclonías. Cuando un paciente tiene solamente crisis tonicoclónicas (CTCG) y cumple los criterios para IGE, sería más apropiado clasificar la condición como IGE con CTCG. Hay pocos datos epidemiológicos sobre epilepsia con gran mal del despertar. Wolf (20) en una revisión cinco artículos en la cronología de las crisis de gran mal, encontraron que las tasas de epilepsia de gran mal del despertar variaron de 22 a 37%. Las CTCG sin ninguna precisión sobre las condiciones de ocurrencia representan el 23 % de los pacientes en el estudio de Rochester y no se reportaron casos de epilepsia de gran mal del despertar en los estudios (9,19,21,33). En el estudio del suroeste de Francia la incidencia de la epilepsia de gran mal del despertar fue de 1.8/100.00 personas (6,34).

Epilepsias provocadas por modalidades específicas de activación

Esta clasificación incluye esencialmente las epilepsias fotosensibles y representan 0.5% (34), 0.7% (23), 1.08% (4), y 1.5% (6) de las epilepsias y el 2.3-6.7% (4,34) de los síndromes de epilepsia idiopática generalizada. Shah et al en su cohorte India encontraron que las epilepsias fotosensibles representaban el 7.9% del total de las epilepsias y casi el 35% de las IGE (26). La incidencia de las epilepsias fotosensibles es de 1.5/100.000 personas (6).

Otras epilepsias idiopáticas generalizadas

Cuando un síndrome típico, como ya lo hemos descrito, no está claramente individualizado las crisis que presentan los pacientes se refieren como de otras IGE. Ellas representan el 3.2% (10), 3.9% (6), 6% (23) y 9.7% (4) de grandes cohortes y el 30% (23), 44% (4) y el 55.6% (33) de las IGE.

Estatus epiléptico de ausencias

El estatus epiléptico de ausencias puede presentarse en pacientes con ausencias epilépticas en cualquier momento de la vida. En la mayoría de los casos el estatus se presenta antes de los 20 años y puede ser la primera manifestación de la epilepsia idiopática generalizada. Otro subgrupo de pacientes que pueden presentar estatus está compuesto por pacientes mayores sin historia de crisis, con antecedentes de abuso de drogas psicotrópicas, retirada de benzo-diazepinas o cualquier otra causa tóxica- metabólica. En el estudio de la zona de Suiza de habla francesa (EPISTAR), que analizó la incidencia de estatus en la población general, Coeytaux et al incluyeron cuatro casos que representaron el 2.3% del total de casos de estatus de ausencias epilépticas, que representaron el 2.3% del total de los casos (tasa de incidencia de 0.6/100.000 personas) (32). Sin embargo, se observaron dos casos en pacientes con ausencias epilépticas y dos fueron estatus de ausencias *de novo* en pacientes mayores provocados por retirada de benzodiazepinas. En el estudio EPISTEF, Latour et al, observaron 2.2% de pacientes con estatus de ausencias epilépticas (43). Todos los pacientes tenían historia de crisis de ausencias. Casi el 3% de los pacientes con crisis de ausencias podían pre-

sentar estatus de ausencias y casi el 10% de adultos que seguían teniendo crisis de ausencias que habían comenzado en la infancia tenían riesgo de un (44) episodio de estatus epiléptico de ausencias (45).

Parece que el estatus epiléptico mioclónico es muy escaso comparado con la JME aunque no hay datos epidemiológicos confiables.

Mortalidad

La mortalidad y el riesgo incrementado se miden con la tasa estandarizada de mortalidad que evalúa las muertes observadas y las muertes esperadas en una población de pacientes con epilepsia, basados en las tasas específicas de mortalidad por edad y sexo un población de referencia. Usualmente es más elevada en pacientes con epilepsia sintomática (46,48) que en pacientes con epilepsia idiopática. En muchos estudios de mortalidad, el término epilepsia idiopática se usa en un sentido más amplio e incluye los casos criptogénicos o se agrupa en un término de amplia cobertura como epilepsias de etiología desconocida. Cuando se utiliza el término idiopático siguiendo los criterios restrictivos de la ILAE, los datos de mortalidad referentes a los pacientes con epilepsias idiopáticas no muestran incremento en las tasas estandarizadas de mortalidad (49-52). Sin embargo en dos estudios de tasas estandarizadas de mortalidad de pacientes con todos los tipos de epilepsias idiopáticas se elevó a 1.6 (1.0-2.4) (47) y 1.8 (1.4-2.3) (46). En la cohorte de UK la tasa estandarizada de mortalidad para epilepsias idiopáticas no tuvo incremento significativo (1.3:0.9-1.9) después de un seguimiento largo (47).

Conclusión

Las epilepsias idiopáticas generalizadas están representadas por síndromes individualizados y bien conocidos. Sin embargo, la evaluación de la frecuencia de algunos síndromes todavía es difícil porque no se respetan los criterios de inclusión, no se dispone de EEG o no es fácil la clasificación del síndrome. Es importante entender mejor la frecuencia de estos síndromes, especialmente su distribución mundial porque los futuros estudios genéticos de epilepsia necesitan confiar en los criterios electroclínicos.

REFERENCIAS

1. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Olafsson E, Hauser WA, Luvigsson P, et al. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population based study. *Epilepsia* 1996;37:951-955.
3. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta paediatr Scand* 1988;77:860-866
4. Jallon P, Loiseau P, Loiseau J. Newly diagnosed unprovoked epileptic seizures : presentation at diagnosis in CAROLE study . Coordination Active du Réseau Observatoire Longitudinal de l'épilepsie. *Epilepsia* 2001 ; 42 :464-475
5. Panayiotopoulos CP, Koutroumanidis M, Giannakodimos S et al. Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures and frequent absence status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:622-627
6. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M et al. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia* 1990;31:391-396
7. Marini C, King MA, Archer JS, et al. Idiopathic generalized epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:192-196
8. Loiseau J, Duche B, Loiseau P. Classification of epilepsies and epileptic syndromes in two different samples of patients. *Epilepsia* 1991;32:303-309
9. Manford M, Hart YM, Archer JS et al. The National General Practice Study of Epilepsy. The syndromic classification of the ILAE applied to epilepsy in a general population. *Arch Neurol* 1992;49:801-808
10. Gastaut H, Gastaut JL, Gonclaves e Silva GE, et al. Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the ILAE. *Epilepsia* 1975;16:457-461
11. Granieri E, Rosati G, Tola R, et al. A descriptive study of epilepsy in the district of Copparo, Italy. *Epilepsia* 1983;24:502-514
12. Chiron C, Luna D, Dulac O, et al. Problèmes méthodologiques d'une enquête épidémiologique rétrospective des épilepsies de l'enfant à l'échelle d'un département français. *Boll Lega It Epil* 1986 ;54 (55) :269-275
13. Vacazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia* 1980;21:57-62
14. Cornaggia CM, Canevini MP,Christe W, et al. Epidemiologic survey of epilepsy among Army draftees in Lombardia, Italy. *Epilepsia* 1990;31:27-32
15. Danesi MA. Classification of the epilepsies: an investigation of 945 patients in a developing Country. *Epilepsia* 1985;26:131-136
16. SenanayakeN, Roman GC. Epidemiology of epilepsy in developing countries. *Bull World Health Organ* 1993;71:247-258
17. Murthy JMK, Yangala R, Srinivas M. The syndromic classification of the ILAE: a hospital-based study from South India. *Epilepsia* 1998;39:48-54
18. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, et al. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia* 1999;40:445-452
19. Zarrelli MM, Beghi E, Rocca WA, et al.. Incidence of epileptic syndromes in Rochester, Minn : 1980-1984. *Epilepsia* 1999;40:1708-1714
20. Jallon P, Goumaz, Haenggeli C, et al. Incidence of first epileptic seizures in the Canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia* 1997;38:547-552
21. Joensen P. Prevalence, incidence and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurol Scand* 1986;74:150-155.
22. Endziniene M, Pauza V, Miseviciene I. Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain Dev* 1997; 19:379-387
23. Escayg A, McDonald BT, Meisler BH, et al. Mutations of SNC1A encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+2. *Nat Genet* 2000;24:343-345
24. Oka E, Ishida S, Ohtsuka Y, et al. Neuroepidemiological study of childhood epilepsy by application of international classification of epilepsies and epileptic syndromes (ILAE 1989). *Epilepsia* 1995;36:658-651
25. Hauser WA. Seizures disorders: the changes with age. *Epilepsia* 1992;33(4); S6-14)
26. Shah KN, Rajadhyaksha SB, Shah V.S, et al. Experience with the ILAE classifications of epileptic seizures (1981) and epilepsies and epileptic syndrome (1989) in epileptic children in a developing country. *Epilepsia* 1992;33:1072-7
27. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia* 1978;19:343-350
28. Sidenvall R, Forsgren L, Blomquist HK, et al. A community-based prospective incidence study of epileptic seizures in children. *Acta Paediatr* 1993;82:60-65
29. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural History of epileptic seizures. *Epilepsia* 1983;24:297-312
30. Pazazaglia P, Frank -Pazazaglia I. Record in grade school of pupils with epilepsy: an epidemiological study. *Epilepsia* 1976;17:361-366
31. Doose H, Sitepu B. Childhood epilepsy in a German city. *Neuropdiatrics* 1983;14:220-224
32. Coeytaux A, Jallon P, Galobardes B, et al. Incidence of status epilepticus in French-speaking Switzerland : (EPISTAR). *Neurology* 2000;55:693-697
33. Waaler PE, Blom BH; Skeidsvoll H, et al. Prevalence, classification and severity of epilepsy in children in western Norway. *Epilepsia* 2000;41:802-810
34. Berg AT, Levy SR, Testa FM, et al. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy : interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia* 1999;40:439-444

35. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology* 1995;45:1469-1476
36. King MA, Newton MR, Jackson GD, et al. Epileptology of the first seizure presentation: a clinical, electroencephalographic and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998;352:1007-1011.
37. Hauser WA, Kurland LT. The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minn, 1935-1967. *Epilepsia* 1975;16:1-66
38. Tsuboi T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. *Neurology* 1984;34:175-181
39. Janz D. Epilepsy with impulsive petit mal (juvenile myoclonic epilepsy). *Acta Neurol Scand* 1985;72:449-459
40. Wolf P, Gooses R. Relation of photosensitivity to epilepsy syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:1386-1391
41. Obeid T, Panayiotopoulos CP. Juvenile myoclonic epilepsy : a study in Saudi Arabia. *Epilepsia* 1988;29:280-282
42. Wolf P. Epilepsia avec crises grand mal du réveil. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*, 3rd ed. United Kingdom : John Libbey, 2002 : 357-367.
43. Latour P, Le Bihan J, De Grissac-Moriez N, et al. Incidence and short-term prognosis of status epilepticus in Finisterre Department, France (EPISTEF). Submitted.
44. Andermann F, Robb JP. Absence status. A reappraisal following review of thirty-eight patients. *Epilepsia* 1972;13: 177-187
45. Cascino GD. Nonconvulsive status epilepticus in adults and children. *Epilepsia* 1993;34 (1):S21-28
46. Hausers WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980;21:399-412.
47. Cockerel OC, Johnson AL, Sander JW, et al. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994;344:918-921
48. Klenermann P, Sander JW, Shorvon SD. Mortality in patients with epilepsy : a study of patients in long term residential care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:149-152
49. Loiseau J, Picot MC, Loiseau P. Short- term mortality after a first epileptic seizure : a population based study. *Epilepsia* 1999;40:1388-1392
50. Arts WF, Visser LH, Loonen MC, et al. Follow-up of 146 children with epilepsy after withdrawal of antiepileptic therapy. *Epilepsia* 1988;29:244-250
51. Sillampaa M, Jalava M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med* 1998;338:1715-1722
52. Lindsten H, Nystrom L, Forsgren L. Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: a population-based study. *Epilepsia* 2000;41:1469-1473

FOTOSENSIBILIDAD EN EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS**

Athanasios Covanis*

Resumen

Fotosensibilidad es una sensibilidad visual anormal del cerebro como reacción a fuentes de luz intermitentes o a patrones y se expresa en el EEG como descargas generalizadas de punta-onda y en individuos más sensibles como crisis clínicas. Los tipos más comunes de crisis son tonicoclónicas generalizadas seguidas de mioclonías y ausencias. Las epilepsias fotosensibles se clasifican como fotosensibles puras cuando las crisis se presentan solamente con la fuente de luz intermitente o patrón o durante la estimulación fótica intermitente en el laboratorio; y epilepsia con fotosensibilidad cuando se presentan además crisis espontáneas. Los síndromes con respuesta positiva a la estimulación fótica intermitente, reportados en la Clasificación Internacional o que están en proceso, se reportan en un rango de 7.5% en epilepsia juvenil de ausencias, a 100% en epilepsia fotosensible pura.

El tratamiento de la fotosensibilidad y de la epilepsia fotosensible pura con crisis excepcionales consiste en medidas protectoras generales y específicas. Para muchos pacientes se requiere la combinación de tratamiento con FAE. La monoterapia con valproico tiene una tasa de éxito de 73-86%. El levetiracetam parece ser una nueva opción terapéutica alternativa. También se recomiendan clobazam, lamotrigina, etosuximida y topiramato como terapias de segunda opción.

Palabras clave: fotosensibilidad-estimulación fótica intermitente-fármacos antiepilépticos (FAE)

Fotosensibilidad es una sensibilidad visual anormal del cerebro en reacción a fuentes de luz intermitentes o a patrones y se expresa en el EEG como descargas de punta-onda generalizadas (descarga fotoparoxística, PPR). Las respuestas típicas se asocian con epilepsia en aproximadamente el 95% de los casos y se presenta en el 5% de los pacientes con epilepsia.

Fisiopatología

La génesis de las manifestaciones electroclínicas en humanos y en animales (babuinos *Papio papio*) parece ser cortical (1) e involucra de preferencia las áreas frontorrolándicas y las occipitales (2). La respuesta fotoparoxística típica está mediada por las vías visuales parvocelulares (3), predice la fotosensibilidad clínica (4) y puede ser de onda larga o dependiente de la cantidad de luz (5). La hipótesis alternativa (6) apoya la idea de que en la hiperexcitabilidad cortical la descarga se puede iniciar en las células magnoce-lulares, donde sus proyecciones ofrecen mayor

oportunidad para sincronizar la actividad cortical; no se ha descubierto esta actividad en pacientes visualmente sensibles posiblemente debido a deterioro del mecanismo de ajuste del control del contraste (7). La dispersión de las descargas a la corteza motora primaria, o a las áreas corticales suprasilviana o infrasilviana produce mioclonus, crisis tonicoclónicas generalizadas, o crisis parciales complejas respectivamente (8,9). La sincronización y generalización de las descargas paroxísticas electroencefalográficas en ambos hemisferios está mediada por el cuerpo calloso. En epilepsia fotosensible pura y en las epilepsias idiopáticas generalizadas parece que hay un único defecto y un defecto modificante respectivamente de la vía fotosensible, mientras que en los desórdenes neurodegenerativos el defecto está inducido por anomalías colaterales.

Fotosensibilidad y factores desencadenantes

Los factores gatillo que producen crisis en pacientes fotosensibles son la televisión, los videojuegos computarizados, la luz natural (reflejos solares) y del entorno (luz fluorescente, estroboscopio/disco) (10).

* Neurology Department, The children Hospital "Agia Sofia", Athens Greece.

** Traducción Elsa Colmenares Durán

Cualquier cambio en la luminancia, contraste, patrón y color puede provocar crisis en individuos fotosensibles. En epilepsia ocasionada por TV, hay riesgo cuando la luz sobrepasa los cinco destellos por segundo. En cuanto a los video juegos, el contenido visual también es importante (11) . Hay pocas dudas con respecto a que los patrones variables de las emisiones o del material de los video juegos, con alta tasa de cambios de imágenes, con estímulos de alto contraste pueda inducir crisis en ciertos individuos. Estas alteraciones en los patrones del material emitido tienen riesgo para producir crisis si tienen más de tres repeticiones por segundo. Hay otros factores, como estimulación binocular vs. monocular (10), patrones oscilatorios vs. estáticos y los que se presentan como imágenes a la deriva, alteraciones en la luminosidad y el color (12,13) y el color rojo de onda larga (14,15) que incrementa la predisposición a crisis. Además la combinación rojo-azul es más provocativa que la luminosidad rojo-verde (16). Los factores no fóticos adicionales como las habilidades cognitivas, ansiedad y excitación, fatiga y privación de sueño pueden facilitar la presencia de respuestas fotoparoxísticas y crisis. Las crisis espontáneas pueden presentarse por casualidad mientras el paciente ve TV o practica los video juegos.

La fotosensibilidad es esencialmente un hallazgo de laboratorio y se puede establecer solamente utilizando la técnica adecuada con fotoestimulación, la metodología adecuada y la interpretación (10,17).

Incidencia

La incidencia de la epilepsia fotosensible es de 1.1/100.000/año entre la población general (18), que representan cerca del 2% de todos los casos nuevos de epilepsia.

La mayor tasa de incidencia de 7/100.000 personas/año se encontró en las edades de 7-19 años (19) que representan el 10% de todos los casos nuevos de epilepsia. La proporción de sujetos fotosensibles que no tienen epilepsia en la población general no se conoce; sin embargo, se encontró fotosensibilidad en uno de 2.732 tripulantes aéreos aparentemente sanos (20). Hay algunos informes inconsistentes que sugieren diferencias raciales (21), ambientales y constitucionales asociadas con fotosensibilidad (22) que no se han confirmado con otros estudios (23).

Genética

Hay evidencia de una causa genética o un componente genético en la fotosensibilidad. La evidencia

consiste en la ocurrencia familiar, la asociación con epilepsia idiopática generalizada (EIG), la asociación con desórdenes monogénicos, los modelos genéticos y experimentales y el riesgo incrementado en los hermanos. Los hermanos de niños con respuestas fotoparoxísticas generalizadas tienen 19.3% de riesgo de fotosensibilidad versus un riesgo de 3.4% en sujetos control. Este riesgo se incrementa a 50% si uno de los padres también está afectado (24). Es obvio que la respuesta fotoparoxística es un trazado EEG relacionado con epilepsia con alta prevalencia en epilepsias idiopáticas especialmente en IGE como en la epilepsia de ausencias infantiles y la epilepsia mioclónica juvenil. La evidencia reciente sugiere una relación para respuestas fotoparoxísticas localizada en el cromosoma 7q32 en D7S1804 y 16p13 en D16S3395 (25).

Tipos de crisis causadas por destellos de luz o por patrones

La fotosensibilidad se puede manifestar simplemente como una respuesta paroxística en el EEG a la estimulación fótica intermitente (IPS) y en individuos más susceptibles como crisis clínicas. La efectividad de la IPS depende de su frecuencia lo que sugiere hipersincronización. El video EEG de sueño-vigilia sigue siendo esencial para la clasificación adecuada de las crisis, las epilepsias y los síndromes; le sirve de guía al clínico para instaurar la terapia, hacer el pronóstico y escoger los pacientes para estudios genéticos. En nuestra experiencia personal los siguientes tipos de crisis se pueden observar con la estimulación fótica intermitente (IPS).

Crisis tonicoclónicas generalizadas

Son el tipo más común de crisis, se presentan en cerca del 80 % de los individuos fotosensibles y en casi el 100% de los que tienen el tipo fotosensible puro. Las crisis tonicoclónicas generalizadas se pueden presentar luego de mioclonías repetidas u ocurrir sin ningún fenómeno clínico precedente, usualmente después de la exposición a estímulos visuales. La generalización secundaria de los lóbulos occipitales también se puede presentar algunos minutos después de la exposición.

Crisis mioclónicas

Las sacudidas mioclónicas son sincrónicas (masivas), asincrónicas (rápidas), simétricas, asimétricas, bilaterales, unilaterales o focales. Se presentan al comienzo, durante, al final o inmediatamente después de la descarga de punta onda generalizada. El estímulo visual

provoca una sacudida idéntica a las que presenta el mismo paciente de forma espontánea, usualmente en la parte superior del tronco (cabeza, hombros, miembros superiores). En la infancia y en la niñez pueden tener un patrón en tijera o presentarse como un movimiento suave, fluctuante o tremor. En la epilepsia autoinducida las sacudidas involucran la mano que realiza el estímulo. La intensidad varía desde un fenómeno subjetivo a uno con registro muy leve, visible o moderado y marcadas sacudidas mioclónicas que ocasionan pequeños accidentes al paciente, como dejar caer objetos, torpeza motora y hasta caídas. Las sacudidas masivas que involucran los cuatro miembros y el cuerpo en flexión ocurre en niños más pequeños. El estímulo visual induce sacudidas con mayor facilidad durante la somnolencia, que si persiste puede producir sacudidas repetidas que llevan a CTCG.

Crisis de ausencias

Las crisis de ausencias son muy breves, y en las grabaciones de video se observan eventos muy sutiles como apertura y cierre de ojos, mirada fija o una sacudida y mirada fija. Es fácil observar las crisis complejas de ausencias evocadas por estimulación fótica intermitente que sobrepasan el estímulo. Pueden alternar con sacudidas mioclónicas de la cara (cejas, periorales) o ser posteriores a una sacudida.

Crisis tónicas

Son un fenómeno raro desencadenado por la estimulación fótica intermitente. Algunas sacudidas de la cabeza pueden evolucionar a una postura versiva sostenida de la cabeza y los ojos hacia un lado, que dura tanto como el estímulo (26) o lo sobrepasa y en algunos casos lleva a CTCG.

Se pueden presentar crisis parciales (27,28,29,30) con síntomas visuales simples o complejos (31) o con síntomas límbicos tempranos (27,32). También otros fenómenos subjetivos como mareo, sensaciones agradables o placenteras, sensación epigástrica, náusea o alucinaciones visuales simples asociados con descargas atípicas generalizadas leves durante la estimulación fótica intermitente.

Epilepsias generalizadas y síndromes

A la clasificación de crisis epilépticas en 1981 (33) y a la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos en 1989 (34), les siguió en 2001 una propuesta de clasificación más flexible y más dinámica

(35): La fotosensibilidad clínica se caracteriza por crisis que se presentan solamente con los destellos de una fuente de luz o un patrón o durante la estimulación fótica intermitente en el laboratorio (epilepsia fotosensible pura) o crisis espontáneas y crisis asociadas con estímulos visuales (epilepsia con fotosensibilidad (36,37,38,39)). En el último grupo la fotosensibilidad se asocia con síndromes de epilepsia idiopática generalizada o parcial o con epilepsia criptogénica y algunas encefalopatías mioclónicas progresivas (tabla1).

Epilepsia fotosensible pura (40%)
Crisis solamente en presencia de fuente luminosa intermitente o patrón visual
Epilepsias con fotosensibilidad (60%)
Crisis en presencia de fuente luminosa intermitente o patrón visual y también espontáneas que incluyen:
- Epilepsias de ausencias de inicio temprano
- Epilepsia de ausencias de la infancia
- Epilepsia mioclónica de la infancia/ niñez
- Epilepsia de ausencias juvenil
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Mioclonía palpebral y ausencias (síndrome de Jeavons)
- Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas al despertar
- Otros síndromes o epilepsias mioclónicas *
- Epilepsias focales
- Epilepsia mioclónica progresiva

* epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia mioclónica severa de la infancia, mioclonías faciales con ausencias, epilepsia astato-mioclónica

Tabla 1. Fotosensibilidad en epilepsia

Epilepsia de ausencias de inicio temprano, antes de los 3 años

La media de edad de comienzo es de 2.3± 0.7 años. La clasificación en el grupo de mioclónicas (63%) y crisis de ausencias no mioclónicas (37%) y sus subdivisiones evoca los síndromes en la infancia y la niñez bien definidos y tiene implicaciones predictivas y pronósticas (40). La fotosensibilidad se presenta en el 60% de los pacientes en el grupo mioclónico, mientras que algunos pocos no mioclónicos, especialmente los que evolucionan a JME, pueden mostrar respuesta positiva a la estimulación fótica intermitente más adelante, durante el período de retirada del fármaco.

Epilepsia mioclónica de la infancia o de la niñez

Las crisis mioclónicas en la infancia (comienzo a los 13 ± 4.8 meses) o en la niñez (comienzo a los 3.0± 0.9 años) puede ser el único tipo de crisis (41%), o pueden estar asociadas con CTCG (25%), ausencias (21%) o ambos (13%). En 56 casos, la fotosensibilidad se encontró en el 20% de los pacientes.

Epilepsia astato mioclónica de la niñez temprana

El principal tipo de crisis en la epilepsia astato mioclónica es astática y mioclónica pero las CTCG, las ausencias y las crisis tónicas se presentan en por lo menos dos tercios de los casos. Se ha observado respuesta fotoparoxística en la mayoría de los pacientes entre los 5 y los 15 años (41). En nuestras series se encontró fotosensibilidad en 11% de los casos. Existe una sobreposición entre la epilepsia astato mioclónica y la epilepsia mioclónica benigna en bebés y en niños.

Epilepsia mioclónica severa en bebés

Las crisis comienzan durante el primer año de vida, en forma de crisis febriles ya sean generalizadas o unilaterales. Las mioclonías y el retardo psicomotor se hacen evidentes a partir del segundo año de vida. El EEG muestra puntas y polipuntas-ondas generalizadas y fotosensibilidad temprana en el 30-40% de los casos (42).

Epilepsia con ausencias mioclónicas

Comienzan alrededor de los 7 años y están asociadas con sacudidas mioclónicas y desviación del cuerpo o tambaleo (43).

Ausencias epilépticas de la infancia

Se caracterizan por frecuentes ausencias diarias (picnolepsia) en niños normales, con mayor frecuencia en niñas. Se asocia con fotosensibilidad en el 18% (44) y en algunos pocos casos las crisis de ausencias evocadas por la estimulación fótica intermitente pueden seguir a las sacudidas mioclónicas que solo se observan durante este procedimiento. La fotosensibilidad combinada con descargas de punta-onda breves y generalizadas es un aspecto EEG desfavorable que no se observa en la epilepsia de ausencias pura de la infancia (44).

Mioclonías faciales con ausencias

Las crisis típicas de ausencias en algunos niños están asociadas con mioclonías periorales, de las cejas o ambas. La media de edad de comienzo es de 5 ± 3 años, con ausencias picnolépticas o no picnolépticas asociadas con actividad de puntas, polipuntas-ondas y ondas de 1.5-4 Hz. En nuestros 13 casos la respuesta fotoaroxística se evocó en un niño (7%) al encender la pantalla de TV y consistió en actividad de polipuntas generalizadas.

Mioclonía palpebral y ausencias

En esta entidad la combinación de los fenómenos clínicos y EEG es única y patognomónica de este síndrome (síndrome de Jeavons). Hay marcadas sacudidas de los párpados, a veces con desviación superior de los ojos, asociada con descargas de puntas-onda que con frecuencia son irregulares, inmediatamente después del cierre ocular e invariablemente evocado con la estimulación fótica intermitente (45,46). Las mioclonías palpebrales y ausencias constituyen el 2.5% de todas las epilepsias y hasta el 13% de las IGE (46,47).

En nuestra población de 50 casos estudiados con video EEG durante el sueño-vigilia con privación de sueño, se observaron ausencias en todos los pacientes. Las ausencias en esta entidad pueden ser tan breves como una mirada transitoria o una vacilación o un vacío al estar contando; durante la hiperventilación y la estimulación fótica intermitente también se ven las ausencias sin las mioclonías palpebrales (46). Las sacudidas mioclónicas diferentes a las sacudidas palpebrales se presentan en el 34% (46) y 54.5% (47) de los niños y los adultos respectivamente. Las CTCG se presentan en el 50% de nuestra población de niños y fueron el motivo de consulta. Se observó la fotosensibilidad en el 92% y marcada en 76%. En el 8% restante (rango de edad 0.5-3.5 años) (46) la respuesta negativa se puede atribuir a cooperación deficiente durante la prueba.

Epilepsia de ausencia juvenil

Se caracteriza por pocas ausencias por día (spaniolepsia), comienzo menos abrupto y pérdida de conciencia menos profunda que en las ausencias epilépticas de la infancia. En esta forma de ausencia, las CTCG se presentan en el 80% de los casos, las sacudidas mioclónicas ocurren en el 15-20% de los casos y la fotosensibilidad en el 7.5% de los casos (48).

Epilepsia mioclónica juvenil

La manifestación clínica más característica de la JME es la presentación de sacudidas mioclónicas en la parte superior del cuerpo, por lo general 15-30 minutos después del despertar. Las CTCG, ausencias y respuestas fotoparoxísticas se presentan, según nuestra experiencia en el 60%, 48% y 75% de los casos respectivamente. En casi el 50% de los casos hay marcada respuesta a la estimulación fótica intermitente. La respuesta positiva a esta maniobra se incrementa a 83% en pacientes con JME de inicio an-

tes de los 12 años. El 76% de los pacientes con JME tienen crisis mixtas (sacudidas y ausencias 24%; sacudidas y CTCG 23%; sacudidas, ausencias y CTCG 29%); el 24 % presentan sacudidas solamente. Otros han reportado tasas de fotosensibilidad en la JME que oscilan entre el 30-54% (36,48,49) .

Epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas al despertar

En forma característica se presentan durante el despertar, en somnolencia, relajación y con excesiva ingesta de alcohol. La edad de inicio se extiende desde la infancia temprana a la adolescencia con un pico alrededor de la pubertad. El EEG muestra descargas generalizadas de punta-onda de 2.5-4.5 Hz. En nuestros 72 casos se registraron respuestas fotoparoxísticas en 45 pacientes (62.5%). Otros encontraron tasas que oscilaron entre 13% a 33% (36,50).

Epilepsia fotosensible pura

En los pacientes con epilepsia fotosensible pura se ha observado un incremento de crisis visualmente inducidas, a raíz de las nuevas invenciones electrónicas basadas en estímulos lumínicos. Las crisis provocadas por estimulación fótica intermitente, patrones o ambos se presentan en forma de CTCG ya sea so-

las o en combinación con crisis mioclónicas o de ausencias o mixtas. La respuesta positiva a la estimulación fótica intermitente o a los patrones siempre es manifiesta y tiene un amplio rango (menos de 5-60 destellos/seg.

Tratamiento de la fotosensibilidad

La efectividad de las medidas para evitar el estímulo y establecer modificaciones (lentes, bloqueadores de riesgo en los videos, pantallas de TV especiales) dependerá del grado de fotosensibilidad individual, de la conciencia para conocer los signos sutiles y de los síntomas ante la exposición a estímulos potencialmente provocadores y las estrategias para manejarlos. Los pacientes con crisis exclusivamente desencadenadas por estímulos visuales se pueden tratar sin medicamentos. Para muchos pacientes se requiere el tratamiento con varios FAE porque las medidas para evitar los estímulos desencadenantes son casi imposibles en la vida moderna (51). En las tablas 2 y 3 se demuestran los algoritmos de tratamiento. El fármaco de primera elección es el valproico en monoterapia cuyas tasas de éxito oscilan entre 73-86% (51). El levetiracetam es una escogencia alternativa para pacientes con IGE y fotosensibilidad (52).

Algoritmo 1

Crisis			No crisis, estimulación fótica intermitente+ ve
Solo en Laboratorio	Entorno ± laboratorio		Medidas preventivas
Medidas preventivas	FAE	Respuesta 100% clínica y de laboratorio	

Tabla 2. Tratamiento de fotosensibilidad y epilepsias fotosensibles

Algoritmo 2

	FAE	
100% respuesta clínica y EEG		100% respuesta clínica Estimulación fótica intermitente
+ ve		
	Crisis con IPS ; respuesta definida a IPS	Débil respuesta a IPS
No se requieren medidas preventivas	Segundo FAE	Medidas preventivas

Tabla 3. Tratamiento de fotosensibilidad y epilepsias fotosensibles

REFERENCIAS

1. Naquet R. Photic epilepsy problems raised in man and animals. *Ital J Neurol Sci* 1987;8:437-447
2. Silva-Barrat C, Menini C, Naquet R. Brainstem involvement in paroxysmal discharges and in photosensitive seizures of the Papio Papio Baboon. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986;64:455-468
3. Harding GFA, Fylan F. Two visual mechanisms of photosensitivity. *Epilepsia* 1999;40:1446-51
4. Waltz S, Christen HJ, Doose H. The different patterns of the photoparoxysmal response: a genetic study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;83:138-145
5. akahashi Y, Fujiwara, Tagi K, et al. Photosensitive epilepsias and pathophysiologic mechanisms of photoparoxysmal response. *Neurology* 1999;53:926-932
6. Wilkins AJ. Towards an understanding of reflex epilepsy and the absence. In: Duncan JS, Panayiotopoulos CP, eds. *Typical absences and related epileptic syndromes*. London: Churchill, 1995:196-205
7. Wilkins AJ, Bonanni P, Porciatti V, et al. Physiology of human photosensitivity. *Epilepsia* 2004 ;45 (1) :7-13
8. Shibashaki H, Neshige R. Photic cortical reflex mioclonus . *Ann Neurol* 1987;22:252-257
9. Kanoushi T, Yokopta T, Kamata T, et al. Central pathway of photic reflex mioclonus. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 1997;62:414-417
10. Jeavons PM, Harding GFA. Photosensitive epilepsy. *Clinics in developmental medicine no. 56*. London:Heinemann, 1975
11. Wilkings AJ, Darby CE, Binnie C, et al. Television epilepsy : the role of pattern. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1979;47:163-171
12. Harding GFA, Jeavons PM. *Photosensitivity epilepsy*. New ed, London: McKeith Press, 1994.
13. Wilkins AJ, Andermann F, Ives J. Stripes, complex cell and seizures. An attempt to determine the locus and nature of the trigger mechanism in pattern-sensitive epilepsy. *Brain* 1975;98:363-380
14. Takahashi T, Tsukahara Y. Influence of color on the photoconvulsive response. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1976;41:124-136
15. Takahashi T, Tsukahara Y, Kaneda S. Influence of pattern and red color on the photoconvulsive response on the photic driving. *Tohoku J Exp Med* 1981;133:129-37
16. Wilkings AJ, Binnie C, Darby CE. Visually-induced seizures. *Prog Neurobiol* 1980;15:85-117
17. Kasteleign-Nolst Trenite DG, Binnie CD, Harding GFA, et al. Medical technology assessment photic stimulation standards of screening methods. *Neurophysiol Clin* 1999;29:318-324
18. Fish DR, Quirk JA, Smith SJ, et al. National survey of photosensitivity and seizures induced by electronic screen games. Interim findings, London: Department of Trade and Industry, 1993
19. Quirk JA, Fish DR, Smith SJ, et al. First seizures associated with playing electronic screen games: a community-based study in Great Britain. *Ann Neurol* 1995;37:733-737
20. Gregory RP, Oates T, Ferry RTG. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephlogr Clin Neurophysiol* 1993;86:75-77
21. Obeid T, Daif AK, Waheed G, et al. Photosensitive epilepsias and photoconvulsive responses in Arabs. *Epilepsia* 1991;32:77-81
22. Danesi MA. Seasonal variations in the incidence of photoparoxysmal response to stimulation among photosensitive epileptic patients: evidence from repeated EEG recordings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:875-877
23. Kasteleign-Nolst Trenite DG. Photosensitivity in epilepsy: electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand* 1989;80:3-149
24. Waltz S, Stephani U. Inheritance of photosensitivity. *Neuropaediatrics* 2000;31:82-85
25. Pinto D, Westland B, de Haan G-J, et al. Genome-wide linkage scan of epilepsy-related photoparoxysmal EEG response: evidence for linkage on chromosomes 7q32 y 16p13. *Hum Mol Genet* 2005;14:171-178
26. Genton P, Lavernhe G, Guerrini R. Epilepsie photogénique et phénomènes moteurs latéralisés: une observation EEG. *Epilepsies* 1995 ;7 :431-435
27. Guerrini N, Bonnani P, Parmeggiani L, et al. Induction of partial seizures by visual stimulation : clinical and EEG features and evoked potential studies. *Adv Neurol* 1998;75:159-178
28. Hennessy MJ, Binnie CD. Photogenic partial seizures. *Epilepsia* 2000;42:59-64
29. Ricci S, Vigevano F. Occipital seizures provoked by intermittent light stimulation: ictal and interictal findings. *J Clin Neurophysiol* 1993;10:197-209
30. Guerrini R, Dravet C, Genton P, et al. Idiopathic photosensitive occipital lobe epilepsy. *Epilepsia* . 1995 ;36 :883-1
31. Lefebvre C, Koelmel HW. Palinpsia as an epileptic phenomenon. *Eur Neurol* 1989;29:323-327
32. Isnard J, Guenot M, Fisher C, et al. A stereoelectroencephalographic (SEEG) study of light-induced mesiotemporal epileptic seizures. *Epilepsia* 1998;39_1098-103
33. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
34. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for a revised classification of epilepsias and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
35. Engel JA. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42
36. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate :monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982 ;693-710
37. Binnie CD, Jeavons PM. Photosensitive epilepsias. In: Roger J, Buerau M, Dravet CH, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London:J. Libby and Co Ltd,1992:299-305

EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS RECONOCIDAS POR LA ILAE**

Douglas R. Nordli, Jr *

Resumen

Actualmente hay ocho síndromes reconocidos por la ILAE que podrían encajar en la definición operativa original de los síndromes de la epilepsia idiopática generalizada (IGE), como la epilepsia mioclónica benigna de la infancia; epilepsia generalizada con crisis febriles plus, una entidad en evolución; epilepsia con ausencias mioclónicas; epilepsia con crisis astatomioclónicas; epilepsia de ausencias infantiles; epilepsia de ausencias juveniles, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas solamente. Todos estos síndromes se pueden diagnosticar fácilmente cuando se presentan las características que los distinguen. En algunos casos no están presentes o aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad haciendo que la distinción entre los síndromes sea un verdadero desafío. El EEG es la prueba de laboratorio más útil y con frecuencia apoya el diagnóstico de IGE, aunque no es de gran ayuda en la discriminación de los síndromes que tienen características que se sobreponen. Lo mismo ocurre con las pruebas genéticas aunque se espera que las investigaciones que exploran las relaciones entre el fenotipo y el genotipo puedan incrementar nuestra habilidad para hacer diagnósticos definitivos. En el momento, las características clínicas son la piedra angular de una clasificación adecuada que a su vez es el mejor predictor del resultado.

Palabras clave: clasificación de epilepsia- epilepsia infantil-epilepsia de la infancia-epilepsia de la adolescencia- epilepsia idiopática generalizada

Según la clasificación de la ILAE en 1989, los síndromes de epilepsia generalizada se distinguían de los síndromes relacionados con la localización (1). El trabajo para el proceso de clasificación está en marcha, pero la corriente actual tiende hacia una clasificación que parte de la dicotomía de la clasificación de 1989 a una menos restrictiva, multiaxial, en la cual la semiología de crisis, la clasificación, el síndrome epiléptico, la etiología y el grado de compromiso se utilizan para categorizar la epilepsia (2).

Muchos de los mismos síndromes epilépticos reconocidos se pueden encontrar en la clasificación actualizada de la ILAE en el 2001, pero ya no están agrupados en epilepsias focales o generalizadas. (Esta es una estrategia de gran utilidad especialmente en el terreno de las epilepsias infantiles, donde la determinación inequívoca de la naturaleza focal o generalizada de la epilepsia no siempre era posible).

Si se consideran los síndromes que están actualmente reconocidos por la ILAE y se aplica la definición de

epilepsia idiopática generalizada como se estableció en 1989 surge la siguiente lista: epilepsia mioclónica benigna de la infancia, epilepsia generalizada con crisis febriles plus (entidad en evolución), epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia con crisis astatomioclónicas; epilepsia de ausencias infantiles; epilepsia de ausencias juveniles; epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas solamente. Las tres últimas se consideran subtipos de IGE con presentación variable. Las características clínicas, los hallazgos EEG, la genética y el pronóstico de estos síndromes se revisarán brevemente. El tratamiento se discutirá en otra sección más adelante.

Epilepsia mioclónica benigna de la infancia

Esta forma rara de epilepsia, descrita en 1981, representa solamente el 1% de los casos, aún en un centro especializado (3,4). Revisamos nuestros archivos con 2874 pacientes y solo encontramos dos pacientes que tenían el diagnóstico confirmado. El síndrome se presenta de preferencia en varones en proporción de 2:1 (5). Se encuentra historia familiar de epilepsia o crisis febriles en cerca del 40% de los casos (6).

* Epilepsy and EEG Unit, University Hospital, CH 1211, Geneva, Switzerland.

** Traducción Elsa Colmenares Durán.

Características clínicas

El desarrollo es normal antes del comienzo de las crisis. La edad de comienzo está entre los cinco meses y los cinco años. Las sacudidas inicialmente son leves, pero aunque se incrementan a medida que la enfermedad progresa, rara vez se producen caídas. Los bebés y los niños presentan caídas de cabeza, desviación superior de los ojos o breves sacudidas de los ojos. Son de ocurrencia diaria, algunas veces en salvas. Hay un subgrupo de niños con mioclonus sensible al estímulo que se facilita por golpeteo o ruido súbito (7).

El EEG interictal en la epilepsia mioclónica benigna de la infancia usualmente es normal y es raro encontrar alteraciones focales o puntas ondas generalizadas (8). Durante las sacudidas mioclónicas se observan descargas rápidas y generalizadas de puntas o polipuntas-onda. Esto se observa mejor en los registros poligráficos o con el uso de video-EEG (5) (fig 1).

Genética

Aunque se sospecha una relación con la genética, hasta ahora no se ha podido demostrar. Un estudio de epilepsia mioclónica familiar infantil, que tenía algunas características que se sobreponían con la epilepsia mioclónica benigna de la infancia, mostraba relación con 16p13 con herencia autonómica dominante. Sin embargo, cinco de los ocho pacientes en este informe tenían crisis tonicoclónicas, que serían un criterio de exclusión para epilepsia mioclónica benigna de la infancia.

Pronóstico

El pronóstico para control de crisis es usualmente favorable pero el resultado total no es necesariamente siempre benigno. (nos preguntamos si es apropiado usar el término "benigno"). En el seguimiento a largo plazo se observó que una minoría tenía dificultad cognitiva de leve a moderada. Los pacientes que respondieron rápido al tratamiento parece que tuvieron mejores resultados.

Comentario

Este es un síndrome raro pero importante. Muchos de nuestros pacientes, en los que habíamos sospechado (y esperado) que tuvieran epilepsia mioclónica benigna de la infancia, desafortunadamente desarrolla-

ron otros tipos de crisis, y tuvimos que cambiar nuestro diagnóstico. Antes de confirmar el diagnóstico de epilepsia mioclónica benigna de la infancia, nos aseguramos de que han pasado algunos meses y que no se ha presentado otro tipo de crisis.

Epilepsia generalizada con crisis febriles plus

La ILAE considera que este es un síndrome en evolución (9). No es un verdadero síndrome epiléptico clínico sino una combinación de muchos síndromes que comparten susceptibilidad genética. Por esta razón no se pueden describir acertadamente criterios clínicos o EEG estrictos para este síndrome. Esta entidad es muy importante porque la recolección y el análisis cuidadoso de estos pacientes puede proporcionar información acerca de los genes susceptibles a las crisis.

Varios miembros de una familia presentaban crisis febriles por lo general leves o con convulsiones relativamente infrecuentes. Otros podían tener formas más intensas de epilepsia con fenotipos que se podrían clasificar como epilepsia astatomioclónica y epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet). Se han reportado mutaciones en SCN1A, SCN1B y GABA RG2 (10,11,12,13). Las mutaciones que causan alteraciones más severas en la proteína pueden producir presentaciones clínicas más graves.

Comentario

La epilepsia generalizada con crisis febriles plus ha abierto la puerta a muchos descubrimientos genéticos aunque *per se* no es un diagnóstico de síndrome epiléptico clínico. La amplia variedad de presentaciones clínicas indica que estas mutaciones genéticas pueden ser susceptibles a epilepsias que pueden ser modificadas por otros procesos genéticos, factores ambientales o ambos. Las pruebas genéticas para las mutaciones de la epilepsia generalizada con crisis febriles plus, ya están disponibles en presentaciones comerciales en los Estados Unidos (Prueba para síndrome de Dravet, Lab Athena). La consejería apropiada a los pacientes con resultados positivos (mutaciones SCN1A) puede ser complicada porque el hecho de tener resultados positivos no es necesariamente predictor del curso clínico. En cambio la identificación del síndrome epiléptico es un prerrequisito para la adecuada información médica y por lo tanto, se debería establecer antes de hacer la prueba genética o la consejería.

Epilepsia con ausencias mioclónicas

Esta epilepsia tiene un amplio rango de presentación, desde el primer año de vida hasta los primeros diez años. La media de edad de presentación es de siete años y afecta solamente al 0.5% de todas las personas con epilepsia. Algunos informes combinan casos idiopáticos con sintomáticos; la mitad de los niños afectados tienen alteraciones neurológicas en el momento de su presentación (14).

Características clínicas

Las ausencias mioclónicas que caracterizan este desorden consisten en alteración de conciencia asociada con sacudidas mioclónicas rítmicas y contracción tónica de los miembros. Las sacudidas pueden ser asimétricas con postura tónica de predominio proximal en brazos, que les produce elevación tónica. Estas crisis se presentan en forma típica varias veces al día y duran de 8-60 seg. Algunos pacientes pueden tener con menor frecuencia crisis TCG y atónicas (15).

El EEG interictal revela descargas generalizadas, focales o multifocales de punta onda. Los registros ictales demuestran un correlato de puntas-onda generalizadas de 3 Hz (16)

Genética

Los niños con trisomías, síndrome de Angelmann y malformaciones cerebrales pueden tener clínica parecida pero no se pueden diagnosticar como una forma idiopática de epilepsia generalizada (fig 2)

Pronóstico

Las ausencias mioclónicas con frecuencia remiten dentro de los cinco años del diagnóstico, pero pueden permanecer otros tipos de crisis. La mitad de los pacientes que eran neurológicamente normales antes del comienzo de la epilepsia pueden tener deficiencias cognitivas más adelante lo que sugiere que puede ser un síndrome que causa encefalopatía epiléptica.

Epilepsia con crisis astatomioclónicas (síndrome de Doose)

El término de pequeño mal astato mioclónico fue propuesto por Doose et al, en 1970 y más tarde se cambió por epilepsia astatomioclónica (17). Doose postuló un espectro de presentaciones clínicas de EIG con

características mioclónicas y astáticas. Las características clínicas especiales eran el resultado de una variedad de factores genéticos contribuyentes (18). Se ha estimado que la epilepsia astatomioclónica configura el 1-2% de todas las epilepsias de la infancia. Hemos hecho el diagnóstico en 1.5% de nuestros pacientes.

Características clínicas

La edad de comienzo está entre los siete meses y los seis años. Los niños por lo general tienen desarrollo normal antes del comienzo de las crisis y un EEG normal de fondo. Con la progresión de la enfermedad, se presenta el enlentecimiento del EEG de fondo, incluyendo el del ritmo dominante que cuando la enfermedad se resuelva va a regresar a la normalidad.

Hemos observado breves estallidos de descargas epileptiformes interictales en nuestros pacientes. Se ha informado que son de frecuencias variables de 2-4 Hz, pero en nuestra experiencia las descargas son tan breves que no permiten determinar su frecuencia (fig3). En algunos pacientes estas puntas pueden tener características focales que en registros subsiguientes pueden cambiar de localización o retomar su carácter generalizado (fig 4).

Las convulsiones febriles son el primer tipo de crisis que se observa en la mayoría de los niños. Las crisis astatomioclónicas son la condición *sine qua non* de este síndrome. Están caracterizadas por sacudidas mioclónicas simétricas que tienen una duración menor de 100ms y con frecuencia van seguidas de períodos igualmente largos de ausencia de tono muscular. Como resultado el niño puede tener caídas peligrosas con las crisis, aunque algunas veces solamente tienen flexión de cabeza. En muchas crisis predomina la atonía y el EEG muestra estallidos de descargas breves generalizadas de punta o polipunta-onda con una tasa de repetición de 2-4 Hz (19). El estatus astatomioclónico que dura horas o días se ve en por lo menos un tercio de los pacientes y puede recurrir repetidamente en un mismo paciente.

Las crisis de ausencias se ven en casi la mitad de los pacientes, a veces en asociación con mioclonus y usualmente de corta duración.

Algunos autores incluyen crisis tónicas en este síndrome epiléptico, otros las tratan como un criterio de exclusión (20). Hemos visto breves crisis tónicas en nuestros pacientes, aún en los que tienen excelentes resultados.

Hemos observado que las convulsiones comienzan con sacudidas mioclónicas repetidas o clonus y por eso tienen apariencia de crisis tonicoclónicas (fig 5). Las sacudidas mioclónicas iniciales se acompañan de descargas generalizadas de puntas o polipuntas-onda. Durante la fase tónica hay actividad rápida, rítmica, difusa que da paso a descargas rítmicas de puntas, polipuntas-onda agudas durante la siguiente fase clónica. Se pueden ver patrones abruptos de terminación pero no siempre están presentes.

Genética

Se considera que es probablemente poligénica. Cerca de un tercio de los pacientes tiene historia familiar de crisis. Algunos de los pacientes de familias con epilepsia generalizada con crisis febriles plus tienen parientes con crisis astatomioclónicas. Como se mencionó, parece haber un gen compartido de susceptibilidad a las crisis, porque otros miembros de la familia pueden presentarla con el síndrome de Dravet o con otras formas de epilepsia.

Pronóstico

Es variable, con buenos resultados en por lo menos la mitad de los pacientes y algunos en remisión. Muchos pacientes tendrán inteligencia normal o alteraciones cognitivas leves pero una minoría tendrá alteraciones graves aunque hayan comenzado con cognición normal.

Comentario

No se discute el tratamiento en este artículo porque se hará más extensamente en otro artículo, pero nuestra experiencia coincide con la de Oguni et al, en cuanto que la dieta cetogénica es muy efectiva en este desorden (21). En algunas circunstancias la dieta cetogénica controla las crisis astatomioclónicas así como las ausencias, pero las convulsiones persisten. En estas situaciones la terapia coadyuvante con FAE puede ser efectiva.

Epilepsia de ausencias de la infancia (Picnolepsia)

Se caracteriza por ataques de ausencias con descargas estereotipadas de punta-onda generalizadas de 3 Hz. La edad de comienzo está entre los cuatro y los ocho años con un pico hacia los 6-7 años. Se reconoce fácilmente, responde favorablemente al tratamiento y tiene buen pronóstico. Hauser (22) et al encontraron una incidencia de 1.3/100.000 y Loiseau (23)

et al, 6/100.000 en menores de 16 años. También el grupo de Loiseau encontró que la epilepsia de ausencias de la infancia representaba el 2-10% de las epilepsias de la infancia (23).

Genética

Familias con individuos que presentan crisis de ausencia han demostrado afinidad por varios *loci*, incluyendo 6p,8q24 y 5q14, aunque los genes responsables de la predisposición a epilepsia de ausencias de la infancia no se han identificado. En una familia considerada como parte del espectro de la epilepsia generalizada con crisis febriles plus, se identificaron ausencias y otros tipos de crisis. Esta familia tenía una mutación en el receptor GABA (24). Estudios encontraron concordancia entre crisis de ausencias atípicas y anomalías EEG en gemelos monozigóticos en un 84% (25). En los estudios clásicos de Metrakos, los datos encontrados por él lo llevaron a concluir que existe una herencia dominante para descargas generalizadas de punta onda, aunque la transmisión poligénica ahora parece ser más probable (26).

Características clínicas

La epilepsia de ausencias de la infancia por lo general se desarrolla en un niño normal sin otras manifestaciones neurológicas. Las ausencias se caracterizan por una alteración abrupta de conciencia. Se puede manifestar como alteración de las respuestas, del estado de alerta, o de la memoria. En las crisis de ausencias simples puede haber automatismos, leve desviación superior de los ojos, clonus palpebrales y contracturas rítmicas de los deltoides. En la ausencia compleja existen otras manifestaciones motoras gruesas. Las crisis se acompañan de descargas notorias EEG que consisten en complejos de punta onda generalizados de 3Hz (fig 6). Estos complejos pueden ser más marcados en las regiones frontales o frontocentrales. En la inspección detallada se observa que las puntas pueden ser simples o más complejas. La frecuencia de las descargas puede ser más rápida en los primeros segundos y va disminuyendo a medida que el ataque prosigue (fig6). Como en los eventos clínicos, el EEG muestra un comienzo y un final abrupto y ondulado. A diferencia de las crisis clónicas convulsivas en el momento final no hay un EEG de fondo abruptamente atenuado, en su lugar la actividad cerebral eléctrica se reinicia rápidamente después de la terminación de la crisis, retomando su ritmo dominante normal posterior. La hiperventilación es efectiva para provocar ataques (cerca del 95%). Panayiotopoulos señalaba que puede ser más útil

pedirle al paciente que hiperventile con los ojos cerrados y contando. En estas circunstancias el paciente abrirá los ojos al comienzo de la crisis y dejará de contar.

El EEG interictal muestra estallidos de descargas generalizadas de punta onda con una tasa de repetición de 3 Hz en vigilia. Un aspecto importante es que tales puntas no son siempre clínicamente sintomáticas y es imposible desde el EEG diferenciar estallidos sintomáticos de los asintomáticos. Por esta razón la respuesta durante el EEG es muy útil. La estimulación fótica puede facilitar una respuesta fotoparoxística en algunos pacientes con crisis de ausencias.

El sueño desorganiza la naturaleza estereotipada de estas puntas. Se fragmentan y presentan características focales que se expresan y se manifiestan en cada hemisferio con lateralidad cambiante; las puntas polifásicas se registran durante el sueño. El técnico EEG debe ser muy cuidadoso para no considerar estas descargas como sugestivas de otra forma de epilepsia. El trazado del despertar es absolutamente necesario si se sospechan crisis de ausencias.

Epilepsia de ausencias juveniles

La edad común de comienzo es entre los 9-13 años, aunque se ha observado en adultos mayores (27). Teniendo en cuenta este rango de edad, se concluye que las crisis de la epilepsia de ausencias juveniles, se parecen a las crisis de ausencias de la epilepsia de ausencias de la infancia, y sumado al hecho de que las crisis de ausencias con frecuencia se presentan antes de otro tipo de crisis, la diferenciación con la epilepsia de ausencias de la infancia no siempre es posible en el curso de la enfermedad de estos jóvenes.

Los jóvenes con esta entidad tienen menos crisis de ausencias y son más leves que en los niños con epilepsia de ausencias de la infancia. Por otra parte, las ausencias juveniles tienden a ser de mayor duración. Como ocurre en las crisis de ausencias, se acompañan de descargas generalizadas de punta o polipunta-onda con una tasa de repetición ligeramente más rápida (3-4Hz).

Las crisis TCG se presentan en muchos pacientes de preferencia en la mañana, aunque no son muy frecuentes. Las sacudidas mioclónicas se presentan en cerca de una quinta parte de todos los pacientes, con tendencia a ser leves.

El EEG de fondo es normal, con descargas generalizadas de punta o polipunta-onda o fragmentos de ellas que pueden interrumpirlas.

Genética

Esta entidad tienen un marcado componente genético, así como ocurre en la epilepsia de ausencias de la infancia y en la JME. Ya sea una condición genética distinta o relacionada con las otras dos, es algo que se está por establecer. Se ha observado una relación con los cromosomas 5,8,18 y 21 (28,29).

Pronóstico

El control de crisis usualmente se logra en la mayoría de los pacientes aunque el tratamiento puede ser indefinido. La severidad de las ausencias usualmente disminuye con el tiempo.

Epilepsia mioclónica juvenil

Es una forma de epilepsia con respuesta favorable al tratamiento aunque puede ser una condición persistente que puede requerir tratamiento de por vida. Janz fue el primero en describirla.

La JME es un síndrome epiléptico muy común, teniendo en cuenta que configura el 5-10% de todos los casos de epilepsias (30,31,32) y el 20-27% de todos los casos (33) de EIG. Algunos niños diagnosticados con epilepsia de ausencias de la infancia desarrollan JME con el tiempo.

Wirrell et al encontraron que 65% de los niños con diagnóstico de epilepsia de ausencias de la infancia basado en el EEG, tuvieron remisión. Los que presentaron convulsiones generalizadas o mioclonus después del tratamiento con FAE tenían mayor propensión a desarrollar JME. El 44% de los casos que no remitieron, desarrollaron JME (34). No se ha encontrado preferencia de género.

Características clínicas

Como su nombre lo sugiere la JME comienza en el grupo etéreo juvenil o adolescente. De acuerdo con Janz, el síndrome se presenta entre los 12 y los 18 años (32). Delgado-Escueta y Serratosa encontraron que la media de edad de comienzo para cualquier tipo de crisis era de 14.2 años. La media de edades para algunos tipos de crisis era de 15.5 años para las TCG, 11.5 años para las ausencias y 15.4 años para las mioclonías (35). Se presen-

tan en un adolescente normal, con examen neurológico e inteligencia normal.

Las crisis mioclónicas constituyen una parte importante de este síndrome. Tienden a presentarse en la mañana, con caída súbita de objetos que el paciente sostiene, pero él casi nunca se cae. Las sacudidas se presentan en la nuca, hombros, brazos o piernas. Con mayor frecuencia involucran los brazos que las piernas, especialmente los músculos extensores y no afectan la conciencia.

Las mioclonías se asocian con un estallido generalizado de polipuntas de mediana a grande amplitud 10-16 Hz seguidas de ondas lentas irregulares de 1-3Hz. Estas puntas difusas tienen su máximo en la región fronto-central y son menos regulares que las puntas ondas que se observan en la epilepsia de ausencias de la infancia.

Las CTCG pueden estar precedidas por sacudidas de leves a moderadas que se incrementan hasta convertirse en crisis TC. Este patrón se conoce como clónico-tónico-clónico. En estas crisis, el correlato EEG de las sacudidas iniciales es de puntas de 10-16 Hz que se ven en mioclonus, seguidas de puntas rápidas rítmicas que es común ver en las crisis tónicas. Cuando viene la fase clónica el EEG muestra trenes de descargas difusas de punta onda. Sigue un patrón de terminación abruptamente atenuado.

Las crisis de ausencias se ven en casi un tercio de los pacientes con JME. Son infrecuentes, cortas y no están asociadas con automatismos (36). Panayiotopoulos encontró ausencias en el 32% de los pacientes. Se observaron pocas manifestaciones clínicas y los ataques son sutiles. El EEG mostró estallidos de complejos irregulares de punta onda y polipunta onda en 3-4 Hz con algunos componentes mezclados de 2-7 Hz (37).

Las crisis convulsivas de la variedad clónica-tónica-clónica se caracterizan por puntas repetitivas, generalizadas durante la fase inicial, seguidas de actividad rítmica difusa durante la fase tónica, que dan paso a puntas repetitivas de nuevo durante la fase clónica final. La compensación puede ser un patrón difuso o una terminación abruptamente atenuada.

Genética

La JME (OMIM 606904) ha sido objeto de un trabajo genético intensivo. La relación con algunos cromosomas indican que la JME es un desorden genéticamente heterogéneo asociado con mutaciones en algunos

genes como el GABRA1 (OMIM 137160) en el cromosoma 5q34-q35, el gen CACNB4 (OMIM 137160) en el cromosoma 5q34-q35, el gen CACNB4 (OMIM 601949) en el cromosoma 2q22-q23 y el gen CLCN2 (OMIM 600570) en el cromosoma 3q26.

El JME1 (OMIM 254770) causado por una mutación en el gen. EFHC1(OMIM 608815) en el 6p12-p11 produce una expresión fenotípica de JME. Además se han identificado otros dos *loci* de JME por análisis de enlace: EJM2 (OMIM 604827) en 15q14 y EJM3 (OMIM 608816) en 6p21.

Pronóstico

El pronóstico para el control de crisis es bueno aunque se requiere tratamiento de por vida con FAE. Los resultados neurológicos e intelectuales son excelentes.

Epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas solamente

Este es otro síndrome de EIG: es un concepto nuevo que comprende a los pacientes que presentan crisis TCG varias veces al día, y no a los que las presentan al despertar .

Hay un amplio rango de presentación desde los 6 años hasta la edad mediana. El pico de edad de comienzo es de 16-17 años, ligeramente más marcado en hombres. Es muy difícil determinar con algún grado de exactitud qué tan común es este síndrome debido a que en la literatura se han reportado una gran variedad de categorías. Esto se refiere sin duda al criterio clínico usado para diagnosticar este síndrome y a los medios que se utilizan para recolectar la información (27).

Las CTCG que se ven en este síndrome se pueden presentar en cualquier momento. Como ya se mencionó en otros síndromes, tanto la privación de sueño, como el alcohol incrementan las crisis.

El EEG interictal muestra descargas de punta y polipunta-onda rápidas como ocurre en los otros dos síndromes estrechamente relacionados.

Comentario

Muchas personas consideran a la epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia de ausencias juveniles y a la epilepsia con crisis tonicoclónicas generalizadas solamente como subtipos de IGE con presentaciones varia-

bles. Este es el punto de vista respaldado por los cambios recientes en la clasificación de la ILAE. No es un principio universal y otras personas señalan que se requiere observar cuidadosamente los pacientes para identificar las características propias de cada uno (27).

Conclusiones

Las EIG son un grupo fascinante e importante de síndromes. En muchas circunstancias y especialmente cuando predomina un tipo determinado de crisis, es muy fácil diagnosticar el síndrome específico. En otros casos, estos síndromes son difíciles de diagnosticar porque las características se superponen y además no todos los tipos de crisis se manifiestan inme-

diatamente se desencadena su presentación. EL EEG es la prueba de laboratorio más útil y con frecuencia respalda el diagnóstico de IGE pero no muestra características distintivas. Lo mismo aplica para las pruebas genéticas. Por lo tanto las características clínicas se convierten en la piedra angular de una adecuada clasificación.

La clasificación de síndromes epilépticos es la mejor predicción del resultado. El tratamiento se discutirá en otra sección de este suplemento, pero es crucial la adecuada identificación de estos desórdenes para el correcto manejo médico, dado que la prescripción inadecuada de medicaciones puede tener consecuencias adversas.

REFERENCIAS

1. Commission on classification and Terminology of the ILAE. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-399.
2. Engel JA. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and epilepsy: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42:796-803
3. Dravet C, Bureau M. The benign myoclonic epilepsy of infancy. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1981;11:438-444
4. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy of infancy. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, et al, eds *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 2nd ed. London:J. Libbey and Co Ltd,2002:69-79
5. Dravet C, Bureau M. Benign myoclonic epilepsy of infancy. Available at:www.epilepsy.com. Accessed March 3, 2003
6. Aicardi J, Gomes AL. The myoclonic epilepsias of childhood. *Cleve Clin J Med*. 1989;56(Supp) S34-39
7. Ricci S, Cusmai R, Fisco L, et al. Reflex myoclonic epilepsy in infancy: a new age-dependent idiopathic epilepsy syndrome related to startle reaction. *Epilepsia* 1995;36:342-348
8. Guerrini R, Dravet C, Gobbi G, et al. Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood. In : Malafose A, Genton P, Hirsch E, et al. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical experimental and genetical aspects*. London: John Libbey & Co, Ltd.1994:267-280
9. International League Against Epilepsy. *Epilepsy syndr* 2005. Available at: <http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/table6.html>
10. Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ channel alpha 1 subunit-gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB). *Epilepsia* 2004;45:140-8
11. Oguni H, Hayashi K, Osawa M, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: clinical analysis and relation to SCN1A mutations in a Japanese cohort. *Adv Neurol* 2005;95:103-117
12. Wallace RH, Hodgson BL, Grinton BE, et al. Sodium channel alpha1-subunit mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy and infantile spasms. *Neurology* 2003;61:765-769
13. Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004;3:421-430
14. Bureau M, Tassinari C. The syndrome of myoclonic absences. In: Roger J, Dravet C, Bureau M, et al, eds *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London:J. Libbey and Co Ltd,2002:305-312
15. Manonmani V, Wallace S. Epilepsy with myoclonic absences. *Arch Dis Child* 1994;70:288-290
16. Tassinari C, Rubboli G, Gardenia E, et al. Epilepsy with myoclonic absences. In : Wallace S, Farrel K, eds. *Epilepsy in children*. London:Arnold 2004:189-194.
17. Doose H, Gemen H, Leonhardt R, et al. Centrencephalic myoclonic-astatic petit mal. *Neuropediatric* 1970;2:59-78
18. Doose H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In : Roger J, Bureau M, Dravet C, et al, eds *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. London:J. Libbey and Co Ltd,1992:103-114
19. Oguni H, Fukuyama Y, Imaizumi Y, et al. vides análisis of drop seizures in myoclonic astatic epilepsy of early childhood (Doose syndrome) *Epilepsia* 1993;33:805-813
20. Guerrini R, Dravet C, Gobbi G, et al. Idiopathic generalized epilepsies with myoclonus in infancy and childhood. In Malafose A, Genton P, Hirsch E, et al. *Idiopathic generalized epilepsies: clinical experimental and genetical aspects*. London: John Libbey & Co, Ltd.1994:267-280
21. Oguni H, tanaka T, Hayashi K, et al. Treatment and long term prognosis of myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. *Neuropediatrics* 2002;33:122-132

SINDROMES DE EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS (IGE) NO RECONOCIDOS POR LA ILAE**

Chrysostomos Panayiotopoulos*

Resumen

Este capítulo evalúa los probables síndromes epilépticos dentro de las IGE que no han sido reconocidas por la ILAE. El síndrome de Jeavons, es el más claro y evidente de los síndromes, es una IGE refleja pura que se manifiesta al cierre ocular, principalmente con mioclonías palpebrales y anomalías en el EEG. Otro es un tremor cortical, autosómico dominante, con mioclonus y epilepsia, un desorden completamente monogénico que se ha documentado en numerosos informes principalmente en Japón e Italia. La mioclonía perioral con ausencias es un tipo de crisis que pueden constituir un síndrome de IGE cuando se asocia con ciertas manifestaciones clínicas y EEG. De manera similar, muchos pacientes sufren por años de ausencias fantasmas, un tipo de ausencias leves, antes de la primera crisis TCG que usualmente se presenta en la edad adulta. Tanto la mioclonía perioral con ausencias como las ausencias fantasmas tienen significado clínico porque es probable que se extiendan a lo largo de la vida y se asocian con una muy alta incidencia (cerca del 50%) de estatus epiléptico de ausencias que puede escapar al diagnóstico y al tratamiento apropiado. Es menos clara la posición de las IGE tempranas de la infancia, que se manifiestan con crisis de ausencias típicas que son claramente diferentes de la epilepsia de ausencias infantiles y otros síndromes IGE reconocidos. La prevalencia de estos síndromes es significativa. Su identificación permite un mejor manejo clínico y es importante para la investigación genética y la consejería. Además, su reconocimiento permite la aplicación de criterios de exclusión para una definición más clara y una mejor comprensión de las verdaderas fronteras de los otros síndromes IGE ya aceptados por la ILAE.

Palabras clave: ausencias fantasmas- mioclonía perioral-epilepsia fotosensible autoinducida-síndromes monogénicos- tremor cortical-mioclonus cortical- estatus epiléptico de ausencias-fármacos antiepilépticos

La clasificación de epilepsia idiopática generalizada (IGE) es probablemente uno de los aspectos más significativos y más debatidos (1). Las dos escuelas de pensamiento, con puntos de vista opuestos, sostienen ya sea que la IGE es una enfermedad o un continuo biológico, o que la IGE comprende un grupo de muchos síndromes distintos. Hasta el momento la evidencia no es concluyente a favor de uno o del otro, y cualquier nueva clasificación no debería tomar partido sin los suficientes argumentos.

En términos prácticos, la opinión de que la IGE es una enfermedad, podría facilitar el acercamiento diagnóstico, pero afectaría la precisión que se requiere para los estudios genéticos, el pronóstico y las decisiones de manejo. La opinión de que la IGE comprende un gran grupo de diferentes síndromes podría ser más exigente para el diagnóstico y ocasionalmente se requerirían datos clínicos y de videoEEG. Sin embargo, con frecuencia este es el precio que los médi-

cos debemos pagar para obtener el diagnóstico preciso, que es la regla de oro de la medicina. Este enfoque también satisface el requerimiento para la máxima aplicación práctica del diagnóstico diferencial, que es la razón principal para reorganizar la clasificación de síndromes epilépticos en las próximas revisiones de la ILAE; también se beneficia de los avances significativos en nuestra comprensión de la IGE (2). Los estudios genéticos en animales han documentado numerosos síndromes de IGE, y es probable que lo mismo ocurra en los humanos.

Este capítulo se refiere a los probables síndromes de IGE que no son oficialmente reconocidos por la ILAE; incluyen IGE con ausencias de la infancia temprana, mioclonías periorales con ausencias (PMA), epilepsia idiopática generalizada con ausencias fantasmas, síndrome de Jeavons (mioclonías palpebrales con ausencias) y síndromes IGE monogénicos (1). Su diagnóstico en la práctica clínica es importante, entre otras, por razones genéticas y pronósticas. La documentación de video EEG de la mayoría de ellas se puede encontrar en el CD que acompaña a "Las epilepsias: crisis, síndrome y manejo" (1).

* Department of clinical Neurophysiology and Epilepsies. St Thomas Hospital, London, UK.

** Traducción Elsa Colmenares Durán.

Epilepsia idiopática generalizada con ausencias de la infancia temprana

Las ausencias típicas que se inician en la infancia temprana (entre pocos meses a 4 años) (4,5) no son una expresión específica de un síndrome distinto, sino que pueden ser la primera manifestación de otros síndromes de IGE con crisis de ausencias reconocidas o de algunas no reconocidas por la ILAE. Excluyendo todas estas condiciones, se justifica proponer que hay un síndrome primario de IGE que comienza en la infancia temprana, que se manifiesta con ausencias y se puede combinar con CTG y posiblemente con sacudidas mioclónicas.

Doose estudió 140 casos con comienzo de ausencias en la infancia temprana y pudo concluir que “es un subgrupo heterogéneo dentro de las IGE. Por una parte hay una clara sobreposición con la epilepsia de la infancia temprana con CTCG y la epilepsia astatomioclónica, y por otra con la epilepsia de ausencias de la infancia que se manifiesta con ausencias. Por esta razón no se lo debe considerar como un síndrome especial”.

Estoy completamente de acuerdo con este planteo, puesto que la edad de comienzo de las crisis de ausencias solamente, no puede definir un síndrome epiléptico. Sin embargo, con mejores medios diagnósticos, aplicando los criterios de inclusión (ej. incluir ausencias y CTG) y los criterios de exclusión (ej. excluir la epilepsia de ausencias de la infancia y los casos posiblemente sintomáticos) parece que hay un síndrome raro de IGE que necesita aclaración.

Se trata de un síndrome de IGE que se presenta en un niño normal (4). El comienzo de las ausencias ocurre entre el primero y el quinto año y las ausencias son marcadamente diferentes de las de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE). Clínicamente son menos severas y menos frecuentes.

El EEG ictal es muy irregular con descargas de puntas/polipuntas ondas de 3-4 Hz y la terminación no es abrupta sino que con frecuencia se diluye en el complejo de punta-onda. Las CTCG son comunes, afectan a los dos tercios de los pacientes y pueden ser del tipo de la primera crisis. Es más probable que los niños presenten CTCG comparados con las niñas. Las sacudidas mioclónicas y las crisis astatomioclónicas se presentan en el 40% de los pacientes. El estatus de ausencias epilépticas puede llevar a alteraciones

cognitivas. El EEG de fondo muestra ondas lentas moderadas. El pronóstico a largo plazo es peor que en la epilepsia de ausencias infantiles (CAE). Hay marcada historia familiar de IGE y descargas generalizadas de punta onda (GSWD) en el EEG de los miembros de la familia no afectados, especialmente las madres.

Mioclonías periorales con ausencias (PMA)

Las ausencias típicas con síntomas motores iciales de mioclonías periorales son un tipo de crisis discretas que se han documentado con video EEG (fig 1) (1,6-10). Los síntomas de mioclonías periorales pueden presentarse en raras ocasiones dentro de las crisis de ausencias de otras IGE y por eso las mioclonías periorales aisladas no pueden tomarse como única evidencia del síndrome de PMA. Sin embargo, con frecuencia se combinan con racimos de otras características clínicas y EEG que probablemente constituyen un síndrome interesante dentro de IGE. Otras manifestaciones de este síndrome pueden ser CTCG que con frecuencia inician temprano, antes o junto con las ausencias, la ocurrencia frecuente del estatus epiléptico de ausencias (ASE), la resistencia al tratamiento y la persistencia en la vida adulta.

Datos demográficos

La edad de inicio abarca un amplio rango que va de los 2 a los 13 años (media de 10 años). Las niñas se afectan con mayor frecuencia que los niños. El síndrome no es común en niños (>1% con ausencias típicas), pero como no remite por completo, es relativamente común en adultos (9.3%) con crisis de ausencias típicas.

Manifestaciones clínicas

Las crisis de ausencias típicas con mioclonías periorales son el síntoma definitorio. El hecho característico son las mioclonías periorales, que consisten en contracciones rítmicas del músculo *orbicularis oris* que ocasionan protrusión de los labios, contracciones del *depressor anguli oris* que produce espasmos de las comisuras de la boca o rara vez un movimiento más amplio, incluyendo los músculos masticatorios lo que produce sacudidas en la mandíbula. La alteración de la conciencia varía de leve a severa (fig 1). La mayoría de los pacientes por lo general son conscientes de la mioclonía perioral. Usualmente la duración es breve, dura en promedio 4seg (rango de 2-9 seg). Las ausencias pueden ser muy frecuentes y se presentan

muchas veces al día o 1-2 veces por semana o son escasas.

Todos los pacientes tienen CTCG, que con frecuencia empiezan antes o siguen a las ausencias clínicamente aparentes. Excepcionalmente las CTCG pueden empezar muchos años después del comienzo de las ausencias. Las CTCG usualmente son infrecuentes (oscilan de 1 en la vida a 12 por año) y pueden estar precedidas por racimos de ausencias o por estatus epiléptico de ausencias (ASE).

El estatus epiléptico de ausencias (ASE) es más común en las mioclonías periorales con ausencias (PMA) (57%) que en cualquier otra IGE y frecuentemente terminan con CTCG (fig 1) (11,12). Las mioclonías periorales pueden ser más tener más manifestaciones aparentes que alteraciones de conciencia o viceversa.

Etiología

La mitad de los pacientes con PMA tiene familiares en primer grado, especialmente hermanos con IGE y ausencias.

Procedimientos diagnósticos

Todos los exámenes excepto el EEG son normales. El EEG interictal con frecuencia muestra:

- a. Descargas generalizadas de puntas o polipuntas (3-4) y ondas lentas (4-7Hz) abortivas o breves de menos de 1s, que usualmente son asimétricas y pueden dar la impresión de un foco localizado.
- b. Anormalidades focales, que incluyen puntas únicas, complejos punta onda y ondas theta con énfasis lateral variable.
- c. El EEG ictal consiste en descargas generalizadas de puntas o polipuntas y ondas lentas (3-4Hz) con frecuentes irregularidades del GSWD en términos del número de puntas en el complejo punta onda, las fluctuaciones en la amplitud de puntas y la presencia de fragmentaciones. No hay fotosensibilidad.

Diagnóstico diferencial

Los pacientes con PMA con frecuencia se diagnostican erróneamente de crisis motoras focales debido a los notorios aspectos motores de las ausencias, que se reportan con frecuencia como alteraciones unilaterales e interictales focales presentes en el EEG. Sin embargo, este error es poco probable que ocurra si el EEG ha sido bien tomado e interpretado (fig1). Tam-

bién los pacientes con crisis focales motoras tienen pocas probabilidades de tener estatus epiléptico no convulsivo, que es muy común en PMA.

El principal diagnóstico diferencial se hace con la epilepsia de ausencias infantiles (CAE), epilepsia de ausencias juveniles (JAE), epilepsia mioclónica de ausencias (MAE) o IGE con ausencias fantasmas de dependiendo de la edad de inicio. El video EEG invariablemente revela mioclonías periorales que a veces especialmente en pacientes tratados, puede ser sutil. El comienzo de las CTCG antes o a la misma edad de las ausencias típicas, la relativamente breve duración de las crisis de ausencias y las mioclonías periorales, y la presentación frecuente del estatus epiléptico de ausencias (ASE) son indicadores clínicos útiles a favor de PMA y en contra de IGE infantil, juvenil u otras formas de epilepsia. Las mioclonías periorales con ausencias pueden ser difíciles de diferenciar de la epilepsia con ausencias mioclónicas, especialmente si esta última se presenta con leves sacudidas mioclónicas localizadas en la cara (9). Sin embargo, la epilepsia mioclónica de ausencias (MAE) con frecuencia es sintomática y rara vez se asocia con estatus epiléptico generalizado no convulsivo (13).

Pronóstico

Las ausencias y las CTCG pueden ser resistentes a la medicación, no remiten y posiblemente duran toda la vida (6,8).

Manejo

El tratamiento se hace con valproato en monoterapia o combinado con etosuximida, dosis bajas de lamotrigina o clonazepam. El levetiracetam puede ser efectivo debido a los elementos mioclónicos de las ausencias. El estatus epiléptico de ausencias (ASE), del cual muchos pacientes son conscientes, se debe terminar con la inmediata autoaplicación de midazolam oral o diazepam rectales.

Epilepsia idiopática generalizada con ausencias fantasmas

Las ausencias fantasmas indican las crisis de ausencias típicas, tan leves que son poco aparentes para el paciente e imperceptibles para el observador (1,14). Las ausencias son simples y breves (usualmente 2-4 seg) que ocasionan solamente una leve alteración de la cognición, como se demuestra por los errores y la suspensión durante el conteo de respiraciones en el video EEG (fig2). Clínicamente no molestan al paciente. Aunque

no son clásicas, cumplen con los criterios de las ausencias típicas con descargas generalizadas de punta ondas de más de 2.5Hz (14). También se debe hacer énfasis en que las ausencias fantasmas en estos adultos no representan ausencias de la infancia o juveniles abortadas, modificadas por la edad o por el tratamiento (14).

Hay evidencia razonable para sugerir que las ausencias fantasmas no son solamente crisis discretas sino que también constituyen el principal síntoma de un síndrome dentro del amplio espectro de IGE. Hay un conjunto de otros síntomas, que no es casual, tales como CTCG usualmente de comienzo tardío, presencia frecuente de estatus epiléptico de ausencias (ASE) y persistencia en la vida adulta (1,12,14,15).

Datos demográficos

Las primeras manifestaciones clínicas abiertas de CTCG aparecen en la vida adulta, aunque las ausencias pueden haber empezado mucho más temprano. El estatus epiléptico de ausencias (ASE) es raro como primer síntoma abierto en niños es raro (16). Hombres y mujeres se afectan por igual. La prevalencia se estimó en 15% de IGE con ausencias típicas, 10% de IGE y 3% de 410 pacientes consecutivos por encima de 16 años con crisis epilépticas (14).

Manifestaciones clínicas

El síndrome se caracteriza por la tríada de (14):

- Ausencias fantasmas que son imperceptibles y nunca se aprecian antes del comienzo de CTCG
- Las CTCG, que son usualmente la primera manifestación clínica abierta, pueden comenzar en la edad adulta
- Estatus epiléptico de ausencias que ocurre en el 50% de los pacientes.

Las ausencias fantasmas son el síntoma definitorio y consistente en estos pacientes (fig2). Ellos usualmente no son conscientes, aún retrospectivamente de que las ausencias interfieren con su vida diaria, aún cuando manejan o realizan otras actividades que demandan atención. Los pacientes pueden, retrospectivamente, admitir falta de concentración y olvidos momentáneos, que en su opinión no tienen importancia (14).

Las CTCG son usualmente la primera manifestación abierta (14). Son de comienzo tardío, infrecuentes y sin distribución circadiana consistente o factores precipitantes específicos.

El estatus epiléptico de ausencias ocurre en el 50% de los pacientes (fig2) (11,12,14). Con frecuencia dura muchas horas, ya sea solo o antes de CTCG. La alteración cognitiva ictal usualmente es leve o de severidad moderada. Los pacientes en estatus epiléptico de ausencias (ASE) tienen pobre o lenta comunicación, se sienten extraños y confusos, cometen errores en el trabajo, se ven deprimidos, pero siempre responden. Frecuentemente tiene buena memoria de los eventos ictales (14). Los síntomas experienciales, mentales y de sensaciones son más comunes de lo que se cree (14,17). El examen neuropsicológico bajo monitoreo video EEG durante el estatus epiléptico de ausencias (ASE) reveló solamente alteraciones atencionales y ejecutivas leves, con alteración selectiva al inicio de la respuesta y la acción autogenerada, mientras que el almacenamiento a corto plazo de la información externa estaba intacto (15).

Los pacientes con estatus epiléptico de ausencias (ASE) con frecuencia son conscientes de las CTCG y tratan de buscar un lugar seguro para pasar la crisis.

Etiología

La IGE con ausencias fantasmas probablemente está genéticamente determinada (14).

Procedimientos diagnósticos

Todas las pruebas excepto el EEG son normales. La actividad de fondo es normal; el 50% de los pacientes tienen en el EEG anomalías focales, paroxísticas, transitorias de puntas y ondas lentas o agudas o ambas, que ocurren ya sea independientemente o en asociación con las descargas generalizadas (14). La fotosensibilidad EEG es excepcional.

El EEG consiste en puntas/polipuntas y ondas lentas de 3-4 Hz con fragmentaciones ocasionales. Típicamente son breves (2-4seg), y por lo general no duran más de 5 seg. La alteración cognitiva leve se manifiesta con vacilaciones, suspensión y errores durante el conteo de las respiraciones y es único síntoma ictal durante GSWD (fig2). Unos pocos pueden tener también leve aleteo palpebral (14). La hiperventilación es el principal factor desencadenante.

Durante el estatus epiléptico de ausencias (ASE) el EEG muestra actividad de puntas/polipuntas y ondas lentas de 3 Hz principalmente continuas y generalizadas (fig2).

Diagnóstico diferencial

Los errores del diagnóstico y el manejo de los pacientes adultos con IGE y crisis de ausencias típicas han sido bien reportados (14,18). La magnitud del problema es peor en IGE con ausencias fantasmas, que cuando son muy leves, se puede confundir el estatus epiléptico de ausencias (ASE) con eventos no epilépticos o epilepsia del lóbulo temporal y CTCG de comienzo tardío. Está compuesto de frecuentes anomalías focales en el EEG y la costumbre actual de la mayoría de departamentos de EEG tiende a no examinar apropiadamente la cognición durante las descargas breves, generalizadas de punta ondas.

Los principales problemas a considerar en IGE con ausencias fantasmas son que la primera CTCG, clara y espontánea aparece en la vida adulta, el estatus epiléptico de ausencias y la diferenciación de otros síndromes de IGE. Es esencial hacer una cuidadosa historia clínica e interpretar correctamente los síntomas que pueden sugerir las ausencias típicas y el estatus epiléptico de ausencias (ASE). La historia de conciencia alterada que precede a las CTCG no se debe considerar como evidencia de crisis focales complejas, depresión o un pródromo de una crisis inespecífica.

Otras formas de la llamada IGE de inicio adulto pueden constituir ejemplos típicos de epilepsia mioclónica juvenil (JME), JAE u otros síndromes IGE que comienzan o que se hacen clínicamente identificables después de los 20 años (19,20). Algunos pacientes descritos pueden sufrir de IGE con ausencias fantasmas.

Pronóstico

La IGE con ausencias fantasmas puede tener propensión a crisis por toda la vida, con inicio y remisión indeterminados. Los pacientes tienen inteligencia normal y no muestran ningún signo de deterioro. Además, las ausencias fantasmas, aunque son frecuentes, no parece que alteran la vida diaria.

Se discute si los pacientes con ausencias fantasmas necesitan tratamiento. Todos los pacientes reportados tenían una vida normal sin medicación hasta su primera CTCG, que probablemente se presentó muchos años después del comienzo de las crisis de ausencias leves y diarias. No sabemos cuántas personas hay en la población general con el mismo problema aunque son CTCG o estatus epiléptico de ausencias (ASE) notorio. Si el tratamiento se considera necesario (manejar automóvil es un factor significativo), el FAE de elección probablemente sea valproato, lamotrigina y levetiracetam (en ese orden).

Síndrome de Jeavons (mioclonía palpebral con ausencias)

El síndrome de Jeavons es uno de los síndromes reflejos de IGE más distintivos, con manifestaciones clínicas y EEG bien definidas (1,21,22). Fue descrita por Jeavons (23) y documentada en numerosos informes (1,21,22,24,25). El síndrome de Jeavons se caracteriza por la tríada de mioclonías palpebrales con y sin ausencias, crisis inducidas por el cierre ocular, paroxismos EEG, o ambos y fotosensibilidad. El síndrome de Jeavons no ha sido reconocido por la ILAE (12). En cambio, se ha aceptado un nuevo tipo de crisis de mioclonias palpebrales con y sin ausencias (2,26). Estas crisis ocurren en muchas condiciones epilépticas de etiología idiopática, sintomática o probablemente sintomática (26,27).

Datos demográficos

El comienzo es típico de la infancia, con un pico a los 6-8 años (rango 2-14 años). La preponderancia en las niñas es del doble. La prevalencia del síndrome de Jeavons es de alrededor del 3% entre los pacientes adultos con desórdenes epilépticos y del 13% entre las IGE con ausencias (21).

Manifestaciones clínicas

Las mioclonías palpebrales, y no las ausencias, son el distintivo del síndrome de Jeavons (21,26). Las mioclonías palpebrales consisten en marcadas sacudidas de los párpados, con frecuencia asociados con desviación superior y sacudidas de los globos oculares y retropulsión cefálica (mioclonía palpebral sin ausencias). Las crisis son breves (3-6 seg) y se presentan principalmente después del cierre ocular y varias veces al día (fig3). Todos los pacientes son fotosensibles.

Las CTCG, ya sea inducidas por luz o espontáneas, son probablemente inevitables a largo plazo y especialmente las provocan factores precipitantes (privación de sueño, alcohol) y las modificaciones inapropiadas de los FAE. Típicamente las CTCG son escasas y evitables. Pueden presentarse sacudidas mioclónicas de los miembros, aunque son infrecuentes y fortuitas.

El estatus epiléptico de mioclonías palpebrales ya sea espontáneo, especialmente al despertar, o inducido fóticamente ocurre en un quinto de los pacientes. Consiste en episodios repetitivos y discontinuos de mioclonías palpebrales con ausencias leves más que

estatus epiléptico de ausencias no convulsivo (fig 3) (11,26).

Factores precipitantes

El factor precipitante más potente es el cierre ocular, ya sea voluntario, involuntario o reflejo. La mayoría de las crisis, y en algunos pacientes todas, se inducen inmediatamente después del cierre ocular en la presencia de luz continua. El cierre ocular en total oscuridad no es efectivo (fig 3).

Al contrario de otras formas de epilepsia fotosensible que son sensibles solamente a luces intermitentes, en los pacientes con síndrome de Jeavons son todos sensibles a las luces brillantes y continuas. Esto se debe probablemente al efecto incrementado de la luz brillante en la sensibilidad al cierre ocular.

Autoinducción en el síndrome de Jeavons

En la mayoría de los informes más importantes, la mayoría de los epileptólogos consideran que la mioclonía palpebral del síndrome de Jeavons es una maniobra que utilizan los pacientes para autoinducir estimulación fótica intermitente (IPS) y facilitar las crisis. En nuestra opinión, basada en numerosas grabaciones de videoEEG y en entrevistas con 17 pacientes, la mioclonía palpebral es un evento ictal (15 pacientes) y que las crisis autoinducidas en el síndrome de Jeavons son raras (probablemente dos pacientes)(26). Sin embargo, los pacientes pueden no ser autoinductores deliberados, sino que pueden sufrir de autoinducción compulsiva, similar a la fenomenología descrita en el síndrome de Tourette (24).

Etiología

El síndrome de Jeavons es un síndrome homogéneo, genéticamente determinado (28,29). De 18 pacientes con la enfermedad, 14 tenían historia familiar de epilepsia y 4 tenían otros miembros de la familia afectados por el mismo síndrome (29).

Procedimientos diagnósticos

Todas las pruebas excepto el EEG son normales. El video EEG es el único procedimiento importante para el diagnóstico de la mioclonía palpebral con o sin ausencias. Muestra descargas generalizadas frecuentes de puntas y usualmente polipuntas ondas de 3-6Hz. Característicamente están relacionadas con el cierre ocular, es decir, que ocurren inmediatamente

después de cerrar los ojos en la sala de registro, iluminada (dentro de los 0.5 a los 2 seg) y son breves (1-6 seg, más común 2-3 seg). Las descargas se eliminan en la oscuridad total (fig 3). La mioclonía palpebral de severidad variable con frecuencia ocurre con estas descargas. Además las descargas fotoparoxísticas están grabadas en todos los pacientes jóvenes sin tratamiento, pero pueden estar ausentes en pacientes mayores o en tratamiento.

Las descargas EEG también se incrementan por la hiperventilación. En sueño las descargas son más cortas y sin manifestaciones clínicas observables de ningún tipo, aún en los pacientes que tienen numerosas crisis durante el estado alerta. El EEG y las manifestaciones clínicas se deterioran notablemente después del despertar. Es raro el EEG normal aún en pacientes bien controlados.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico del síndrome de Jeavons es simple porque las características de la mioclonía palpebral, una vez que se ha visto una, nunca se olvidan o se confunden con otras condiciones (26). Además el trazado del EEG relacionado con el cierre ocular y la fotosensibilidad no dan lugar a error diagnóstico.

Como método práctico, la mioclonía palpebral es altamente sugestiva del síndrome de Jeavons. Es más probable cuando se combina con fotosensibilidad y es patognomónica del síndrome cuando también se presenta después del cierre ocular. Sin embargo, las mioclonías palpebrales con frecuencia se diagnostican erróneamente considerándolas como tics faciales, y este error puede persistir por varios años. También la mioclonía palpebral no se debe confundir con el cierre rítmico o casual de los ojos, que con frecuencia se ve en otras formas de IGE con ausencias o las sacudidas palpebrales que se pueden presentar con la apertura o en la etapa inicial de las descargas en las crisis de ausencias típicas de la infancia o en la epilepsia mioclónica juvenil.

Un concepto erróneo en el síndrome de Jeavons es que la mioclonía palpebral (la crisis) es un intento para autoinducir las crisis. Esta creencia es tan fuerte que el paciente descrito por Radovici et al (1932) (30) está citado erróneamente como el primer caso reportado de crisis autoinducidas, al mismo nivel del movimiento de la mano frente a los ojos que aparece en todas las publicaciones importantes. En el informe original no se encuentra evidencia o mención de crisis autoinducidas en el informe original: "AA de 20 años pre-

presenta alteraciones motoras en forma de movimientos involuntarios de la cabeza y los ojos bajo la influencia de la luz solar”.

El síntoma/crisis de mioclonía palpebral aislada no es suficiente para caracterizar el síndrome de Jeavons porque también se presenta en las epilepsias criptogénicas y sintomáticas (27,31) que se manifiestan por el retardo del desarrollo, dificultades de aprendizaje, déficit neurológico, resonancia anormal y EEG de fondo anormal (27,31).

Pronóstico

El síndrome de Jeavons es un desorden que perdura a lo largo de la vida, aún si se controlan las crisis con FAE. Los hombres tienen mejor pronóstico que las mujeres. La fotosensibilidad tiende a desaparecer hacia la edad mediana. Las mioclonías palpebrales persisten, son altamente resistentes al tratamiento y se presentan varias veces al día, con frecuencia con ausencias aparentes y hasta sin fotosensibilidad demostrable (21).

Manejo

De acuerdo con la evidencia anecdótica, los fármacos de elección son valproato, etosuximida y clonazepam. De los nuevos FAE el levetiracetam puede ser efectivo debido a sus propiedades antimioclónicas y antifotosensibles. Lamotrigina puede exagerar las sacudidas mioclónicas. La forma de vida y el evitar los factores precipitantes es muy importante. Los tratamientos no farmacológicos utilizados para los pacientes fotosensibles (como usar gafas especiales) con frecuencia tienen efecto benéfico y se deberían también emplear (32).

Síndromes epilépticos idiopáticos monogénicos generalizados

Durante la última década se han descrito los síndromes IGE con herencia Mendeliana (monogénica). Entre los que tienen herencia autosómica dominante el tremor cortical autosómico dominante con mioclonus y epilepsia (ADCME) es el más común (33,34). La epilepsia mioclónica familiar infantil tiene herencia autosómica recesiva (35,36).

Tremor cortical autonómico dominante con mioclonus y epilepsia

Este término se ha utilizado recientemente para incluir un número de desórdenes familiares autosómicos que se manifiestan con tremor cortical, mioclonus y epilepsia, como la epilepsia mioclónica familiar benigna del adulto, la epilepsia mioclónica familiar del

adulto, el mioclonus familiar esencial y epilepsia, el tremor cortical familiar y epilepsia y el mioclonus cortical y epilepsia autosómico dominante. Se han descrito en familias japonesas e italianas. Todas tienen un fenotipo familiar y puede ser un síndrome IGE único, relativamente benigno, no progresivo, autonómico dominante con alta penetrancia y heterogeneidad genética (33,34).

Datos demográficos

La edad de inicio del tremor cortical y el mioclonus varía entre los 11 y los 50 años. El tremor cortical autosómico dominante con mioclonus y epilepsia (ADCME) probablemente es el más común de todos los síndromes autosómicos de IGE.

Manifestaciones clínicas

El comienzo en el adulto de tremor cortical y el mioclonus corresponde a los síntomas definitorios. La mayoría de los pacientes (80%) también tienen CTGC no muy frecuentes en períodos de empeoramiento del mioclonus. El tremor cortical parece un temblor fino de los dedos y las manos, que se intensifica con la postura, los movimientos finos y el estrés físico y emocional (33,34,37,38). La mayoría de los pacientes también sufren de mioclonus cortical que se manifiesta por sacudidas distales, arrítmicas y erráticas principalmente de las manos y los dedos. Estos también se exageran por la postura, los movimientos finos y el estrés físico y emocional. La mayoría de los pacientes (80%) también tienen CTGC infrecuentes en períodos de empeoramiento del mioclonus. Las CTGC usualmente se precipitan por privación de sueño y estimulación fótica. Rara vez en algunas familias se pueden presentar crisis focales complejas adicionales. El estado mental y el neurológico son normales pero algunos pacientes pueden tener alteración cognitiva leve. Se han reportado familias cuyos miembros tienen migrañas o ceguera.

Etiología

Los genes del tremor cortical autosómico dominante con mioclonus y epilepsia (ADCME) se han mapeado en 8q24 en familias japonesas y en familias europeas en el 2p11.1-q12.2 (33,34).

Procedimientos diagnósticos

El EEG muestra polipuntas y ondas generalizadas y respuestas paroxísticas. Las respuestas fotomioclónicas también pueden estar presentes. Los potenciales evocados somatosensoriales y visuales son de alta amplitud. En forma consistente con el mioclonus cortical, los bucles largos C-reflejos se incremen-

tan y las puntas corticales preceden a las sacudidas rítmicas sobre un promedio de descargas bloqueadas en el EEG. El EMG de superficie muestra sacudidas irregulares, arrítmicas o semirrítmicas y sacudidas mioclónicas de aproximadamente 10 Hz. Las descargas del EMG duran alrededor de 50ms y usualmente son sincrónicas entre músculos agonistas y antagonistas, sin la alternancia regular entre agonistas/antagonistas en el tremor esencial (33)

Diagnóstico diferencial

El tremor cortical puede ser interpretado erróneamente como tremor esencial, aunque clínica y electroencefalográficamente son diferentes.

Pronóstico

Estos son desórdenes no progresivos. Las crisis epilépticas usualmente son infrecuentes, pero el tremor cortical y el mioclonus a veces pueden ser severos. Se ha reportado que en ocasiones hay deterioro mental en la edad avanzada.

Tratamiento

Se utilizan FAE con actividad antimioclónica como el valproato, fenobarbital, clonazepam y levetiracetam (33,43). El piracetam en dosis altas a veces es útil en el tremor cortical. Están contraindicados lamotrigina, gabapentín, tiagabina y pregabalín debido a algunas de sus efectos pro-mioclónicos.

DESÓRDENES NO EPILÉPTICOS QUE IMITAN LAS IGE**

Natalio Fejerman*

Resumen

El diagnóstico diferencial entre los desórdenes paroxísticos epilépticos y no epilépticos es fundamental no solo para permitir el manejo correcto de los pacientes sino para evitar la prescripción de medicaciones antiepilépticas sin necesidad. El objetivo de este capítulo está limitado a las entidades que imitan las IGE que se expresan con crisis mioclónicas, tónico-clónicas, tónicas, atónicas y ausencias. También se hace referencia a las pérdidas aparentes de conciencia y las caídas súbitas. Las mioclonías benignas de la infancia temprana es el principal desorden no epiléptico en el diagnóstico diferencial de los espasmos infantiles pero no se tratará en este artículo porque el síndrome de West no es una IGE. La hiperplexia, los desórdenes metabólicos, las mioclonías hipnagógicas y las respuestas anormales causadas por el uso de drogas se encuentran en la tabla 1. Se omiten otras condiciones que pueden imitar más crisis epilépticas focales. Las mioclonías neonatales benignas durante el sueño, la apnea y eventos que aparentemente pueden amenazar la vida en los bebés, los espasmos pálido y cianótico, el síncope, las crisis psicógenas, el síndrome de hiperventilación y la narcolepsia se han seleccionado con base en la frecuencia o las dificultades en el diagnóstico diferencial con la intención de cubrir los imitadores más destacados en las diferentes edades.

Palabras clave: desorden no epiléptico- IGE- mioclonías neonatales benignas durante el sueño-apnea- espasmos del sollozo-síncope- ausencias-crisis psicogénicas pseudoepilépticas- narcolepsia

El error diagnóstico en los desórdenes no epilépticos se debe generalmente al hecho de rotular algunos síntomas paroxísticos o episódicos como epilépticos cuando no lo son (1,2). Consideraremos los probables "imitadores" de crisis epilépticas, que pueden imitar ya sean crisis mioclónicas, tónico-clónicas, tónicas, atónicas y espasmos de mirada fija y también las pérdidas aparentes de conciencia. El término crisis pseudoepilépticas usualmente se restringe a las crisis psicógenas y algunos autores prefieren llamarlas pseudocrisis. El mismo concepto corresponde al diagnóstico de pseudo estatus epiléptico (3). Los síndromes epilépticos reconocidos por la ILAE en la "última propuesta para personas con crisis epilépticas y con epilepsia" incluye los siguientes síndromes idiopáticos y generalizados:

- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Epilepsia con crisis astato mioclónicas
- Epilepsia de ausencias infantiles
- Epilepsia con ausencias mioclónicas
- Epilepsia de ausencias juveniles
- Epilepsia mioclónica juvenil
- Epilepsia con CTGC solamente
- Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus (4)

Podríamos incluir los casos de síndrome de West puramente idiopáticos y su diagnóstico diferencial con el mioclonus benigno de la infancia temprana, el mioclonus benigno no epiléptico de la infancia temprana o los espasmos infantiles benignos no epilépticos (5). La edad es un factor importante en el diagnóstico diferencial (tabla 1).

En esta revisión sería imposible discutir todas las condiciones ya mencionadas. Por lo tanto, los criterios de selección se basan en la frecuencia de ocurrencia o las dificultades con el diagnóstico diferencial y aquellas condiciones que representan los más notorios imitadores de epilepsia en las diferentes edades.

Imitadores de epilepsia

Mioclonías neonatales benignas durante el sueño (BNSM)

Estas crisis aparecen durante las primeras semanas de vida y usualmente desaparecen antes del 6 mes. Las sacudidas mioclónicas comprometen de preferencia a los brazos, aunque los pies, la cara y los músculos axiales y abdominales también pueden estar comprometidos. Las sacudidas pueden ser bilaterales o multifocales, rítmicas o arrítmicas. Ocurren frecuentemente en salvas que recurren en series que duran

* Consultant, Department of Neurology, Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

** Traducción Elsa Colmenares Durán

de 20-30 minutos (6). En algunos casos la condición se puede confundir con el estatus mioclónico. Las sacudidas mioclónicas solo están presentes durante el sueño y principalmente durante la fase no REM. El despertar siempre termina las sacudidas. Ocasionalmente se pueden facilitar por ruido y hasta con el hecho de mecer la cuna (7,8). Por definición e examen neurológico y el EEG son normales.

Apnea y eventos que aparentemente pueden amenazar la vida en los bebés (ALTE)

Los niños con episodios de apnea que ocurren durante el sueño pueden presentar crisis epilépticas luego de los eventos en relación con la hipoxia. La polisomnografía es fundamental para el diagnóstico y las decisiones terapéuticas. Las alteraciones respiratorias o la bradicardia asociada con posturas distónicas se observan asociadas a reflujo gastroesofágico pero estos eventos usualmente ocurren cuando los bebés están despiertos y tranquilos. Esta condición se conoce como síndrome de Sandifer (9).

Espasmos de sollozo pálido y cianótico (BHS)

Estas entidades comienzan típicamente entre los 6 y los 18 meses caracterizadas por llanto en respuesta al enojo, frustración o trauma menor, con suspensión súbita de la respiración a menudo durante la expiración. La cianosis aparece inmediatamente seguida de pérdida de conciencia y flacidez. Se presenta pérdida del tono postural pero algunos niños pueden estar hipertónicos y pueden presentar crisis clónicas.

El llamado espasmo pálido consiste en crisis reflejas anóxicas o crisis reflejas asistólicas que provienen de una asístole de origen reflejo (10,11). El factor precipitante usualmente es el dolor, con frecuencia por un golpe en la cabeza. El niño puede llorar, pero es mínimo e inmediatamente es seguido por pérdida de conciencia y de tono con palidez y ausencia de pulso. La hipertonía de tronco y miembros con opistótonos son comunes y pueden aparecer breves sacudidas clónicas de los ojos o de las extremidades. Usualmente el niño recobra la conciencia en menos de un minuto. Sin embargo, en casos raros se pueden presentar crisis clónicas verdaderas que pueden ser prolongadas, luego de los episodios tónicos. Estas se han llamado crisis epilépticas anóxicas. (12). Los espasmos cianóticos son más frecuentes que las crisis reflejas anóxicas pero algunas veces la diferenciación entre ellos no es muy clara y algunos niños pueden presentar ambos tipos de episodios.

Síncope

Usualmente el síncope es causado por una súbita reducción de la perfusión cerebral que se manifiesta por pérdida de conciencia y del tono muscular. Afecta personas de todas las edades especialmente a los mayores. Usualmente está precedido por síntomas prodrómicos: visión borrosa, mareo y náusea. El paciente se pone pálido y diaforético. Debido a la pérdida de conciencia y de tono el paciente puede caer abruptamente. Al estar en posición horizontal retorna la conciencia, pero antes de ello no es raro que presenten contracciones mioclónicas o clónicas. Este hecho hace que el diagnóstico con epilepsia sea más difícil especialmente en casos en que los síntomas prodrómicos son muy breves y los pacientes no los pueden explicar muy bien. El trazado EEG durante los episodios muestra actividad delta rítmica con incremento de voltaje.

Las numerosas causas del síncope se han agrupado en 5 categorías:

- Desórdenes del tono y el volumen cardiovascular
- Disfunción cardíaca primaria
- Disfunción neurológica transitoria
- Alteración metabólica
- Síndromes psiquiátricos

En niños y adolescentes la causa más frecuente de síncope es la alteración vasovagal/neurocardiogénica y usualmente hay predisposición genética. Muchos pacientes con síncope vasovagales pueden presentar solamente síntomas prodrómicos y no el cuadro completo con pérdida de conciencia. Y muchos no saben realmente si pierden conciencia o no.

De otro lado, el síncope se ha descrito como el primer signo de crisis epiléptica. Se debe hacer un chequeo cardiológico completo en cada paciente con síncope aun cuando se considere que es de origen vasovagal. Las convulsiones desencadenadas por miedo, especialmente si ocurren durante el ejercicio son marcadamente sugestivas de síndrome de QT largo.

La migraña comparte algunas características con los pacientes con síncope como el mareo, los fenómenos visuales y la náusea. La forma menos frecuente de migraña basilar puede ser confundida con ataxia y desequilibrio (18).

En los que se refiere al tratamiento del síncope, la insuficiencia autonómica se puede manejar con medidas para expandir volumen tales como incremento de la ingesta de líquidos e ingestión de sal. De acuerdo con los resultados del test de inclinación, se pueden

utilizar betabloqueadores o anticolinérgicos. Sin embargo, en nuestra experiencia, el mejor enfoque para tratar niños y adolescentes con síncope vasovagal es enseñarlos a reconocer los síntomas prodrómicos tempranos y a adoptar la posición horizontal tan pronto como sea posible.

Espasmos de mirada fija

La mirada fija puede ser una manifestación de las crisis parciales complejas, crisis de ausencias o mioclonía palpebral con ausencias (19) pero se debe hacer el diagnóstico diferencial con las ensoñaciones diurnas o con inatención.

Los eventos no epilépticos (NEE) no se pueden excluir fácilmente en niños que miran fijamente a excepción de aquellos con hallazgos EEG de ausencias epilépticas (9). En series de pacientes con video EEG se encontró que: los pacientes con NEE no tenían automatismos motores de parpadeo, movimientos de labios o de la mano vistos en pacientes con crisis de ausencias típicas o atípicas (20,21). En el aspecto clínico se encuentra que los niños con NEE responden al tacto durante el evento y no interrumpen el juego (22).

Crisis psicógenas

Las crisis psicógenas pseudoepilépticas (PPS) pueden remedar las CTCG. El diagnóstico diferencial más difícil de hacer es con las crisis parciales complejas y con crisis con movimientos extraños que surgen del lóbulo frontal. Se ha demostrado que las PPS son frecuentes en pacientes con epilepsia y el problema solo se puede resolver con videoEEG ictal e interictal para discriminar cuál pertenece a epilepsia y cuál a PPS. Para complicar la dificultad diagnóstica en algunos casos las crisis frontales tienen el EEG normal.

La edad de comienzo es en la adolescencia con predominio en mujeres. La inducción de episodios por sugestión puede ser la clara confirmación de los mecanismos psicógenos (23). Algunas características sirven para diferenciarlas de la epilepsia

como la falta de patrones estereotipados, la evitación del estímulo doloroso, la rara presencia de incontinencia de esfínteres, raros estados psicóticas, o la presencia en el sueño, etc. Sin embargo estos criterios no son absolutos.

Síndrome de hiperventilación

Este síndrome se ve principalmente en niñas adolescentes con alteraciones psicológicas (27). En muchos casos la hiperventilación parece ser un síntoma recurrente y no necesariamente asociado a algún estrés reciente. Los síntomas son disnea, dolor en el pecho, parestesia en dedos, mareo y cefalea (28). Se pueden presentar síncope y pseudoausencias. Los episodios se asocian con ansiedad y temor de morir. En algunos caso los pacientes no quieren salir de la casa para ir al colegio o al trabajo. Se pueden interpretar como parte de un desorden de ansiedad.

Narcolepsia

En una gran serie de 400 pacientes con narcolepsia solamente 16 casos tenían menos de 15 años (29). Los ataques catapléxicos no son infrecuentes en pacientes con narcolepsia y se pueden confundir con crisis atónicas o caídas súbitas. La pérdida abrupta de tono se puede desencadenar por emociones o estímulos inesperados. En algunos casos la catalepsia puede imitar la actividad de las crisis tónico clónicas. El diagnóstico de narcolepsia se puede confirmar con polisomnografía que muestre la presencia de episodios de comienzo de sueño REM.

Neonatos y lactantes	<ul style="list-style-type: none"> Mioclonías neonatales benignas durante el sueño Mioclonías benignas de la infancia temprana Eventos agudos que amenazan la vida Hiperplexia Espasmos cianóticos y pálidos Desórdenes metabólicos
Niños	
Adolescentes y adultos	

Tabla 1. Desórdenes no epilépticos que imitan IGE

EPILEPSIAS SINTOMÁTICAS QUE IMITAN LAS IGE**

Hirokazu Oguni[†]

Resumen

El diagnóstico de las epilepsias idiopáticas generalizadas (IGE) por lo general no es difícil si se siguen las definiciones clínicas y EEG de cada subsíndrome que constituye la IGE. En contraste, las epilepsias sintomáticas se desarrollan sobre lesiones orgánicas cerebrales y se diagnostican fácilmente por la presencia de retraso en el desarrollo, anomalías neurológicas y patrón de crisis EEG característico. Sin embargo, en la práctica clínica a veces es difícil diferenciar las IGE de las epilepsias sintomáticas, especialmente cuando el curso clínico desde el comienzo de la epilepsia es muy corto para mostrar los hallazgos clínicos y EEG de cualquier tipo de epilepsia o cuando los pacientes con epilepsias sintomáticas tienen características atípicas que imitan las características clínicas de las IGE. Los desórdenes neurodegenerativos o metabólicos a veces empiezan durante el curso clínico con crisis epilépticas y más tarde muestran anomalías neurológicas típicas. El desorden metabólico recién reconocido, llamado síndrome de deficiencia del transportador de la glucosa Tipo I (Glut-1DS) puede comenzar con crisis mioclónicas a edad temprana (menos de 1 año) e imita la epilepsia mioclónica benigna de la infancia temprana en su curso clínico. Las epilepsias mioclónicas progresivas (PME) que se desarrollan entre los 1-4 años, a veces imitan la epilepsia con crisis astato mioclónicas por la presencia de crisis astáticas y patrón EEG de encefalopatía epiléptica. Además, los niños pequeños con displasia focal cortical pueden tener también patrones clínicos y EEG similares, aunque este último se puede encontrar localizado después del tratamiento. Aproximadamente el 15% de los pacientes con EMJ es resistente a los FAE y pueden requerir un estudio a fondo para hacer el diagnóstico diferencial de las epilepsias sintomáticas. Las epilepsias mioclónicas progresivas (PME) que se desarrollan durante la adolescencia pueden imitar la EMJ temprana en el curso clínico; sin embargo, la historia detallada y la diferenciación entre crisis mioclónicas y el mioclonus podría ayudar a distinguir ambas condiciones. El diagnóstico de las IGE es difícil en pacientes con características atípicas en lo que se refiere al tipo de crisis, hallazgos EEG y respuesta al FAE apropiado.

Palabras clave: epilepsias sintomáticas-epilepsias idiopáticas generalizadas-síndromes epilépticos-ILAE.

Las IGE son un grupo diferente de epilepsias determinadas genéticamente caracterizadas por ausencias típicas, mioclonías y CTCG individuales o en combinaciones (1). En el momento están subclasificadas en diferentes síndromes epilépticos basados en sus características clínicas y EEG, aunque hay diferencias menores en términos de la clasificación de subsíndromes entre el sistema de Clasificación Internacional de Epilepsia de 1989 y el nuevo esquema diagnóstico de la ILAE en el 2001 (2,3). Desde un punto de vista clínico, el diagnóstico de IGE no es, por lo general, difícil si se siguen las definiciones clínicas y EEG de cada síndrome. En contraste, las epilepsias sintomáticas se desarrollan sobre lesiones orgánicas cerebrales, con frecuencia tienen retraso del desarrollo antes del comienzo de la epilepsia, anomalías neurológicas que indican lesión cerebral

orgánica, tipos específicos de crisis como las crisis tónicas generalizadas, crisis de ausencias atípicas, anomalías en el EEG como actividad lenta de fondo y descargas de puntas y ondas lentas generalizadas (2,3). Sin embargo, en la práctica clínica a veces es difícil diferenciar las IGE de las epilepsias sintomáticas, especialmente cuando el curso clínico de la epilepsia es muy corto para mostrar los hallazgos clínicos y EEG de cualquier tipo de epilepsia o cuando los pacientes con epilepsias sintomáticas tienen características atípicas que imitan las características clínicas de las IGE (4). Durante la infancia también existen varios tipos de síndromes epilépticos que a veces comparten algunas características clínicas y EEG que pueden incrementar la dificultad para distinguir entre ambos tipos de epilepsias (2). De ahí la importancia del cuidado al hacer el diagnóstico etiológico y sindromático porque las dos epilepsias tienen diferentes pronósticos y diferentes estrategias de tratamiento. Quisiéramos describir en este artículo

* Department of Pediatrics, Tokio Women's Medical University, Tokio.

** Traducción Elsa Colmenares Durán

los detalles del diagnóstico diferencial para cada tipo específico de síndrome epiléptico que constituye las IGE, definidas según el esquema diagnóstico de la ILAE en el 2001, con énfasis en las epilepsias sintomáticas que imitan las IGE.

Epilepsia benigna mioclónica de la infancia

La epilepsia mioclónica benigna de la infancia (BMEI) es la forma de epilepsia que afecta a los pacientes más jóvenes con crisis que se inician durante la infancia y la niñez temprana (5). Los hallazgos clínicos y EEG se caracterizan con desarrollo normal antes del comienzo de la epilepsia, alta incidencia de historia familiar positiva para desórdenes convulsivos, buena respuesta al VPA, buen desarrollo intelectual y en el EEG se hallan complejos de punta onda generalizados de 3 Hz y actividad normal de fondo. Los únicos tipos de crisis son mioclónicas que se desarrollan entre los 4 meses y 3 años. Por otra parte, este síndrome no combina ningún tipo de crisis epilépticas excepto para las crisis febriles que parece ser el hallazgo más importante para diferenciarlas de otras epilepsias. La demora en el comienzo del tratamiento puede causar más tarde problemas cognitivos. Se ha informado que del 10-20% de los pacientes desarrollaron crisis CTCG afebriles durante la adolescencia tiempo después de la remisión de crisis mioclónicas.

Epilepsia que imita la epilepsia sintomática

Durante la infancia y la niñez temprana hay un número de desórdenes degenerativos o metabólicos que se manifiestan con epilepsias sintomáticas generalizadas que producen crisis mioclónicas (6). Sin embargo, como la mayoría de ellos presentan no solo crisis, sino también anomalías cognitivas y neurológicas durante el examen inicial, el diagnóstico diferencial no es tan difícil si se reconocen las características de la epilepsia mioclónica benigna de la infancia (BMEI). Recientemente se describió un nuevo desorden metabólico llamado síndrome de deficiencia del transportador de la glucosa Tipo I (Glut-1DS); se manifiesta primariamente como un problema de crisis resistentes y más tarde con deterioro cognitivo y neurológico (7-10). Los pacientes con Glut-1DS comienzan a veces con crisis mioclónicas en edades que oscilan entre 1-18 meses con promedio de 18 meses. Las manifestaciones clínicas varían, como en el caso ilustrativo 1, de leves a severas en términos de secuelas cognitivas y severas. Los casos leves comienzan con crisis mioclónicas o astáticas, más ade-

lante se acompañan de ataxia y estancamiento mental, con EEG que muestra actividad de fondo normal y complejos de puntas ondas generalizadas de 2.5-4 Hz (10).

Caso ilustrativo 1

Niño japonés de 7 años 5 meses, con historia familiar de primo paterno con epilepsia (10). Nació a las 36 semanas, con antecedentes de embarazo y parto difíciles. Su primera crisis a los 4 meses, se caracterizó por sacudidas corporales breves, en racimos. Se diagnosticó como epilepsia mioclónica infantil y se trató con clonazepam (CZP) en el hospital local; a la edad de 10 meses presentó una crisis febril. Adquirió los hitos normales del desarrollo hasta los 7 meses cuando su desarrollo motor y mental empezó gradualmente a disminuir; se sentó sin apoyo a los 9 meses y sostuvo la bipedestación independiente a los 14 meses. Fue referido al hospital al año y 9 meses de edad con crisis mioclónicas caracterizadas por caída súbita de cabeza durante el día varias veces en el mes. El EEG mostró actividad normal de fondo y complejos de puntas onda generalizados de 2.5 Hz durante el sueño a los 2 años 3 meses (fig 1). Los ataques tenían tendencia a ser provocados por fiebre y eran resistentes al tratamiento con CZP, VPA y clobazam. Tenía ataxia leve y marcha independiente hacia los 3 años: podía hablar dos palabras a los 4-5 años. A los 6 años 9 meses se diagnosticó con Glut-1DS con base en la presencia de inexplicable de hipoglucorraquia.

El seguimiento cercano del paciente hace posible distinguir fácilmente Glut-1DS de la epilepsia mioclónica benigna de la infancia (BMEI) debido a que la alteración cognitiva y neurológica predomina gradualmente en el cuadro clínico lo que hace menos probable el diagnóstico de epilepsia mioclónica benigna de la infancia (BMEI) (7,10). Sin embargo, se debe sospechar Glut-1DS cuando las crisis mioclónicas se desarrollan en el primer año de vida y son resistentes a VPA. El Glut-1DS puede ser fácil de diagnosticar con el análisis de LCR que muestra disminución del nivel de azúcar comparado con el del nivel sérico LCR/suero < 0.4. El tratamiento temprano con dieta cetogénica puede prevenir la lesión cerebral irreversible debida a la hipoglucorraquia causada por Glut-1DS (8).

Epilepsia con crisis astato mioclónicas

La epilepsia con crisis astato mioclónicas (EMAS) se incluyó reciente en las IGE dentro del esquema de la

ILAE 2001 (2). Aunque Doose consideró este síndrome como genéticamente determinado con base en detallados estudios familiares, se ha ubicado dentro de los grupos de criptogénicos y sintomáticos según la clasificación previa debido a la resistencia al tratamiento y al pronóstico impredecible (3). EMAS se caracteriza por crisis mioclónicas, astato mioclónicas o astáticas en combinación con CTCG o ausencias (11) y los pacientes presentan caídas repetidas inducidas por las frecuentes crisis mioclónicas o atónicas (12,13). Las crisis se desarrollan en niños previamente normales entre los 1-4 años e inicialmente son resistentes a los FAE tradicionales. El EEG muestra actividad parietal acentuada de ritmos theta de 4-7 Hz y complejos de punta onda de 2-3 Hz sin características focales (11).

Imitación de epilepsia sintomática

Las epilepsias idiopáticas con crisis astato mioclónicas (EMAS) se deberían diferenciar de las epilepsias sintomáticas astato mioclónicas causadas por lesiones cerebrales. Entre ellas, los desórdenes neurodegenerativos que causan epilepsias mioclónicas progresivas (PME) se deben excluir porque a veces involucran crisis mioclónicas o mioclonus junto con un patrón de encefalopatía epiléptica (6,14). La lipofuscinosis ceroide neuronal (NCL) tipo 2 y la gangliosidosis GM2 de la infancia tardía acompañan las crisis epilépticas intratables como las mioclónicas, astáticas, ausencias atípicas y CTCG y son similares al cuadro clínico del síndrome de Lennox-Gastaut durante la mitad del curso clínico. Entre las encefalopatías mitocondriales, la epilepsia mioclónica de fibras rojas rasgadas y el síndrome de Leigh pueden comenzar con crisis mioclónicas o astáticas en este rango de edad, aunque los pacientes con encefalopatía mitocondrial tienden a tener retardo intelectual y físico. En las epilepsias mioclónicas progresivas (PME) el proceso de la enfermedad puede comenzar con este tipo de crisis epilépticas y retardo intelectual leve. Más tarde los pacientes muestran signos graduales de alteración del tracto piramidal y progresivo deterioro intelectual.

Otro grupo de condiciones que potencialmente causan epilepsias sintomáticas astato mioclónicas son las disgenesias corticales (15). Recientemente, se informó de espasmos epilépticos idénticos a los del síndrome de West en niños de 1-2 años que también tenían otros tipos de crisis diferentes a hipsarritmia (16). Presentaban descargas de puntas ondas generalizadas o múltiples puntas ondas similares al patrón EEG de las epilepsias idiopáticas con crisis astato mioclónicas (EMAS) y pueden tener un foco EEG lo-

calizado en el lóbulo frontal como en el caso ilustrativo 2 de niños mayores con displasia focal cortical (17). Aunque los pacientes con disgenesias corticales difusas tienen retardo significativo, esto no ocurre en casos de displasia focal cortical que a veces imita las características clínicas y EEG de EMAS como se ve en el caso ilustrativo 3.

Durante este período de inmadurez debido a la edad, el cerebro en desarrollo puede producir un patrón eléctrico difuso similar y patrones característicos de crisis de EMAS, aun si la etiología es diferente, así como el síndrome de West es caracterizado por hipsarritmia y espasmos epilépticos causados por localización heterogénea o patología cerebral difusa.

Caso ilustrativo 2

Paciente japonés de 5 años, con leve retardo del lenguaje diagnosticado en un control de desarrollo a los 2 años 6 meses. Comenzó a presentar crisis astáticas a los 3 años 4 meses y CTCG un mes más tarde. Dado que sus crisis eran resistentes a varios FAE, fue referido al hospital a los 3 años, 7 meses. Se le diagnosticó epilepsia idiopática con crisis astato mioclónicas (EMAS). El EEG interictal mostró descargas frecuentes, intermitentes, generalizadas de punta onda de 2-3 Hz. Presentaba frecuentes ataques de caída súbita que más tarde se confirmaron como crisis mioclónicas atónicas mediante el registro videopoligráfico (fig 2A). La RMC no mostró anomalías cerebrales excepto leve atrofia cerebelosa. A los 5 años presentaba ataxia cerebelosa, signos piramidales bilaterales, mioclonus segmental aleatorio en ambas extremidades (fig 2B). Una segunda RMC reveló atrofia moderada difusa cerebral y cerebelosa. La biopsia de piel confirmó lipofuscinosis ceroide neuronal (NCL) tipo 2.

Caso ilustrativo 3

Paciente japonés de 4 años con desarrollo normal hasta los 2 años 10 meses, cuando comenzó a tener ataques de caída de cabeza en racimos. Se le diagnosticó epilepsia y recibió tratamiento con CBZ en el hospital local con algún efecto. También tenía crisis nocturnas tónicas generalizadas a los 3 años y sus ataques se fueron incrementando en frecuencia e intensidad, y a veces lo hacían caer. Fue referido al hospital para más exámenes. El estudio videopoligráfico reveló crisis atónicas astáticas en racimos en intervalos de 10-30 s, y el EEG interictal mostró descargas frecuentes, intermitentes, múltiples y generalizadas de punta onda (fig 3), que se localizaban en la región frontal derecha luego de la terapia con cortico-tropina. La RMC mostró displasia frontal cortical (fig 4).

Epilepsia de ausencias de la infancia

La epilepsia de ausencias de la infancia (CAE) es una IGE de la infancia con predominio de crisis de ausencias típicas caracterizadas por breve alteración de conciencia con comienzo súbito y terminación abrupta, que dura de 4-20s, con frecuencia provocadas por hiperventilación (18). Las crisis de ausencias típicas se han reportado ocasionalmente en casos aparentes de epilepsias sintomáticas con lesiones cerebrales orgánicas, que hacen que nos preguntemos sobre los aspectos nosológicos relacionados con las diferencias entre IGE y epilepsias sintomáticas (19), sin embargo, como Loiseau et al lo señalaron, la mayoría de los reportes de casos que describen epilepsias sintomáticas con crisis de ausencias típicas son una combinación incidental de predisposiciones genéticas a CAE y lesiones cerebrales adquiridas (18). Esta combinación puede ser responsable de la farmacoresistencia que se observa con frecuencia en los pacientes con esta combinación porque las lesiones cerebrales adquiridas pueden más adelante reducir el umbral de crisis que proviene de hiperexcitabilidad genéticamente determinada.

Epilepsia con ausencias mioclónicas

La epilepsia con ausencias mioclónicas (EMA) se manifiesta de preferencia con crisis de ausencias mioclónicas (20). Las manifestaciones clínicas de las ausencias mioclónicas son tan características que son el distintivo de este síndrome. Muestran sacudidas mioclónicas rítmicas, bilaterales, sincrónicas de las extremidades que EEG corresponden a complejos de punta onda generalizadas. Elia et al (21) recientemente reportó que pacientes con aberraciones cromosómicas conocidas como el síndrome de Angelman también combinan ausencias mioclónicas, mientras que parecen ser atípicas con respecto a la duración de las crisis, su temprana edad de inicio y las sacudidas mioclónicas de menor intensidad. No es difícil distinguir estos pacientes de los que tienen retardo y son dismórficos antes del comienzo de la epilepsia.

Epilepsias idiopáticas generalizadas con fenotipos variables

Epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas solamente, epilepsia de ausencias juveniles, y epilepsia mioclónica juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil JME es el síndrome epiléptico más importante entre los tres síndromes

mencionados. Se manifiesta con crisis mioclónicas, crisis de ausencias y CTCG (22). De estos 3 tipos de crisis epilépticas, las sacudidas mioclónicas son las más notorias, son el tipo de crisis patognomónico, que ocurren predominantemente al despertar y a veces, progresan a CTCG. La privación de sueño puede provocar con facilidad crisis mioclónicas que se ven como sacudidas por shock, comprometiendo principalmente los brazos, pero también el tronco y las piernas si es intensa y llevando a propulsión a todo el cuerpo (23). Estas sacudidas mioclónicas parecen cronometradas en complejos generalizados de punta onda de 3-5 Hz.

Imitación de epilepsia sintomática

Es fácil hacer el diagnóstico de JME cuando se reconocen las características clínicas de las crisis mioclónicas (22). Sin embargo, debido a que las sacudidas mioclónicas a veces se diagnostican erradamente como crisis simples focales motoras, que comprometen los brazos y generalizan secundariamente a CTCG, se debe hacer una cuidadosa historia de las manifestaciones de las crisis clínicas no solo con el relato del paciente, sino de las personas que observan los ataques para determinar si son crisis focales motoras de un brazo o sacudidas mioclónicas masivas, bilaterales con alguna simetría (23,24). Además se debe confirmar el factor desencadenante de los ataques. Los hallazgos EEG interictales típicos de JME no se pueden registrar si los pacientes no se han tratado en forma suficiente. Esto es más complicado para pacientes con JME que tienen características resistentes, cuyas crisis mioclónicas y CTCG responden poco a los FAE, incluyendo el VPA. Estos pacientes constituyen el 15.5% de todos los que tienen JME (22). En estos casos se debe considerar el monitoreo a largo plazo de los ataques para confirmar la exactitud del diagnóstico de las crisis.

El diagnóstico diferencial de las crisis mioclónicas versus cualquier otro tipo de crisis comprende no solo a las crisis focales simples motoras sino también a los movimientos involuntarios como los tics, mioclonías y coreoatetosis. Entre ellos, el mioclonus con frecuencia se ve en enfermedades neurodegenerativas severas que causan PME (enfermedad de Lafora, NCL tipo 3, enfermedad de Unverricht-Lundberg, sialidosis y la atrofia hereditaria dentorrubral-palidoluisiana) y se debería excluir cuando los pacientes tienen ataques resistentes a múltiples medicaciones y muestran manifestaciones de deterioro clínico (6,14). Sin embargo, el mioclonus que se ve en PME es básicamente diferente de las crisis mioclónicas vistas en JME. Clínicamente, la primera involucra músculos segmentales, se presenta al azar, y en forma conti-

nua por un largo tiempo hasta que el paciente se queda dormido, mientras que la última compromete los brazos y las piernas en forma simétrica y sincrónica y se presenta en forma paroxística al despertar (23,25) (fig5). Los EEG ictales son diferentes porque la primera no corresponde a ningún cambio EEG, mientras que la segunda corresponde a complejos generalizados de punta onda de 3-5 Hz. Además, los potenciales sensoriales evocados y los estudios de la respuesta C ayudan a su diferenciación, que con frecuencia muestra una respuesta exagerada en pacientes con PME (25). El examen de los EEG interictales también ayuda a distinguir ambos síndromes, porque los PME tienen actividad difusa y lenta de fondo y descargas generalizadas de punta onda de menor frecuencia (22).

Epilepsias generalizadas con crisis febriles plus

Las epilepsias generalizadas con crisis febriles plus (GEFS+) constituyen un síndrome epiléptico recientemente establecido por Scheffer y Berkovic (26). Está genéticamente determinado por mutaciones que codifican canales de sodio en los genes SCN1B y SCN1A. Aunque los fenotipos clínicos son variables e incluyen síndromes clínico eléctricos amplios, el fenotipo más frecuente se caracteriza por la recurrencia de las crisis febriles hasta los 6 años y acompaña las CTCG afebriles. Este fenotipo es benigno y parece seguir un curso clínico autolimitado, similar a las crisis febriles. Sin embargo, el espectro de fenotipos incluye la epilepsia mioclónica severa de la infancia (SME),

recientemente denominada síndrome de Dravet (27-29), que es uno de los síndromes más malignos, categorizado dentro las encefalopatías epilépticas según el esquema diagnóstico de la ILAE en el 2001.

Imitación de epilepsias sintomáticas

Con respecto a los fenotipos más frecuentes, no es difícil diagnosticar el síndrome si se reconocen las manifestaciones clínicas y la agregación familiar de las crisis febriles, así como de varios tipos de epilepsias. Sin embargo, los casos aislados se deben diagnosticar cautelosamente en los estadios tempranos del curso clínico debido a que la recurrencia de las crisis febriles a veces se ve antes del comienzo de otros síndromes epilépticos de la infancia.

Puede ser importante, desde el punto de vista clínico, distinguir los pacientes con CEFS+ de aquellos con síndrome de Dravet atípico o epilepsia mioclónica severa de la infancia (SME)(30,31). Este comparte algunas manifestaciones clínicas con la SME típica con respecto a la edad de comienzo de las crisis, la sensibilidad de las crisis al aumento de la temperatura corporal y la resistencia a los FAE aunque no tiene sacudidas mioclónicas o hemiconvulsiones alternantes y a veces es menos severa (31). Los pacientes también continúan teniendo episodios febriles y más adelante afebriles o fuertes CTCG a pesar del tratamiento intenso con FAE. Es posible que los exámenes como la RMC, los tests metabólicos y el análisis de la mutación de los genes de los canales de sodio no sean concluyentes.

GUÍAS DE MANEJO EN NIÑOS CON IGE**

*

Resumen

La mayoría de las epilepsias idiopáticas generalizadas (IGE) comienzan en la infancia. Los clínicos deben enfrentar importantes decisiones de manejo para estos niños: sin embargo es poca la literatura científica que existe al respecto.

Tiempo de diagnóstico: para la fecha de presentación, no es clara la exactitud con que se diagnostican las crisis y los síndromes de IGE y su consistencia con los correlatos EEG. Las investigaciones más allá del EEG tienen valor incierto y es probable que no se necesiten. La selección del FAE inicial no se basa en ensayos adecuados, ciegos, comparados y randomizados; sin embargo, hay evidencia razonable que apoya el uso de VPA, lamotrigina y etosuximida como tratamiento inicial para la epilepsia de ausencias de la infancia (CAE). Muchas series grandes de casos sugieren el valor de VPA para la epilepsia mioclónica juvenil (JME) pero no se ha establecido el valor relativo de los otros nuevos FAE.

Primeros años de tratamiento: una vez que se inicia el tratamiento con FAE, es difícil establecer si las crisis de ausencias están completamente controladas y la importancia de las descargas interictales de punta onda. El valor de las restricciones a la actividad infantil no se ha estudiado bien; sin embargo los accidentes serios que se presentan parecen justificar la preocupación por los niños con ausencias incontroladas. La evaluación del riesgo de sensibilidad en JME sigue siendo un desafío.

Extensión del tratamiento: el tiempo óptimo no es claro todavía. Hay una alta tasa de remisiones de CAE cuando los FAE se suspenden luego de 1-2 años de estar libres de crisis; sin embargo, la remisión a largo plazo en CAE ocurre solamente en 65%. Generalmente se presume que el tratamiento de JME dura toda la vida, aunque parece que el 10% tienen remisiones permanentes en la adolescencia. La suspensión del tratamiento de FAE en la JME requiere evaluación individual del riesgo.

Preparación para la vida adulta: el resultado social a largo plazo en los niños con CAE con frecuencia no es satisfactorio, aún si la epilepsia remite. Las razones no son claras y no se han descrito intervenciones exitosas. El resultado social a largo plazo en los niños con JME no se ha descrito adecuadamente.

Conclusiones: se requiere mayor investigación para justificar el enfoque de muchas de las decisiones de manejo necesarias para el diagnóstico y tratamiento de los síndromes IGE.

Palabras clave: epilepsia idiopática generalizada-epilepsia de ausencias infantiles- epilepsia de ausencias juveniles-epilepsia mioclónica juvenil -Fármacos antiepilépticos (FAE)

La epilepsia idiopática generalizada (IGE) comprende el 20% de todas las epilepsias de comienzo en la infancia (1,2). El manejo de los síndromes IGE se puede dividir en 4 etapas: el tiempo del diagnóstico, los primeros años de tratamiento, la posibilidad de suspender el tratamiento farmacológico y la preparación para la vida adulta. Hay poca evidencia clase I (estudios randomizados) que apoyen rutinas para el ma-

nejo de cualquier aspecto de la epilepsia de la infancia; por lo tanto, la mayor parte de este artículo se basa en evidencia débil y en la experiencia personal (3). Intentamos enfatizar en áreas que podrían ser sujeto de mayor investigación.

Los síndromes IGE considerados en este artículo son la epilepsia de ausencias infantiles (CAE), la epilepsia de ausencias juveniles (JAE), epilepsia mioclónica juvenil (JME) y la epilepsia idiopática generalizada (IGE).

* IKW Health Center, Halifax, Nova Scotia, Canada

** Traducción Elsa Colmenares Durán

Esta última se puede diagnosticar cuando un niño presenta CTCG, es normal neurológica e intelectualmente y tiene EEG interictal con fondo normal y descargas generalizadas de punta onda de >2.5 Hz. El síndrome de epilepsia mioclónica benigna de la infancia es muy raro como para generalizar sobre su manejo. Aceptamos los argumentos de Berkovic y Andermann sobre que el gran mal del despertar no es un síndrome aislado (4). Los síndromes con modos específicos de precipitación son infrecuentes, y su evolución a largo plazo no ha sido suficientemente documentada para garantizar una discusión detallada sobre su manejo.

Época del diagnóstico

Confiabilidad del diagnóstico

No conocemos ningún estudio científico con exactitud diagnóstica y confiabilidad en cualquiera de los síndromes IGE (3). Tales estudios serían de gran interés y podrían usar el modelo holandés comenzando con un panel de especialistas para considerar series de casos con el objetivo de llegar a un acuerdo o desacuerdo sobre las preguntas que se formulan a continuación (5):

- ¿Las crisis iniciales fueron generalizadas, y cómo se define generalizada en la práctica clínica?
- ¿Si las crisis iniciales fueron clínicamente generalizadas pero el EEG es normal se puede diagnosticar IGE?
- ¿Presentaba mioclonías?
- ¿Si había crisis de ausencias, eran típicas o atípicas? (estos términos necesitan definiciones exactas).
- ¿El EEG era lo suficientemente definido como para garantizar el diagnóstico de IGE, y cuáles eran exactamente estas características, y qué tan frecuentes son los errores EEG en un foco frontal que generaliza?

Hay pocos estudios publicados enfocados a estos aspectos que son clave para el diagnóstico clínico de IGE.

En todos los tipos de epilepsia hay evidencia de que los expertos están en desacuerdo sobre el tipo de crisis (15%) (6,8) y el diagnóstico del síndrome (25%) (2). Hasta la fecha ningún estudio se ha enfocado en IGE, aunque en IGE hay una complicación más, como es el hecho de que el síndrome puede cambiar con el tiempo, en especial la epilepsia de ausencias infantiles (CAE) que evoluciona a epilepsia mioclónica juvenil (JME) (9). Dado el número relativamente pequeño de tipos de crisis en IGE y el EEG característico, es-

peramos que la confiabilidad entre observadores sea alta.

Evaluación inicial

Cuál es el examen inicial adecuado para trabajar con niños con IGE? El examen neurológico en IGE es normal. Sin embargo, no se han establecido claramente las características de lo que es un examen neurológico normal.

Pensamos que no se puede diagnosticar IGE sin EEG por lo tanto este examen es realmente obligatorio. Se considera en adultos que si la primera crisis fue CTCG hay mayor probabilidad de que haya puntas y ondas generalizadas en el EEG, que si el primer EEG se realiza dentro de las 24 horas de la primera crisis (10). Este hallazgo no se ha replicado en niños.

Con respecto a las imágenes no tenemos conocimiento de ninguna serie grande y sistemática de casos de RMC en niños con IGE. Las guías sugieren que si la IGE se diagnostica en un niño no se requiere RMC; sin embargo, los datos que apoyan este aspecto no son muy claros (11). Por definición la enfermedad estructural cerebral no debería estar presente en la IGE; por lo tanto el estudio de imágenes cerebrales en IGE se haría en pacientes neurológicamente normales, con crisis consistentes con IGE y EEG típico. Sospechamos que un estudio adecuado mostraría que el beneficio de la RMC sería tan poco que el clínico podría con confianza omitirla en la evaluación diagnóstica inicial de pacientes normales con hallazgos clínicos y EEG que son típicos de IGE.

Los exámenes de orina y sangre no garantizan el diagnóstico de IGE (12,13) pero repetimos que no se ha estudiado sistemáticamente.

Selección de la medicación inicial

En nuestra opinión no hay una gran evidencia que apoye el uso inicial de un FAE específico para una IGE. No hemos encontrado un estudio adecuado que muestre una clara equivalencia o superioridad de ninguna droga en IGE. Los estudios primarios de prueba de eficacia (droga vs. placebo) se requieren para la licencia del medicamento pero le ofrecen poca ayuda al médico para la selección de los diferentes FAE. El gabapentín es el único que se ha probado en un estudio doble ciego que es inefectivo en la epilepsia de ausencias infantiles (CAE) (14); sin embargo, en la práctica clínica se sabe que otros fármacos como CBZ, OXC, PHT tampoco son efectivos.

Algunos estudios informan que el VPA o etosuximida son tratamientos equivalentes para las crisis de ausencias de CAE, aunque ninguno de estos estudios tenían poder estadístico adecuado para establecer la equivalencia (15,16). La etosuximida parece no tener eficacia contra las CTG aunque la evidencia para esta afirmación se basa en experiencia acumulada y no en estudios clínicos. Se encontró un estudio bien diseñado, aunque pequeño, abierto, randomizado, sobre la equivalencia de T6 vs.VPA para el tratamiento inicial de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE), aunque no se ha visto la equivalencia en el control de crisis un año después del inicio del tratamiento (17). La demora del efecto de LTG se sumó a la necesidad de titulación muy lenta.

Los estudios no randomizados específicamente se dirigen al tratamiento de JAE, JME o IGE inespecífica. Las series de casos sugieren que es mejor evitar CBZ en niños y adultos con IGE como norma general (18). Es posible que LTG pueda exacerbar el mioclonus en algunos pacientes con IGE (19). En algunas series de casos se reportó que tanto el TPM como el LEV fueron eficaces en algunos pacientes con JME cuyas crisis no se habían controlado con otros FAE; sin embargo, no conocemos estudios sistemáticos que recomienden el uso de determinada droga para la terapia inicial en IGE.

Con frecuencia prescribimos VPA para el tratamiento inicial de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE) pero ocasionalmente sugerimos etosuximida. Para JME tenemos la impresión de que VPA es más efectiva que otras medicaciones; sin embargo, la consideración del aumento de peso, la teratogenicidad en embarazos no planeados y los ovarios poliquísticos pueden llevarnos ocasionalmente a intentar el tratamiento con LTG, TPM, o LEV. Estamos conscientes de los efectos colaterales cognitivos de TPM en este grupo de pacientes y la titulación lenta de LTG no nos satisface. A veces usamos clobazam como FAE puente mientras se introduce lentamente LTG.

Primeros años de tratamiento

Una vez que se ha iniciado el tratamiento, se plantean muchas preguntas: ¿cuándo se debe repetir el EEG?

Partiendo de nuestros propios estudios encontramos que un grupo de niños con IGE, que de otra manera serían indeterminados, (~10%) evolucionarán de su EEG inicial interictal de punta onda generalizadas a puntas focales (20). ¿Esta evolución niega el diagnóstico de IGE?

En los niños con epilepsia de ausencias infantiles (CAE) hay evidencia de que las descargas subclínicas, de punta onda generalizadas vistas en el EEG pueden tener efecto transitorio sobre la cognición (21,23). Los tiempos de reacción parecen prolongados cuando el estímulo se presenta durante una descarga clínicamente silenciosa de punta onda. Si se reporta que un niño con CAE tiene supresión clínica completa de crisis de ausencias ¿se justifica el incremento de la dosis de FAE para tratar de suprimir las descargas EEG subclínicas o podrán los efectos cognitivos colaterales de una dosis mayor de FAE anular cualquier beneficio al eliminar las descargas subclínicas?

Nuestra impresión es que el VPA es más indicado para suprimir las descargas subclínicas de punta onda generalizadas que otros fármacos, pero esto no ha sido apropiadamente estudiado en estudios randomizados. Nuestra experiencia clínica en epilepsia de ausencias infantiles (CAE) es la de repetir el EEG una vez que se ha logrado el control clínico completo y luego ajustar la dosis de FAE solo si hay descargas interictales muy frecuentes de punta onda (juicio subjetivo) o descargas de punta onda que duren más de 4s.

En el manejo clínico, ¿cómo se puede documentar el control completo de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE)? Los padres y maestros no reportan las crisis de ausencias, aunque las crisis cortas o infrecuentes pueden ocurrir fácilmente sin que hayan testigos. La hiperventilación provoca crisis en niños susceptibles cuando el pCO_2 cae por debajo de un nivel crítico para ese niño. ¿Si un niño tienen crisis de ausencias inducidas por hiperventilación durante la consulta, significa que las crisis se van a seguir presentando en la comunidad? Nuestra experiencia es incrementar la dosis del FAE si seguimos viendo las crisis de ausencias inducidas por hiperventilación pero admitimos que no hay evidencia de este enfoque. Sin embargo, hay evidencia de que se pueden presentar accidentes serios como consecuencia de crisis de ausencias incontroladas, de manera que la motivación para suprimir todas las crisis de ausencias se basa en parte en la seguridad física además de los aspectos cognitivos (25).

El EEG ambulatorio es probablemente la mejor forma de confirmar que las crisis de ausencias se han controlado (o al menos las descargas prolongadas, generalizadas de punta onda). El valor del EEG de rutina, vs. el EEG de rutina para establecer el control de las ausencias no se ha estudiado a fondo (26). Las crisis de ausencias tienen alguna fluctuación diurna de manera que si se piensa en un EEG de control se debe hacer lo más temprano posible en la mañana.

Para los niños con JME o IGE inespecífica el papel de la repetición del EEG aún es incierto. Puede tener algún valor predictivo la supresión de todas las descargas de punta onda generalizada para el consiguiente control de crisis? Sospechamos que el EEG es normal mientras que el niño recibe tratamiento diario con FAE, eso es una buena señal. Si el niño con JME tiene punta onda fotosensible, o si el niño tiene crisis clínicas frente a una terminal de videojuegos, entonces se podría pensar que la eliminación de la respuesta EEG fotoconvulsiva permitiría al niño continuar manejando con seguridad los computadores o asistiendo a las danzas en el colegio donde hay luz estroboscópica.

Hay otras maniobras que parecen reducir el riesgo de crisis fotosensibles como la oclusión monocular completa, el incremento de la distancia en la terminal de los videojuegos y la iluminación del entorno (27). Sugerimos estos enfoques para los pacientes que muestran fotosensibilidad en el EEG pero no sabemos qué tan acertadas sean estas precauciones ambientales en la JME.

Hay muchas otras preguntas acerca del control adecuado de las crisis en la IGE. ¿Si el niño con IGE continúa teniendo mioclonías, sin ningún otro tipo de crisis, cuál es el riesgo de más CTCG? ¿Si un niño con epilepsia de ausencias infantiles (CAE) tiene control de sus crisis de ausencias con baja dosis de FAE, es suficiente para prevenir las crisis?

¿Debe el niño con CAE evitar el aspartame? El único estudio doble ciego adecuado mostró que se observaba un incremento considerable en las descargas de punta onda en niños con CAE no tratada cuando ingerían diariamente la dosis máxima sugerida de aspartame comparados con sucrosa como placebo (28). Nuestro consejo es sugerir que la ingesta de aspartame sea muy poca en los pacientes recién diagnosticados y se suspenda si hay dificultades para el control de crisis.

¿Si el niño gana peso con el tratamiento con VPA hay alguna evidencia de que la dieta es efectiva? ¿De manera similar, puede la anorexia severa por TPM superarse con manipulación dietética? Hasta el momento no hay evidencia; sin embargo, parece muy importante pesar y medir al niño con IGE antes de cualquier empezar cualquier tratamiento y luego hacer seguimiento a estas medidas con las tablas de crecimiento adecuadas. Hay buena evidencia de un fuerte efecto familiar sobre la obesidad (genética o ambiental) de manera que vale la pena considerar la adiposidad de los padres de los niños al escoger la medica-

ción o la intervención, si los percentiles de peso cambian considerablemente durante el seguimiento.

Hay guías publicadas para las restricciones de actividad en niños con epilepsia (29). Estas guías hacen énfasis en la normalización de las actividades basadas en el control de crisis y el nivel de riesgo que cada actividad conlleva. En el caso de epilepsia de ausencias infantiles (CAE), sabemos que pueden ocurrir serios accidentes en niños con crisis frecuentes y sabemos por nuestra experiencia clínica que un niño con una crisis de ausencia, puede ahogarse mientras está nadando. Basados en estos aspectos sugerimos que los niños con CAE eviten el ciclismo, el patinaje, trepar árboles, nadar y otras actividades similares mientras que el control de crisis se logra. En la mayoría de los niños, esto ocurre en pocas semanas y a partir de ese momento recomendamos la normalidad en todas las actividades. Para los que tienen solo control parcial, no es fácil determinar las restricciones. Los niños que durante los ataques tienen marcha estarán en mayor riesgo de lesión severa.

Algunas autoridades han sugerido que los adultos jóvenes con JME tienen crisis desencadenadas por privación de sueño y excesiva ingesta de alcohol (30,31). ¿Qué constituye la privación de sueño? Nunca hemos visto una definición en ese contexto. Hay alguna evidencia de que el uso moderado de alcohol en pacientes con epilepsia, por lo general no afecta el control de crisis. ¿Qué constituye la ingesta excesiva de alcohol en pacientes con JME? Sospechamos que el alcohol en exceso con frecuencia se asocia con privación de sueño (y la no adherencia al FAE) lo que es un desencadenante importante. El uso de la marihuana está tan extendido en la sociedad occidental que se considera normal. ¿Incrementa, disminuye o no tiene ningún efecto en las crisis en IGE?

Son urgentes las investigaciones sobre estos aspectos porque pueden tener enorme influencia sobre el ajuste social o emocional del niño o del adolescente a la IGE.

Consideraciones para la suspensión del FAE

La epilepsia de ausencias infantiles (CAE) remite en no más del 65% de los pacientes (32). No hay estudios randomizados que analicen la longitud óptima del tratamiento. Si se tuvo éxito en el tratamiento durante 1 año en monoterapia para controlar las crisis de ausencia en CAE, encontramos que hay una tasa muy alta de éxito en la suspensión del FAE (33). La mayoría de los estudios sobre la suspensión de FAE no

individualiza a los pacientes con CAE; sin embargo la tasa de remisión en CAE puede ser mayor que en muchos otros síndromes. Parece razonable tratar de suspender los FAE cuando un niño con CAE ha estado libre de crisis por 1-2 años. El valor del EEG antes de suspenderlos no ha sido bien estudiado. En el aspecto clínico, la decisión de suspender los FAE es compleja si hay descargas de punta onda residuales y no es clara la forma en que afecta la posibilidad de la retirada exitosa.

Una vez que los FAE se suspenden puede ser difícil decidir si los ataques de ausencias han regresado especialmente si son poco frecuentes. Si un niño con CAE ha suspendido el tratamiento de FAE, y si la hiperventilación no le produce más ataques, ¿están realmente las crisis de ausencias realmente en remisión? Con frecuencia repetimos el EEG a las 6-8 semanas después de suspender el FAE en los niños con CAE para observar las puntas y ondas interictales. No hay evidencia sólida para este enfoque.

La epilepsia de ausencias juveniles (JAE) parece tener una baja tasa de remisiones a largo plazo (34,35). ¿Debería haber un estudio sobre la retirada de FAE si las crisis se han controlado durante años? Nuestra impresión es que si el médico no dirige al paciente en este momento, el niño (que para esta época será adolescente o adulto joven) lo hará por sí mismo. La ventaja de la retirada supervisada es, por supuesto, la oportunidad de documentar claramente si las crisis regresan. En Norte América, la conducción de automóviles se permite a los 16 años si el niño ha estado libre de crisis por un año. Si hay una oportunidad para tratar de suspender los FAE, en el caso de la JAE, antes de los 16 años, estamos a favor.

La epilepsia mioclónica juvenil (JME) parece que dura toda la vida en muchos pacientes. En muchas series de casos, un pequeño porcentaje (cerca del 10%) de los niños con JME bien definido pueden suspender los FAE y entrar en remisión muy larga (si no permanente) (36). La edad de comienzo de JME a mediados de la adolescencia con frecuencia significa que la decisión de suspender los FAE entra en conflicto con el deseo de conducir. Sin embargo, es difícil de justificar una medicación de por vida si no es clara-

mente necesaria. Se debe tomar una decisión individual, pesando las consecuencias de otra crisis versus años de medicación innecesaria. En nuestra experiencia, la mayoría de los pacientes eligen continuar con el FAE diario. Se requieren urgentemente mejores marcadores para aquellos que van a tener éxito sin medicación.

Preparación para la vida adulta

Existe una fuerte evidencia de que los resultados sociales a largo plazo para niños con CAE no son satisfactorios en por lo menos un tercio de los pacientes; no es una forma benigna de epilepsia (32). Cuando se comparan los resultados a largo plazo de la epilepsia de ausencias infantiles (CAE), con los de la artritis reumatoidea juvenil como enfermedad crónica de control, los resultados son impactantes. Los pacientes con CAE tuvieron mejores tasas de falla escolar, embarazos no planeados, alteraciones psiquiátricas, abuso de alcohol, desempleo y pobres habilidades laborales. Los niños con artritis reumatoidea juvenil parecían socialmente normales, aunque continuaban con síntomas y requerían medicación en la edad adulta. No tenemos evidencia de que ninguna intervención en niños con CAE puede mejorar el resultado social, este es un aspecto que no ha sido estudiado. Una parte importante del manejo de estos niños debe ser la cuidadosa atención al desarrollo de las habilidades académicas y sociales. Sospechamos que el relativamente fácil control de crisis en muchos niños con CAE distrae la atención de los signos tempranos de amenazas de un desastre social.

El resultado final a largo plazo de JAE y de JME no ha sido bien documentado.

Conclusiones

La mayor parte de las decisiones de manejo en el tratamiento de la IGE se basa en una pequeña serie de casos y en la propia experiencia. Existe una gran necesidad de estudios más sistemáticos para tratar de mejorar y disminuir el impacto social de este importante grupo de síndromes epilépticos.

AGRAVACIÓN DE LAS CRISIS EN LAS EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS GENERALIZADAS**

J. Chaves, J W Sander*

Resumen

Las crisis en la epilepsia idiopática generalizada (IGE) por lo general remiten completamente con fármacos antiepilépticos (FAE). Sin embargo, ocasionalmente se pueden agravar con ellos. Antes de atribuir la exacerbación de las crisis a un FAE se deben excluir las explicaciones alternativas, tales como la fluctuación de las crisis, la adherencia irregular a la medicación, la mala adaptación a la enfermedad, la comorbilidad con otras entidades y el desarrollo de tolerancia al FAE. El agravamiento se puede deber a reacción paradójica o a encefalopatía inducida por fármacos, efectos sedativos o uso inapropiado del fármaco: es necesario aclarar cualquiera de estos aspectos porque van a ser los que van a guiar el tratamiento. Una advertencia importante es que la mayoría de los datos sobre agravación de las crisis generalizadas se basa en reporte anecdótico de casos o series de casos. Cuando se considera la eficacia o la agravación se debe tratar con cautela la interpretación de los datos provenientes de estudios no controlados y reportes de casos. En la práctica, a pesar del hecho de la falta de evidencia clara, cuando se tratan pacientes con IGE se debe tener en cuenta la posibilidad de agravación de crisis. Faltan todavía por definir los factores predictivos de agravación de crisis en un determinado paciente, con una cierta medicación. Es de suma importancia clasificar correctamente el tipo de crisis en todos los pacientes. De no ser posible, se debe utilizar un FAE de amplio espectro. Los fármacos que modulan los canales de Na⁺ y los fármacos GABAérgicos parecen ser los que más agravan las crisis por lo tanto se deben evitar en el manejo inicial de las IGE. Se requieren más estudios para aclarar este fenómeno en su totalidad. Es importante reflexionar sobre el hecho de que las respuestas paradójicas a los FAE pueden ser de valor farmacológico porque sirven de herramientas para una caracterización más precisa y más útil de las epilepsias.

Palabras clave: fármacos antiepilépticos-epilepsia idiopática generalizada-exacerbación de crisis reacción paradójica-intoxicación paradójica

Las IGE son, por lo general, fáciles de tratar y se controlan con FAE en el 80-90% de los pacientes. Sin embargo, a diferencia de las epilepsias parciales las crisis en las IGE parecen ser más vulnerables a la agravación por los FAE. Este aspecto es objeto actual de interés y se han hecho varias revisiones al respecto (1-6). Se ha sugerido que cualquier FAE puede agravar las IGE pero es menos probable que ocurra con los FAE de amplio espectro como VPA, LTG, LEV, TPM y ZNS; de estos el VPA tiene la historia más larga y la mayor cantidad de datos (7,8).

Antes de atribuir el agravamiento de las crisis a un FAE es necesario excluir las explicaciones alternativas como el incremento de crisis que coincide con la fluctuación natural de algunas epilepsias, la adherencia irregular a la medicación, el desajuste causado

por la enfermedad, la comorbilidad con otras entidades y el desarrollo de tolerancia al que inicialmente era un FAE efectivo. Luego de excluir estas explicaciones y de asumir que un FAE es el culpable del empeoramiento de las crisis, se deben identificar las circunstancias de la agravación de las crisis. Este problema también se puede deber a una reacción paradójica, intoxicación paradójica, encefalopatía inducida por crisis, efectos sedativos o uso inapropiado de un determinado FAE. Es importante distinguir entre las diferentes circunstancias debido a que ellas determinan el manejo.

Reacción paradójica

La exacerbación de las crisis se debe a una reacción paradójica cuando un FAE incrementa el número de crisis o provoca la aparición de un nuevo tipo de crisis. Esto se puede deber a un efecto farmacodinámico inverso en el cual el FAE facilita las crisis en lugar de

* Department of Clinical and Experimental Epilepsy, UCL Institute of Neurology, London, UK

** Traducción Elsa Colmenares Durán

inhibirlas. Por lo general las concentraciones séricas se encuentran dentro de los rangos terapéuticos. Es difícil atribuir a un FAE determinado cualquier tipo de susceptibilidad en un síndrome específico. Las epilepsias generalizadas parecen tener menos predisposición a las reacciones paradójicas que las epilepsias parciales, pero hay pocos estudios sobre estos aspectos. Los médicos tienen un dilema cuando prescriben un FAE a un paciente sin tener claro el tipo de crisis que presenta. Primero se deben evaluar cuidadosamente los riesgos potenciales y los beneficios. Si un FAE exacerba las crisis se debe reconsiderar la clasificación de las crisis; si es correcta se debe pensar que dicho FAE no es el más adecuado. Algunas "epilepsias intratables" se pueden exacerbar como una reacción paradójica a un fármaco y el manejo será la retirada de ese producto (7). El tratamiento antiepiléptico inicial inapropiado puede ocasionar cambios clínicos y EEG que pueden confundir el diagnóstico de IGE (1,4,9).

CBZ generalmente es una medicación segura pero puede agravar algunas formas de IGE. Puede empeorar las crisis de ausencias, posición que comparte con PHT, OXC, VGB y TGB. También ha habido reportes de ausencias atípicas exacerbadas con CBZ u OXC. Las crisis mioclónicas se pueden agravar con CBZ, PHT, OXC, VGB, GBP y TGB aunque también ha habido reportes de exacerbación de crisis mioclónicas con LTG, LEV y pregabalín (PGB).

CBZ es efectiva contra las CTCG con pocos reportes de exacerbación de este tipo de crisis. Sin embargo hay muchos médicos reacios a prescribir CBZ para IGE por temor a exacerbar o precipitar crisis. PB, ETX, OXC y VGB también se han reportado como causantes de agravación en CTCG (tabla 1)

Intoxicación paradójica

Consiste en el incremento en la frecuencia de crisis o de su severidad en el contexto de los niveles séricos del FAE sobre el rango terapéutico determinado. En esta situación, se observa el incremento de crisis, con el incremento de los niveles séricos del FAE, con disminución en las crisis al disminuir la dosis. No se requiere la retirada total del medicamento y en muchos casos se debe evitar.

Las causas de la intoxicación aguda se identifican fácilmente. Ellas son sobredosificación accidental o voluntaria, prescripción incorrecta, errores de administración e interacciones medicamentosas (10). Los pacientes en politerapia tienen mayor riesgo de in-

toxicación paradójica. Se debe tener en cuenta la posibilidad de sobredosis, pero no interfiere con el incremento gradual en la dosis del FAE para lograr el equilibrio satisfactorio entre el control de crisis y la aparición de los efectos secundarios (11). El incremento en la dosis de un medicamento hasta el nivel máximo tolerado en pacientes con epilepsia refractaria parece proporcionar reducción adicional de crisis en cerca del 10% de los pacientes, pero es un factor de riesgo para la toxicidad farmacológica incluyendo la agravación de las crisis (12). Como esta última se puede presentar en ausencia de otros signos de toxicidad, es necesario considerar la posibilidad para evitar el peligroso círculo vicioso donde la dosificación se incrementa más, en el caso en que se requiere una reducción.

Los mecanismos responsables de la agravación de las crisis son multifactoriales como la superposición de efectos farmacológicos que no se presentan con el nivel de concentraciones bajo, la liberación de excitación debida al bloqueo de las vías inhibitorias y el efecto facilitador indirecto de crisis mediado por alteración del estado de alerta o desequilibrio electro-lítico (12).

PHT y PB son ejemplos de fármacos que pueden agravar la frecuencia de crisis por intoxicación. Se ha reportado también incremento en las crisis, asociado con concentraciones séricas altas con CBZ, TGB, VGB y GBP.

Encefalopatía inducida por FAE

La encefalopatía inducida por FAE se presenta cuando su toxicidad lleva a agravación de las crisis en el contexto de otras alteraciones en las funciones cerebrales. Esta es la forma más común en que el VPA exacerba la frecuencia, cambia los patrones e induce la aparición de nuevos tipos de crisis. Las encefalopatías inducidas por crisis también se han reportado con PB, CBZ, VGB, TGB, LTG, ZNS. Como en la intoxicación paradójica, se debe evitar la retirada drástica del fármaco y la reducción de la dosis puede ser suficiente para mejorar el cuadro encefalopático y el control de las crisis.

Agravación de las crisis por efecto sedativo de un FAE

Las crisis generalizadas se precipitan más fácilmente por somnolencia y privación de sueño que las epilepsias parciales. Sabemos que la somnolencia y el sueño activan las descargas epilépticas y pueden precipitar crisis al disminuir el umbral lo suficiente como

para permitir un estatus subclínico o en el caso del síndrome de Lennox-Gastaut (LGS) un estatus tónico (13,14). Por otra parte el tratamiento de los trastornos de sueño comunes que causa privación crónica de sueño puede ser de gran beneficio y puede controlar algunas epilepsias aún sin cambio de FAE (15,16). Los niños con epilepsia tienen mayor incidencia de somnolencia diurna e inquietud durante el sueño que los controles (17) pero el impacto de los FAE sobre estos aspectos e indirectamente sobre la frecuencia de crisis no se han estudiado muy bien. Es razonable suponer que todos los FAE que causan somnolencia pueden facilitar las crisis. Las BDZ y el PB en menor extensión pueden estar comprometidos en el agravamiento de crisis debido a sus efectos sedantes.

Evidencia clínica de la agravación de las epilepsias generalizadas

Es necesario que se cumplan ciertas condiciones antes de afirmar que la agravación de crisis se debe al efecto de los FAE. Estas son:

- que la exacerbación de las crisis se observe en forma temprana luego de la iniciación de la terapia
- que luego del incremento de la dosis se presente incremento en la frecuencia de las crisis
- que con la disminución de la dosis se presente disminución de las crisis
- que se vuelva a presentar incremento en la frecuencia de las crisis al volver a enfrentar al paciente con el fármaco.

Alternativamente si hay una aparición inesperada de nuevos tipos de crisis, necesariamente se deben presentar al enfrentar al paciente nuevamente con el fármaco, sin embargo estas condiciones con frecuencia no se cumplen especialmente por este último requisito. Solo hemos encontrado unos pocos reportes de casos cumpliendo esta condición. Esto se entiende desde el punto de vista clínico, puesto que si hay otros FAE a disposición como otra alternativa, no estaría éticamente justificado hacerlo.

La evidencia también puede provenir de datos objetivos y cuantitativos de los estudios controlados con placebo para evaluar la eficacia y la tolerabilidad de un medicamento porque la agravación de crisis se puede detectar por los parámetros usados para evaluar la eficacia. Los estudios controlados se hacen por lo general en epilepsias parciales y la evidencia de la exacerbación de las crisis en este tipo de epilepsia no es convincente (18). Hay escasez de estudios controlados en IGE. Se han hecho algunos estu-

dios abiertos no controlados o estudios retrospectivos de agravación de la frecuencia de crisis por FAE en epilepsias generalizadas. La mayoría de los datos sobre agravación de crisis generalizadas se basan en reportes de casos anecdóticos o series de casos. La interpretación de los datos de estos estudios no controlados y retrospectivos y especialmente de los reportes de casos se debe hacer cuidadosamente, ya sea que se considere la eficacia o la agravación.

Carbamazepina

La CBZ interactúa con los canales de sodio bloqueando los disparos repetidos de los potenciales de acción aunque también actúa sobre la transmisión sináptica (19). Es efectiva en crisis parciales y CTGG pero también puede ser el ejemplo clásico de agravación de crisis generalizadas por FAE. Los pacientes con descargas bilaterales sincrónicas o con descargas de polipunta onda se consideran en mayor riesgo para el desarrollo de nuevas crisis de ausencias mientras que la presencia de descargas de puntas y ondas lentas generalizadas, transitorias se han considerado como predictivas para el desarrollo de crisis convulsivas generalizadas (20,21). Algunos estudios relacionan las concentraciones altas de epóxido de CBZ en suero con la exacerbación de las crisis (22). La CBZ puede empeorar las crisis de estatus epilépticos en pacientes con epilepsia de ausencias (22-28). También puede llevar de nuevo al comienzo de ausencias o asociarse con la reaparición de crisis de ausencias. En las ausencias *de novo* hay una relación temporal entre la desaparición de las descargas de punta onda y la retirada de la CBZ. También se la ha implicado en la agravación de las crisis convulsivas generalizadas y en la precipitación de ausencias, mioclonías y estatus generalizado en pacientes con IGE (29-35).

La CBZ agrava las crisis mioclónicas. En un estudio retrospectivo, no controlado, se dijo que la CBZ agrava las crisis en cerca del 65% de los pacientes con JME (36). Se reportó mioclonus multifocal, de nuevo comienzo, relacionado con la dosis en un niño con crisis generalizadas luego del comienzo de CBZ, con resolución 24 hrs después de su suspensión. Las mioclonías reaparecieron rápidamente cuando se enfrentó de nuevo al paciente a la medicación.

Se ha dicho que la CBZ exacerba las crisis atónicas (32) y puede precipitar crisis atónicas de nuevo comienzo (21,31). También ha habido reportes de crisis paradójicas, agravación y estatus epiléptico como resultado de sobredosis de CBZ (37,38).

La CBZ utilizada para el comportamiento disruptivo en un paciente sin epilepsia pero con desórdenes del espectro autista desencadenaron CTG. Luego de la retirada de la droga no se presentaron más crisis y no se observaron anomalías en el EEG (39).

Fenitoína

Hoy en día se utiliza menos la fenitoína debido a su toxicidad y a su perfil cinético. Su acción epiléptica la puede ejercer por medio de diferentes efectos farmacológicos pero parece que su primer mecanismo de acción es el bloqueo de los canales de Na⁺ (19). Se ha reportado que tiene efectos paradójicos aunque no tan frecuentes como la CBZ. La PHT puede empeorar las ausencias y las crisis mioclónicas y puede provocar ausencias y estatus generalizado en pacientes con IGE (24,28). En un estudio retrospectivo, la agravación de las crisis se reportó en un tercio de los pacientes con JME a quienes se les prescribió PHT (36). La agravación paradójica de las crisis generalizadas puede ser una manifestación de la toxicidad de la PHT y puede aparecer sin evidencia de otros síntomas neurológicos (40,41). También se ha descrito el empeoramiento de las epilepsias mioclónicas progresivas (42).

Barbitúricos

El PB es el barbitúrico más usado. Su mecanismo de acción se cree que es la modulación del GABA en los receptores postsinápticos y efecto sobre el glutamato. La primidona se convierte a PB. Ambos medicamentos se han utilizado como FAE de amplio espectro. Se dice que los barbitúricos empeoran las crisis en el síndrome de Lennox-Gastaut y en las epilepsias mioclónicas, pero no es claro si es un efecto verdadero de la droga o el resultado de la sedación (1-6,43,44). El PB también se ha reportado como inductor de novo de las crisis de ausencias atípicas (44).

Ácido valproico

El VPA es un FAE de amplio espectro cuyo modo de acción preciso no es claro. Eleva los niveles de GABA y también afecta los canales de sodio y calcio (43). Parece tener un bajo potencial para agravación de crisis. Una amplia revisión concluyó que la exacerbación de crisis debida al VPA es rara, aunque puede ocurrir en el contexto de una encefalopatía inducida por drogas. Esto se puede identificar fácilmente y con frecuencia se puede evitar (8).

A pesar de ser el medicamento más efectivo contra

las ausencias, la introducción del VPA ha sido reportada como agravante de las crisis de ausencias en un pequeño número de niños (45). Las crisis se incrementan con el aumento de cada dosis y mejoran sustancialmente con la retirada del fármaco. El enfrentamiento de nuevo del paciente al medicamento produce el mismo patrón. Los niveles séricos se encontraban dentro de los rangos terapéuticos en todos los pacientes y ningún caso se atribuyó a encefalopatía inducida por VPA.

Un paciente con dificultades de aprendizaje y CTC manejado con PB desarrolló estatus epiléptico en dos ocasiones diferentes cuando se le agregó VPA (46). Los niveles séricos de VPA y el amonio estaban dentro de los rangos terapéuticos.

La forma más común en que VPA agrava las crisis es dentro del contexto de encefalopatía inducida por VPA; esto está asociado en forma consistente con incremento de concentraciones de amonio en sangre. La hiperamonemia incrementa la liberación de ácido glutámico en el cerebro lo que lleva a alteración del estado de conciencia y empeoramiento de crisis (47). La disfunción hepática no siempre se observa (48). Las ausencias y las ausencias atípicas pueden empeorar o parecer de novo en el contexto de encefalopatía tóxica aguda en pacientes que toman VPA (49,50).

Se reportó una encefalopatía con estatus de ausencia y crisis atónicas en niños con crisis de ausencias, que apareció poco tiempo después de la introducción del tratamiento (51). También se ha reportado la aparición de mioclonus negativo durante estupor relacionado con valproato (52).

Etosuximida

Se usa principalmente en las ausencias epilépticas. Su mecanismo de acción, aunque no es muy claro, parece que se debe a la inhibición de los canales de calcio voltaje dependientes, lo que reduce la entrada de calcio a las terminales sinápticas (43).

A pesar de su uso reducido en las ausencias epilépticas, puede exacerbar las crisis generalizadas. Estudios abiertos con ETX en niños con crisis de ausencias reportaron incremento en las crisis generalizadas en un pequeño número de pacientes (53,54). Un reporte de caso describió un paciente cuyas crisis parciales complejas se incrementaron notoriamente en número, después de la adición de ETX a PB. Esta condición revirtió después de la suspensión de ETX (54).

Oxcarbazepina

La OXC es similar a la CBZ y actúa por vía del bloqueo del voltaje de los canales de sodio. Al igual que la CBZ se ha reportado que causan exacerbación de las crisis en su mayoría de las ausencias y las mioclonías en la IGE. Se han descrito las ausencias de novo (25,55,56) así como la agravación de las ausencias atípicas (en un niño) y de los ataques de caída súbita en el contexto de una nueva prescripción de OXC (57). Además se reportó un caso de agravación de crisis en un niño con epilepsia astato mioclónica (56).

Vigabatrín

El mecanismo primario de acción de VGB se considera que surge de la inhibición irreversible de la GABA-transaminasa lo que produce incremento del GABA. VGB puede empeorar las IGE (58,59). En un estudio con VGB en niños con epilepsia incontrolada, el 10% experimentó incremento importante de las crisis especialmente si tenían epilepsia mioclónica o síndrome de Lennox-Gastaut. Se desarrollaron nuevos tipos de crisis en aproximadamente 20% de todos los pacientes (58).

VGB agrava las crisis de ausencias y las mioclónicas, y también se reportaron las crisis mioclónicas de novo, las ausencias y el estatus convulsivo (34,59). Además la exacerbación de las crisis y del estatus mioclónico se han reportado en el contexto de la encefalopatía aguda con VGB (60).

Tiagabina

TGB bloquea la retoma del GABA a las neuronas y las células gliales. Así como ocurre con otros FAE GABAérgicos se ha reportado exacerbación inducida por TGB especialmente en IGE. la agravación ocurre en crisis de ausencias y estatus de ausencias. TGB puede agravar las crisis mioclónicas y se ha reportado la presencia de estatus epiléptico no convulsivo (61-63).

Lamotrigina

El primer efecto antiepiléptico de LTG se efectúa bloqueando los canales de sodio y en menor extensión sobre los canales de calcio. Aunque LTG es efectiva en IGE y en la mayoría de las mioclonías epilépticas, algunos informes sugieren que ocasionalmente puede desencadenar de novo o empeorar las crisis mioclónicas.

En estudios abiertos de LTG en monoterapia para JME, algunos pacientes experimentaron empeoramiento de

las mioclonías, mientras que en otros fue transitorio(64). En un estudio de LTG en epilepsia mioclónica severa de la infancia (SMEI) se observó importante empeoramiento de las crisis en aproximadamente el 80% de los pacientes (65-67). El comienzo del mioclonus incapacitante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut también se ha descrito (68). Así como dos pacientes con epilepsia generalizada que desarrollaron crisis de novo. Además se describió un caso de estatus epiléptico posterior a una dosis alta de LTG (69).

Topiramato

TPM tiene múltiples mecanismos de acción como el bloqueo de los canales iónicos, la inhibición de las respuestas excitatorias y la facilitación de la transmisión sináptica inhibitoria y esto podría explicar su amplio espectro. Se ha señalado mejoría en el control de crisis en la IGE. Parece ser un medicamento relativamente seguro en términos de la agravación de crisis; hay un solo estudio no controlado que reporta incremento de CTCG o mioclónicas en un pequeño número de pacientes (70).

Gabapentín

GBP está estructuralmente relacionado con el GABA pero se desconoce el mecanismo exacto de acción en humanos. En modelos animales facilita la tasa de síntesis del GABA y puede también actuar en las vías del glutamato. Se ha reportado que GBP puede agravar e inducir el mioclonus de novo. En un estudio abierto de GBP como monoterapia en mioclonus de nuevo comienzo se observó en cerca del 10% de los pacientes (71). La exacerbación de las ausencias y de las mioclonías se ha descrito en un paciente con síndrome de Lennox-Gastaut (72). Además se reportó un caso de estatus epiléptico en el contexto de intoxicación aguda con GBP (73).

Pregabalín

PGB es un potente ligando para una subunidad de los canales de calcio voltaje dependientes y parece que afecta el metabolismo del glutamato. Todavía hay poca experiencia clínica con este medicamento pero parece que puede empeorar las crisis generalizadas. Ha sido implicado en el desarrollo de mioclonías en pacientes con crisis parciales y de crisis generalizadas en ratas manejadas con kindling (74,75). En un estudio pequeño, una quinta parte de los pacientes con epilepsia focal tuvo mioclonías de nuevo comienzo al comenzar PGB. Esto parece estar relacionado con la dosis, la disminución de la frecuencia y la intensidad con la reducción de la dosis y la desaparición con la retirada del medicamento.

Felbamato

FBM tiene amplio espectro de acción pero debido a su perfil de seguridad se utiliza actualmente como droga de último recurso. Su mecanismo de acción es desconocido pero parece que reduce las crisis, tanto incrementando el umbral como inhibiendo la extensión de la crisis. No hay reportes que se refieran específicamente a la agravación de crisis en IGE con FBM.

Levetiracetam

El mecanismo de acción de LEV parece estar relacionado con la modulación de una vesícula sináptica de proteína (76). Parece que es de amplio espectro y puede ser prometedora en JME. Los efectos paradójicos de LEV se han observado ocasionalmente (78,79). Se ha reportado marcado incremento de crisis con la subida de la dosis, mientras que la reducción parece que resuelve la exacerbación sin necesidad de discontinuar el LEV (80). También se ha reportado un solo paciente con desarrollo de ataques de novo después del comienzo de LEV (81).

Zonisamida

ZNS actúa bloqueando los canales de voltaje sensibles al sodio así como los canales de calcio tipo T. Este fármaco de amplio espectro rara vez se ha visto asociado con agravación de crisis y solo hay un informe de un paciente con IGE que presentó múltiples CTCG asociadas con un episodio de sobredosis de ZNS (82).

Benzodiazepinas

BZ actúan estimulando la acción inhibitoria de GABA. Clonazepam (CLN) y clobazam (CLB) pueden ser útiles para mioclonías y crisis tónicas-clónicas y crisis

de ausencias. Las principales limitaciones del uso crónico de BZ son la somnolencia y la tolerancia, ambas pueden contribuir a una condición que puede ser malinterpretada como agravación de crisis. La tolerancia a las BZ de acción antiepiléptica se puede ver como agravación de crisis si, después de un período de eficacia, las crisis retornan a la frecuencia de base (7). La somnolencia parece ser un facilitador y un factor precipitante de crisis.

En la práctica

A pesar del hecho de que no hay evidencia clara la posibilidad de agravación de las crisis se debe considerar especialmente cuando se tratan pacientes con IGE. Los factores predictivos de agravación de crisis en un paciente determinado con una medicación específica, están todavía por determinar. Es muy importante clasificar el tipo de crisis. Si esto no es posible se debe elegir un FAE de amplio espectro. Las drogas que bloquean los canales de Na⁺, así como las GABAérgicas, pueden exacerbar las crisis de ausencias y las mioclonías, por lo tanto se deben evitar en estos tipos de crisis. También es importante recordar que los pacientes con múltiples tipos de crisis, como las que se ven en el síndrome de Lennox-Gastaut, parecen ser especialmente susceptibles a la agravación de crisis (86). Se requieren mayores estudios para aclarar este fenómeno en su totalidad. Es interesante especular que las respuestas paradójicas a los FAE pueden tener gran valor farmacológico al servir de herramientas para una mejor y más útil caracterización de las epilepsias. De hecho, los estudios genéticos de las reacciones paradójicas pueden ayudar a identificar los polimorfismos escondidos y pueden caracterizar los patrones fenotípicos y genotípicos en determinados pacientes.