

Definición de ILAE de los síndromes de epilepsia generalizada idiopática: Declaración de posición del Grupo de Trabajo de ILAE sobre Nosología y Definiciones

**Edouard Hirsch¹ | Jacqueline French² | Ingrid E. Scheffer³ | Alicia Bogacz⁴ |
Taoufik Alsaadi⁵ | Michael R. Sperling⁶ | Fatema Abdulla⁷ | Sameer M. Zuberi⁸ |
Eugen Trinka^{9,10} | Nicola Specchio¹¹ | Ernest Somerville¹² | Pauline Samia¹³ |
Kate Riney^{14,15} | Rima Nabbout¹⁶ | Satish Jain¹⁷ | Jo M. Wilmschurst¹⁸ |
Stephane Auvin^{19,20} | Samuel Wiebe²¹ | Emilio Perucca^{22,23} |
Solomon L. Moshé²⁴ | Paolo Tinuper^{25,26} | Elaine C. Wirrell²⁷**

1. Francis Rohmer Neurology Epilepsy Units, National Institute of Health and Medical Research 1258, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, Strasbourg University, Strasbourg, France
2. New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA
3. Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia
4. Institute of Neurology, Clinical Hospital, Faculty of Medicine, University of the Republic, Montevideo, Uruguay
5. Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates
6. Department of Neurology, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA
7. Salmaniya Medical Complex–Government Hospital, Manama, Bahrain
8. Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, member of EpiCARE, Glasgow, UK
9. Department of Neurology and Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria
10. Department of Public Health, Health Services Research, and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria
11. Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy
12. Prince of Wales Hospital, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia
13. Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, East Africa, Nairobi, Kenya
14. Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia
15. Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia
16. Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Enfants Malades Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France
17. Indian Epilepsy Center, New Delhi, India
18. Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa
19. Pediatric Neurology, Public Hospital Network of Paris, Robert Debré Hospital, NeuroDiderot, National Institute of Health and Medical Research, Department Medico-Universitaire, Innovation Robert-Debré, University of Paris, Paris, France
20. University Institute of France, Paris, France
21. Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada
22. Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
23. Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia
24. Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA
25. Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy
26. Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Bologna, Italy
27. Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

Correspondencia

Elaine C. Wirrell, MD, Child and Adolescent Neurology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55902, USA.
Email: wirrell.elaine@mayo.edu

RESUMEN

En el 2017, la clasificación de la Liga internacional contra la epilepsia (*International League Against Epilepsy, ILAE*) describió las “epilepsias genéticas generalizadas” (EGG), que incluían las “epilepsias generalizadas idiopáticas” (EGI). El objetivo de este artículo es delinear los cuatro síndromes que comprenden las EGI, nombrados como la epilepsia de ausencias de la infancia, epilepsia de ausencias juveniles, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico clónicas solamente. Proporcionamos criterios diagnósticos actualizados para los síndromes de EGI, determinados por un consenso con la opinión de expertos del grupo de trabajo sobre la nosología y definiciones de la ILAE (2017-2021) y expertos internacionales externos al grupo de trabajo. Incorporamos conocimientos actuales a partir de los recientes avances en la genética, imágenes y estudios electroencefalográficos, junto con la terminología actual y la clasificación de crisis y epilepsia. Los pacientes que no cumplen los criterios de alguno de estos síndromes, pero tienen una o la combinación, de los siguientes tipos de crisis: ausencias, mioclónicas, tónico-clónicas y crisis mioclónicas-tónicas, con espiga-onda generalizada a 2,5-5,5 Hz, deben ser clasificados como EGG. Es de ayuda el reconocimiento de éstos cuatro síndromes de EGI como un grupo especial dentro de las EGG, ya que conlleva implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Palabras Clave:

Crisis de ausencia, crisis de ausencia de la infancia, crisis tónico-clónico generalizadas, crisis tónico-clónico generalizadas aisladas, epilepsia genética generalizada, epilepsia de ausencias juveniles, epilepsia mioclónica juvenil, crisis mioclónicas.

1 INTRODUCCIÓN

Las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI), históricamente han incluido a los síndromes de epilepsia de ausencias de la infancia (EAI), epilepsia de ausencias juveniles (EAJ), epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) y epilepsia con crisis tónico clónicas solamente (ECTCs).

En la clasificación del 2017 de la *International League Against Epilepsy (ILAE)*, sugirió que el término de “Epilepsia genéticas generalizadas” (EGG), sea utilizado para el amplio grupo de epilepsia con crisis de tipo generalizada y descargas tipo espiga-onda generalizada, basado en una supuesta etiología genética derivada de datos de estudios de investigación a gemelos y familias. Se sugiere que el término EGI sea utilizado para los cuatro síndromes mencionados. Nuestro grupo de trabajo sobre Nosología y Definiciones reconoce, que el grupo de EGG es amplio e incluye una variedad de síndromes comunes y raros de la epilepsia genética generalizada. Proponemos que el término de EGI, debe pertenecer a un subgrupo distinto que las EGG, por las siguientes razones:

- Son los síndromes más comunes dentro de las EGG.
- Generalmente tienen un buen pronóstico sobre el control de crisis.
- No evolucionan a una encefalopatía epiléptica.
- Hay superposición clínica entre EAI, EAJ y EMJ.
- Pueden evolucionar a otro síndrome de las EGI (Ej. de EAI evolucionar a EMJ).
- Tienen hallazgos electroencefalográficos (EEG) similares, incluyendo trazado de fondo normal con actividad de descargas generalizadas en forma de espiga-onda y/o poli espiga-onda a 2.5-6 Hz, que pueden activarse a la hiperventilación y a la estimulación fótica.

Puntos Clave

- Las EGI incluyen cuatro síndromes: epilepsia de ausencia en la infancia, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico-clónicas solamente.
- Las EGI tiene herencia poligénica con o sin factores ambientales.
- El desarrollo suele ser normal; sin embargo, los trastornos del ánimo, TDAH y los problemas del aprendizaje son comorbilidades comunes.
- Los tipos de crisis incluyen una o una combinación de las siguientes: crisis de ausencias, mioclonías, tónica-clónica, mioclónica-tónica-clónica.
- El EEG muestra descargas espiga-onda generalizadas a 2,5-5,5 Hz que pueden activarse por la hiperventilación o la estimulación fótica.

El término de EGI invoca al contexto histórico del cual éstos síndromes han emergido y la supuesta base genética extraída de décadas de estudios clínicos genéticos.

La figura 1, ilustra como las EGI se engloban dentro del gran grupo de EGG. Reconocemos que la distinción entre los cuatro síndromes de EGI no siempre es sencilla, ya que hay superposición clínica entre estas entidades específicas. Además, hay sobreposición entre las EGI y las EGG no-EGI, como lo ilustran las tasas más altas de síndromes EGI en familiares de personas con epilepsia con mioclonías palpebrales, epilepsia con ausencias mioclónicas, epilepsia mioclónica de la infancia, epilepsia con crisis atónicas mioclónicas y epilepsia genética con crisis febriles plus.¹⁻⁶

Aportamos criterios diagnósticos actualizados para las EGI, determinado por un proceso riguroso para obtener la opinión del consenso de expertos del grupo de trabajo de la ILAE sobre Nosología y Definiciones (2017-2021). Los

detalles sobre la metodología se encuentran en un artículo de Wirrell et al⁷. Los criterios para cada síndrome se determinaron mediante el proceso Delphi, encuestando a los miembros de todo el grupo de trabajo y a expertos externos reconocidos en sindromología de la epilepsia. Incorporamos el conocimiento actual de los avances rápidos en los estudios genéticos, de imágenes y EEG, junto con la terminología actual y la clasificación de crisis epilépticas y epilepsia.⁸⁻¹⁰ Como el término EGG incluye otros síndromes más allá de los síndromes de EGI, como ser epilepsia con ausencias mioclónicas y epilepsia con mioclónicas palpebrales, este artículo se centra únicamente a los cuatro síndromes de EGI.

1.1 Descripción clínica

Las tablas 1 y 2 comparan y contrastan las EAI y las EAJ, como las EMJ y las ECTCs respectivamente. La siguiente sección se centra sobre las características clínicas comunes en todas las EGI.

1.2 Epidemiología

Las EGI es un grupo común de epilepsias, que representa aproximadamente 15-20% de personas con epilepsia.¹¹ Los datos fiables sobre la incidencia exacta de cada síndrome son limitados, ya que los síndromes de epilepsia pueden no estar claramente definidos y el EEG puede no estar disponible.¹¹ Además como los síndromes son dependientes de la edad, la incidencia reportada varía según la edad de la población estudiada. Los estudios poblacionales de epilepsia de reciente inicio en niños y adolescentes han encontrado que del 23 al 43% tienen epilepsia generalizada,¹² y de estos del 53 al 58% tienen uno de los cuatro síndromes de EGI.^{13,14} Los síndromes de EGI difieren en la edad de inicio de cada uno, que típicamente es desde los 3 a los 25 años (ver abajo en cada síndrome). En raras ocasiones, el inicio puede ocurrir a los 40 años^{15,16}; el inicio después de ésta edad es excepcional. Aunque la respuesta a los fármacos anti-crisis (FAC) y la necesidad de terapia a largo plazo varía dentro de cada síndrome, los síndromes de EGI generalmente responden a los medicamentos y aproximadamente el 80% responde a los FAC apropiados (apropiados se refiere al uso de FAC de “amplio espectro” que se enfocan en tipos de crisis generalizadas o la etosuximida en el caso de EAI, pero la terapia farmacológica específica está más allá del alcance de éste artículo). Para las crisis tónico-clónico generalizadas, el valproato puede ser particularmente eficaz, pero debe usarse con precaución en mujeres en edad fértil.^{17,18} Es importante señalar que ciertos FAC, en particular los bloqueadores de canales de sodio como la carbamazepina, la oxcarbazepina, la eslicarbazepina y la fenitoína (pero no necesariamente la lamotrigina) y los agentes γ -amino butíricos acidérgicos (GABAérgicos), como la tiagabina y la vigabatrina, a menudo exacerbaban las crisis de ausencia y las mioclonías en las EGI (y puede inclusive provocar ausencia o estado epiléptico mioclónico); esta historia puede proporcionar una pista para el diagnóstico.¹⁹⁻²³ Sin embargo, los síndromes EGI difieren en su probabilidad de remisión y la edad de remisión. Los pacientes a veces pueden evolucionar de un síndrome a otro.

1.3 Tipo de crisis

Los pacientes con EGI experimentarán una o una combinación de los siguientes tipos de crisis generalizadas: ausencias, mioclónicas, tónico-clónicas y crisis mioclónicas-tónicas-clónicas. Las crisis tónico-clónicas generalizadas pueden tener manifestaciones tempranas con características focales o asimétricas como desviación o versión cefálica y ocular, las crisis mioclónicas pueden ser focales o asimétricas. Los hallazgos focales a menudo cambian de un lado a otro en cada crisis. La fotosensibilidad ocurre en un subconjunto de pacientes con EGI.

Las crisis tónicas generalizadas, atónicas, atónicas mioclónicas y crisis focales, además de los espasmos epilépticos se excluyen del diagnóstico de EGI.

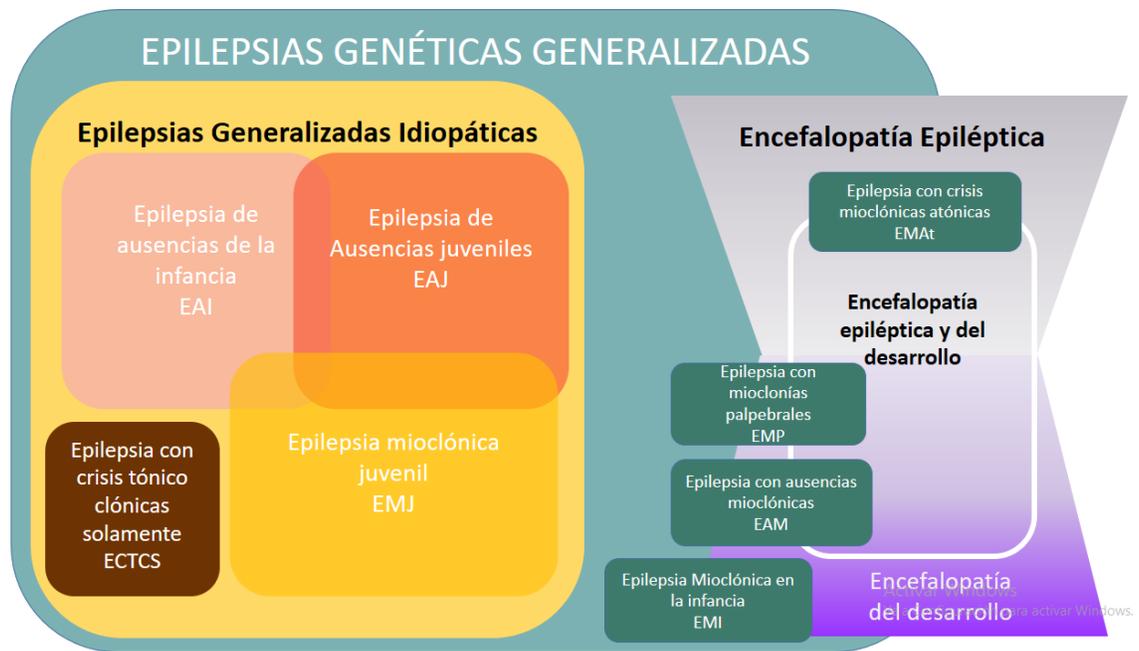


Figura 1: Concepto de epilepsia generalizada genética versus epilepsia generalizada idiopática. Las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) son un sub grupo de las epilepsias genéticas generalizadas (EGG), compuestas por los siguientes cuatro síndromes: epilepsia de ausencia de la infancia, epilepsia de ausencias juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con crisis tónico clónicas generalizadas solamente. Estos cuatro síndromes pueden mostrar cierto grado de superposición. Además de las EGI, las EGG incluyen (1) personas con crisis tipo generalizadas que no cumplen los criterios para un síndrome específico y (2) síndromes de epilepsia generalizada menos comunes. Estos últimos síndromes también tienen una base genética y puede ocurrir en el contexto de un paciente con intelecto normal o con discapacidad intelectual. Algunos se presentan con una encefalopatía epiléptica como ser la epilepsia con crisis mioclónicas atónicas, mientras otros síndromes como la epilepsia con mioclonías de ausencia y la epilepsia con mioclonías palpebrales, pueden estar asociadas a encefalopatías epilépticas y del desarrollo, una encefalopatía epiléptica o una encefalopatía del desarrollo. Otros síndromes como la epilepsia mioclónica de la infancia puede presentarse como una epilepsia generalizada en un niño con una encefalopatía del desarrollo (Ej con discapacidad intelectual) o con intelecto normal.

1.4 Electroencefalograma

El EEG muestra el hallazgo clásico de descargas espiga-onda generalizadas, típicamente a 2.5 a 5.5 Hz, que a menudo se manifiestan durante la somnolencia, el sueño y al despertar. Las descargas a menudo aparecen fragmentadas durante el sueño y pueden tener características focales. Sin embargo, no debe ocurrir consistentemente una actividad epileptiforme focal o un enlentecimiento focal.

Se produce una respuesta fotoparoxística con la estimulación fótica intermitente en la mayoría de los pacientes con EMJ no tratados y en una minoría de pacientes con EAI y EAJ; sin embargo, esto puede depender de la metodología de la estimulación fótica intermitente aplicada.^{24,25} La fotosensibilidad también se observa en encefalopatías epilépticas genéticas y/o del desarrollo (EED) y la epilepsia occipital. La hiperventilación generalmente gatilla descargas de espiga-onda generalizadas. Los FAC a dosis terapéuticas apropiadas pueden abolir las descargas tipo espiga-onda.

Un EEG de rutina normal no excluye un diagnóstico de EGI en el contexto de evidencia clínica convincente (es decir, una buena descripción de crisis mioclónicas a la edad de inicio adecuado). En esos casos, el EEG con privación parcial de sueño o un registro prolongado, pueden provocar las descargas espiga-onda generalizadas. El fondo del trazado es normal para la edad.

1.5 Comorbilidades

A menudo se observan trastornos del estado de ánimo, ansiedad, trastorno por déficit atencional / hiperactividad (TDAH) y trastornos del aprendizaje,²⁶ aunque se necesita más investigación en esta área. Es probable que las causas sean multifactoriales, incluido los mecanismos neurobiológicos subyacentes que conducen a las crisis, los factores genéticos, los cambios estructurales del cerebro, la evolución de las crisis o las descargas interictales frecuentes, los efectos secundarios de los FAC y el estigma de la epilepsia. Sin embargo, los síndromes de EGI no están asociados a discapacidad intelectual o EED.

Es importante destacar que las EGI también se han correlacionado con peores resultados sociales a largo plazo, incluida la disminución del rendimiento académico; mayor riesgo de embarazo no planificado; problemas psiquiátricos, emocionales y de conducta; y disminución de la interacción social con sus pares.^{27,28}

T A B L A 1 Características observadas en EAI y EAJ

Características	EAI	EAJ
Edad de inicio		
Habitual	4-10 años	9-13 años
Rango	2-13; precaución si se diagnostica en <4 años	8-20 años; en casos excepcionales se presentan en adultos
Desarrollo	Habitualmente normal, pero pueden tener dificultades en el aprendizaje o TDAH	Habitualmente normal, pero pueden tener dificultades en el aprendizaje o TDAH
Ausencia		
Frecuencia	Al menos una diaria a múltiples al día, pero pueden ser poco reconocidas por la familia	Menos que diarias
Duración	Duración habitual= 3-20 seg.	Duración habitual= 5-30 seg.
Compromiso de conciencia	Pérdida severa de la conciencia	Pérdida de la conciencia menos severa
Otros tipos de crisis		
Febril	Ocasional	Ocasional
Crisis tónico-clónico generalizadas	Rara vez precede u ocurre durante un período de ausencias frecuentes, pero puede ocurrir más tarde con la evolución a otro síndrome de EGI.	Pueden preceder y comúnmente ocurren durante el periodo de crisis de ausencia frecuentes.
Mioclónicas	Mioclono prominente excluyente	Mioclono prominente excluyente
Trazado de fondo EEG	OIRDA en 21%	Normal
Descargas epileptiformes interictales		
Vigilia		
Sueño	Espiga-onda generalizada 2,5-4 Hz. Poli espiga- onda pueden verse sólo en somnolencia y sueño.	Espiga-onda generalizada 3-5,5 Hz. Poli espiga- onda pueden verse sólo en somnolencia y sueño.
Espiga-Onda generalizada irregular	Poco común	Más común que en EAI Las descargas son más frecuentes que en EAI
Respuesta fotoparoxística	Rara EFI gatilla espiga-onda generalizada en 15% a 21% pero no induce crisis	Rara EFI gatilla espiga-onda generalizada en 21% pero no induce crisis
Inducción de la hiperventilación	87%	87%
EEG Ictal	Espiga-onda generalizada regular a 3 Hz (rango 2,5-4 Hz); 21% pueden tener ausencias con espiga-onda de 2,5 Hz al inicio y el 43% puede tener crisis de ausencia iniciando a 4 Hz; si no se observa, espiga-onda generalizada con la hiperventilación durante 3 minutos. en un paciente sin tratamiento, se puede excluir EAI. Las descargas desorganizadas ^a son menos frecuentes.	Espiga-onda generalizada regular a 3-5,5 Hz Si no se observa, espiga-onda generalizada con la hiperventilación durante 3 minutos. en un paciente sin tratamiento, se puede excluir EAJ Las descargas desorganizadas ^a son 8 veces más frecuentes que en EAI.

Abreviaciones: TDAH, trastornos de déficit atencional/hiperactividad; EAI, epilepsia de ausencia infantil; EEG, electroencefalograma; EGI, epilepsia generalizada idiopática; EFI, estimulación fótica intermitente; EAJ, epilepsia de ausencias juvenil; OIRDA, occipital intermittent delta activity.

^a Las descargas desorganizadas se definen como interrupciones breves (<1seg) y transitorias en el ritmo ictal u ondas de diferente frecuencia y morfología durante el ritmo ictal.

1.6 Genética

Las EGI siguen una herencia compleja, donde surgen debido a una base poligénica con o sin una contribución ambiental.²⁹ Esto se basa en un extenso cuerpo de investigación clínica en gemelos y familias.^{3,30} Los gemelos monocigóticos son altamente concordantes para el rasgo del EEG de actividad de espiga-onda generalizada y muestran un 70% de concordancia para las crisis.³¹⁻³⁴

A pesar de la evidencia de la genética clínica, la búsqueda de genes para las EGI ha sido lenta para producir variantes patogénicas. Esto se debe en gran parte a la base poligénica de las EGI, donde un individuo puede requerir muchos alelos, cada uno de los cuales confiere un riesgo bajo a moderado, para expresar la enfermedad. Para obtener información sobre la patología molecular, los avances han requerido la agregación de grandes cohortes para identificar alelos de riesgo relativamente bajo. El consorcio de la ILAE sobre epilepsias complejas realizó un mega análisis de todo el genoma que involucró a 15 212 personas con epilepsia y 29 677 controles e identificó 11 loci asociados con EGG.³⁵ Este trabajo implica una variante patogénica en cada locus en la causalidad de las EGI, pero no explica el mecanismo subyacente. Es importante destacar que cada variante patógena no es suficiente ni necesaria para explicar la causalidad de un individuo.

En una pequeña proporción de pacientes con EGI se han identificado causas monogénicas. Los ejemplos incluyen a varios genes de la subunidad del receptor GABA (p. ej., *GABRG2*, *GABRA1*)^{36,37} y el gen que codifica el transportador de glucosa 1 (*SLC2A1*).³⁸ Se producen variantes tanto heredadas como de novo; en el último, la historia familiar es negativa y en el primero, la historia familiar puede mostrar una penetrancia incompleta, con individuos no afectados que portan la variante patógena. Aunque una historia familiar de epilepsia asociada con crisis generalizadas es de apoyo, es más común que los pacientes con EGI no tengan antecedentes familiares de epilepsia. Esto se explica por una mutación de novo o por una herencia compleja. Así, el término genético se refiere a la causa y no significa heredado, una distinción importante que a menudo es malinterpretado.¹⁰

Las variantes recurrentes del número de copias (VNC), como microdeleciones y microduplicaciones, ocurren en el 3% de los pacientes con EGI.^{39,40} Es probable que sean uno de los factores poligénicos que contribuyen a la etiología de estos trastornos, en lugar de ser totalmente causales. Pueden ser familiares o surgir de novo y aumentan sustancialmente el riesgo de EGI.⁴¹ Por ejemplo, la microdelección 15q13.3 se descubrió inicialmente en el 1% de las personas con EGI en comparación con el 0,02% de los controles; los pacientes con EGI no presentaban el fenotipo más grave previamente asociado a esta microdelección, de discapacidad intelectual severa y rasgos dismórficos, lo que destaca la expresividad variable de la VNC.³⁹ Esta microdelección surgió de novo en el paciente o podría ser heredada. Aunque las familias no mostraron una alta penetrancia de EGI, las microdeleciones de 15q13.3 heredadas, conllevaron un riesgo notablemente mayor de IGE en los miembros de la familia.⁴¹ Otros estudios encontraron que las microdeleciones recurrentes ocurrieron casi en el 2% de los pacientes con EGI y fueron más frecuentes en la epilepsia que en otros trastornos como el trastorno del espectro autista, la esquizofrenia y la discapacidad intelectual.⁴⁰ Estos estudios destacan la continuidad y la superposición entre la epilepsia, los trastornos del neurodesarrollo y los trastornos psiquiátricos en términos de variantes patogénicas, con muchas VNC recurrentes que contribuyen a todos éstos trastornos. En general, no se espera que los pacientes con epilepsia y discapacidad intelectual tengan una EGI; sin embargo, en raras ocasiones, pueden tener una presentación clásica de EGI, lo que refuerza la superposición entre estos grupos de enfermedades. Esto se ve reforzado aún más por el hallazgo de que los pacientes con discapacidad intelectual leve que presentan síndromes clásicos de EGI tienen una mayor carga de VNC, con VNC encontradas en el 10% de los pacientes.⁴² Aquí probable que las VNC contribuyan a una base poligénica, diferenciándolas de las VCN monogénicas, que son totalmente causantes de enfermedades individuales.

TABLA 2 Características observadas en EMJ y ECTCs

Características	EMJ	ECTCs
Edad de inicio		
Habitual	10-24 años	10-25 años
Rango	8-40 años	5-40 años
Desarrollo	Habitualmente normal, pero pueden tener dificultades en el aprendizaje o TDAH	Habitualmente normal, pero pueden tener dificultades en el aprendizaje o TDAH
Principal tipo de crisis	Crisis mioclónicas, predominantemente durante la vigilia	Crisis tónico-clónico generalizadas típicamente 2 horas después del despertar.
Otros tipos de crisis		
Crisis febriles	Puede ocurrir en aproximadamente 4% -5% Crisis tónico-clónico generalizadas en >90%, que a menudo son precedidas por sacudidas mioclónicas (mioclónica-tónica-clónica) y a menudo ocurren durante la vigilia Crisis de ausencia en 33%, habitualmente breves (3-8 seg), infrecuentes (<diarias) y con compromiso de conciencia variable	Puede ocurrir en aproximadamente 15% Las crisis de ausencia o mioclónicas no están presentes.
Gatillante	Privación de sueño Foto estimulación	Privación de sueño
Trazado de fondo EEG	Normal	Normal
Descargas epileptiformes interictales	Irregulares, Espiga-onda generalizada 3-5,5 Hz. Poli espiga-onda en todos los estadios. Pueden fragmentarse durante el sueño.	Espiga-onda generalizada 3-5,5 Hz o poli espiga-onda, que puede verse sólo durante el sueño. Pueden fragmentarse durante el sueño.
Respuesta foto paroxística	Presente en el 30% y puede gatillar sacudidas mioclónicas o crisis mioclónica-tónica-clónica generalizadas.	Puede verse
Inducción de la hiperventilación	33% tiene descarga espiga-onda generalizada, inducida por la hiperventilación, pero rara vez induce a crisis de ausencia	Puede verse
EEG Ictal	Las descargas desorganizadas son significativamente más comunes en EMJ que en EAI. Poli espiga-onda generalizada con sacudidas mioclónicas Espiga-onda o poli espiga-onda generalizada a 3,5-6hz con ausencias. Espigas generalizadas con la fase tónica de la crisis tónico-clónico generalizada, seguida de espiga-onda durante la fase clónica, pero a menudo oscurecido por artefacto muscular.	Espigas generalizadas con la fase tónica de la crisis tónico-clónico generalizada, seguida de espiga-onda durante la fase clónica, pero a menudo oscurecido por artefacto muscular.

Abreviaciones: TDAH, trastornos de déficit atencional/hiperactividad; EAI, epilepsia de ausencia infantil; EEG, electroencefalograma; ECTCs, epilepsia con crisis tónico clónico generalizadas solamente; EMJ, epilepsia mioclónica juvenil.

1.7 Existen otras EGG que pueden parecerse, pero no son parte de las EGI.

Quedan muchos pacientes que no se ajustan a una de las EGI pero tienen espiga-onda generalizada en el EEG y crisis tipo generalizadas. Esto incluye pacientes con síndromes reconocidos como la epilepsia mioclónica de la infancia, epilepsia con mioclonías palpebrales, epilepsia con ausencias mioclónicas y epilepsia con crisis atónicas mioclónicas. También hay muchos pacientes que no encajan perfectamente en un síndrome epiléptico reconocido pero que tienen una EGG, como un niño de 4 años de edad intelectualmente normal, con crisis tónico-clónico generalizadas solas, afebriles y durante el EEG con espiga-onda generalizadas. Estos pacientes deben ser clasificados como si tuvieran en EEG sin un síndrome epiléptico específico.

2 EPILEPSIA DE AUSENCIAS EN LA INFANCIA

La EAI ocurre en un niño sano con crisis de ausencia diarias, asociados a espiga onda generalizada, de 2,5 a 4 Hz al inicio de las crisis (Tabla 3). Las crisis de ausencia son provocadas por la hiperventilación. El examen neurológico es normal. El desarrollo y cognición es típicamente normal. Pueden presentar TDAH y trastornos del aprendizaje. Las crisis son breves, pero pueden ocurrir en racimos. La epilepsia remite en el 60% de los niños, usualmente dentro de los 2 años de inicio o al inicio de la adolescencia.

2.1 Epidemiología

La incidencia de la EAI es de aproximadamente 6,3 a 8,0 niños por 100 000 por año.⁴³⁻⁴⁵ Constituye de aproximadamente el 18% de las epilepsias en la edad escolar del niño.

2.2 Contexto clínico

La edad de inicio es típicamente desde los 4-10 años (rango= 2 - 13 años).⁴⁷⁻⁵¹ En los niños que comienzan a los 10 años o más, la distinción de EAI y EAJ depende de la frecuencia de las crisis de ausencia. Cuando las crisis de ausencia típicas ocurren con frecuencia, de al menos una vez al día o más en un paciente no tratado, es más probable un diagnóstico de EAI.⁵⁰ Las características del EEG pueden ayudar a distinguir entre EAI y EAJ. La EAI es más común en niñas (60-75% de los casos)^{47, 50} La historia de crisis febriles está presente en un 10-15% de los niños.⁵²⁻⁵⁴ El desarrollo suele ser normal, aunque en los niños con EAI pueden tener dificultades específicas en el aprendizaje y un TDAH, ambos pueden ser sutiles y pasarse por alto fácilmente.^{27, 55-59} También se observan altas tasas de depresión y trastorno de ansiedad.^{60,61} El examen neurológico y el perímetro cefálico son normales.

Aunque rara vez la EAI ocurren en personas con discapacidad intelectual, en tales, casos se deben considerar investigaciones genéticas, para excluir otras patologías. En los casos con inicio de crisis de ausencia antes de los 4 años, se encuentra el diagnóstico de trastorno por deficiencia del transportador de glucosa 1 (asociado a variantes patogénicas del SLC2A1) en el 10% de los pacientes.^{38, 62, 63}

2.3 Historia natural

La EAI usualmente es respondedora a los fármacos. La EAI remite al inicio de la adolescencia en un 60% de los pacientes.^{47-49,64,65} Como recordatorio, los pacientes pueden evolucionar a otro síndrome de EGI. La falta de automatismos motores, se puede correlacionar con un peor desenlace de las crisis.⁶⁶

TABLA 3 Criterios diagnósticos para EAI

	Obligatorio	Alertas ^a	Excluyente
Crisis	Crisis típicas de ausencias	CTCG antes del o durante el periodo frecuentes crisis de ausencia. Mirada fija con duración típica de > 30 seg. o con confusión o fatiga post ictal.	Cualquiera de los siguientes tipos de crisis: <ul style="list-style-type: none"> • Prominentes crisis mioclónicas • Prominentes mioclonías palpebrales • Crisis de ausencias mioclónicas • Crisis atónicas • Crisis tónicas • Crisis de ausencias atípicas • Crisis focales de alteración de la conciencia
EEG	Paroxismos de espiga-onda a 3 Hz (Rango= 2,5 – 4 Hz) al inicio de la ausencia (puede obtenerse de forma histórica)	Descargas epileptiformes consistentemente unilaterales. Ausencia de espiga-onda generalizada de 2,5-4 Hz a la HV, en pacientes no tratados, que realizan bien la HV durante 3 min. o más. Registro de evento de mirada fija típica sin correlato EEG en un niño con antecedentes de espiga-onda generalizada a 2,5-4 Hz. Lentitud del trazado de fondo en el EEG, en ausencia de sedantes	Lentitud difusa del trazado de fondo
Edad de inicio		2 – 3 o 11- 13 años	<2 o >13 años
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual leve	
Examen neurológico		Anomalías potencialmente relevantes en el examen neurológico, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Comorbilidades			Estancamiento o deterioro cognitivo
Imagen		Anomalías potencialmente relevantes en la neuroimagen, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Otros estudios: genéticos, etc.			Nivel bajo de glucosa en LCR y/o variante SLC2A1 patogénica (no es necesario realizar pruebas en la mayoría de los casos, pero se recomienda enfáticamente en niños con inicio ≤ 3 años, microcefalia y/o discapacidad intelectual)

No se requiere de una RM para el diagnóstico.

No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico, siempre que el estudio interictal muestre paroxismo de descarga de espiga onda generalizada a 2,5- 4 Hz.

Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, AEI se puede diagnosticar en niños sin alertas, que cumplen con todos los criterios obligatorios y de exclusión, si tienen una crisis de ausencia típica durante la HV.

Abreviaciones: EAI, epilepsia de ausencia en la infancia; LCR, líquido cefalorraquídeo; EEG, electroencefalograma; CTCG, crisis tónico-clónico generalizadas; HV, hiperventilación; RM, resonancia magnética. ^a Criterios que están ausentes en la mayoría de los pacientes que tienen un síndrome, pero rara vez se pueden ver. Las alertas por sí solas no excluirían el síndrome, pero debe hacer que el médico re considere el diagnóstico y realice más investigaciones para descartar otras afecciones.

2.4 Tipo de Crisis

Las crisis de ausencias típicas tienen un inicio repentino de pérdida completa de la conciencia, en la mayoría de los niños con mirada fija, pérdida de la expresión facial e interrupción de la actividad. Los automatismos orales y/o manuales ocurren en el 86% de los pacientes y el compromiso ocular con pestañeo, apertura ocular o pestañeo sutil o mioclónicas peri orales en 76,5% de los pacientes. Hay un retorno inmediato a la actividad normal, aunque los niños pueden estar momentáneamente confundidos mientras se reorientan.^{66,67} La duración es típicamente entre 3-20 segundos, con una duración media de 10 segundos, pero rara vez duran más de 30 segundos.^{66,68-72} Se han observado incontinencia y pérdida del control postural. Las crisis generalmente ocurren varias veces por día, pero a menudo no se reconocen.

Las crisis tónico-clónico generalizadas rara vez preceden u ocurren durante el período frecuente de crisis de ausencia en la infancia.^{51,67} Más comúnmente, comienzan en la adolescencia, a menudo después de la resolución de las crisis de ausencia y pueden anunciar la evolución a otro síndrome de EGI (p.ej. EMJ, EAJ, CTCGS).⁴⁷

Las crisis mioclónicas, distintas a las mioclonías sutiles durante las crisis de ausencia, no se observan en la EAI. Las mioclonías prominentes durante las crisis de ausencia (elevación de ambos miembros superiores con una postura tónica) deberían sugerir un tipo de crisis rara, las ausencias mioclónicas, que se observan en el síndrome de epilepsia con ausencias mioclónicas.

2.5 Electroencefalograma

2.5.1 Interictal

El trazado de fondo es normal. La actividad delta rítmica intermitente occipital (*occipital intermittent rhythmic delta activity* (OIRDA)) ocurre en un 21%-30% de los niños con AEI.^{68,73} a una frecuencia de 2,5-4 Hz y pueden tener una apariencia con muesca. Se observan paroxismos de espiga onda generalizada de 3 Hz (en rango entre 2,5-4Hz), que pueden fragmentarse durante el sueño.⁶⁷ La espiga-onda generalizada fragmentada puede parecer focal o multifocal, pero no se ve de manera constante en un área. La morfología de la espiga-onda focal es similar a la espiga-onda generalizada. La poliespiga- onda pueden ser vistas sólo en somnolencia o sueño, pero no durante la vigilia.^{69,74} El estímulo fótico intermitente gatilla espiga-onda en el 21% de los individuos.⁶⁹

2.5.2 Ictal

El EEG ictal se caracteriza por descargas tipo espiga-onda generalizada regulares a 3 Hz (rango entre 2,5-4 Hz) en el primer segundo del inicio de la crisis de ausencia (figura 2). Aproximadamente el 21% de los pacientes tienen al menos algunas ausencias con 2,5 Hz y el 43% tienen al menos algunas ausencias con 4 Hz. Son menos frecuentes las descargas desorganizadas, definidas como breves (<1 seg.) o interrupciones transitorias en el ritmo ictal o formas de onda de diferente frecuencia o morfología son significativamente menos comunes que en EAJ.⁶⁹ Las espiga-onda generalizada y las crisis de ausencia son ambas provocadas por la hiperventilación en la mayoría de los pacientes subtratados.^{51,75,76} No se observa espiga-onda lenta (<2,5 Hz). Si un niño realiza una buena hiperventilación de 3 minutos. y no se observan espiga-onda generalizadas, la epilepsia de ausencia infantil puede ser excluida.

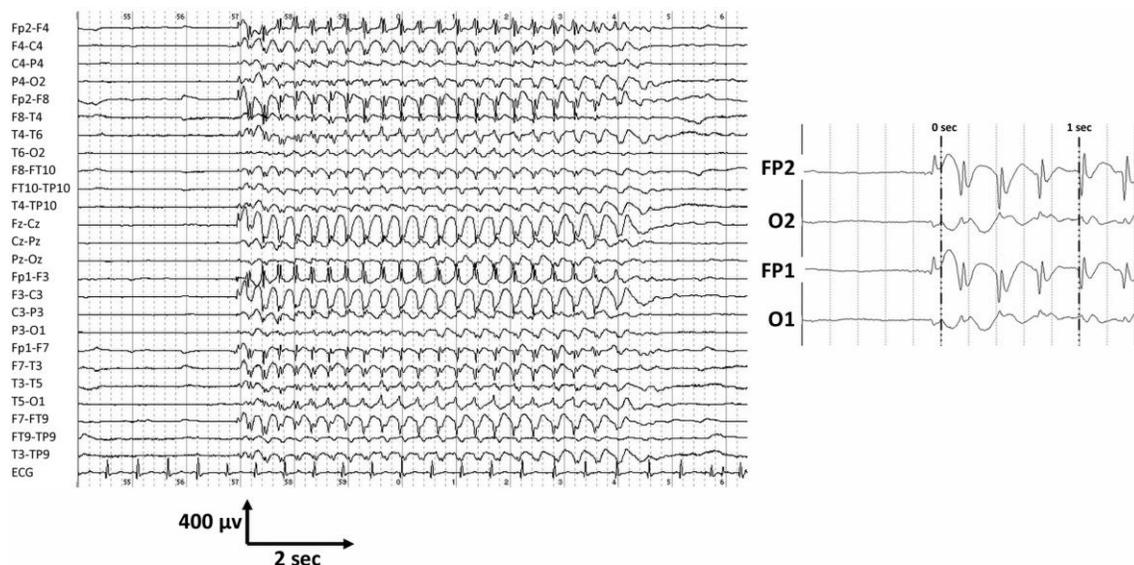


FIGURA 2: Crisis de ausencia típica en una niña de 7 años de edad, con espiga- onda bilateral sincrónica (Con amplitud máxima en frontal). La regularidad y frecuencia al inicio (3,5Hz) y la duración (7 seg) son consistentes de una epilepsia de ausencia de la infancia.

2.6 Imagen

La neuroimagen es normal y no está indicada en la EAI típica. Debe ser considerada si existen características atípicas en la EAI, si las crisis son farmacorresistentes o si hay una lentitud focal persistente en el EEG.

2.7 Genética

Las pruebas genéticas no forman parte de la evaluación diagnóstica rutinaria actual, pero a medida que se identifican más determinantes genéticos, puede entrar en el campo diagnóstico. Los estudios genéticos clínicos, como en los estudios a gemelos, han demostrado que las EAI tienen un fuerte componente genético.^{3,30,31,34} Sólo se conocen unos pocos genes que confieren riesgo monogénico para EAI (Ej. *GABRG2*, *GABRA1*, *SLC2A1*), identificados en gran medida a través de estudios familiares donde hay muchos individuos afectados con alguna EGI o estudios de grandes cohortes.^{36-40,62} Se debe considerar la prueba genética si las crisis de ausencia comienzan antes de los 4 años de edad (p. ej, prueba para *SLC2A1*), ya que el 10% de los niños tienen deficiencia del transportador de glucosa 1 y especialmente si hay características atípicas como discapacidad intelectual, trastornos del movimiento o resistencia a los medicamentos o si hay un fuerte antecedente familiar de crisis epilépticas.^{62,63,77,78} También hay VNC recurrentes (por ejemplo, microdelección 15q11.2, 15q13.3 y 16p13.11) que contribuyen a la herencia compleja.³⁹⁻⁴¹ Si un niño tiene problemas significativos de aprendizaje, se debe considerar un microarray cromosómico, ya que se encuentran en mayor frecuencia que VNC patógenos.⁴²

2.8 Otras investigaciones

En los casos típicos, no se necesita de otra investigación. Si el inicio es en < 4 años o hay características atípicas como discapacidad intelectual o trastornos del movimiento, entonces el diagnóstico de deficiencia del transportador de glucosa 1 debe ser considerado. Esto se puede identificar más rápidamente con la hipoglucoorraquia (glucosa absoluta en el líquido cefalorraquídeo en ayunas baja) o por análisis de la mutación *SLC2A1*.

2.9 Diagnósticos diferenciales

Otras epilepsias:

1. Epilepsia con mioclonías palpebrales se caracteriza por crisis de ausencia repetitivas, rítmicas, con sacudidas rápidas palpebrales, desviación ocular hacia arriba y sutil extensión de la cabeza; las crisis a menudo son inducidas por cierre de ojos, luz solar y estimulación fótica.

2. Epilepsia con ausencias mioclónicas se caracteriza por crisis de ausencia con sacudidas mioclónicas de 3 Hz de las extremidades superiores con elevación progresiva (trinquete hacia arriba) de los brazos.
3. Otras epilepsias generalizadas con crisis de ausencia atípicas usualmente se asocian a compromiso de conciencia más prolongado, inicio y fin más sutil, espiga- onda generalizada más lenta. Usualmente ocurren en el contexto de una EED como ser el síndrome de Lennox-Gastaut.
4. AEJ típicamente inicia después de los 10 años de edad, con crisis de ausencia menos frecuentes (menos que diarias), compromiso de conciencia más sutil y mayor riesgo de crisis tónico clónico generalizadas y estado epiléptico de ausencia. La regularidad y la frecuencia de las descargas espiga onda generalizada, pueden ayudar a distinguir la EAI con las EAJ
5. Las crisis focales con compromiso de la conciencia a menudo se distinguen por características iniciales focales no motoras, una duración más prolongada de mirada fija que no responde (a menudo >30 segundos) y características post ictales que incluyen confusión, somnolencia y cefalea. El EEG muestra descargas epileptiformes focales.

Trastornos no epilépticos:

1. Ensoñaciones
2. Inatención
3. Tics oculares

3 EPILEPSIA DE AUSENCIA JUVENIL

La EAJ se caracteriza por crisis de ausencia que típicamente ocurren menos que una vez al día, en pacientes no tratados y están asociadas con espiga-onda generalizada a 3 Hz (rango entre 3-5,5Hz) en un adolescente dentro del todo normal.⁶⁷ Las crisis tónico clónicas generalizadas se observan en >90% de los casos, más comúnmente inician poco después del inicio de la crisis de ausencia (Tabla 4). El examen neurológico es normal. El desarrollo y la cognición son típicamente normales, aunque pueden presentar TDAH y trastornos del aprendizaje. Aunque las crisis pueden ser bien controladas con FAC, se necesita de terapia farmacológica de por vida.

3.1 Epidemiología

EAJ es menos frecuente que la EAI, representa entre el 2,4% y el 3,1% de las epilepsias de reciente inicio en niños y adolescentes.^{13,14} Sin embargo, puede ser sub diagnosticada, ya que las ausencias pueden ser sutiles y pasadas por alto.¹¹

3.2 Contexto Clínico

La edad de inicio típico es entre 9 y 13 años de edad, con un rango entre 8-20 años. En casos excepcionales se presenta durante la vida adulta.^{16,64} En los casos que inicia <10 años, la distinción entre EAJ y EAI puede ser difícil (Tabla 1). Las características distintivas incluyen una mayor edad de inicio y una menor frecuencia de crisis de ausencia en la EAJ. Las características del EEG son similares; sin embargo, no se observa el OIRDA y las descargas generalizadas pueden ser ligeramente a mayor frecuencia y más irregulares en AEJ.

El desarrollo y la cognición antes de la presentación son típicamente normales. Se observan antecedentes de crisis febriles entre un 6% a un 33% de los casos.^{3,79,80} El deterioro cognitivo significativo debe sugerir un diagnóstico alternativo.

TABLA 4 Criterios diagnósticos de EAJ

	Obligatorio	Alertas ^a	Excluyente
Crisis	Crisis típicas de ausencias	Mirada fija con duración típica de > 30 seg. o con confusión o fatiga post ictal. La frecuencia de las crisis de ausencia > 10 por día.	Cualquiera de los siguientes tipos de crisis: <ul style="list-style-type: none"> • Prominentes crisis mioclónicas • Prominentes mioclonías palpebrales. • Crisis de ausencias mioclónicas • Crisis atónicas • Crisis tónicas • Crisis de ausencias atípicas • Crisis focales de alteración de la conciencia
EEG	Paroxismos de espiga-onda generalizada a 3- 5,5 Hz. (puede obtenerse de forma histórica)	Ausencia de espiga-onda generalizada de 3-5,5 Hz a la HV, en pacientes no tratados, que realizan bien la HV durante 3 min. o más. Lentitud del trazado de fondo en el EEG, en ausencia de sedantes	Descargas epileptiformes focales unilaterales consistentemente. Lentitud difusa del trazado de fondo. Registro de mirada fija típica sin correlato en el EEG.
Edad de inicio			<8 o >20 años
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual leve	Discapacidad intelectual de moderada a profunda
Examen neurológico		Anomalías potencialmente relevantes en el examen neurológico, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Comorbilidades			Estancamiento o deterioro cognitivo
Imagen		Anomalías potencialmente relevantes en la neuroimagen, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Otros estudios: genéticos, etc.			Nivel bajo de glucosa en LCR y/o variante SLC2A1 patogénica (no es necesario realizar pruebas en la mayoría de los casos, pero se recomienda enfáticamente en aquellos con microcefalia y/o discapacidad intelectual leve)
Curso de la enfermedad		Ausencia de CTCG en el curso de la epilepsia, en ausencia de tratamiento con FAC que sean efectivos para CTCG	

No se requiere de una RM para el diagnóstico.

No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico, siempre que el estudio interictal muestre paroxismo de descarga de espiga-onda generalizada a 3- 5,5 Hz, durante la vigilia. Sin embargo, la mayoría de los pacientes sin tratamiento tendrán una crisis de ausencia registrada en el EEG de rutina.

Síndrome sin confirmación de laboratorio: En regiones con recursos limitados, AEJ se puede diagnosticar en niños sin alertas, que cumplen con todos los criterios obligatorios y de exclusión, si tienen una crisis de ausencia típica durante la HV.

Abreviaciones: FAC, fármacos anti crisis; LCR, líquido cefalorraquídeo; EEG, electroencefalograma; CTCG, crisis tónico clónico generalizadas; HV, hiperventilación; EAJ, epilepsia de ausencia juvenil; RM, resonancia magnética.

^a Criterios que están ausentes en la mayoría de los pacientes que tienen un síndrome, pero rara vez se pueden ver. Las alertas por sí solas no excluirían el síndrome, pero debe hacer que el médico re considere el diagnóstico y realice más investigaciones para descartar otras afecciones. Cuantas más alertas estén presentes, menos seguro se puede estar sobre el diagnóstico de un síndrome específico.

3.3 Historia natural

La EAJ a menudo responde a los medicamentos, pero la terapia de por vida puede ser requerida.^{64,81,82} No se recomienda la etosuximida como monoterapia inicial debido a la alta probabilidad de crisis tónico-clónico generalizadas.⁸³ Se debe usar FAC de amplio espectro para epilepsias generalizadas.

Las personas con EAJ tienen mayores tasas de TDAH y trastornos del aprendizaje, inclusive si las crisis están bien controladas.^{59,84,85} Altas tasas de depresión y ansiedad también se han observado.⁶¹

3.4 Tipo de crisis

Las crisis de ausencia son obligatorias. Tienen un inicio abrupto de deterioro de la conciencia, comenzando con pérdida de la expresión facial, interrupción de la actividad, con/sin automatismos orales e inmediato regreso a las actividades normales (Figura 3). La pérdida de conciencia suele ser menos compleja que en la EAI.^{67,86} Durante la crisis de ausencia con pérdida incompleta de la conciencia, la persona puede ser capaz de responder a las órdenes, pero tiene dificultades de realizar tareas de mayor complejidad. La duración típica es de 5-30 segundos, con crisis más prolongadas ocasionalmente. La frecuencia típicamente es menos que diaria. ^{64,86} Se puede observar mioclonías sutiles durante una crisis de ausencia anormal.

Los estados epilépticos de ausencia ocurren en aproximadamente 20% de los pacientes.⁸⁷

Las crisis tónico-clónico generalizadas ocurren en >90% de los casos.⁶⁴ Ellas inician habitualmente después del inicio de las crisis de ausencia, pero en el 14-27% de los casos, pueden preceder a las ausencias.^{64,88} La frecuencia de las crisis tónico-clónico generalizadas es variable.

Las crisis mioclónicas son excluyentes excepto por mioclonos sutiles que ocurre durante la crisis de ausencia.

No se espera otro tipo de crisis en la EAJ.

3.5 Electroencefalograma

3.5.1 Interictal

El trazado de fondo es normal. Se observan paroxismos de espiga-onda generalizada a la frecuencia usual 3-4 Hz (rango = 3-5-5Hz), que pueden fragmentarse durante el sueño.⁶⁹ La espiga-onda generalizada fragmentada puede tener una apariencia focal o multifocal pero usualmente no es consistente en un área y la morfología es similar a una espiga-onda generalizada. Las descargas generalizadas se ven aumentadas por la privación de sueño en registros tanto de vigilia como de sueño. Las descargas son más frecuentes en EAJ que en la EAI.⁷⁰ Las poliespiga-onda se observa prominentemente en la somnolencia y sueño.^{69,74}

En pacientes sin tratamiento, la hiperventilación provoca crisis de ausencia en aproximadamente 87% de los casos.⁶⁹ Cuando la hiperventilación se realiza bien durante 3 minutos y no se observa una espiga-onda generalizada, las crisis de ausencia son poco probables. El estímulo fótico intermitente gatilla las espiga-onda generalizadas en 25% de los individuos.^{69,70} No se observa espiga-onda lenta (<2,5 Hz).

3.5.2 Ictal

Las espiga-onda generalizadas a 3-5,5 Hz se presentan al inicio de la crisis de ausencia (Figura 3).^{69,70} Las descargas desorganizadas son 8 veces más comunes en EAJ que en la EAI.⁶⁹ Si se produce un episodio de mirada fija sin correlación con el EEG, se puede descartar una crisis de ausencia para ese evento. El EEG durante las crisis tónico-clónicas generalizadas es similar al observado en las CTCGs (Véase más adelante).

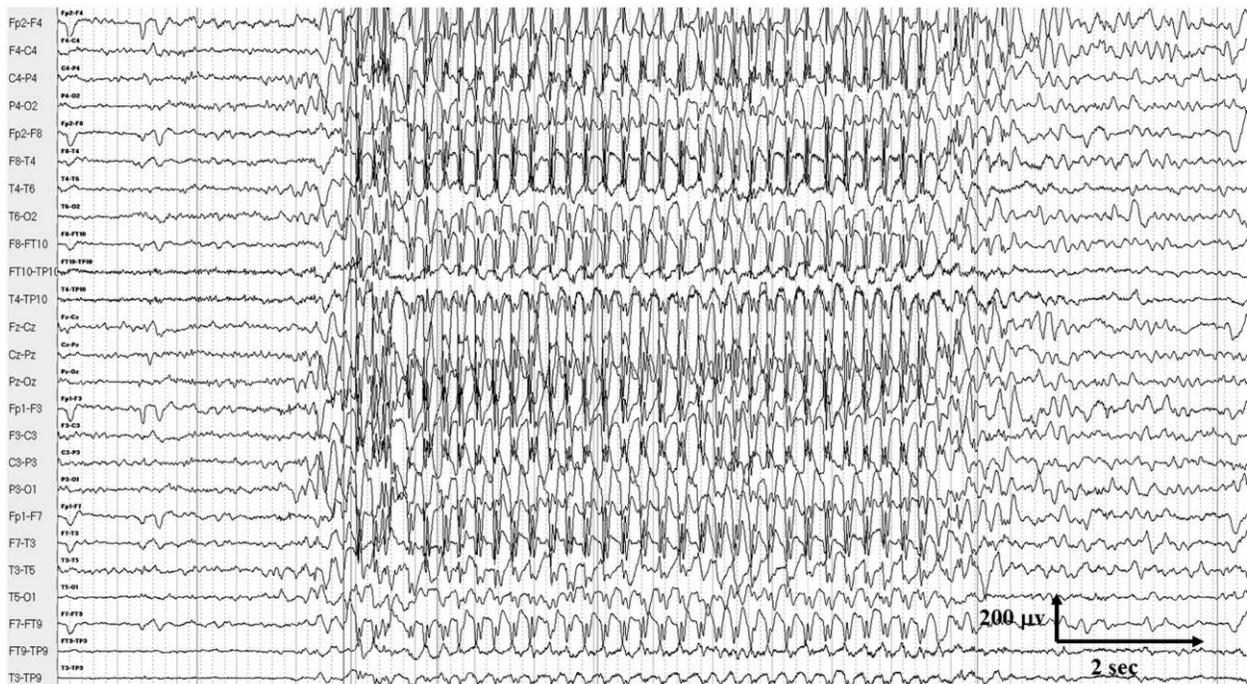


FIGURA 3: Crisis de ausencia típica, en un niño de 12 años de edad. La irregularidad y frecuencia al inicio (4 Hz) y la duración (10-11 seg.) de la descarga son más consistentes con epilepsia de ausencia juvenil

3.6 Neuroimagen

La neuroimagen es normal. Si la presentación clínica y el EEG es típico para EAJ y no hay características atípicas, la imagen no se requiere. Sin embargo, se debe considerar la imagen si se presentan características atípicas para EAJ o hay farmacoresistencia o la presencia de una lentitud focal persistente en el EEG.

3.7 Estudios genéticos

Los estudios genéticos no forman parte de la evaluación diagnóstica de rutina actual. Ocasionalmente hay antecedentes familiares y los miembros de la familia afectados suelen tener EGI.³ Los estudios genéticos clínicos, como estudios a gemelos, han demostrado que la EAJ tiene un fuerte componente genético, que se superpone significativamente con EAI.⁸⁹

El patrón de herencia es “complejo”, lo que significa que generalmente se debe a una “herencia poligénica” con o sin factores ambientales, aunque existen causas monogénicas raras. Los genes que confieren riesgo para este síndrome son *GABRG2*, *GABRA1*, *CACNA1A*, *SLC2A1* y otros.^{36-40,42,62} Las pruebas deben considerarse cuando hay características atípicas como discapacidad intelectual o presenta farmacoresistencia. Un deterioro cognitivo significativo debe sugerir un diagnóstico alternativo.

3.8 Estudios metabólicos u otros estudios de laboratorio

No se requieren o sugieren otros estudios de laboratorio.

3.9 Diagnósticos diferenciales

Otras epilepsias

1. La AEI típicamente comienza a una edad más temprana con crisis de ausencia diarias y tiene un menor riesgo de crisis tónico-clónico generalizadas.
2. La EMJ se distingue por la presencia de crisis mioclónicas, particularmente matutinas o con privación de sueño, que son esenciales en la EMJ y no ocurren en la EAJ.
3. La epilepsia con mioclonías palpebrales debe ser considerada si hay sacudidas de los párpados repetitivos, regulares o irregulares, rápidos a 4 Hz, con desviación ocular hacia arriba y extensión cefálica; las crisis usualmente son muy frecuentes e inducidas por el cierre palpebral y el estímulo fótico (la fotosensibilidad es universal).
4. Epilepsia con ausencias mioclónicas, se caracteriza por crisis de ausencia con sacudidas mioclónicas de 3 Hz, de las extremidades superiores con elevación progresiva (trinquete hacia arriba) de los brazos durante la crisis de ausencia.
5. Las CTCGs no presentan crisis de ausencia.
6. Las crisis focales con compromiso de la conciencia a menudo se distinguen por características iniciales focales no motoras, una duración más prolongada de mirada fija que no responde (a menudo >30 segundos) y características post ictales que incluyen confusión, somnolencia y cefalea. El EEG muestra descargas epileptiformes focales.

Trastornos no epilépticos:

1. Ensoñaciones
2. Inatención
3. Tics oculares

4 EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La EMJ es el síndrome de EGI más frecuente de inicio en la adolescencia y del adulto y se caracteriza por crisis mioclónicas y crisis tónico-clónicas generalizadas en un adulto y adolescente por lo demás normal (Tabla 5). Las crisis mioclónicas generalmente ocurren poco después de despertarse y cuando están cansados. La privación de sueño es un importante factor provocador. El EEG, muestra espiga-onda y poli espiga-onda generalizadas a 3-5,5 Hz. La

fotosensibilidad es común y ocurre en hasta el 90% de las personas cuando se realiza una apropiada estimulación fótica. A menudo se requiere un tratamiento de por vida.

4.1 Epidemiología

La EMJ es común, con una prevalencia que varía de 1 a 3 por 10.000 personas en estudios de base poblacional.^{90,91} Corresponde aproximadamente al 9,3% de todas las epilepsias.

4.2 Contexto Clínico

La edad típica de inicio es de 10 a 24 años (rango= 8-40 años). Hay una ligera predominancia en mujeres. Cinco a 15% de los casos evolucionan de EAJ a EMJ.^{47,93} Si las crisis mioclónicas comienzan antes de la edad de 8 años, se debe considerar otro diagnóstico. Se observa el antecedente de crisis febriles en aproximadamente 4%-5% de los pacientes.^{94,95}

Los antecedentes prenatales y de nacimiento, la cognición suelen ser normales, aunque se pueden observar deficiencias en dominios cognitivos específicos (por ejemplo, funciones ejecutivas, atención, toma de decisiones).^{59,96-100} La disminución progresiva de la cognición después del inicio de las crisis debe sugerir una epilepsia mioclónica progresiva. En raras ocasiones, la EMJ puede ocurrir en personas con discapacidad intelectual leve y en tales casos actualmente el microarray cromosómico detecta una microdeleción recurrente en aproximadamente el 10% de los casos.⁴² También hay altas tasas de ansiedad y depresión en pacientes con EMJ comparados con la población en general.^{98,99,101} Además, varios estudios han documentado tasas más altas de impulsividad, que puede conducir a problemas sociales o psiquiátricos.¹⁰²⁻¹⁰⁴

T A B L A 5 Criterios diagnósticos para EMJ

	Obligatorio	Alertas ^a	Excluyente
Crisis	Crisis mioclónicas (Ver el texto)	Estado epiléptico con crisis tónico clónico generalizadas Semiología focal consistente (Ej., afecta siempre al mismo lado del cuerpo), al inicio de la crisis generalizada tónico-clónica. Mioclonos focal consistente	<ul style="list-style-type: none"> • Crisis de ausencias mioclónicas • Crisis atónicas • Crisis tónicas • Crisis de ausencias atípicas • Crisis focales de alteración de la conciencia. • Mioclonía predominantemente o exclusivamente durante el sueño. • Crisis mioclónica que ocurre durante la lectura. • Temblor cortical con mioclonos (ver texto)
EEG	Paroxismos de espiga-onda o poli espiga- onda generalizada a 3- 5,5 Hz. en el EEG (puede obtenerse de forma histórica)		Ausencia de descarga de poliespiga y espiga onda, en registro de un evento mioclónico habitual en el EEG. Lentitud focal. Anormalidad epileptiforme focal unilateral consistentemente. Espiga- onda lenta generalizada a una frecuencia <2, 5 Hz (A menos que esté al final de una ráfaga de alta frecuencia) Lentitud del trazado de fondo que no esté limitado al periodo post ictal.
Edad de inicio		8-9 años o 25-40 años	<8 años o >40 años (AEI puede evolucionar a EMJ; en estos casos, las personas pueden tener el inicio de las crisis de ausencia, pero no tener CTCG o crisis mioclónicas antes de los 8 años de edad.
Desarrollo al inicio Examen neurológico		Discapacidad intelectual leve Anomalías potencialmente relevantes en el examen neurológico, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	Discapacidad intelectual de moderada a profunda
Imagen		Anomalías potencialmente relevantes en la neuroimagen, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Curso de la enfermedad			Deterioro cognitivo progresivo Mioclonos progresivos con alteración de la función motora fina.
No se requiere de una RM para el diagnóstico. No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.			

Síndrome sin confirmación de laboratorio: en regiones con recursos limitados, la EMJ se puede diagnosticar en niños sin alertas, que cumplen con todos los criterios obligatorios y de exclusión, si tienen una crisis de ausencia típica durante la HV.

Abreviaciones: EAI, Epilepsia de ausencia infantil; EEG, electroencefalograma; CTCG, crisis tónico-clónico generalizadas; EMJ, epilepsia mioclónica juvenil; RM, resonancia magnética.

^a Criterios que están ausentes en la mayoría de los pacientes que tienen un síndrome, pero rara vez se pueden ver. Las alertas por sí solas no excluirían el síndrome, pero debe hacer que el médico re considere el diagnóstico y realice más investigaciones para descartar otras afecciones. Cuantas más alertas estén presentes, menos seguro se puede estar sobre el diagnóstico de un síndrome específico.

4.3 Historia natural

Las crisis en el 65%-92% de los pacientes con EMJ responde al medicamento cuando se utilizan FAC apropiados.¹⁰⁵⁻¹¹¹ Un gatillante común de las crisis es la privación de sueño. Las crisis mioclónicas pueden ser más difíciles de controlar que las crisis tónico-clónico generalizadas. Los bloqueadores de canales de sodio como la carbamazepina, oxcarbazepina y fenitoína usualmente agravan las crisis mioclónicas y de ausencia en la EMJ.^{23,112,113} La lamotrigina puede agravar las crisis mioclónicas en algunos pacientes.¹¹⁴⁻¹¹⁶

La EMJ usualmente se considera como un trastorno de por vida, que a menudo requiere terapia de por vida.^{18,105,106} Aunque en casos ocasionales se puede interrumpir con éxito los FAC más adelante en la vida.^{106,108,117,118} Un meta-análisis reciente, documentó que las crisis recurren en un 78% de los casos (intervalo de confianza del 95% = 58%-94%) después del retiro de la medicación.¹⁰⁹ Los factores de riesgo para crisis farmacorresistentes incluyen crisis de ausencia, comorbilidades psiquiátricas, antecedentes de EAI, crisis inducida por praxis y menor edad al inicio de la epilepsia.¹⁰⁹

4.4 Tipos de crisis

Las crisis mioclónicas son mandatorias para el diagnóstico.⁶⁷ Ocurren más comúnmente dentro de la primera hora después del despertar y son facilitados por la privación de sueño.⁶⁷ Los pacientes pueden no reconocer las sacudidas mioclónicas como crisis⁶⁷; habitualmente son reconocidas retrospectivamente, después de la presentación de una crisis tónico-clónica generalizada. El estado epiléptico mioclónico ocurre raramente.^{119,120}

Las crisis mioclónicas pueden ser unilaterales o bilaterales. Las crisis mioclónicas pueden predominar de un solo lado del cuerpo. Habitualmente comprometen las extremidades superiores.¹²¹ Las crisis mioclónicas también pueden comprometer las extremidades inferiores y producir caídas. Las crisis mioclónicas pueden ser reflejas, gatilladas por estímulo fótico o praxis.⁶⁷

Las crisis tónico-clónico generalizadas ocurren en >90% de los individuos⁶⁷; estas a menudo están precedidas por una serie de crisis mioclónicas que aumentan en frecuencia y severidad, lo que resulta en una crisis tónico-clónica generalizada.⁶⁷ Estas ocurren habitualmente al despertar o con la privación de sueño. La frecuencia de las crisis tónico-clónico generalizadas es variable. El estado epiléptico tónico-clónico generalizado es poco común.^{106,119} La aparición de desviación cefálica antes de la alteración de la conciencia durante una crisis tónico-clónica generalizada debe plantear la posibilidad de una epilepsia focal; sin embargo, la desviación cefálica después del compromiso de conciencia es común en la EMJ.¹²²⁻¹²⁴

Las crisis de ausencia ocurren en un tercio de los casos.^{105,125} Estas son breves (3-8 segundos), ocurren menos que diarias y tienen un compromiso de conciencia variable, pero a menudo sutil (típicamente menos severo que en las EAI).^{24,67,126} El estado epiléptico de ausencia rara vez puede ocurrir.¹¹⁹

Las crisis focales y las tónicas generalizadas o crisis atónicas son excluyentes.

4.5 Electroencefalograma

El trazado de fondo es normal.⁶⁷ No se observa una lentitud generalizada, a parte de la observada en el periodo post ictal seguido de una crisis tónico-clónica generalizada.

4.5.1 Interictal

El registro de la actividad de espiga-onda generalizada, típicamente con poliespiga-onda generalizada, es obligatorio para un diagnóstico definitivo de EMJ, aunque el diagnóstico puede sospecharse fuertemente por las características clínicas. Tanto en la vigilia como en el sueño se observan poliespiga-onda y espiga-onda irregulares y generalizadas a una frecuencia de 3-5,5 Hz.⁶⁹ La actividad epileptiforme interictal se pone de manifiesto por la privación de sueño.

Durante el sueño, las descargas a menudo se fragmentan y pueden parecer focales o multifocales, pero por lo general no se ven de manera constante en un área. Las espigas focales o multifocales y las descargas espiga-onda se pueden observar en hasta el 20% de los pacientes, principalmente en las regiones frontales y pueden cambiar de una ubicación de un registro de EEG a otro. La morfología de la espiga-onda focal parece similar a la espiga-onda generalizada. Si hay una lentitud focal o descargas focales consistentemente observadas en un área, se debe considerar la posibilidad de una epilepsia focal y una anomalía cerebral estructural. Aunque se puede ver un EEG en vigilia normal en algunos pacientes no tratados con EMJ, el registro adicional con privación de sueño generalmente provoca una actividad espiga-onda generalizada. Una respuesta fotoparoxiística al estímulo fótico seriado se observa en más de un tercio de los casos ^{69,70,127} y con pruebas especializadas, se puede detectar hasta el 90% en los pacientes no tratados. ¹²⁸ La estimulación fótica intermitente puede inducir crisis mioclónicas, mioclonías palpebrales y rara vez, crisis tónico-clónicas generalizadas.

Las espiga-onda o poliespiga-onda y rara vez las crisis clínicas de ausencias pueden ser provocadas por la hiperventilación.

4.5.2 Ictal

Un registro ictal no es mandatorio para el diagnóstico. Las crisis mioclónicas se asocian a descargas de espiga-onda generalizadas, con la espiga concurrente con la sacudida actual (Figura 4). La ausencia de descargas de espiga-onda asociadas a mioclono de manera consistente, se debe a sacudidas mioclónicas no epilépticas.

Las crisis de ausencia están asociadas a descargas de poliespiga-onda o espiga-onda generalizada de 3-5.5 Hz al inicio de la crisis.

Con las crisis tónico-clónico generalizadas, el EEG ictal a menudo está oscurecido por artefacto de movimiento. Las espigas rítmicas generalizadas se observan en la etapa tónica, a la que le siguen ráfagas de espigas y luego se vuelven ondas lentas, sincrónicas con las sacudidas clónicas, durante la fase clónica. ^{129,130} A las crisis tónico-clónico generalizadas, le sigue un periodo post ictal con actividad lenta irregular.

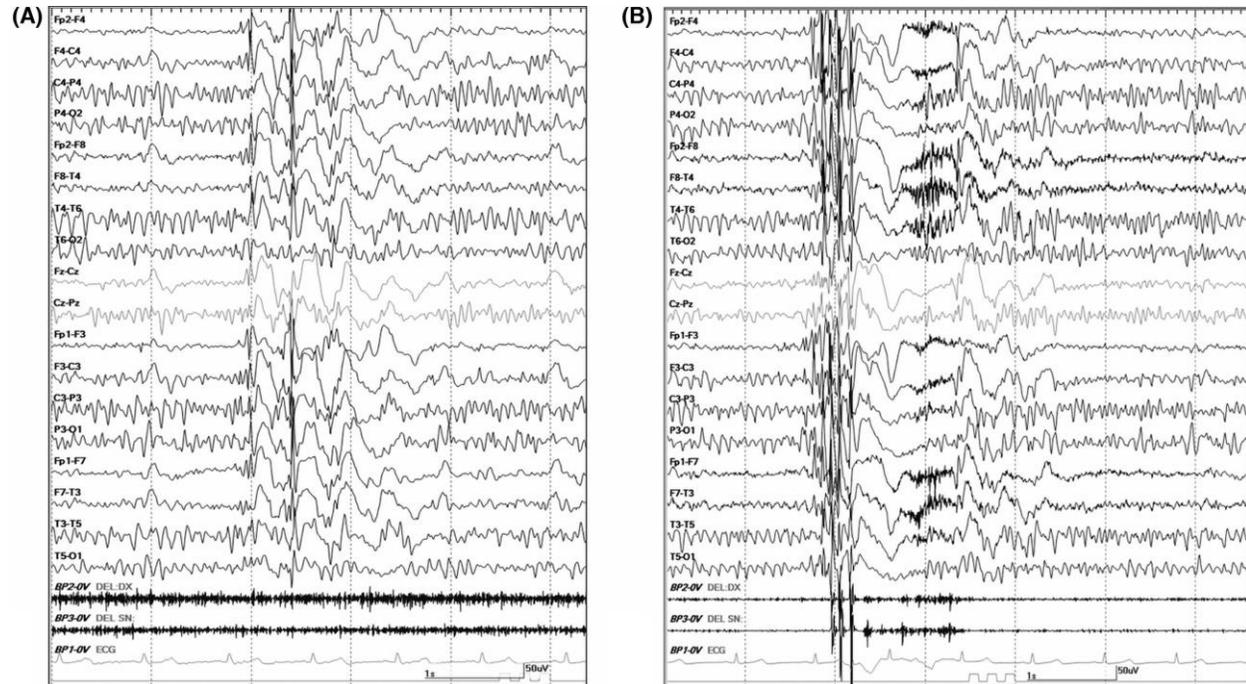


FIGURA 4 Descargas inter ictales en una joven de 18 años de edad, con antecedentes de una crisis tónico-clónico generalizada y crisis mioclónicas, que muestra poliespiga onda generalizada (A). El electroencefalograma ictal (EEG) demuestra descargas de poliespiga-onda generalizada, con sacudidas de extremidades simétricas bilaterales (B). Esta historia clínica y EEG son más sugestivas de una epilepsia mioclónica juvenil.

4.6 Neuroimagen

La neuroimagen es normal. Si la presentación clínica y el EEG es típico para EMJ y no hay características atípicas, entonces no se requiere de la imagen. Sin embargo, se debe considerar la imagen si se presentan características atípicas para EMJ o si hay farmacoresistencia o en la presencia de una lentitud focal persistente en el EEG.

4.7 Hallazgos genéticos

Los estudios genéticos no forman parte de la evaluación diagnóstica de rutina actual. Los estudios genéticos clínicos, como estudios a gemelos, han demostrado que la EMJ tiene un fuerte componente genético. Ocasionalmente son positivos los antecedentes familiares; habitualmente los miembros afectados pueden tener un síndrome EGI, pero no necesariamente EMJ.³

Se han reportado variantes patogénicas raras en pacientes individuales, en una variedad de genes que incluyen *CACNB4*, *GABRA1*, *GABRD* y *EFHC1*, 29,131; Sin embargo, en estudio de cohortes más grandes, muchos de éstos genes han sido desacreditados.¹³² Los hallazgos moleculares hasta la fecha han sido en gran parte para los alelos de susceptibilidad, donde la variante contribuye a la epilepsia, pero no es una causa monogénica. De manera similar, las microdeleciones recurrentes como ser 15q13.3, 15q11.2 y 16p13.11, son alelos susceptibles para la EMJ.³⁹⁻⁴¹

4.8 Estudios metabólicos u otros estudios de laboratorio

No se requiere o sugiere otros estudios de laboratorio.

4.9 Diagnósticos diferenciales

Otras epilepsias:

1. Epilepsia mioclónica en la infancia: el inicio de las crisis mioclónicas ocurren antes de los 3 años de edad.
2. EAJ: no tienen crisis mioclónicas.
3. CTCGs: no hay otro tipo de crisis excepto las tónico-clónico generalizadas.
4. Epilepsia con mioclonías palpebrales: considerar si hay crisis de ausencia con mioclonías palpebrales prominentes.
5. Epilepsia con ausencias mioclónicas: las ausencias mioclónicas no se observan en EMJ.
6. Epilepsia mioclónica progresiva: considerar si hay deterioro cognitivo, aparición de mioclonías permanentes, erráticas y resistentes a los medicamentos, con un trazado de fondo del EEG lento o una respuesta foto paroxística a bajas frecuencias en el estímulo fótico (<3Hz).
7. Epilepsia con crisis inducidas por la lectura: considerar si las sacudidas mioclónicas ocurren exclusivamente durante la lectura.
8. Síndrome de Lennox-Gastaut de inicio tardío: considerar si hay crisis tónicas y/o paroxismos de actividad rápida en el EEG.
9. Epilepsia focal: considerar si las crisis mioclónicas o las crisis tónico-clónico generalizadas tienen características focales consistentes entre una crisis a otra o si las crisis surgen constantemente durante el sueño y no el despertar.
10. Epilepsia mioclónica familiar del adulto (EMFA), también conocida como epilepsia mioclónica del adulto con temblor cortical: EMFA se parece mucho a EMJ, pero se asocia con un temblor cortical prominente que suele estar presente, pero varía en severidad, a menudo empeora con la edad y afecta las extremidades, la cara y la voz. Este temblor a menudo se diagnostica erróneamente como iatrogénico secundario a valproato o lamotrigina. Además de las crisis mioclónicas, las CTCG se observan en el 15% al 100% de las personas.

Trastornos no epilépticos (Las grabaciones ictales carecen de correlación con el EEG):

1. Las crisis psicógenas no epilépticas son imitadores comunes de las crisis tónico-clónico generalizadas.
2. Sacudidas hípnicas que comúnmente ocurren en individuos sanos durante el sueño.
3. Los movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, son movimientos repetitivos y altamente estereotipados de las extremidades que ocurren durante la vigilia en relajación o durante el

- sueño. A diferencia de la EMJ, estos movimientos no se ven durante la actividad y son más prominentes en las piernas.
4. El mioclono propioespinal es una condición rara que se observa a mediados de la edad adulta, con actividad mioclónica que surge en el período de relajación que precede al inicio del sueño y que causa insomnio severo.¹³⁴ La actividad mioclónica comienza en los músculos inervados por la médula espinal, propagándose a baja velocidad a segmentos musculares rostrales y caudales. Los tirones desaparecen durante el sueño.
 5. Sacudidas no epilépticas: los pacientes con crisis psicógenas no epilépticas, trastornos neurológicos funcionales o trastornos del movimiento pueden tener sacudidas o contracciones son diferentes de diferenciar de las crisis mioclónicas.¹³⁵
 6. Encefalopatías metabólicas, tóxicas, neurodegenerativas (Alzheimer) o genéticas (trisomía 21): Estas entidades típicamente se presentan con confusión, demencia y mioclonías generalizadas o focales, negativas o positivas, o una combinación de éstas.

5 EPILEPSIA CON CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADAS SOLAMENTE

Este síndrome (originalmente llamada epilepsia con crisis de gran mal al despertar) es un síndrome de EGI que usualmente inicia en la segunda o inicios de la tercera década de la vida y usualmente son provocados por la privación de sueño. No se observan otros tipos de crisis. El EEG muestra descargas de espiga-onda generalizada o poliespiga-onda generalizada a 3-5,5 Hz. La tasa de remisión es baja y se requiere tratamiento de por vida.

5.1 Epidemiología

Los datos epidemiológicos son limitados, aunque en un estudio, las ECTCs representaron un tercio de todos los síndromes de EGI de inicio en la adolescencia.

5.2 Contexto Clínico

La edad de inicio habitual es entre los 10-25 años (80% tienen su primera crisis tónico-clónica durante la segunda década), con un rango entre 5-40 años- El inicio de las crisis en promedio es de 2 años después que en la EAJ o la EMJ.^{81,86} No hay diferencia clara entre ambos sexos.

Los antecedentes personales y prenatales habitualmente son normales. Puede estar presente el antecedente de crisis febriles. La cognición es habitualmente normal; sin embargo, se puede observar deficiencias en dominios cognitivos específicos (por ejemplo, funciones ejecutivas, atención, toma de decisiones).⁵⁹ También se encuentran altas tasas de ansiedad y depresión. A pesar de que las ECTCs ocurren en individuos con discapacidad intelectual, en estos casos, se debe considerar el estudio genético para excluir etiologías específicas.

5.3 Historia de la enfermedad

Las crisis son infrecuentes, en ocasiones anuales o menos. El tratamiento puede requerirse de por vida. La privación de sueño, fatiga o alcohol baja el umbral de crisis en los pacientes.¹³⁶ Las crisis suelen ser responder al medicamento.¹³⁶

5.4 Tipo de crisis

Las crisis tónico-clónico generalizadas son obligatorias para este síndrome epiléptico. Estas ocurren a menudo 2 horas después del despertar, pero también se pueden ver en otros momentos tanto en el estado de vigilia como en el del sueño.

Otros tipos de crisis como las crisis de ausencia o crisis mioclónicas, son excluyentes y deben impulsar la consideración de otro síndrome de EGI (p. Ej. EAJ, EMJ).

T A B L A 6 Criterios diagnósticos para ECTCs

	Obligatorio	Alertas ^a	Excluyente
Crisis	Crisis tónico-clónica generalizadas (ver texto)	Semiología consistentemente unifocal (Ej. siempre afecta la misma parte del cuerpo) al inicio de la crisis.	Crisis generalizadas mioclónicas-tónicas-clónicas. Cualquier otro tipo de crisis.
EEG	Paroxismos de espiga-onda y poliespiga – onda generalizada a 3- 5,5 Hz. en el EEG (puede obtenerse de forma histórica)		Lentitud focal. Anormalidad de descargas epileptiforme focal unilateral consistentemente. Espiga- onda lenta generalizada a una frecuencia <2, 5 Hz (A menos que esté al final de una ráfaga de alta frecuencia) Lentitud del trazado de fondo que no esté limitado al periodo post ictal.
Edad de inicio		5-9 años o 26-40 años	<5 o >40 años
Desarrollo al inicio		Discapacidad intelectual leve	Discapacidad intelectual de moderada a profunda
Examen neurológico		Anomalías potencialmente relevantes en el examen neurológico, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	
Comorbilidades			
Imagen		Anomalías potencialmente relevantes en la neuroimagen, excluyendo hallazgos incidentales (ver texto)	Neuroimagen anormal con lesión causal.
Curso de la enfermedad			Deterioro cognitivo progresivo.
No se requiere de una RM en todos los casos, pero debe ser considerada con alertas o si la clínica indica que puede existir una posible lesión estructural.			
No se requiere un EEG ictal para el diagnóstico.			
Síndrome sin confirmación de laboratorio: En regiones con recursos limitados, la ECTCs no puede ser diagnosticada sin EEG interictal, que muestre espiga-onda generalizada, ya que no se puede excluir el inicio focal sin EEG.			

Abreviaciones: EEG, electroencefalograma; ECTCs, epilepsia con crisis tónico clónico generalizadas solamente; EMJ, epilepsia mioclónica juvenil; RM, resonancia magnética.

^a Criterios que están ausentes en la mayoría de los pacientes que tienen un síndrome, pero rara vez se pueden ver. Las alertas por sí solas no excluirían el síndrome, pero debe hacer que el médico re considere el diagnóstico y realice más investigaciones para descartar otras afecciones. Cuantas más alertas estén presentes, menos seguro se puede estar sobre el diagnóstico de un síndrome específico.

5.5 Electroencefalograma

El fondo del EEG es normal. Se observa lentitud generalizada sólo durante el periodo post ictal. Si se observa una lentitud focal persistente sobre un área sugiere una anomalía estructural cerebral.

5.5.1 Interictal

Es obligatorio para el diagnóstico la espiga-onda o poliespiga-onda generalizadas a 3-5,5 Hz (pero puede obtenerse históricamente). Sin embargo, es posible que se necesite un registro durante el sueño para detectar este hallazgo obligatorio. Se puede observar una respuesta fotoparoxística. Durante el sueño, las descargas habitualmente se fragmentan y pueden tener una apariencia focal o multifocal, pero usualmente no son consistentes en una sola región. La actividad epileptiforme interictal se realiza en la privación de sueño. Los fragmentos de espiga-onda focal rara vez se pueden ver de manera constante en un área; sin embargo, en tales casos, se debe considerar una epilepsia focal. No se observa una espiga-onda lenta (<2,5 Hz).

5.5.2 Ictal

En las crisis tónico-clónico generalizadas, el registro ictal está obscurecido por artefacto. Se observan espigas rítmicas rápidas generalizadas en la etapa tónica. Durante las sacudidas clónicas se pueden observar ráfagas de espigas y después ondas lentas. Se puede observar durante el periodo postictal una lentitud irregular.

5.6 Neuroimagen

La neuroimagen es normal. Si la presentación y el EEG son típicos, la imagen no es requerida. Sin embargo, se debe considerar una imagen en características atípicas, crisis resistentes a los fármacos o lentitud focal persistente durante el EEG.

5.7 Estudios genéticos

Los estudios genéticos no son parte de la evaluación diagnóstica de rutina. Una historia familiar de primer grado de epilepsia estuvo presente en aproximadamente 12% de los casos en un estudio.⁸¹ Al igual que con todos las EGI, los miembros de la familia con epilepsia suelen tener un síndrome de EGI o EGG.³ Si las crisis son farmacorresistentes, se debe realizar un microarray cromosómico para observar la presencia de VNC recurrentes.

5.8 Estudios metabólicos u otros estudios de laboratorio

No se requieren o sugieren otros estudios de laboratorio.

5.9 Diagnóstico diferencial

Otras epilepsias:

1. La EMJ se distingue por una historia de crisis mioclónicas.
2. La EAJ se distingue por una historia con crisis de ausencias.
3. Las crisis febriles plus deben ser consideradas cuando hay antecedentes de crisis febriles que continúan después de la edad de los 6 años, con o sin crisis tónico-clónicas afebriles.⁶

Trastornos no epilépticos (las grabaciones ictales carecen de correlación con el EEG):

1. Crisis psicógenas no epilépticas: las pistas que sugieren este diagnóstico incluyen la preservación de la conciencia, movimientos desfasados de las extremidades, ausencia de rigidez en todo el cuerpo durante todo el episodio, movimientos pélvicos, giro cefálico y del cuerpo de un lado a otro y curso fluctuante.^{137,138}
2. Síncope con fenómenos motores: la actividad tónica y clónica breve se puede confundir con una crisis tónica-clónica, pero se puede diferenciar según el contexto y la brevedad con una resolución rápida.¹³⁹ Morderse la lengua es raro en el síncope, pero ocasionalmente ocurre incontinencia urinaria. En personas cuyos eventos ocurren de manera más prominente durante el ejercicio físico, se deben excluir diagnósticos cardíacos como el síndrome Q-T prolongado que conduce a síncope convulsivo.

6 DISCUSIÓN

La palabra “idiopático” deriva del término griego “idios” y se refiere así mismo, propio, personal y pretende inferir una etiología genética.¹⁰ En la propuesta de clasificación revisada de las epilepsias de 1989, el término “idiopático” se usó para describir trastornos “no precedidos y ocasionados por otro” y en los que no había una causa subyacente distinta de una posible predisposición hereditaria.⁵⁰ En la propuesta de 1989, sin embargo, se incluían varios síndromes más que ya no se consideran parte de los EGI. La Comisión de Clasificación del 2017 sugirió que el término “genético” era más preciso que “idiopático”. Sin embargo, reconocieron que el término de EGI seguía teniendo utilidad clínica.¹⁰ Nuestro grupo de trabajo sobre Nosología y Definiciones, eligió continuar con la convención de que los síndromes de EGI deben limitarse exclusivamente a los cuatro síndromes comunes EAI, EAJ, EMJ y CTCGs y que estos son un subgrupo especial de los síndromes de EGG (Figura 1).

Estos cuatro síndromes difieren entre sí, por la edad de inicio y el tipo de crisis predominante. Sin embargo, hay una superposición, con límites poco definidos entre los síndromes EGI con respecto a la edad de inicio y los tipos de crisis. Los pacientes pueden evolucionar desde un síndrome de EGI hacia otro, como es el caso de la EAI que evoluciona a EMJ.⁴⁷

Reconocemos que, en ocasiones otros síndromes de EGG y las epilepsias genéticas con crisis febriles plus, pueden parecerse a los síndromes de EGI. Los síndromes epilépticos como la epilepsia con ausencias mioclónicas y la epilepsia con mioclonías palpebrales, también con actividad de espiga-onda lenta generalizada, pero tienen crisis específicas que no son parte de los cuatro síndromes de EGI y aunque pueden ocurrir en el marco del intelecto normal, tienen una mayor asociación con la discapacidad intelectual. Dada la superposición entre varios síndromes de EGI y entre los síndromes de EGI y otros síndromes de EGG, los estudios longitudinales de la historia natural, permitirán un mayor refinamiento con el tiempo de éstos criterios propuestos.

7 CONCLUSIONES

El reconocimiento de los síndromes de EGI es importante para la atención clínica, ya que informa el diagnóstico, evita la investigación innecesaria, permite la selección del FAC de manera óptima y proporciona una orientación diagnóstica. También permite la identificación de un grupo relativamente homogéneo de pacientes para la investigación clínica y los ensayos de terapia anti crisis. Ha habido debate sobre cómo se deben usar los términos de EGI y EGG. Aquí, definimos claramente que los síndromes de EGI son un subgrupo distintivo dentro de los síndromes de EGG y el término de EGI debe limitarse explícitamente a los cuatro síndromes EAI, EAJ, EMJ, CTCGs. Las definiciones de los síndromes de epilepsia proporcionadas en este documento requerirán validación en estudios longitudinales y pueden refinarse aún más a medida que se publiquen nuevos datos con el tiempo.

ORCID

Edouard Hirsch <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
Jacqueline French <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>
Ingrid E. Scheffer <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>
Taoufik Alsaadi <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>
Michael R. Sperling <https://orcid.org/0000-0003-0708-6006>
Eugen Trinka <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692>
Nicola Specchio <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287>
Ernest Somerville <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>
Pauline Samia <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439>
Rima Nabbout <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074>
Jo M. Wilmschurst <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>
Stephane Auvin <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>
Samuel Wiebe <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099>
Emilio Perucca <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X>
Solomon L. Moshé <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>
Elaine C. Wirrell <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

REFERENCIAS

1. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47:387–93.
2. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27:178–84.
3. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, Grinton BE, Phillips FL, McMahon JM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 2004;45:467–78.
4. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A, Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53:2141–8.
5. Angione K, Eschbach K, Smith G, Joshi C, Demarest S. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res*. 2019;150:70–7.
6. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.
7. Wirrell EC, Nabbout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epileptic syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
8. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:522–30.
9. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–42.
10. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
11. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
12. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17:117–23.
13. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40:439–44.
14. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kissel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy

- syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res.* 2011;95:110–8.
15. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Luef G, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1218–22.
 16. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003;74:192–6.
 17. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56:1006–19.
 18. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res.* 2016;119:62–6.
 19. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998;39:5–17.
 20. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(Suppl 9):73–9.
 21. Knake S, Hamer HM, Schomburg U, Oertel WH, Rosenow F. Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure.* 1999;8:314–7.
 22. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13:355–70.
 23. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006;129:1281–92.
 24. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav.* 2013;28(Suppl 1):S87–90.
 25. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia.* 2012;53:16–24.
 26. Wirrell EC. Outcome of idiopathic generalized epilepsy and the role of EEG discharges. In: Arts WF, Arzimanoglou A, Brouwer OF, Camfield C, Camfield P, editors. *Outcome of childhood epilepsies.* Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2013. p. 149–62.
 27. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:152–8.
 28. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, Christensen J, Beier CP. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies - a case-control study. *Epilepsia.* 2021;62:1158–69.
 29. Mullen SA, Berkovic SF, Commission IG. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2018;59:1148–53.
 30. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, Lorenz S, Prud'homme JF, Nabbout R, et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2006;47:1682–90.
 31. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology.* 2004;62:1127–33.
 32. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res.* 2011;97:103–11.
 33. Helbig I, Matigian NA, Vadlamudi L, Lawrence KM, Bayly MA, Bain SM, et al. Gene expression analysis in absence epilepsy using a monozygotic twin design. *Epilepsia.* 2008;49:1546–54.
 34. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol.* 1998;43:435–45.
 35. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the complex epilepsies. *Nat Commun.* 2018;9:5269.
 36. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet.* 2001;28:49–52.
 37. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet.* 2002;31:184–9.
 38. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol.* 2012;72:807–15.
 39. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet.* 2009;41:160–2.
 40. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain.* 2010;133:23–32.
 41. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet.* 2009;18:3626–31.
 42. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, Bayly MA, Trucks H, Lal D, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology.* 2013;81:1507–14.
 43. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta Paediatr Scand.* 1988;77:860–6.
 44. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1990;31:391–6.
 45. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia.* 1978;19:343–50.
 46. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia.* 1980;21:57–62.
 47. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology.* 1996;47:912–8.
 48. Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCormick D, Asherson P, et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia.* 2007;48:2187–90.
 49. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia.* 2005;46:1796–801.

50. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389–99.
51. Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, et al. Childhood absence epilepsy: electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain Dev*. 2011;33:114–9.
52. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003;126:230–40.
53. Livingston S, Torres I, Pauli LL, Rider RV. Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA*. 1965;194:227–32.
54. Dieterich E, Doose H, Baier WK, Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absences. II. Absence-epilepsy with initial grand mal. *Neuropediatrics*. 1985;16:155–8.
55. Shinnar RC, Shinnar S, Cnaan A, Clark P, Dlugos D, Hirtz DG, et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89:1698–706.
56. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008;49:1838–46.
57. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107:115–22.
58. Hermann B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130:3135–48.
59. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, Garcia Garcia ME, Di Capua D, Garcia-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;89:99–104.
60. Vega C, Guo J, Killory B, Daniels N, Vestal M, Berman R, et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:e70–4.
61. Gruenbaum BF, Sandhu MRS, Bertasi RAO, Bertasi TGO, Schonwald A, Kurup A, et al. Absence seizures and their relationship to depression and anxiety: evidence for bidirectionality. *Epilepsia*. 2021;62:1041–56.
62. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009;66:415–9.
63. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:e204–7.
64. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004;251:1235–41.
65. Morse E, Giblin K, Chung MH, Dohle C, Berg AT, Blumenfeld H. Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019;152:7–10.
66. Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, Dlugos D, Conry J, Hirtz DG, et al. Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89:673–9.
67. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22:399–420.
68. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2006;67:413–8.
69. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50:1572–8.
70. Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *J Clin Neurophysiol*. 2017;34:213–21.
71. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain*. 1989;112(Pt 4): 1039–56.
72. Stefan H, Burr W, Hildebrand K, Penin H. Computer supported documentation in the video-EEG analysis of absences: preictal ictal phenomena, polygraphic findings. In: Dam M, Gram L, Penry J, editors. *Advances in epileptology: the XIIth Epilepsy International Symposium*. New York, NY: Raven Press; 1981. p. 365–73.
73. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, Hu F, Moshe S, Mizrahi E, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013;81:150–6.
74. Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol*. 1997;37:169–75.
75. Rozenblat T, Kraus D, Mahajnah M, Goldberg-Stern H, Watemberg N. Absence seizure provocation during routine EEG: does position of the child during hyperventilation affect the diagnostic yield? *Seizure*. 2020;29:86–9.
76. Stafstrom CE, Sun LR, Kossoff EH, Dabrowski AK, Singhi S, Kelley SA. Diagnosing and managing childhood absence epilepsy by telemedicine. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107404.
77. Soto-Insuga V, Lopez RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, Cayuelas EM, Giraldez BG, et al. Glut1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Res*. 2019;154:39–41.
78. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75:432–40.
79. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;324:113–7.
80. Asadi-Pooya AA, Homayoun M. Idiopathic (genetic) generalized epilepsies with absences: clinical and electrographic characteristics and seizure outcome. *Neurol Sci*. 2020;41:3677–82.
81. Vorderwulbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58:1244–50.

82. Healy L, Moran M, Singhal S, O'Donoghue MF, Alzoubidi R, Whitehouse WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for juvenile absence epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2018;59:116–22.
83. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2019;21:15–24.
84. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:126–32.
85. Prassouli A, Katsarou E, Attilakos A, Antoniadou I. 'Learning difficulties in children with epilepsy with idiopathic generalized epilepsy and well-controlled seizures'. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:874; author reply 874–5.
86. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic generalized epilepsies of adolescence. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):107–10.
87. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia*. 1998;39:1265–76.
88. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology*. 1995;45:1469–76.
89. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Keay D, et al. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology*. 2014;83:1042–8.
90. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic seizures. *Epilepsia*. 1983;24:297–312.
91. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—a population based study. *Epilepsia*. 2015;56:699–706.
92. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, Edland A, Nakken KO, Selmer KK, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age—a population-based study in Norway. *Epilepsia*. 2017;58:105–12.
93. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129:1269–80.
94. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy: epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med*. 1989;56(Suppl):S-23– 33; Discussion S40–42.
95. Jain S, Padma MV, Puri A, Maheshwari MC. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:1–7.
96. Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, Koepf MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia*. 2012;53:2091–8.
97. Sezikli S, Pulat TA, Tekin B, Ak PD, Keskinilic C, Atakli D. Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;86:102–7.
98. Almane DN, Jones JE, McMillan T, Stafstrom CE, Hsu DA, Seidenberg M, et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2019;101:47–52.
99. Iqbal N, Caswell H, Muir R, Cadden A, Ferguson S, Mackenzie H, et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia*. 2015;56:1301–8.
100. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME)—a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24:40–50.
101. de Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S74–80.
102. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;90:122–8.
103. Gama AP, Taura M, Alonso NB, Sousa AM, Noffs M, Yacubian EM, et al. Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2020;82:125–32.
104. Taura M, Gama AP, Sousa AVM, Noffs MHS, Alonso NB, Yacubian EM, et al. Dysfunctional personality beliefs and executive performance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106958.
105. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017;44:48–52.
106. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379–86.
107. Hofler J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy—a long-term observational study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1817–24.
108. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013;81:2128–33.
109. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019;26:856–64.
110. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, Boero G, Luisi C, Vigeveno F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev*. 2021;43:688–97.
111. Zhang Y, Chen J, Ren J, Liu W, Yang T, Zhou D. Clinical features and treatment outcomes of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2019;4:302–8.
112. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000;55:1106–9.
113. Fanella M, Egeo G, Fattouch J, Casciato S, Lapenta L, Morano A, et al. Oxcarbazepine-induced myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15:181–7.
114. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2001;56:1424–5.
115. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schuck S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2000;55:1758.
116. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Niedermuller U, et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol*. 2002;249:1417–22.

117. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041–5.
118. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, Wang ZI, Bombach P, Berneiser J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia*. 2014;55:322–30.
119. Oguz-Akarsu E, Aydin-Ozemir Z, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Baykan B. Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy Behav*. 2016;64:127–32.
120. Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinka E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2009;11:309–14.
121. Oguni H, Mukahira K, Oguni M, Uehara T, Su YH, Izumi T, et al. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:307–16.
122. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Luders HO. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1668–76.
123. Park KI, Lee SK, Chu K, Lee JJ, Kim DW, Nam H. The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009;18:94–9.
124. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):91–5.
125. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989;25:391–7.
126. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S8–14.
127. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):67–72.
128. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108–11.
129. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017;19:233–98.
130. Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, Koutroumanidis M, Gelisse P. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S30–9.
131. Santos BPD, Marinho CRM, Marques T, Angelo LKG, Malta M, Duzzioni M, et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017;12:e0179629.
132. Heyne HO, Artomov M, Battke F, Bianchini C, Smith DR, Liebmann N, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with Neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genet Med*. 2019;21:2496–503.
133. Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, Brown P, Parmeggiani L, Grosse P, et al. Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: a newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Brain*. 2001;124:2459–75.
134. Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Cortelli P, Montagna P. Propriospinal myoclonus: a motor phenomenon found in restless legs syndrome different from periodic limb movements during sleep. *Mov Disord*. 2005;20:1323–9.
135. Stefani A, Hogl B. Diagnostic criteria, differential diagnosis, and treatment of minor motor activity and less well-known movement disorders of sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:1.
136. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol*. 2014;75:298–302.
137. Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, Licchetta L, Baruzzi A, Tinuper P. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: what we have learned from video/EEG recordings—a literature review. *Epilepsy Behav*. 2011;22:144–53.
138. Hovorka J, Nežadal T, Herman E, Nemcova I, Bajacek M. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric comorbidity, treatment outcome. *Epileptic Disord*. 2007;9(Suppl 1):S52–8.
139. Shmueli S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology*. 2018;90:e1339–46.

