



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

**Punta alta-onda lenta como marcador electroencefalográfico
de remisión y pronóstico social en epilepsia generalizada
genética. Estudio de casos y controles en un Instituto de tercer
nivel entre 2010 a 2020.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD

EN:

NEUROFISIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. LUIS EDUARDO LEE CHEN

Director de Tesis:

Dr. Horacio Senties

Médico Adscrito del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán



Ciudad Universitaria, CD. MX. 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



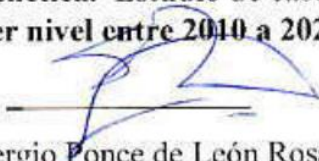
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Punta alta-onda lenta como marcador electroencefalográfico de remisión y pronóstico social en epilepsia generalizada genética. Estudio de casos y controles en un Instituto de tercer nivel entre 2010 a 2020.



Dr. Sergio Ponce de León Rosales

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Carlos Gerardo Cantú Brito

Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Bruno Estañol

Co-tutor de Tesis

Profesor Titular del Curso de Especialidad de Neurofisiología Clínica

Jefe del Laboratorio de Neurofisiología Clínica



Dr. Horacio Senties

Tutor de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán



Dr. Luis Eduardo Lee Chen

Residente de segundo año de Neurofisiología Clínica

ÍNDICE

I	Resumen	4
II	Antecedentes	5
III.	Planteamiento del problema	12
IV.	Justificación	13
V.	Objetivos e hipótesis	14
VI.	Metodología	
	• Tipo y diseño del estudio	15
	• Definiciones operacionales y conceptuales	15
	• Unidad de análisis y muestra	19
	• Criterios de inclusión/exclusión	20
	• Técnicas e instrumento de recolección de datos	20
	• Consideraciones éticas	20
VII.	Plan de análisis de resultados	21
VIII.	Resultados	22
IX.	Discusión	25
X.	Conclusión.....	25
XI.	Referencias bibliográficas	26

I. Resumen

Antecedentes: las epilepsias generalizadas genéticas son un grupo de epilepsias dentro de los síndromes electroclínicos que corresponden hasta el 40% de todas las epilepsias, con potencial resistencia a fármaco y pobre pronóstico funcional para el que la padece.

Objetivo: Este estudio tiene como objetivo determinar la asociación entre la punta alta-onda lenta como marcador electroencefalográfico con la remisión y el pronóstico educativo, marital y laboral en epilepsia generalizada genética.

Metodología: determinamos esta asociación a través de un estudio de casos y controles en donde se revisaron los expedientes de los pacientes con epilepsia generalizada genética que han sido atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y se clasificaron como casos si tenían la presencia y controles la ausencia de la morfología atípica de punta alta-onda lenta en el electroencefalograma pareados con una relación 1:1 de casos y controles captados entre los años 2010 y 2020.

Resultados: No se encontró asociación entre la presencia del marcador punta alta onda lenta con la remisión (OR:1 IC=0.14-0.63), ni el pronóstico laboral (OR: 0.12 CI=0.011-1.29), ni el pronóstico marital (OR:1 IC=0.15-6.53), ni en la educación (OR:1 IC=0.05-18.3).

Resumen: en este grupo estudiado de los últimos 10 años en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, ni los casos, ni los controles se encontró asociación entre el marcador de punta alta onda lenta y la remisión, ni el pronóstico social.

II. Antecedentes:

La epilepsia generalizada genética es definida por la comisión de la Liga Internacional contra la Epilepsia como una forma de epilepsia generalizada en donde las crisis epilépticas son de inicio generalizado (ausencias, mioclónicas o epilepsia generalizada tónico-clónica), con un electroencefalograma que se expresa de manera bilateral, generalizada, sincrónica y con descargas simétricas⁶. Conceptualizándose su origen dentro de redes neuronales, con un inicio rápido que se esparce de manera bilateral, pudiendo estar involucrada tanto la corteza, como redes neuronales subcorticales¹.

La Liga Internacional en contra de la Epilepsia en su última clasificación dentro de los síndromes epilépticos de etiología genética incluye la epilepsia de ausencia de la niñez y juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia tónico-clónico generalizada sola¹.

Tienden a ser benignas y se caracterizan por ser fármaco-sensible y autolimitada, aunque un 20% de los pacientes son refractarios a tratamiento y se ha registrado que puede variar entre 7% y 75%⁷.

Epidemiología

La epilepsia generalizada genética representa el 20 al 40% de todas las epilepsias, a pesar de eso se piensa que podrían estar subdiagnosticadas⁸. En grandes cohortes, la incidencia cambia de acuerdo a los criterios diagnósticos los cuales han variado en el tiempo, para el caso de la epilepsia de ausencia la incidencia se estima en 0.7 a 8 por 100 000 personas y la prevalencia varía en el rango de 0.1 a 0.7 por 1000 personas. En la epilepsia mioclónica juvenil de igual forma es difícil determinar su frecuencia por los criterios diagnósticos y la metodología de los estudios realizados, se estima que la incidencia es 1 por 100 000 personas y la prevalencia de 0.1 por 1000 personas. La incidencia en la epilepsia generalizada tónico clónico sola es de 1.8 por 100 000 personas⁹.

Con respecto a la mortalidad en personas con epilepsia generalizada genética, no es mayor a la usual, aunque se ha reportado un riesgo relativo de mortalidad 1.6 (1.0-2.4) en pacientes con mal control de la epilepsia⁹.

Etiología

No se conoce etiología, excepto por la predisposición genética. Por ahora las características clínicas son la base para un diagnóstico correcto, la cual puede apoyarse en el electroencefalograma y los estudios genéticos. Quizá en el futuro la relación fenotipo-genotipo pueda aumentar la especificidad diagnóstica¹⁰.

Fisiopatología

Se considera en la actualidad que la epilepsia generalizada genética implica una alteración de redes neuronales, que involucra tanto áreas corticales, como subcorticales. El origen se da en algún punto de la red y se esparce rápidamente de manera bilateral dentro de ésta. Se piensa que este inicio debe localizarse en el área frontal dorsolateral y orbitofrontal y se ha tratado de demostrar por estudios electroencefalográficos con mayor número de electrodos de registro, la combinación de electroencefalograma y magneto-encefalograma localizan en una red en el área prefrontal-insular-talámica¹¹. A través de electroencefalograma y resonancia magnética funcional se ha evidenciado activación en el tálamo, corteza frontal y desactivación de áreas específicas¹¹. La tomografía por emisión de positrones ha demostrado incremento del metabolismo a nivel del tálamo en comparación con controles sanos. La tomografía computada por emisión de fotón único ha demostrado disminución regiones de flujo cerebral, tálamos, tallo cerebral, cerebelo, hipocampo izquierdo, entre otras áreas¹². Hay evidencia que ciertas redes talamocorticales durante las descargas son responsables de la máxima amplitud en regiones frontales.⁴³

A través de estudios histopatológicos iniciales en pacientes con epilepsia generalizada genética se describieron anomalías microdisgenéticas en el cerebro, lo cual discrepa con estudios posteriores que se realizaron comparándolos con muestras de pacientes saludables¹³.

Se ha asociado la epilepsia generalizada genética a mutaciones poligénicas complejas del receptor GABA o a canales dependientes de calcio. En la epilepsia de ausencia se ha asociado a la deficiencia del transportador de glucosa (GLUT1) por mutación en SLC2A1, también se ha asociado a mutación GABRG2 y CACNA1A, 20% de los pacientes tienen historia familiar en primer grado de consanguinidad. La epilepsia mioclónica juvenil tiene un patrón de herencia poligénico complejo o mendeliano, los genes más frecuentemente asociados son CACNB4, GABRA1, CLCN2, GABRD y EFHC1, microdeleciones como 15q13.3. La epilepsia generalizada tónico-clónica sola se asocia a un patrón poligénico complejo, que incluye la mutación CLCN2, se ha asociado a historia familiar hasta en el 20%. Inclusive en gemelos se ha encontrado una concordancia de hasta el 85% con respecto a la epilepsia generalizada genética¹⁴.

Manifestaciones clínicas

Las crisis de ausencia tanto de la niñez como la juvenil aparecen entre los 2 a 12 años de edad con episodios abruptos de alteración de la conciencia de 3 a 30 segundos de duración, pueden ocurrir simples o complejas, es decir, acompañada de automatismos (supraversión de la mirada, mioclonías palpebrales y contracturas de los deltoides), alteraciones autonómicas, mioclonías o crisis generalizadas tónico-clónicas. No vienen acompañadas de otras alteraciones neurológicas y se exacerban con la hiperventilación y/o el fotoparoxismo, pero con menos

frecuencia y pueden ocurrir durante el sueño¹⁴. A diferencia de una epilepsia de tipo focal pueden tener diferentes signos clínicos de focalidad en el mismo paciente, así como también datos focales en el electroencefalograma en distintas localizaciones, potencialmente pudiendo ser malinterpretados por indicios de una epilepsia focal¹⁵.

En la epilepsia mioclónica juvenil también conocida como Síndrome de Janz, inicia entre los 12 y 18 años con media de 14 años se manifiestan con prominencia de mioclonías que predominan por la mañana (se le caen objetos) y casi nunca provocan caída de sus pies porque involucran principalmente los miembros superiores. Pueden las mioclonías preceder a crisis epiléptica tónico-clónica y reciben el nombre de crisis clónico-tónico-clónicas si son precedidas de mioclonías y de igual forma se pueden corroborar con el electroencefalograma. También pueden incluir ausencias hasta en el 30%, en cualquier parte del día^{14,16}.

Las epilepsia tónico-clónica generalizada sola ocurren en cualquier parte del día, no sólo en el despertar inician desde los 6 años con un pico de frecuencia entre los 16 y 17 años, con prominencia en hombres^{14,16}. A pesar de que son crisis generalizadas, se describe con frecuencia las características clínicas focales como la versión de cabeza y ojos, signo del 4, actividad clónica focal, asimetría de fases tónicas o clónicas, hemiconvulsiones, postura del espadachín, hemiparesia postictal y terminación asimétrica de la crisis hasta en el 46% de crisis monitorizadas por video-electroencefalografía, pueden ir acompañadas de mioclonías también pueden ser arrítmicas, irregulares, tanto proximal como distal y asimétricas¹³.

La epilepsia generalizada genética antes se solía considerar benigna, a pesar de eso, existen múltiples publicaciones en dónde se expresan alteraciones de la memoria de trabajo, memoria prospectiva, memoria ejecutiva y lóbulo frontal, con afección sobre todo las funciones ejecutivas¹³. Se reporta también síntomas depresivos, trastornos de ansiedad y síntomas psicóticos²⁰.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico es principalmente clínico y el diferencial debe incluir las crisis epilépticas focales, síncope y las crisis no epilépticas ya que puede haber error diagnóstico clínico el cual se reporta hasta en el 20 a 30% y no sólo guiarse con las anormalidades del electroencefalograma que se reportan entre 0.5% al 1% en personas sanas⁸.

Hallazgos electroencefalográficos

Fue descrito por primera vez por Gibbs en 1948 como un complejo punta-onda generalizada que ocurría más en niños y empeoraban con la fenitoína¹⁷. Posteriormente se describe más a detalle la morfología típica de la descarga epiléptiforme que consiste en 3 componentes que consiste en una punta de baja amplitud de 25 a 50 μ V de 10 ms, onda lenta positiva de 100 a 150 ms, seguido de una punta de polaridad negativa 30 a 60 ms de máxima amplitud frontal⁵. En 1988 Blume describió que la segunda mitad de la descarga epiléptiforme era de mayor

amplitud¹⁸. Reportes posteriores determinan que esta forma típica sólo se presenta hasta en el 24% de los paroxismos registrados¹⁹.

Los hallazgos típicos en el electroencefalograma consisten en brotes de punta-onda o polipunta-onda bilateral, generalizada, sincrónica, regular o irregular con ritmo de fondo normal y se exacerba por estímulo fótico o hiperventilación y de máxima amplitud en área frontal⁸. Entre los distintos síndromes hay variación en las características de los brotes. La frecuencia de los paroxismos para la epilepsia de ausencia 3.2hz en promedio con rango entre 2.8hz a 4.5 haz, un promedio de 3.9hz para la epilepsia mioclónica juvenil con un rango entre 3.5hz a 6hz y un promedio de 3.6hz con un rango entre 3.5hz a 5hz para epilepsia tónico clónica sola y pueden variar 0.5 a 1hz durante el paroxismo²⁰. La Regularidad es lo típico y se encuentra más frecuentemente en la epilepsia de ausencia de la niñez y hasta 110 veces más irregular en la epilepsia mioclónica juvenil. Los fragmentos representan actividad interictal de menos de 2 segundos de duración, son más prevalentes durante el sueño en la epilepsia de ausencia tanto de la niñez como la juvenil y en la epilepsia mioclónica juvenil se encuentran durante el sueño o el despierto por igual. Si bien es cierto la respuesta fotoparoxística se encuentra en los 3 síndromes, tiene mayor capacidad de desencadenar eventos en la epilepsia mioclónica juvenil. A diferencia de la hiperventilación que influye más a pacientes con epilepsia de ausencia. La densidad de las polipuntas y la duración de los paroxismos es mayor en la epilepsia de ausencia juvenil que en los otros síndromes²¹.

Existe discrepancia para distinguir la duración de una crisis ictal y una interictal, se ha definido ictal como paroxismos electrográficos repetitivos que evolucionan y duran al menos 2 o 3 segundos o que tengan la presencia clínica de crisis epiléptica¹¹. Los eventos ictales de crisis mioclónicas se representan típicamente con polipunta-onda de 10 a 16hz, con una frecuencia de paroxismos entre 2 a 5hz y pueden ir seguidas de ondas lentas de 1 a 3hz. En la epilepsia generalizada tónico-clónica se ha descrito la presencia de rítmicos rápidos paroxísticos de 20 a 40hz, seguido de la fase tónica que coincide con atenuación del ritmo y evoluciona a brotes de 10 a 12hz de mayor amplitud (fase tónica) y decrecen en frecuencia hasta llegar a polipuntas de 4hz que es cuando inician las mioclonías clínicas (fase clónica) hasta terminar en supresión de ritmo de fondo y recuperación paulatina del ritmo de base¹¹.

También se han descrito variaciones circadianas dentro de las cuales aparecen con más frecuencia en sueño NO-REM, en pacientes con privación de sueño en donde aparecen más tanto en sueño como en el despierto, en la epilepsia mioclónica juvenil hay un predominio matutino 20 a 50 minutos luego del despertar y más frecuentemente encontradas entre 11 pm y 7am y de 12md a 4 pm¹¹.

La hiperventilación es proporcional a la severidad de la hipocapnia producida y ésta es proporcional a la reducción de flujo cerebral. Pueden ocurrir hallazgos interictales como ictales. La estimulación fótica con respuesta

fotoparoxística es más frecuente en la epilepsia mioclónica juvenil, pero está influenciada por diferentes factores como la edad, sexo, el estado de despierto, privación de sueño y el tipo de técnica de estimulación¹¹.

Patrones electroencefalográficos atípicos se han descrito hasta en el 66% de las personas con epilepsia generalizada genética en monitorización video-electroencefalográfica de 24 horas de duración y se han incluido las asimetrías amplitudes mayor al 50%, inicio o terminación focal de los paroxismos, descargas focales, paroxismos de ritmos rápidos generalizados y las morfologías atípicas¹⁹.

Las morfologías atípicas se han descrito como una de las anomalías más frecuentes dentro de los paroxismos electroencefalográficos. Weir en 1965 reporta como atípico la morfología con punta alta seguido por una onda lenta⁵. Variaciones en el número de puntas por cada onda en epilepsia mioclónica juvenil⁶, ondas sin puntas, puntas sobre la onda, entre otras variaciones de la morfología típica han sido descritas¹⁹. Pero la definición de atípico con respecto a la morfología de los paroxismos va a depender de los criterios metodológicos utilizados en los distintos estudios.

Imagen

Respecto a los estudios de imagen realizados en pacientes con epilepsia generalizada genética, el estudio más utilizado es la resonancia magnética en donde no se espera encontrar anomalías. En la volumetría por resonancia magnética los resultados son controversiales. La Morfometría basada en voxel la cual es un análisis cuantitativo de la resonancia magnética utilizado en epilepsia, se han reportado cambios en sustancia gris y tálamo, lo más consistente es la reducción de volumen en el tálamo y en la sustancia gris se ha reportado aumento o disminución o sin cambios a nivel de la corteza frontal. La espectroscopía se basa en la cuantificación de metabolitos cerebrales de manera no invasiva y se ha reportado más comúnmente es una reducción del N-Acetil-aspartato en el tálamo y lóbulo frontal. Con la resonancia magnética funcional que es una técnica no invasiva de la medición del flujo cerebral basado en la relación de oxígeno y desoxigenación, casi todos los estudios coinciden en que hay activación que coincide con la punta-onda generalizada en ciertas áreas corticales (tálamo, frontal, parietal, temporal e insular). Y hay desactivación en ciertas áreas. La tomografía por emisión de positrones con la cual se mide el metabolismo de la glucosa durante los paroxismos de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil hay una desorganización cortical y no había captación a nivel de los frontales a diferencia de pacientes normales¹³.

Tratamiento

Hay evidencia basada en estudios clínicos de que el valproato y la etosuximida son buenos tratamientos para la epilepsia de ausencia, el topiramato como monoterapia para las crisis generalizadas tónico-clónicas sola, la lamotrigina como tratamiento adjunto para las epilepsias generalizadas genéticas y el levetiracetam como

tratamiento de epilepsia generalizadas y mioclonías. El clonazepam se ha probado en ausencias refractarias, pero no es superior a los mencionados. Hay que tomar en cuenta también los efectos secundarios de los medicamentos y es por eso que la etosuximida es el antiepiléptico preferido para niños con ausencias, aunque se necesitarían más estudios para evaluar su efectividad en adultos²². Y tomar en cuenta que existen antiepilépticos que pueden empeorar las mioclonías y ausencias como los antiepilépticos cuyo mecanismo es a través de antagonista de canal de sodio como son la fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, gabapentina, pregabalina y vigabatina, lo que hace relevante realizar un diagnóstico certero y temprano para escoger un tratamiento específico que beneficie al enfermo con esta patología²³.

Pronóstico

La epilepsia generalizada genética es una condición que en términos generales es fármaco sensible e inclusive en algunos casos autolimitada, en promedio 20% tienen pobre respuesta terapéutica, la remisión depende del tipo de síndrome, la epilepsia generalizada tónico-clónica tiene se ha reportado remisión entre el 64 a 85%, la epilepsia de ausencia 85% de remisión a 20 años²⁴, pero con gran variación entre los estudios debido a definiciones y metodología empleada. Con respecto a la remisión la epilepsia de ausencia infantil tiene mayor tasa de remisión que la juvenil. El desarrollo de mioclonías y crisis tónico-clónica generalizada predicen pobre remisión y/o desarrollo psicomotor²⁵.

Dentro de las variables clínicas que se asocian a un peor pronóstico psicosocial se ha descrito la presencia de la epilepsia generalizada genética se asocia a afección cognitiva con fallas en memoria, atención y alteraciones del comportamiento²⁶, aunque también hay reportes que no tienen problemas académicos. Se ha descrito que pacientes con epilepsia de ausencia hasta 20% tienen dificultades sociales^{27,28}, hasta 50% de los pacientes con epilepsia generalizada genética tienen problemas conductuales escolares, 80% tienen embarazo precoz, sobre todo si tienen un mal control de las crisis²⁹.

Es relevante saber que predictores clínicos de mal pronóstico existen como se ha descrito el inicio de epilepsia antes de los 5 años, ausencias atípicas, mioclonías, efectos adversos al tratamiento, trastornos psiquiátricos³⁰, antecedentes de crisis febriles¹² y crisis tónico-clónicas generalizadas antes de los 3 años o luego de los 20³¹ son factores clínicos predictores de resistencia farmacológica^{32,28}. El inicio de las crisis de ausencia luego de los 8 años de edad, la fotosensibilidad y la ausencia de ritmo delta intermitente occipital se asocian a crisis generalizadas tónico-clónicas y a un peor pronóstico terapéutico³³. Se cree que la epilepsia mioclónica juvenil necesita terapia antiepiléptica por el resto de la vida y la respuesta del fármaco logra control de crisis en el 90%²⁸.

No existe estándar de Oro, los reportes son conflictivos con respecto a criterios electroencefalográficos pronósticos, pero se han descrito múltiples hallazgos que pueden sugerirlo, también pueden variar de acuerdo a

la metodología utilizada en los estudios. En la epilepsia de ausencia la presencia de ritmo delta intermitente occipital hace menos probable la presencia de que el síndrome venga acompañado de crisis tónico-clónicas generalizadas³⁴. Las asimetrías en el electroencefalograma como los enlentecimientos focales, las descargas epileptiforme focales, los brotes generalizados asimétricos de punta-onda tienen peor pronóstico terapéutico³⁵. La frecuencia en los primeros 2 segundos del paroxismo con frecuencia menor a 3.2hz en IGE es de mejor pronóstico³⁶. La presencia de descargas epileptiformes predice menor remisión³⁷. Con respecto a la morfología del paroxismo un tren de polipunta durante el sueño puede ser un marcador de fármaco resistencia³⁸. En cambio, la morfología atípica a pesar de ser uno de los hallazgos más frecuentes reportados ha sido poco estudiado con respecto a su asociación al pronóstico y respuesta terapéutica³⁹.

III. Planteamiento del problema

La epilepsia generalizada genética corresponde a un grupo de los síndromes electroclínicos dentro de las epilepsias generalizadas, clasificación planteada por la Liga Internacional contra la Epilepsia, los cuales constituyen entre el 20 a 40% de todas las epilepsias¹ e incluyen las crisis de ausencia, mioclonías y generalizadas tónico-clónicas. Afecta generalmente a niños y adolescentes entre 5 a 15 años y adultos hasta en un 35%, no se ha reportado diferencia significativa por género². Hasta 20% continúan teniendo crisis epilépticas a pesar del tratamiento³.

El electroencefalograma tiene alta relevancia tanto en el diagnóstico, como en el diferencial de esta condición y pronóstica. La característica electroencefalográfica en los paroxismos que se describen como típica sólo se encuentran en el 24% de las ocasiones⁴. Los hallazgos electroencefalográficos que se desvíen de esta normalidad se conocen como paroxismos o fragmentos atípicos y la tendencia ha sido el estudio de la topografía y simetría de amplitud, más que la morfología de las descargas epileptiformes atípicas. En 1965 Weir, describió una morfología atípica la cual consiste en una punta alta-onda lenta, la cual es frecuente encontrarla tanto en la literatura, como en la práctica diaria⁵.

Varios hallazgos electroclínicos atípicos como son la presentación clínica con datos de focalidad y en el electroencefalograma la asimetría de amplitud, la morfología atípica de los paroxismos, entre otros hallazgos, que se han podido asociar a una pobre respuesta terapéutica y peor pronóstico en pacientes con epilepsia generalizada genética⁶.

Reconocer variantes morfológicas de descargas epileptiformes atípicas ayudaría a minimizar el riesgo de diagnósticos erróneos o tardíos influyendo directamente en el tipo de tratamiento antiepiléptico y orientando el pronóstico de una persona con epilepsia generalizada genética².

Sigue siendo una interrogante, si la morfología atípica de punta alta-onda lenta es un marcador que se asocia a la respuesta terapéutica y al pronóstico de pacientes con epilepsia generalizada idiopática.

IV. Justificación

En la epilepsia generalizada genética se agrupan una gran parte de todas las epilepsias, afectando a un amplio rango de edad y dentro de este grupo hay un porcentaje significativo que no son fármaco-sensibles. Se han descrito características electroclínicas ligadas a la resistencia a fármacos y pronóstico adverso.

Se desea estudiar si la morfología atípica de la descarga epileptiforme que consistente en punta alta-onda lenta en el electroencefalograma se asocia a la remisión y al pronóstico social en pacientes con epilepsia generalizada genética.

Identificar un marcador electroencefalográfico que se asocie a la remisión y al pronóstico social, puede minimizar el riesgo de un diagnóstico erróneo, permitir un diagnóstico oportuno, contribuir al control temprano de la epilepsia y mejorar la calidad de vida y control de comorbilidades en personas con este síndrome.

Se presentará con fines educativos y de divulgación científica en revista o congresos. Los hallazgos que se identificaron servirán como aporte a la comunidad médico-científica siendo el primer estudio que de nuevos conocimientos sobre este posible marcador pronóstico y de respuesta terapéutico en pacientes con epilepsia generalizada genética y serviría como base para realizar posteriormente un estudio prospectivo que refuerce esta asociación. Beneficiaría a los pacientes con dicha condición para ofrecerles un diagnóstico, tratamiento temprano y adecuado según las diferentes variables pronósticas, impactando directamente sobre su condición y calidad de vida. También sería para beneficio propio, ya que la realización de esta tesis de investigación es parte de los requisitos para la culminación del posgrado.

V. Objetivos

Objetivo general:

Establecer si la presencia electroencefalográfica de la morfología atípica con punta alta-onda lenta está asociado a la remisión y al pronóstico social en la epilepsia generalizada genética en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán de enero 2010 a enero 2020.

Objetivos específicos:

- Describir las características demográficas que presentan los pacientes con epilepsia generalizada genética.
- Analizar las características clínicas como las comorbilidades, fecha de inicio, tipo de síndrome epiléptico, fecha de última crisis, estado epiléptico de los pacientes con epilepsia generalizada genética.
- Describir las características electroencefalográficas de los paroxismos, así como, la morfología de los brotes en los pacientes con epilepsia generalizada genética.
- Identificar la respuesta terapéutica que han tenido los pacientes con epilepsia generalizada genética
- Demostrar la asociación entre los hallazgos electroclínicos morfológicos de punta alta-onda lenta y la remisión y el pronóstico social en pacientes con epilepsia generalizada genética.

HIPOTESIS

- Hi: Los paroxismos con morfología de punta alta-onda lenta en pacientes con epilepsia generalizada genética están asociados a pobre remisión y/o peor pronóstico social.
- Ho: Los paroxismos con morfología de punta alta-onda lenta en pacientes con epilepsia generalizada genética no están asociados a pobre remisión y/o peor pronóstico social.

VI: Metodología

Tipo de estudio: es un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal.

Área de estudio: Se realizará el estudio en la consulta externa del servicio de neurología y psiquiatría del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Definiciones conceptuales y operacionales:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Valor	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contado desde su nacimiento ⁴¹ .	Años consignados en el expediente de una paciente.	En años.	Razón
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras ⁴¹ .	Sexo consignado en el expediente.	Femenino Masculino	Nominal
Estado marital	Situación o modo de estar en que se encuentra una persona ⁴¹	La situación marital consignada en el expediente.	Casado o no	Nominal
Trabajo	Actividad que ejerce una persona de forma habitual a cambio de un salario ⁴¹	Empleo que realiza consignado en el expediente.	Sí o no	Nominal
Desempeño escolar	Realización de las tareas en la escuela ⁴¹	Escolaridad consignada en el expediente clínico	Bachiller o más o no	Nominal
Edad de inicio de la epilepsia	Epilepsia se define como 2 crisis epilépticas separadas por 24 horas o 1 crisis con riesgo mayor al 60% de recurrir ¹ .	Edad de la primera crisis consignada en el expediente.	En años	De razón

Antecedentes heredofamiliares	Comunicación a la descendencia de caracteres o cualidades transmitibles ⁴¹ .	Antecedentes del lado materno/paterno consignado en el expediente.	Los consignados en el expediente.	Nominal
Comorbilidades	2 o más trastornos o enfermedades que coinciden en una sola persona ⁴¹ .	El efecto de un segundo trastorno o enfermedad sobre la primaria consignado en el expediente.	Las consignadas en el expediente.	Nominal
Tipo de subsíndrome epiléptico	Grupo de epilepsias de etiología genética con crisis generalizadas y un patrón electroencefalográfico de punta-onda generalizada, según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia ¹ .	Grupo de epilepsias de origen genético se incluye la epilepsia de ausencia de la niñez, epilepsia ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia generalizada tónico-clónica sola	Epilepsia de ausencia de la niñez, epilepsia de ausencia de la juventud, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia tónico-clónica sola.	Nominal
Fecha de última crisis	Una crisis epiléptica es una alteración paroxística que se produce en una persona, de forma brusca e inesperada y finaliza habitualmente de forma rápida, debida a una actividad anormal, súbita, breve y transitoria en el cerebro ¹ .	Años transcurridos desde la última crisis epiléptica descrito en el expediente.	En años.	De razón

Fármaco resistencia	Resistencia a fármaco sugiere crisis epiléptica en el último año a pesar de tratamiento ¹ .	crisis epiléptica el último año.	Sí o no	Nominal
Tratamiento antiepiléptico actual	Drogas utilizadas para tratar la epilepsia.	Tratamiento actual consignado en el expediente.	Valproato, levetiracetam, lamotrigine, topiramato, otros	Nominal
Tiempo de monitoreo electroencefalográfico.	Electroencefalograma es el registro de la actividad eléctrica cerebral ⁴¹ .	Cantidad de electroencefalogramas disponibles para evaluar en neurofisiología por paciente.	Cantidad en horas.	De razón
Punta	Registro de la actividad eléctrica cerebral, cuya morfología sugiere una anomalía ictal o interictal ⁴⁰ .	Punta negativa de 20 a 70 ms de duración registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal
Polipunta	Registro de la actividad eléctrica cerebral, cuya morfología sugiere una anomalía ictal o interictal ⁴⁰ .	Secuencia de 2 o más puntas de 20 a 70 ms de duración registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal
Polipunta-onda	Registro de la actividad eléctrica cerebral, cuya morfología sugiere una anomalía ictal o interictal ⁴⁰ .	Punta negativa de 20 a 70 ms de duración seguida de punta negativa de 70 a 200 ms registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal
Paroxismo	Exacerbación súbita en el registro de la actividad cerebral con	Descargas de 2 segundos o más registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal

	comienzo y terminación brusca que interrumpe el ritmo de base ²¹ .			
Fragmento	Exacerbación súbita en el registro de la actividad cerebral con comienzo y terminación brusca que interrumpe el ritmo de base ⁴⁰ .	Descargas de menos de 2 segundos registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal
Focal	Registro de la actividad cerebral con exacerbación súbita confinada a un lóbulo o una parte de él ²¹ .	Hallazgos focales encontrados en el registro electroencefalográfico	Sí o no	Nominal
Simetría	Registro de la actividad cerebral con exacerbación súbita sin diferencia de amplitud mayor al 50% entre hemisferios ²¹ .	Análisis del electroencefalograma como la diferencia en amplitud menor al 50% entre hemisferios.	Sí o no	Nominal
Morfología atípica con punta alta-onda lenta	Paroxismo con morfología clásica punta 25 a 50 microV, onda positiva de 100 a 150ms y seguida de punta de 30 a 90ms ⁵ .	Paroxismo con punta más alta seguido de onda lenta.	Sí o no	Nominal
Anormalidad atípica	Desvío de la normalidad del paroxismo bilateral, punta onda o polipunta-onda generalizada sincrónica, ritmo de fondo normal ²¹ .	Asimetría de amplitud en paroxismos o segmentos, inicio o terminación focal, descarga focal, paroxismos de ritmos rápidos generalizados, morfología	Sí o no	Nominal

		atípica registrados electroencefalográficamente		
Regularidad	El paroxismo con un intervalo entre espigas simétrico ²¹ .	Del análisis de los intervalos de los paroxismos registrados electroencefalográficamente	Sí o no	Nominal
Hiperventilación	Técnica dirigida a provocar o intensificar la aparición de anomalías en la actividad cerebral a través de una serie de respiraciones.	Si los paroxismos o fragmentos son exacerbados durante la hiperventilación.	Sí o no	Nominal
Fotoparoxismo	Técnica dirigida a provocar o intensificar la aparición de anomalías en la actividad cerebral a través de estímulos luminosos.	Si los paroxismos o fragmentos son exacerbados durante el estímulo fótico.	Sí o no	Nominal

Unidad de análisis y muestra

Todos los expedientes médicos con diagnóstico de epilepsia generalizada genética (CIE-10 Código G40.3), en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre enero 2010 a enero 2010.

La muestra será igual al universo. Se toma un nivel de confianza del 95% y un error del 5%.

$$n = \frac{Z^2 \times p \times q}{d^2}$$

$$n = \frac{1.96^2 \times 0.05 \times 0.95}{0.05^2}$$

$$n = 72$$

Criterios de inclusión

- Mayor de 18 años de edad
- Todo paciente que cumpla con los criterios de epilepsia generalizada genética según la Liga Internacional contra la Epilepsia.
- Al menos un electroencefalograma con actividad epileptiforme.

Criterios de exclusión

- Expedientes que no posean todos los datos necesarios a evaluar en el estudio tanto demográficos, clínicos, imagenológicos y electroencefalográficos.
- Pacientes con otras etiologías de la epilepsia (metabólica, infecciosa, inmunológica, vascular, traumática, tóxica).
- Imagen de cráneo resonancia magnética o tomografía con alteración estructural alterada por cualquier motivo.

Técnica e instrumento de recolección de datos

Se solicitó a registros médicos todos los expedientes con diagnóstico de Epilepsia generalizada genética. Luego se procedió a revisar para descartar aquellos que no cumplan con los criterios de inclusión y exclusión. Los datos de los expedientes seleccionados fueron revisados exclusivamente por el autor del trabajo y el cual utilizó una hoja de captura de datos para extraer la información necesaria para el estudio. En los formularios de recolección se utilizó un método de codificación que sólo será conocido por el autor, para proteger la confidencialidad de los mismos.

Consideraciones éticas

Debido a que se trata de un estudio retrospectivo y nos basamos en datos consignados en el expediente clínico, el mismo no representará riesgo alguno para el bienestar de los pacientes.

El estudio se llevó a cabo siguiendo las normas dictadas por la Declaración de Helsinki y las normas de Buenas Prácticas Clínicas.

Se da fe de que toda la información obtenida de los expedientes clínicos se guardará en los formularios recolectados estarán bajo la custodia del investigador principal por un período de 5 años con lo que posteriormente se destruirá los formularios por trituradora. Esta información será utilizada exclusivamente por él investigador principal para fines de la investigación manteniendo en todo momento la confidencialidad de los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

VII. Plan de análisis de resultados

Todas las operaciones estadísticas fueron realizadas con el programa informático para análisis de SPSS 26 para Windows. Con la información recolectada cualitativa se utilizaron medias de tendencia central. Los controles serán pacientes con epilepsia generalizada genética y al menos un electroencefalograma con actividad interictal que tengan ausencia de la morfología de punta alta-onda lenta. Los casos fueron pacientes con epilepsia generalizada genética y al menos un electroencefalograma con actividad interictal que tenga morfología atípica de punta alta-onda lenta, se realizará comparación de parejas. Se usará la prueba de Chi cuadrada para análisis 2x2 y prueba de U Mann-Whitney para variables categóricas no paramétricas. La prueba de T de Student para variables paramétricas. Se considerarán valores estadísticamente significativos aquellos con una p menor a 0.05. Para las variables significativamente relacionadas se considerará realizar regresión logística univariada, considerándose las variables con p menor a 0.05 para el modelo final, con intervalos de confianza del 95%. Se presentarán los datos mediante gráficos y tablas. Se analizarán los resultados en la discusión del trabajo. Posterior a ello daremos nuestras conclusiones de lo obtenido.

VIII. Resultados

Se encontraron 22 expedientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Todos los casos fueron evaluados por epileptólogo, tenían resonancia magnética normal, en el electroencefalograma tenían ritmo de fondo normal y al menos un registro estándar de 30 minutos de duración. No se encontraron estudios genéticos en los expedientes revisados. No se pudo subdividir el tipo de epilepsia genética por el tamaño de la muestra.

Características demográficas: de los 22 casos, 9 fueron hombres con una relación mujer:hombre de 1.4. La media de edad de inicio de síntomas fue 16 años con un rango de edad entre 10 a 27 años.

Características clínicas de la epilepsia: 10 casos (43%) tuvieron antecedentes heredofamiliares con epilepsia, 10 casos (43%) tuvieron antecedentes patológicos que incluyeron dislipidemia, anorexia nerviosa, ansiedad, depresión, cefalea, 2 casos con diabetes. Ningún expediente contenía resultados de mutación genética. 16 casos (72%) estaban libre de crisis epilépticas, con 14 sólo medicamento antiepiléptico, 2 casos utilizaban 2 medicamentos antiepilépticos o más; el grupo de casos que no estaba en remisión en promedio consumían 1.5 veces más medicamentos. Ningún antecedente de estado epiléptico.

Acerca del pronóstico 6 casos (27%) estaban casados, 6 casos (27%) estaban laborando, y 20 casos (90%) concluyeron el bachillerato.

Las características electroencefalográficas de 22 pacientes en total, 18 (81%) tuvieron paroxismos, 17 (77%) polipunta, 11 casos (50%) tuvieron morfología de punta alta onda lenta, 18 (81%) con alguna característica atípica, 21 (95%) tuvieron brotes con ritmo regular, 11 casos (50%) tuvieron fragmentos y 3 casos (13%) tuvieron hallazgos focales.

No se encontró diferencia significativa entre las características socio-demográficas, ni electroencefalográficas entre los grupos con o sin punta alta onda lenta, tampoco se encontró asociación significativa con la remisión, el pronóstico laboral, escolaridad, ni el estado marital.

Tabla 1. Características socio-demográficas

Características	Casos: punta alta onda lenta presente (n=11) N (%)	Controles: punta alta onda lenta ausente (n=11) N (%)	Valor de p
Edad promedio de inicio de síntomas	16 (10-24)	19 (12-27)	
10 a 15 años	5 (45%)	3 (27%)	
16 a 20 años	5 (45%)	4 (36%)	
21 a 25 años	1 (9%)	1 (9%)	
26 a 30 años	0	3 (27%)	
Género			0.5
Masculino	5 (45%)	4 (36%)	
femenino	6 (55%)	7 (63%)	
Estado marital casado	3 (27%)	3 (27%)	0.5
Laborando	5 (45%)	1 (9%)	0.07
Bachiller completo	10 (91%)	10 (91%)	0.5
Antecedentes familiares de epilepsia	5 (45%)	5 (45%)	0.5
Comorbilidades	5 (45%)	5 (45%)	0.5
Medicamentos			
1 fármaco antiepiléptico	8 (72%)	10 (91%)	
2 fármacos antiepilépticos o más	3 (27%)	1 (9%)	

Tabla 2. Características electroencefalográficas de los paroxismos

Característica	Caso: punta alta onda lenta (n=11) N (%)	Control: punta alta onda lenta (n=11) N (%)	Valor de p
Polipunta	9 (81)	8 (72)	0.32
Paroxismo	9 (81)	9 (81)	0.5
Fragmento	4 (36)	7 (63)	0.12
Hallazgo focal del paroxismo	2 (18)	1 (9)	0.30
Simetría	10 (90)	10 (90)	0.5
Regular	11 (100)	10 (90)	0.25

FUENTE: datos del autor

Tabla 3. Evaluación de remisión y pronóstico social por grupos.

	Caso: punta alta onda lenta presente (n=11) N (%)	Control: punta alta onda lenta ausente (n=11) N (%)	Valor de p	Razón de momios	IC95%
Remisión	8 (72)	8 (72)	0.68	1	0.15-6.53
Educación	10 (90)	10 (90)	0.76	1	0.05-18.3
Trabajo	1 (9)	5 (45)	0.07	0.12	0.011-1.29
Estado marital	3 (27)	3 (27)	0.68	1	0.15-6.53

FUENTE: datos del autor

}

IX. Discusión

Las características demográficas, antecedentes familiares, comorbilidades, tiempo de última crisis, cantidad de medicamentos y respuesta terapéutica no tuvieron diferencia significativa entre los grupos con o sin la presencia de punta alta onda lenta y tuvieron tendencia a la concordancia con respecto a lo reportado previamente en la literatura.¹⁴

El tratamiento en 16 de los 22 pacientes en remisión consistía de 1 sólo medicamento y 2 casos de los 16 tenían 2 medicamentos. Los antecedentes de trastornos del ánimo fue lo más frecuente como comorbilidad y 3 casos tenían tratamiento correspondiente, coincide con lo publicado por Cutting en 2002.⁴²

La morfología atípica fue encontrada en el 95% de los casos, coincide con 93% reportada previamente, hallazgos focales se encontraron en el 13%, en comparación con 21% en la literatura.¹⁹

El 77% de los casos estaban en remisión, se describe hasta 80% en la literatura en comparación. El pronóstico laboral, marital y educativo concuerda con la literatura, sin diferencias entre los grupos asociados de acuerdo a la presencia de punta alta onda lenta.²⁵

Los hallazgos podrían sugerir tomar en cuenta esta morfología atípica de punta alta onda lenta en consideración para evaluar el pronóstico de los pacientes con epilepsia generalizada genética. Se sugiere la necesidad de realizar investigaciones de cohorte con mayor número de casos para evaluar pronóstico, ayudaría a controlar las covariables y evitar sesgos. Existieron limitaciones por un limitado número de casos, ya que fue retrospectivo en el control de las variables y además basado en los hallazgos encontrados en expedientes clínicos.

X. Conclusiones

En este estudio se ha encontrado que la punta alta onda lenta, no está asociado con el pronóstico social, ni su remisión en este grupo de pacientes. Estos resultados deberían ser considerados, en aras de la consistencia, en el contexto de otros hallazgos publicados en la literatura, ya que existe en este estudio una limitada cantidad de casos y existe la posibilidad de error o el azar.

XI. Referencias bibliográficas

1. Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, *58*(4), 512–521.
2. Marini, C., King, M. A., Archer, J. S., Newton, M. R., & Berkovic, S. F. (2003). Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: Clinical syndromes and genetics. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *74*(2), 192–196.
3. Kharazmi, E., Peltola, M., Fallah, M., Keränen, T., & Peltola, J. (2010). Idiopathic generalized epilepsies: A follow-up study in a single-center. *Acta Neurologica Scandinavica*, *122*(3), 196–201.
4. Perucca, E. (2001). The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*, *42*(3), 31–35.
5. Weir, B., The Morphology of the Spike-Wave Complex. (1965). *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, *19*, 284–290.
6. Seneviratne, U., Cook, M., & D’Souza, W. (2012). The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, *53*(12), 2079–2090.
7. Gesche, J., Christensen, J., Hjalgrim, H., Rubboli, G., & Beier, C. P. (2020). Epidemiology and outcome of idiopathic generalized epilepsy in adults. *European Journal of Neurology*, *27*(4), 676–684.
8. Betting, L. E., & Cendes, F. (2006). Response: EEG features in idiopathic generalized epilepsy: Clues to diagnosis. *Epilepsia*, *47*(8), 1415–1416.
9. Jallon, P., & Latour, P. (2005). Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, *46*(9), 10–14.
10. Koutroumanidis, M., & Smith, S. (2005). Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, *46*(9), 96–107.
11. Seneviratne, U., Cook, M. J., & D’Souza, W. J. (2017). Electroencephalography in the diagnosis of genetic generalized epilepsy syndromes. *Frontiers in Neurology*, *8*(SEP).
12. Anderson, J., & Hamandi, K. (2011). Understanding juvenile myoclonic epilepsy: Contributions from neuroimaging. *Epilepsy Research*, *94*(3), 127–137.
13. Seneviratne, U., Cook, M., & D’Souza, W. (2014). Focal abnormalities in idiopathic generalized epilepsy: A critical review of the literature. *Epilepsia*, *55*(8), 1157–1169.
14. Nordli, D. R. (2005). Idiopathic generalized epilepsies recognized by the international league against epilepsy. *Epilepsia*, *46*(9), 48–56.
15. Leutmezer, F., Lurger, S., & Baumgartner, C. (2002). Focal features in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Research*, *50*(3), 293–300.
16. Bleck, T. P., Panayiotopoulos, C. P., Koutroumanidis, M., Giannakodimos, S., & Agathonikou, A. (1998). Idiopathic generalised epilepsy in adults manifested by phantom absences, generalised tonic-clonic seizures, and frequent absence status (multiple letters) [4]. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *65*(2), 282.
17. Gibbs, E., Gibbs, F., Fuster, B. (1949). Psychomotor Epilepsy. *Archives of Neurology and Psychiatry*. *60*(4), 331–339.
18. Blume, W., Lemieux, J. Morphology of spikes in spike-and-wake complexes. (1988). *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, *69*: 508–515.
19. Seneviratne, U., Hepworth, G., Cook, M., & D’Souza, W. (2016). Atypical EEG abnormalities in genetic generalized epilepsies. *Clinical Neurophysiology*, *127*(1), 214–220.
20. Panayiotopoulos, C. P., Obeid, T., & Waheed, G. (1989). Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes: A VIDEO eeg STUDY of 224 SEIZURES in 20 patients. *Brain*, *112*(4), 1039–1056.
21. Sadleir, L. G., Scheffer, I. E., Smith, S., Carstensen, B., Farrell, K., & Connolly, M. B. (2009). EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: Impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*, *50*(6), 1572–1578.

22. Beydoun, A., & D'Souza, J. (2012). Treatment of idiopathic generalized epilepsy - A review of the evidence. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *13*(9), 1283–1298.
23. Perucca, E. (2001). The management of refractory idiopathic epilepsies. *Epilepsia*, *42*(SUPPL. 3), 31–35.
24. Annegers, J. F., Hauser, W. A., & Elveback, L. R. (1979). Remission of Seizures and Relapse in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, *20*(6), 729–737.
25. Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2012). The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, *53*(2), 234–248.
26. Oostrom, K. J., Van Teeseling, H., Smeets-Schouten, A., Peters, A. C. B., & Jennekens-Schinkel, A. (2005). Three to four years after diagnosis: Cognition and behaviour in children with “epilepsy only”. A prospective, controlled study. *Brain*, *128*(7), 1546–1555.
27. Hertoft, P. (1963). The Clinical, Electroencephalographic and Social Prognosis in Petit Mai Epilepsy. *Epilepsia*, *4*(1–4), 298–314.
28. Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2012). The prognosis of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, *53*(12), 2079–2090.
29. Camfield, C. S., & Camfield, P. R. (2009). Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: A population-based study. *Neurology*, *73*(13), 1041–1045.
30. Mohanraj, R., & Brodie, M. J. (2007). Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurologica Scandinavica*, *115*(3), 204–208.
31. Nicolson, A., Appleton, R. E., Chadwick, D. W., & Smith, D. F. (2004). The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *75*(1), 75–79.
32. Gelisse, P., Genton, P., Thomas, P., Rey, M., Samuelian, J. C., & Dravet, C. (2001). Clinical factors of drug resistance in juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *70*(2), 240–243.
33. Loiseau, P., Pestre, M., Datigues, J. F., Commenges, D., Barberger-Gateau, C., & Cohadon, S. (1983). Long-term prognosis in two forms of childhood epilepsy: Typical absence seizures and epilepsy with rolandic (centrotemporal) EEG foci. *Annals of Neurology*, *13*(6), 642–648.
34. Koutroumanidis, M., & Smith, S. (2005). Use and abuse of EEG in the diagnosis of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, *46*(SUPPL. 9), 96–107.
35. Szaflarski, J. P., Sangha, K. S., Lindsell, C. J., & Shutter, L. A. (2010). Prospective, randomized, single-blinded comparative trial of intravenous levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis. *Neurocritical Care*, *12*(2), 165–172.
36. Benjamin, O., Colvin, P., Kibuuka, M., Alarcón, G., Richardson, M. P., & Terry, J. R. (2011). EEG frequency during spike-wave discharges may predict treatment outcome in patients with idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, *52*(6), 45–48.
37. Kamel, J. T., Christensen, B., Odell, M. S., D'Souza, W. J., & Cook, M. J. (2010). Evaluating the use of prolonged video-EEG monitoring to assess future seizure risk and fitness to drive. *Epilepsy and Behavior*, *19*(4), 608–611.
38. Yanping, S., Seneviratne U., Perucca, P., Chen, Z. (2018). Generalized polyspike train. An EEG biomarker of drug-resistant idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, *91*(19).
39. Seneviratne, U., Cook, M., & D'Souza, W. (2016). Consistent topography and amplitude symmetry are more typical than morphology of epileptiform discharges in genetic generalized epilepsy. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1138–1146.
40. Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, *55*(4), 475–482.
41. Real Academia Española. (2 de septiembre 2020). Definición de edad. Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.3 en línea].

42. Cutting, S., Lauchheimer A., Barr W., Devinsky O,. (2001). Adult-Onset Idiopathic Generalized Epilepsy: Clinical and Behavioral Features. *Epilepsia*, 42(11):1395-1398.
43. Seneviratne Udaya, Cook M, D'Souza, W. The electroencephalogram of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*, 53(2):234–248, 2012.