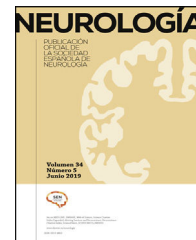




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Epidemiología y clínica de las crisis de ausencias frontales frente a las ausencias primarias

J.M. Ramos-Fernández^{a,*}, A. Extraviz Moreno^b, N. del Arco Guzman^b,
R. Calvo Medina^a, L. Rodríguez Santos^c y P. Navas Sánchez^c

^a Grupo de investigación IBIMA, Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España

^b Sección de Neurología Pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España

^c Servicio de Neurofisiología, Hospital Regional de Málaga, Málaga, España

Recibido el 25 de junio de 2023; aceptado el 17 de noviembre de 2023

PALABRAS CLAVE

Epilepsia de ausencias;
Electroencefalograma;
Epilepsia infantil;
Epilepsia del lóbulo frontal;
Epilepsia generalizada

Resumen

Introducción: Las crisis de ausencia con sincronía bilateral secundaria pueden ser una manifestación de crisis frontales, indistinguibles de la epilepsia con ausencias primarias, con un pronóstico y control diferentes. Existen pocos estudios epidemiológicos sobre epilepsia de ausencias frontales (EAF) en el conjunto de la epilepsia de ausencias en el niño.

Objetivo: Describir la epidemiología en la infancia de la EAF y comparar las características, evolución clínica y respuesta farmacológica con las epilepsia con ausencias primarias.

Pacientes y método: Estudio retrospectivo de casos con epilepsia de ausencias en menores de 14 años de 2013 a 2022 en un hospital terciario. Se estudiaron comparativamente variables demográficas, número, duración y tipo de crisis asociadas, focalidad-EEG frontal con y sin relación a la descarga generalizada, respuesta farmacológica y neuroimagen.

Resultados: Se incluyeron 94 pacientes con una edad mediana de 8,6 años (6-10,1 años; 49 M/45 H) con epilepsia de ausencias. El 84% presentaba exclusivamente crisis de ausencias. La hiperventilación indujo crisis en el 94,2%; fotoparoxismos presentes en el 5,3%. Mostraron focalidad EEG, 63/94 y en 45/94 esta era frontal. En 14/94 (14,8%) la focalidad frontal precedía a la descarga punta-onda crítica. El análisis bivariante no mostró diferencias significativas en edad, tiempo hasta la consulta, alteración del desarrollo psicomotor o del comportamiento, asociación de otro tipo de crisis y desencadenantes. El número de ausencias/día fue significativamente menor en las EAF ($p = 0,004$) y fue mayor la necesidad de biterapia al análisis bivariante ($p = 0,005$) y multivariante ($p = 0,035$).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dr.jmramos@gmail.com (J.M. Ramos-Fernández).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.11.014>

0213-4853/© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Epilepsy aAbsence;
Electroencephalography;
Childhood epilepsy;
Frontal lobe epilepsy;
Generalized epilepsy

Conclusiones: La EAF supone un porcentaje importante de la epilepsia de ausencias con crisis de idéntica morfología, edad y duración, aunque con menos crisis/día y peor respuesta al tratamiento.

© 2025 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Epidemiology and clinic of frontal absence seizures versus primary absences

Abstract

Introduction: Absence seizures due to secondary bilateral synchrony may represent a manifestation of frontal seizures, indistinguishable from primary absence epilepsy, but with different prognosis and management. There are limited epidemiological studies on frontal absences epilepsy (FAE) within childhood absence epilepsy.

Objective: To describe the epidemiology of FAE in childhood and compare the characteristics, clinical progression, and pharmacological response with primary absence epilepsy.

Patients and methods: A retrospective study was conducted on children under 14 years diagnosed with absence epilepsy between 2013 and 2022 at a tertiary hospital. Demographic data, number, duration and types of associated seizures, presence of frontal EEG focality with or without relation to generalised discharges, pharmacological response, and neuroimaging findings were comparatively analysed.

Results: A total of 94 patients with absence epilepsy were included, with a median age of 8.6 years (range: 6-10.1 years; 49 females/45 males). Of these, 84% presented exclusively with absence seizures. Hyperventilation induced seizures in 94.2%, while photoparoxysmal responses occurred in 5.3%. EEG focal activity was observed in 63/94 patients, and in 45/94, it was frontal. In 14/94 cases (14.8%), frontal focal activity preceded the generalised spike-wave discharge. Bivariate analysis showed no significant differences in age, time to consultation, psychomotor development or behavioural alterations, association with other seizure types, or seizure triggers. However, the number of absences per day was significantly lower in FAE patients ($p = 0.004$), and the need for combination therapy was higher in both bivariate ($p = 0.005$) and multivariate analyses ($p = 0.035$).

Conclusions: FAE represents a substantial subset of absence epilepsy with seizures identical in morphology, age at onset, and duration, but characterised by fewer seizures per day and poorer treatment response.

© 2025 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las crisis de ausencia por sincronía bilateral secundaria (SBS) pueden ser una forma de generalización de focos persistentes, generalmente presentes en áreas frontales, y pueden ser indistinguibles clínicamente de las crisis de ausencia primarias que suelen mostrar una sincronía bilateral primaria (SBP) en el electroencefalograma (EEG) de superficie. El concepto de SBS ha sido descrito y discutido desde hace tiempo y el método de referencia para su demostración es el comportamiento en la prueba de Wada^{1,2} con la supresión del patrón de punta-onda, la disminución de ritmos beta en el área del foco epileptógeno y la emergencia o persistencia de paroxismos focales.

Se denomina epilepsia con ausencias frontales (EAF) a aquellos casos en los que un foco, generalmente frontal, se generaliza en sujetos predispuestos³ en forma de sincronía bilateral⁴⁻⁶, que en este caso se nombra formalmente como secundaria, para diferenciarla de la SBP de los síndromes

idiopáticos con ausencias del niño/adolescente. También está descrito en pacientes con focalidad temporal próxima a la corteza frontal. Semiológicamente comparten episodios de ausencias de breve duración, pluricotidianos, y también desencadenados por la hiperventilación. Pueden asociar crisis focales de otro tipo, por lo que su diagnóstico clínico resulta difícil. Sin embargo, parecen tener un pronóstico y control farmacológico diferentes^{7,8}.

Desde un punto de vista neurofisiológico, no existe un consenso formal para definir la SBS. Para ello se han propuesto distintos parámetros: la presencia de un foco frontal persistente con tendencia a la generalización, que aparezca al menos 2 segundos antes de la descarga generalizada, y la existencia de una asimetría interhemisférica en voltaje o morfología objetivable en el registro EEG. Estos hallazgos suelen detectarse con mayor frecuencia en las etapas de sueño NREM, con lo que es preciso hacer un EEG de sueño en los casos en que se sospeche por la evolución o la respuesta al tratamiento.

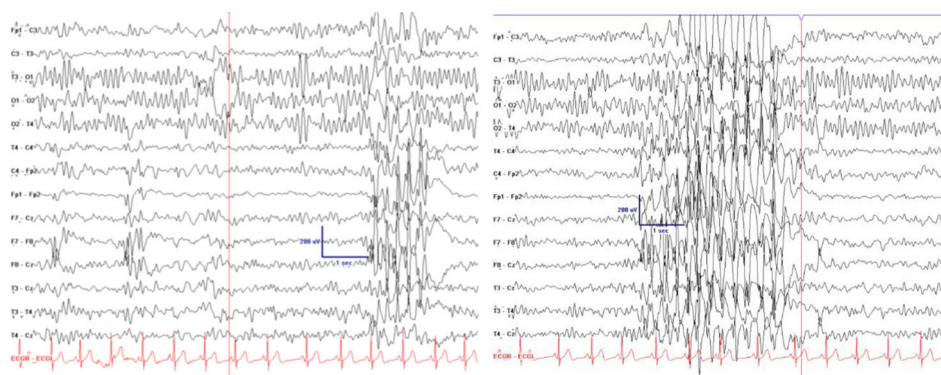


Figura 1 En la imagen se aprecia una focalidad paroxística de punta-onda en región frontotemporal anterior del hemisferio derecho con generalización secundaria en forma de descarga de punta-onda a 3,5-4 Hz.

Existen pocos estudios sobre EAF en la infancia, ya que es una entidad poco reconocida, de difícil categorización nosológica, con un solapamiento con las epilepsias de ausencia primaria (EAP) en aspectos clínicos y electroencefalográficos. El objetivo del presente estudio es determinar la epidemiología de las EAF en el conjunto de las epilepsias de ausencias de la niñez, así como contrastar su clínica, comportamiento evolutivo y terapéutico.

Pacientes y método

Estudio observacional analítico, descriptivo y retrospectivo de todos los pacientes menores de 14 años diagnosticados de ausencias típicas en un centro de tercera referencia con informatización homogénea de las historias clínicas en el marco de un equipo de atención a las epilepsias de la infancia con facilidad para la explotación de las bases de datos clínica, desde el año 2013 hasta el 2022. Se estudiaron variables de sexo, edad y tiempo de seguimiento, número y duración de crisis, crisis focales o tónico-clónicas asociadas, focalidad-EEG frontal con y sin relación al inicio de la descarga generalizada, neuroimagen, desarrollo psicomotor, conductual o de aprendizaje, tratamiento y respuesta farmacológica. El número de crisis al día se computó según las observadas por sus cuidadores en ambos casos, asumiendo que no se trata del total real de los episodios. Dado que se trata de un estudio retrospectivo, se evaluó el desarrollo psicomotor según la evolución neurotípica de los primeros 4 años de vida siguiendo el estándar Haizea-Llevant/Denver habitual en nuestros centros de atención primaria. Asimismo, las alteraciones de conducta y aprendizaje se establecieron según las necesidades educativas especiales con apoyo de pedagogía terapéutica, de audición y lenguaje o necesidad de adaptación curricular.

Se consideró como SBS cuando en algún momento del trazado del EEG de superficie se halló focalidad persistente con tendencia a la difusión, en un momento precedente a la descarga generalizada de punta-onda¹ en al menos 2 segundos. Se dividió entonces a los pacientes en EAP con SBP y EAF con SBS para contrastar el comportamiento frente a las variables recogidas. El análisis de las variables cualitativas dicotómicas se realizó mediante la prueba de Fisher o χ^2 respecto al tipo de sincronía. Para aquellas con significación hasta

$p < 0,20$ se realizó un análisis multivariante. La comparación de variables cuantitativas se hizo mediante la *t* de Student.

Resultados

Se incluyeron 94 pacientes con semiología de crisis de ausencias típicas, con una edad mediana al inicio de 8,6 años (RIQ: 6-10,1 años) con una distribución varón/mujer de 45/49. El 84% presentaba solo crisis de ausencias. En 14/94 (14,8%) la focalidad frontal precedía a la descarga ictal de punta-onda (fig. 1) y fue considerado como el grupo de EAF con SBS. La resonancia magnética (RM) en 54/94 pacientes fue normal en todos los casos. Desde el punto de vista EEG, la maniobra de hiperventilación indujo crisis en el 94,2% sin diferencia entre las EAP y la EAF. Con la estimulación luminosa intermitente se registró respuesta fotoparoxística en el 5,3%. Se observó una actividad paroxística focal en 63 de los 94 pacientes y en 45 de ellos dicha focalidad era de localización frontal.

El efecto del tratamiento en el 79,8% consiguió un control inicial total de las crisis. El fármaco más utilizado fue el valproico, a una dosis media de 32 mg/kg al día $\pm$ 8 (76,6%), seguido de la etosuximida, a una dosis media de 28 mg/kg al día $\pm$ 7 (36,2%) y la lamotrigina, a una dosis media de 4,7 mg/kg al día $\pm$ 0,6 (24,5%).

El análisis bivalente (tabla 1) no mostró diferencias significativas en edad al inicio, tiempo hasta la consulta, alteración del desarrollo psicomotor o del comportamiento o aprendizaje, asociación de otro tipo de crisis y maniobras EEG desencadenantes.

Algunas de las variables mostraron un comportamiento diferencial. Así, el número de ausencias/día referidas por los cuidadores fue significativamente menor en las EAF ($p = 0,004$). Aunque esta variable no refleja bien el número de crisis reales del paciente, su análisis se consideró comparable entre ambos tipos de epilepsias de ausencias. Asimismo, fue mayor la necesidad de biterapia en el caso de EAF en el análisis bivalente ($p = 0,005$), lo que se mantuvo en el estudio multivariante ($p = 0,003$) realizado junto a las variables de edad, número de ausencias al día e hiperventilación (tabla 2). La biterapia en las EAF más empleada fue la asociación de valproico con etosuximida (9/14). En 5 de los casos el inicio fue con ácido valproico y se asoció etosuximida.

Tabla 1 Comparación estadística de las variables frente al tipo de epilepsia de ausencias. ABC: actividad bioeléctrica cerebral de base; CTCG: crisis generalizadas tónico-clónicas; RIQ: rango intercuartílico

	Ausencias primarias n 80 47,5%	Ausencias frontales n 14 50%	p
Sexo (H)			0,863
Edad inicio (meses, mediana/RIQ)	95,3 (84,8-105,7)	96,7 (60,6-132,8)	0,54
Tiempo diagnóstico (días, mediana/RIQ)	135,6 (80,6-190,6)	87,9 (22,8-152,9)	0,287
Retraso de desarrollo psicomotor	8 (10)	1 (7,1)	1
Necesidades educativas especiales	10 (12,5)	2 (14,3)	1
Presencia de CTCG	12 (15)	3 (21,4)	0,691
N.º de ausencias/día	8 (5,1-10,8)	3,9 (3,3-4,4)	0,004*
Neuroimagen realizada	44 (55)	10 (71,4)	0,251
ABC (alterada)	5 (6,3)	1 (7,1)	1
Episodios críticos EEG	77 (96,3)	13 (92,9)	0,481
Duración del episodio (s)	13,0 (10,2-15,9)	13,6 (3,1-24,4)	0,936
Crisis con hiperventilación	73 (92,4)	12 (92,3)	1
Fotoparoxismos	3 (3,8)	2 (15,4)	0,147
Control inicial monoterapia	52 (83,9)	6 (60)	0,095
Control con biterapia	11 (13,8)	7 (50)	0,005*

Tabla 2 Análisis multivariante en relación al tipo de ausencias del estudio

	B	p
Edad (meses)	0	0,935
N.º de ausencias al día	-0,009	0,104
Fotoparoxismos	0,183	0,321
Biterapia	0,321	0,003*

En los otros 4 se inició etosuximida y se asoció valproico. En 2 de ellos, además, se ensayó lamotrigina como tercera opción, pero no se alcanzó un control completo.

Discusión

Para iniciar esta discusión es preciso recordar que las crisis que surgen del lóbulo frontal son semiológicamente muy variadas, sus registros de EEG de superficie son difíciles de interpretar y carecen a veces de la sensibilidad suficiente. Así, es posible que, en ocasiones, no se registren focos que pueden generalizarse de diversas formas. Una de ellas es a través del circuito tálamo-cortical en forma de SBS⁹ que, en sujetos predispuestos, muestra alteración de las fibras de tractos de conexión del lóbulo frontal³. Con respecto a las descargas interictales epileptiformes generalizadas, Tükel y Jasper demostraron que las lesiones parasagitales focales pueden mostrar descargas bilaterales de onda lenta debido a la SBS¹. También es posible que un foco frontal parezca distante de una descarga generalizada en unas partes del trazado y en otras preceda claramente a la generalización⁵.

El grupo de pacientes con EAF de nuestra serie evidencia unas características diferenciales en cuanto a respuesta al tratamiento, significativamente peor con necesidad de politerapia, y también en el número de crisis por día, significativamente menor que en las EAP. En algunos casos el diagnóstico de EAF fue evolutivo pues, en un inicio, no se apreciaron las características de SBS, ya que la identificación de estas en el EEG de superficie puede ser elusivo y dificultoso. Se ha descrito que la propagación de

las descargas que surgen del lóbulo frontal a las regiones homólogas contralaterales y a las regiones temporales ipsilaterales plantea un problema con la localización, ya que la rápida propagación de la descarga puede ocultar su inicio focal⁵. En casos de EAP es posible encontrar trazados parecidos, pero es más frecuente la presencia de otros focos distintos a los frontales de forma inconstante^{5,10}.

La presencia de focalidad en el EEG de epilepsias de ausencias está ampliamente reconocido y acontece sobre todo en casos con peor control. Esto es así también en formas clásicas de EAP¹⁰. En nuestra serie se objetivó una mayor necesidad de biterapia estadísticamente significativa en las EAF, pero fue posible controlar con fármacos de una forma aceptable la mayoría de los casos. En trabajos previos sobre la EAF, Lagae et al. identificaron un subgrupo de niños refractarios a los fármacos antiepilépticos habituales y que mostraban problemas de aprendizaje y conducta más evidentes. Los brotes de descarga epiléptica generalizada en estos niños comenzaron con un foco en la región frontal, seguido por el clásico patrón generalizado de punta-onda^{7,8}. En nuestra serie este grupo de pacientes constituye un considerable 14,8% de los casos de ausencias y su semiología se mimetizó con la observada en la EAP. No hubo diferencias en la neuroimagen por lo que suponemos que, en los casos con foco persistente, quizá se trate de displasias o lesiones de pequeño tamaño. No encontramos niños con trastornos de conducta y aprendizaje en proporción significativamente mayor que en los casos de pacientes con EAP, lo que atribuimos a que los casos fueron razonablemente controlados y el número puede ser escaso para afirmarlo con seguridad. También las crisis frontales, en general, pueden tener diverso

grado de afectación cognitiva según la refractariedad al tratamiento y, en definitiva, las EAF son crisis frontales en sí mismas con una progresión bilateral en forma de ausencias.

Desde hace tiempo está descrita la posibilidad de que en un mismo trazado EEG de superficie se registren descargas generalizadas con un inicio focal junto a otras descargas difusas sin comienzo focal evidente¹¹. Existen unas características más frecuentes para diferenciar una SBS: focalidad persistente con tendencia a la difusión o precedente a la descarga generalizada, frecuencia entre 2,5 y 4 Hz oscilante, morfología irregular de las descargas punta-onda y asimetría interhemisférica¹. Para casos refractarios con posibilidad de cirugía de la epilepsia, puede ser conveniente emplear una prueba de Wada, que, como se ha referido, constituye la prueba de referencia.

Es destacable que en todos los casos la neuroimagen fue informada como normal. La indicación de RM en casos con refractariedad al tratamiento parece clara, a pesar de los escasos resultados. La indicación solo por la presencia de una focalidad EEG asociada a las ausencias no parece rentable desde un punto de vista clínico.

Las limitaciones de nuestro estudio son, en primer lugar, no haber realizado neuroimagen de mayor sensibilidad como RM 3T o SPET/PET para el estudio anatómico del foco, ni tractografía *diffusion tensor imaging* (DTI) para el estudio de la conectividad de las regiones implicadas. Tampoco disponemos de vídeo-EEG de larga duración en todos los casos ni de un estudio de seguimiento a largo plazo con la edad para determinar la evolución en ambos grupos. Asimismo, la evaluación retrospectiva del aprendizaje o conducta y neurodesarrollo se ha realizado sobre parámetros muy elementales. Son necesarios más estudios prospectivos con la inclusión de estas variables para una mejor descripción de la fisiopatología de la EAF.

Conclusiones

La EAF supone un porcentaje de hasta el 14% de la epilepsia con ausencias típicas en la infancia, con crisis de ausencias de idéntica semiología, edad y duración de las crisis, aunque con menos crisis al día y peor respuesta al tratamiento. Ante el fracaso terapéutico en monoterapia, en casos de crisis de ausencia debe pensarse en la EAF y procurar obligatoriamente un EEG de sueño para poner en evidencia alguna de las características de la SBS.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial ni entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Bibliografía

1. Tükel K, Jasper H. The electroencephalogram in parasagittal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1952;4:481–94.
2. Lombroso CT, Erba G. Primary and secondary bilateral synchrony in epilepsy: A clinical and electroencephalographic study. *Arch Neurol*. 1970;22:321–34.
3. Hammen T, Reiser M, Juschkat W, Egger K, Urbach H, Zentner J, et al. Alterations of intracerebral connectivity in epilepsy patients with secondary bilateral synchrony. *Epilepsy Res*. 2020;166.
4. Kanemura H, Sano F, Sugita K, Aihara M. Ictal SPECT of thalamocortical coupling in a patient with frontal absence. *Neuropediatrics*. 2011;42:200–3.
5. Kokkinos V, Koupparis AM, Tsiptsios D, Kostopoulos GK, Koutroumanidis M. Spatiotemporal profiles of focal and generalised spikes in childhood absence epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15:14–26.
6. Dong L, Lu Q, Huang Y, Zhou X. Frontal absence seizures: Clinical and EEG analysis of four cases. *Chin Med Sci J*. 2016;31:254–7.
7. Lagae L, Pauwels J, Monté C, Verhelle B, Vervisch J. Frontal absences in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001;5:243–51.
8. Jocić-Jakubi B, Jovanović M, Janković DS, Lagae L. Frontal-onset absences in children: Associated with worse outcome? A replication study. *Seizure*. 2009;18:275–8.
9. García-López B, Sueiras-Gil M, Gómez-Menéndez AI, Vázquez-Sánchez F, Lloria-Gil MC, González-Bernal JJ, et al. Morphological description of frontal EEG interictal and ictal discharges in an adult cohort of 175 patients. *J Clin Med*. 2021;10:1–13.
10. Yoshinaga H, Ohtsuka Y, Tamai K, Tamura I, Ito M, Ohmori I, et al. EEG in childhood absence epilepsy. *Seizure*. 2004;13:296–302.
11. Bray PF, Wiser WC. The relation of focal to diffuse epileptiform EEG discharges in genetic epilepsy. *Arch Neurol [Internet]*. 1965;13:223–37.