

Síndrome de Lennox-Gastaut

Luis Bermúdez Maldonado,* Álvaro José Moreno Avellán**

RESUMEN. El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es una de las encefalopatías epilépticas más severas de la infancia, caracterizada por la tríada electroclínica de actividad generalizada de punta onda lenta (POL) en el electroencefalograma (EEG), múltiples tipos de crisis epilépticas y retraso mental. Por su etiología, se subdivide en los tipos sintomático (secundario a un trastorno cerebral subyacente) y criptogénico (causa desconocida). El veinte por ciento de los casos tiene historia previa de síndrome de West. El patrón interictal característico en el EEG es actividad de POL generalizada de 1.5 a 2.5 Hz bilateral y sincrónica, de predominio en las regiones frontocentrales. Existen grados variables de lentificación de la actividad basal. Durante el sueño es frecuente observar paroxismos generalizados de actividad rápida rítmica (PGARR) de 10 a 25 Hz. Las crisis más frecuentes incluyen tónicas, ausencias atípicas y *drop attacks* (crisis de caída), así como la presentación frecuente de estado epiléptico. Existen escasas opciones de tratamiento eficaz, ya que es altamente refractario a los fármacos antiepilepticos (FAEs), por lo que el pronóstico de estos pacientes es pobre en general, a pesar de las nuevas estrategias de tratamiento, que incluyen, además de FAEs, otros fármacos no aprobados, terapia inmune, dieta cetogénica y cirugía.

Palabras clave: Síndrome de Lennox-Gastaut, electroencefalograma, punta onda lenta, paroxismos generalizados de actividad rápida rítmica, crisis tónicas, ausencias atípicas, *drop attacks*, tratamiento.

ABSTRACT. Lennox-Gastaut syndrome (LGS) is one of the most severe epileptic encephalopathies of childhood, characterized by an electroclinical triad of generalized spike and wave (SW) activity in the electroencephalogram (EEG), multiple types of seizures and mental regression. By its etiology, it is subdivided into symptomatic (secondary to an underlying brain disorder) and cryptogenic (unknown cause) types. Twenty percent of all patients with LGS have prior history of West syndrome. The characteristic interictal EEG pattern is 1.5 to 2.5 Hz SW bilaterally and synchronous activity, dominant over of frontocentral regions. There are varying degrees of slowing of the background. Paroxysms of generalized fast rhythmic activity (10 to 25 Hz) are frequently seen during sleep. The most frequent seizures include tonic seizures, atypical absence seizures and drop attacks, and frequent presentation of status epilepticus. There are few effective treatment options, since it is highly refractory to anti-epileptic drugs (AEDs), therefore the prognosis of these patients is generally poor despite of new therapeutic approach, which includes in addition to AEDs, «off label» medications, immune therapy, ketogenic diet and surgery.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, electroencephalogram, spike and wave, paroxysms of generalized fast rhythmic activity, tonic seizures, atypical absence seizures, drop attacks, treatment.

* Residente de Neurofisiología Clínica del Departamento de Neurofisiología Clínica.

** Médico adscrito del Departamento de Neurofisiología Clínica.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía «Manuel Velasco Suárez».

Abreviaturas:

ACTH: hormona adrenocorticotrópica, AVP: valproato, BZDs: benzodiazepinas, CBZ: carbamazepina, CCTCG: crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, EEG: electroencefalograma, ELI: estimulación luminosa intermitente, ENV: estimulación del nervio vago, ESM: ethosuximida, FAEs: fármacos antiepilepticos, FBM: felbamato, HV: hiperventilación, IGIV: inmunoglobulina intravenosa ILAE: *International League Against Epilepsy*, LTG: lamotrigina, MOR: sueño de movimientos oculares rápidos, NMOR: sueño de no movimientos oculares rápidos, OXC: oxcarbazepina, PB: fenobarbital, PGARR: paroxismos generalizados de actividad rápida rítmica, PHT: fenitoína, POL: punta onda lenta, PRM: primidona, RUF: rufinamida, SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut, TPM: topiramato, VBG: vigabatrina, Video EEG: videoelectroencefalograma

Dirección para correspondencia:

Dr. Luis Bermúdez Maldonado

Insurgentes Sur No. 3877, Colonia La Fama, Delegación Tlalpan, 14269 México, D.F. Teléfono 56 06 38 22, extensiones 1014 y 1015

Recibido: 22 de junio del 2009

Aceptado con modificaciones: 21 de julio del 2009

Antecedentes históricos

La primera descripción de esta condición clínica se atribuye a Tissot en 1770.¹ En 1939, Gibbs et al. hicieron la distinción entre los patrones de los complejos POL en el EEG, acuñando el término de «variante de petit mal». En 1960, Lennox y Davis reenfatizaron que el cuadro clínico constaba de una tríada compuesta por: POL generalizados, retraso mental y presentación a edad temprana de diferentes tipos de crisis, principalmente mioclónica, ausencias atípicas y *drop attacks*. En 1965, Dravet escribió una tesis doctoral bajo la tutoría de Henri Gastaut en la cual describe 100 pacientes con las características antes mencionadas, entidad que sugiere llamar «Síndrome de Lennox». Más adelante, la hija de Lennox, en agradecimiento a las contribuciones hechas por Gastaut, propuso en la XIV Reunión Europea sobre Información del EEG, expandir el epónimo a Síndrome de Lennox-Gastaut. Así, desde 1969, quedó establecido bajo ese nombre por el reporte de Niedermeyer.² La Comisión de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) clasificó al SLG en 1989 entre las epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas; recientemente, la ILAE *Task Force* lo clasificó en 2001 entre las encefalopatías epilépticas edad-dependientes.³

Definición

El SLG es una entidad constituida por la tríada de los siguientes hallazgos electroclínicos: 1) EEG interictal con POL generalizada de 1.5 a 2.5 Hz en vigilia y PGARR durante el sueño, 2) múltiples tipos de crisis incluyendo crisis tónicas, ausencias atípicas y *drop attacks*, 3) retraso en el desarrollo mental y/o alteraciones en el comportamiento. Sin embargo, no existe todavía un consenso sobre cómo llamar a la enfermedad cuando falta alguna de las tres características antes descritas.²

En la clasificación de las epilepsias y síndromes epilépticos propuesta por la ILAE en 1989 se incluyó como epilepsia criptogénica o sintomática generalizada y se definió de la siguiente manera: «El SLG se manifiesta en niños de 1 a 8 años de edad, pero aparece principalmente en niños preescolares. Los tipos de crisis más frecuentes son axiales tónicas, atónicas y

crisis de ausencia, aunque frecuentemente se asocian crisis mioclónicas, tónico-clónico generalizadas o crisis parciales. La frecuencia de las crisis es alta, y el estado epiléptico es frecuente. El EEG generalmente tiene una actividad de base anormal, $POL < 3$ Hz, y anormalidades multifocales. Durante el sueño, se presentan paroxismos de ritmos rápidos (10 Hz). En general presentan retraso mental. Las crisis son de difícil control y el desarrollo generalmente es desfavorable. En 60% de los casos, el síndrome ocurre en niños que tienen antecedente de encefalopatía previa, pero en otros puede ser primaria.»⁴

Etiología y demografía

El SLG es raro, con una incidencia anual de 0.5/100,000 nacimientos.⁵ La prevalencia es del 3 al 5% de todas las epilepsias y del 10% de todas las epilepsias en niños. Afecta más a los hombres que a las mujeres. Su edad de presentación es entre 1 y 8 años de edad, con pico máximo entre los 3 y los 5 años.² No hay marcadores biológicos disponibles del SLG.⁵

Generalmente se clasifica como sintomático o criptogénico. Estos últimos no tienen una causa identificada, no hay evidencia de anormalidades en las imágenes del cerebro y el desarrollo psicomotriz es normal hasta antes de que se manifiesten las crisis epilépticas. Los casos criptogénicos representan entre una cuarta parte a un tercio de los casos de SLG. En los casos sintomáticos, el daño cerebral tiende a ser bilateral, difuso o multifocal, generalmente con daño extenso a la sustancia gris, y comúnmente ocurre en el primer año de edad. Las causas más comunes son: encefalopatía hipóxico-isquémica al nacimiento, daño vascular prenatal y perinatal, meningoencefalitis perinatales, malformaciones cerebrales y trastornos de la migración neuronal, esclerosis tuberosa, síndrome de Down, trauma craneoencefálico, hidrocefalia, tumor cerebral y radioterapia.² En la mayoría de los casos, las lesiones afectan los lóbulos frontales. Además de las lesiones cerebrales reconocibles, las neuroimágenes muestran disminución de volumen cerebral inespecífico en tres cuartas partes de los casos.

El componente genético parece tener un papel entre escaso y moderado, con historia familiar de epilepsia del 3 al 30% de los casos, con mayor incidencia en aquellos criptogénicos. El antecedente de

espasmos infantiles con hipsarritmia (síndrome de West), se ha reportado en un 10 al 25% de los pacientes con SLG.

Se han reportado características neuropatológicas inespecíficas de biopsias cerebrales o de estudios *post mortem*, que incluyen necrosis neuronal, disgenesia, alteraciones cerebelosas, pobre arborización de las espinas dendríticas, dilatación de las vesículas pre y postsinápticas y alteraciones mitocondriales.¹

Características clínicas y EEG

EEG interictal

El EEG interictal característico de POL fue inicialmente descrito por Gibbs en 1939, con muchas variaciones subsecuentes por diversos autores. Electrográficamente, consiste en descargas de paroxismos de punta (< 70 ms) u onda aguda (70 a 200 ms) seguida por una onda lenta sinusoidal de 300 a 500 ms. Estos complejos aparecen de forma aislados o en secuencias de número variable. Aparecen de forma difusa y sincrónica bilateralmente, con mayor amplitud sobre las regiones frontales o frontocentrales en cerca del 90% de los pacientes. La frecuencia de los complejos de POL varían de 1 a 4 Hz, comúnmente entre 1.5 y 2.5 Hz. Algo característico de estos complejos, a diferencia de los clásicos complejos de POL de 3 Hz de las crisis de ausencia, es su irregularidad en la frecuencia, amplitud, morfología y distribución en diferentes paroxismos o incluso en el mismo paroxismo.² La edad promedio de aparición de la actividad de POL es a los 8.2 años, con una duración media de 8.6 años.³

Aunque la actividad de POL es generalmente simétrica entre ambos hemisferios, puede haber cierta asimetría cambiante en diferentes paroxismos. La asimetría persistentemente focal o lateralizada ocurre hasta en una cuarta parte de los casos, especialmente en los sintomáticos. La duración de los paroxismos de POL varía ampliamente, con secuencias prolongadas que incluso pueden abarcar más del 50% del registro. Las descargas duran desde muchos segundos hasta ser casi continuas, y frecuentemente se asocian con alteración de la conciencia, que pueden constituir ausencias atípicas.² Además de la actividad POL, del 14 al 75% de los

pacientes presentan actividad epiléptica focal o multifocal (3 focos o más), usualmente en las regiones frontales y temporales anteriores.¹

La actividad basal también es anormal. Durante vigilia muestra lentificación generalizada en diversos grados en el 70 al 90% de los pacientes. En dos tercios, dicha lentificación es moderada a severa, y la magnitud de la misma correlaciona con la severidad del deterioro cognoscitivo² (Figura 1).

Las maniobras de activación tienen diversos efectos sobre la actividad de POL. La apertura ocular, ruidos, llamar al paciente por su nombre y la aplicación de dolor disminuyen la ocurrencia de paroxismos POL, mientras que la relajación y la somnolencia los incrementan. La hiperventilación (HV) y la estimulación luminosa intermitente (ELI) tienen poca influencia, mientras que el sueño tiene un efecto profundo. Durante la fase de sueño de no movimientos oculares rápidos (NMOR) la actividad POL aumenta dramáticamente en 95% de los pacientes, entremeciendo con polipuntas. Durante la fase de sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) la actividad POL disminuye, pero el porcentaje de sueño MOR generalmente está reducido o ausente en pacientes con SLG.¹

Los paroxismos generalizados de actividad rápida rítmica (PGARR) representan otro patrón frecuente en el SLG (79%), y ocurren predominante-



Figura 1. EEG interictal durante sueño NMOR de paciente femenino de 20 años con SLG, en el que se observan complejos irregulares de POL generalizados de 1.5 a 2.5 Hz con mayor voltaje en regiones frontocentrales.

mente o exclusivamente durante el sueño NMOR.⁵ Duran de 1 a 9 segundos, son de alta frecuencia (10 a 25 Hz), rítmicos, generalizados, bilateralmente sincrónicos, con amplitud máxima en regiones frontales y centrales, y pueden tener asimetría fluctuante. Por lo general, estos paroxismos no se acompañan de signos clínicos evidentes. Signos sutiles como apertura ocular o mandibular, supraversión de la mirada o cambios sutiles en la respiración pueden pasar desapercibidos, incluso en los registros durante el sueño. Sin embargo, cuando se colocan electrodos en los músculos paraespinales se ha demostrado actividad tónica electromiográfica subclínica durante los PGARR. Los paroxismos que duran más de 6 segundos están comúnmente asociados con cambios clínicos discernibles. Por lo anterior, algunos autores consideran los PGARR más que un patrón interictal, una manifestación ictal de crisis tónica² (Figura 2).

Características electroclínicas de las crisis epilépticas en el SLG

Hasta un 95% de los pacientes con SLG tiene múltiples tipos de crisis epilépticas. Las tres más comunes son las tónicas, ausencias atípicas y *drop attacks*.



Figura 2. EEG interictal durante sueño NMOR de paciente masculino de 31 años con SLG, en el que se observa paroxismo generalizado de actividad rápida rítmica de 17 Hz en regiones frontales y centrales, con duración de 1.2 segundos, seguida de complejos irregulares de POL de 1.5-2 Hz y atenuación de la actividad en el último segundo de la época.

1. Crisis tónicas

Son las más características del SLG, frecuentes durante el sueño, con manifestaciones sutiles que con frecuencia no son reconocidas, de modo que cuando se llevan a cabo registros de forma sistemática en el estudio de estos pacientes, 75-90% presenta crisis tónicas.¹ Tónico se refiere al incremento mantenido de la contracción muscular con duración de algunos segundos a minutos. Puede limitarse a un movimiento de flexión de la cabeza y del tronco, apnea, contracción de los músculos masticatorios y faciales, supraversión de la mirada, ocasionalmente precedido de un grito o quejido (axial), que puede asociarse con abducción y elevación de las extremidades, los brazos en semiflexión o extensión con hiperflexión de las articulaciones de la muñeca y las piernas en extensión (axorizomélica), o bien, afectar todos los músculos del cuerpo incluyendo partes distales (global). Las muecas faciales y una postura tónica trunca y proximal de las extremidades pueden ser sutiles, así como supraversión de la mirada (*sursum vergens*) aislada, como única manifestación de la crisis.⁵ Cuando el paciente está de pie, las crisis tónicas pueden originar caídas. Las crisis tónicas prolongadas (> 10 segundos) pueden tener una calidad vibratoria, y en raras ocasiones haber fenómenos gestuales o ambulatorios después de la fase tónica. Los cambios autonómicos durante las crisis incluyen pérdida del control del esfínter urinario, cambios respiratorios como apnea o taquipnea, taquicardia, hiperemia facial y midriasis. Las manifestaciones clínicas están retrasadas 0.5 a 1 segundo desde el inicio de la actividad en el EEG, y la recuperación del estado de alerta en general coincide con el fin de la descarga en el EEG, pero puede prolongarse más allá de ésta.¹

El EEG de la crisis tónica consiste típicamente en el llamado «ritmo de reclutamiento», caracterizado por actividad rápida (15 a 25 Hz) generalizada, de baja amplitud, que predomina en regiones anteriores y centrales, que progresivamente disminuye en frecuencia y aumenta en amplitud de hasta 50 a 100 μ V. Puede ir precedido por puntas u ondas agudas o aplanamiento del registro. En otras ocasiones puede iniciar con descargas rítmicas de 10-15 Hz de alta amplitud desde el comienzo. Es seguido de un periodo corto de actividad delta

generalizada, antes de su regreso a actividad POL interictal² (*Figura 3*).

2. Ausencias atípicas

Constituyen el segundo tipo más frecuente de crisis, observada en más de tres cuartas partes de los pacientes con SLG. Guardan similitud con las ausencias típicas en cuanto ocurre una pérdida de la conciencia de breve duración, pero tienen algunas características que las distinguen de éstas. La alteración de la conciencia es progresiva, incompleta y con recuperación gradual. Pueden continuarse algunos movimientos propositivos durante la crisis, lo que dificulta identificar a la crisis misma, especialmente en un niño con deterioro cognoscitivo severo. Además, pueden acompañarse de babeo, cambios en el tono postural y mioclonías palpebrales y periorales. Las ausencias atípicas no son precipitadas por HV o por ELI.

Electrográficamente, se observan paroxismos bisincrónicos de POL de 1.5 a 2.5 Hz, simétricos, de gran amplitud, similares a los observados en el EEG interictal, salvo que el patrón ictal tiende a ser de mayor amplitud y más regular y sostenido que los paroxismos interictales. Ocasionalmente, las ausencias atípicas se acompañan de PGARR.²

3. Drop attacks

Los *drop attacks* epilépticos son el tercer tipo de crisis más frecuente, ocurriendo en uno o dos tercios de los pacientes con SLG. Consisten en pérdida de la postura, con caída súbita hacia adelante o hacia atrás en fracción de segundo (0.5 a 0.8 segundos). La caída puede ser sólo de la cabeza o de todo el cuerpo, ocasionando lesiones recurrentes, especialmente en la cara y la cabeza, y discapacidad adicional. Los estudios realizados en pacientes con este tipo de crisis han establecido que representan cualquiera de los siguientes cuatro tipos: atónicas puras, mioclónica-atónica, mioclónica y tónica. La mayor parte de los *drop attacks* en pacientes con SLG representan crisis tónicas, las cuales se asocian con incremento del tono muscular, involucrando tanto músculos agonistas como antagonistas de todo el cuerpo o sólo de una parte. Tienen un patrón uniforme de flexión del cuerpo, incluidas las caderas, lo que hace que el paciente pierda el equilibrio y caiga.

El patrón del EEG ictal es heterogéneo. Los *drop attacks* por crisis tónicas breves pueden no producir cambio o sólo aplanamiento sutil del EEG, mientras que los de mayor duración (> 1 segundo) asocian a paroxismos de actividad rápida de baja amplitud. Los *drop attack* mioclónicos suelen mostrar paroxismos generalizados de POL, polipunta-onda lenta o polipuntas, correspondiendo con

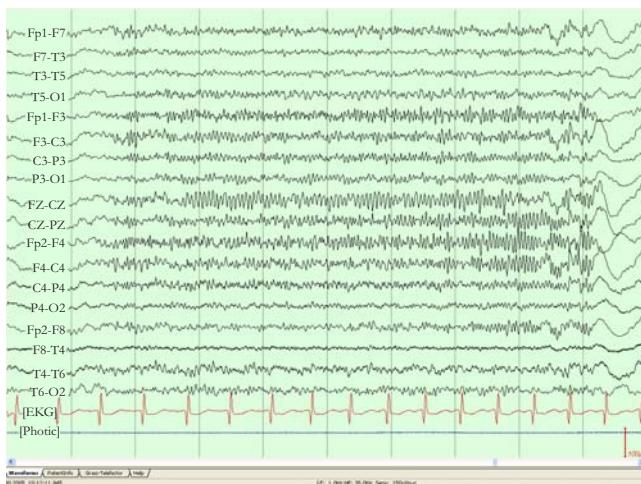


Figura 3. Video-EEG ictal de paciente femenino de 23 años con SLG durante crisis tónica generalizada. a) Eléctricamente con ritmo de reclutamiento de actividad rápida generalizada de 15-18 Hz de baja amplitud que progresivamente aumenta en amplitud hasta 50-60 μ V con predominio en regiones anteriores y centrales con duración de 8 segundos, seguido de actividad delta generalizada. b) Clínicamente con supraversión de la mirada, flexión del cuello, extensión, abducción y elevación de extremidades superiores con semi-flexión de las muñecas y extensión de las extremidades inferiores.

la sacudida mioclónica. En los eventos atónicos o mioclónico-atónicos puede haber polipunta-onda lenta generalizada con pérdida del tono muscular durante el componente de onda lenta del complejo.²

4. Otros tipos de crisis

Además de las principales crisis del SLG, puede haber otros tipos de crisis epilépticas en menor frecuencia. Se observan crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas (CCTCG) en 15%, parciales complejas en 5% y mioclónicas en el 10% de los pacientes.¹ Estas crisis pueden aparecer de forma tardía durante el curso de la enfermedad y en raras ocasiones preceden a las principales crisis del SLG, dificultando el diagnóstico diferencial.⁵ Se ha identificado una «variante mioclónica del SLG», donde las crisis mioclónicas son el principal tipo.⁶ En estos niños, las crisis tónicas están ausentes u ocurren sólo nocturnas, el desarrollo mental es mejor, el deterioro cognoscitivo y el neurológico son menores, se presentan con un inicio más tardío, dos tercios son criptogénicos y el pronóstico general es mejor. Esta variante mioclónica se ha reportado hasta en el 18% de los pacientes.

5. Estado epiléptico

El estado epiléptico se presenta en más de dos terceras partes de todos los pacientes con SLG. Generalmente es facilitado por la sobremedicación, principalmente con antiepilepticos hipnóticos y sedantes.² Puede ser el debut de la enfermedad en una tercera parte de los pacientes.¹ Generalmente se manifiesta como estado tónico, de ausencias atípicas o mixto, siendo el primero más común durante el sueño y pudiendo presentarse de manera espontánea o precipitarse con la administración intravenosa de benzodiacepinas. El estado de ausencias atípicas se caracteriza por alteración de la conciencia o un estado confusional, por lo que es muy difícil reconocerlo y puede confundirse por efecto medicamentoso o alguna otra enfermedad concomitante. Cada episodio puede durar días. Las benzodiacepinas son útiles en su tratamiento pero, como ya se mencionó, pueden precipitar un estado epiléptico tónico.² En otras ocasiones, el estado epiléptico se manifiesta como ausencias atípicas subcontinuas con grados variables de alteración

de la conciencia, periódicamente interrumpido por crisis tónicas breves que puede durar de horas a días.⁵ Los episodios de estado epiléptico agravan aún más el deterioro cognoscitivo.¹

El EEG durante el estado epiléptico puede no distar mucho del EEG interictal. La actividad POL generalizada es más persistente, o puede verse severamente anormal, al grado de mostrar un patrón hipsarrítmico atípico.²

Trastornos cognoscitivos y motores

Aunque el retraso mental no es un hallazgo habitual al inicio, ocurre inevitablemente durante la evolución del SLG, con incapacidad progresiva de la habilidad para aprender. Aquéllos con inicio temprano y etiología sintomática tienen mayor grado de deterioro cognoscitivo. Las funciones mentales fluctúan de acuerdo con la frecuencia de las crisis y puede haber deterioro incrementado después de estado epiléptico o con politerapia de fármacos antiepilepticos. Las funciones cognoscitivas más afectadas son el tiempo de reacción y el procesamiento de información, lo que explica la conducta lenta de estos pacientes.¹ Algunos trastornos del comportamiento más frecuentes en pacientes con SLG son: hiperactividad, agresividad y rasgos autistas. En contraste, la mayoría de los pacientes tienen función motora normal, excepto por leve torpeza y babeo ocasional. La exploración neurológica no es específica, pudiendo ir desde normal hasta lateralizada o focalizada, dependiendo de la etiología subyacente.³

Diagnóstico diferencial

El cuadro electroclínico característico de los pacientes con SLG varía con el tiempo, y no todos los hallazgos se encuentran presentes simultáneamente durante la enfermedad. De la misma manera, el patrón EEG de POL se encuentra en otros tipos de epilepsias. Muchos pacientes con SLG no presentan los hallazgos típicos, al menos en los estadios tempranos de la enfermedad, y muchos síndromes epilépticos comparten hallazgos clínicos o en el EEG² (*Cuadro 1*).

Por lo anterior, para formular un diagnóstico de epilepsia generalizada severa de la infancia es necesa-

Cuadro I. Diagnóstico diferencial del síndrome de Lennox-Gastaut

| Tipo de epilepsia | Tipos de crisis | Características clínicas | Patrón EEG |
|--|---|---|---|
| Epilepsias mioclónicas de la infancia | Mioclónicas | Edad: < 2 años, buena respuesta a AVP, buen pronóstico, algunos remiten espontáneamente | Ictal: POL generalizada irregular o polipunta-onda lenta. Interictal normal. |
| 1. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia | | | |
| 2. Epilepsia mioclono-astática (síndrome de Doose) | Mioclónicas, mioclono-astáticas, ausencias atípicas, tónico-clónicas | Edad: 2-5 años; la mayoría criptogénicos, antecedentes familiares en $\frac{1}{3}$, deterioro cognoscitivo en 50% | POL generalizada bisincrónica, respuesta fotoparoxística, ritmos theta parietales, ausencia de PGARR |
| 3. Epilepsia mioclónica severa de la infancia (síndrome de Dravet) | Clónicas generalizadas o lateralizadas; mioclónicas, ausencias atípicas, parciales complejas | Edad: 1er año de vida; alta predisposición familiar, deterioro cognoscitivo | Alta incidencia de fotosensibilidad; POL y polipunta-onda lenta de corta duración, ausencia PGARR |
| Epilepsia rolándica benigna | Parciales simples sensitivas y motoras de cara y extremidad superior (70% durante el sueño); períodos de deterioro de 2-4 semanas con ausencias atípicas, mioclónicas y <i>drop attacks</i> | Edad: 2-13 años, antecedentes familiares de epilepsia en el 40%, buena respuesta a FAEs, remisión en la adolescencia | Puntas centrotemporales con dipolo transverso; POL difusa exacerbada durante el sueño |
| Epilepsia focal (parcial) sintomática con sincronía bilateral secundaria | Crisis focales; tónicas y <i>drop attacks</i> raros | Infancia tardía, síntomas focales | Paroxismos de POL asimétricos y precedidos de descargas epileptiformes focales |
| Epilepsia con POL continua durante el sueño: | Crisis parciales o generalizadas durante el sueño y ausencias atípicas en vigilia. No presentan crisis tónicas | Edad: 1-12 años, retraso mental. Las crisis y cambios del EEG desaparecen en la 2 ^a década, pero persisten alteraciones cognoscitivas y del lenguaje | POL casi continua durante el sueño NMOR (índice > 85%) |
| Trastornos neurodegenerativos progresivos | Múltiples tipos de crisis, se incluyen mioclónias entre éstas | Edad variable entre 1 ^a y 2 ^a décadas de vida. Síntomas visuales, deterioro cognoscitivo y neurológico progresivos | Lentificación generalizada, paroxismo de POL generalizados de 1-4 Hz. Algunas muestran respuesta fotoparoxística con ELI de baja frecuencia |
| Epilepsia con descargas de puntas multifocales independientes | Tónico-clónicas aisladas o en combinación con ausencias atípicas, mioclónicas y tónicas | Edad: 2-7 años; retraso mental, déficit neurológicos, refractarios al tratamiento; $\frac{3}{4}$ sintomáticos | Lentificación generalizada, actividad epiléptica multifocal |

rio contar con una historia clínica detallada, estudios de neuroimagen, y EEG en vigilia y sueño con registros de video EEG. Los EEG deben repetirse en varias ocasiones, ya que el patrón completo electrográfico del SLG puede hacerse evidente hasta varios meses después del inicio de los síntomas.¹

Tratamiento

No existe tratamiento eficaz disponible para el tratamiento del SLG. La refractariedad y diversidad de

crisis llevan inevitablemente a la polifarmacia, que origina alta incidencia de diversos efectos adversos y eventualmente disminuye el estado de alerta, resultando en incremento paradójico de las crisis. Debido a la complejidad del SLG, no se cuenta con un modelo animal que permita formular nuevos objetivos de intervención. El tratamiento de múltiples tipos de crisis epilépticas requiere el empleo de FAEs de amplio espectro. Algunos FAEs son efectivos para un tipo de crisis, pero pueden empeorar otros o provocar estado epiléptico. Las comorbilidades con frecuencia re-

quieren tratamientos específicos que secundariamente agravan las crisis epilépticas. Las crisis son muy frecuentes y difíciles de cuantificar, pues no se distinguen fácilmente o son muy sutiles. Puede haber fluctuaciones de la enfermedad por varias semanas o meses, independientes del tratamiento, lo que introduce sesgos en los estudios donde las evaluaciones clínicas son a corto plazo. En términos prácticos, el tratamiento del SLG se puede dividir en tres rubros: farmacológico antiepileptico, farmacológico no antiepileptico y otras medidas, y tratamiento neuroquirúrgico.³

Debe tenerse en cuenta que el objetivo del manejo del SLG es reducir la frecuencia de los tipos de crisis más discapacitantes. Debido a que las crisis tienden a ser refractarias, la reducción de las mismas no debe ser perseguida a toda costa. No es infrecuente que la calidad de vida del paciente se deteriore más por los efectos adversos de los tratamientos que por las crisis mismas. Debe vigilarse periódicamente si existen efectos adversos de los FAEs, particularmente que afecten la coordinación, la cognición y el comportamiento, y no incrementar dosis o el número de fármacos cuando ya existen efectos adversos.⁵

Tratamiento farmacológico antiepileptico

Se cuenta con seis ensayos clínicos multicéntricos controlados con placebo, de los cuales cuatro arrojaron resultados significativos, siendo éstos los relativamente nuevos FAEs felbamato (FBM), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM) y rufinamida (RUF). Estos fármacos fueron empleados en pacientes con SLG en quienes ya tenían encefalopatía epiléptica bien establecida. No se cuenta con este tipo de estudios para etapas iniciales de la enfermedad, y las sugerencias que han surgido derivan de la experiencia clínica y opinión de expertos. Se sugiere iniciar en estos casos, en los que los drop attacks son frecuentes, FAEs de amplio espectro, tales como valproato de magnesio, benzodiazepinas y lamotrigina.

El tratamiento a largo plazo igualmente puede ser decepcionante. La experiencia ha demostrado el peligro de la terapia excesiva debido a la combinación de muchos fármacos que pueden precipitar estado epiléptico no convulsivo o estado epiléptico tónico y el incremento en el riesgo de efectos adversos.

En el grupo de las benzodiazepinas (BZDs), están las 1,4-BZDs (que incluye al clonazepam, clorazepato, diazepam, nitrazepam y lorazepam), y las 1,5-BZDs (clobazam). Suprinen la propagación de la actividad epiléptica y reducen la salida inhibitoria de las neuronas reticulares talámicas, previniendo las crisis de ausencia. Las BZDs se pueden emplear en forma aguda por vías parenteral y rectal y para uso crónico en forma oral. Son el tratamiento de elección para crisis agudas o subagudas y para el manejo del estado epiléptico, pero no se sugieren para manejo crónico, particularmente las 14-BZDs, por su tolerancia, somnolencia, riesgo de crisis por supresión e incremento de las secreciones bronquiales y orales. Deben emplearse con precaución por el riesgo de precipitar estado epiléptico tónico. El clobazam es mejor tolerado; se sugiere como terapia de adición, tiene rápido inicio de acción, amplio espectro, vida media larga y pocas interacciones medicamentosas.

La carbamazepina (CBZ) y la oxcarbazepina (OXC) pueden controlar las CCTCG y crisis focales y reducir las crisis tónicas, pero también agravar las ausencias atípicas y las crisis mioclónicas. La ethosuximida (ESM) se considera como cuarta línea de terapia adyuvante, controlando las ausencias atípicas y mejorando las crisis atónicas y mioclónicas. El fenobarbital (PB) y primidona (PRM) empeoran los problemas conductuales y tiene efectos adversos cognitivos y sedantes, por lo que deben evitarse para el manejo de pacientes con SLG. La fenitoína (PHT) puede controlar las CCTCG y reducir las tónicas, pero agrava las ausencias atípicas y las mioclónias. No se recomienda para uso crónico, pero su empleo agudo puede ser necesario para tratar estado epiléptico convulsivo. El valproato (AVP) es un fármaco de amplio espectro por sus múltiples mecanismos de acción y para muchos autores es el fármaco de elección en el SLG. Sin embargo, rara vez es suficiente y en niños con polifarmacia existe mayor riesgo de toxicidad hepática severa o pancreatitis. La vigabatrina (VBG) ha demostrado cierto beneficio a corto plazo en el control de la frecuencia total de crisis. Puede agravar las crisis mioclónicas. Su uso está más restringido al síndrome de West.³

De los fármacos más recientes aprobados para el SLG, el FBM es de amplio espectro por sus múltiples modos de acción, con la habilidad de limitar la

propagación de la actividad epiléptica e incrementar el umbral convulsivo. En 1993 fue el primer fármaco aprobado para tratamiento adyuvante en el tratamiento del SLG, luego del estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, con duración de 70 días, en 37 pacientes tratados con FBM con edades de 4 a 36 años, con dosis de 45 mg/kg/día o 3,600 mg/día, donde se demostró un 19% de reducción en el número total de crisis y 34% en las crisis atónicas en el grupo con FBM. Desafortunadamente, por su extensa metabolización y efectos adversos severos (anemia aplásica e insuficiencia hepática), su uso se ha limitado. Se sugiere emplearlo como terapia de adición en pacientes con epilepsias altamente refractarias.⁷

La LTG se ha empleado en epilepsias focales del adulto, pero ha mostrado su amplio espectro y utilidad en el SLG. En 1997 se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo de 16 semanas de duración en 79 pacientes con el fármaco, con edades comprendidas entre 3 a 25 años, donde se obtuvo una reducción del 32% en la mediana del número total de las crisis y reducción del riesgo relativo $\geq 50\%$ de *drop attacks* en 37.3%. Se ha reportado empeoramiento o no mejoría en las crisis mioclónicas. La comedición puede tener efectos dramáticos en la vida media de la LTG y, consecuentemente, aumento del riesgo de efectos adversos agudos, particularmente erupción cutánea, que puede ser tan alta como 5 al 10% en pacientes jóvenes. Por lo anterior, se recomienda mucha precaución en el ajuste de dosis en estos pacientes tratados con LTG.⁸

El TPM también es un fármaco de amplio espectro por sus variados mecanismos de acción. En 1999 se llevó a cabo un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado, con placebo de 11 semanas de duración; de 48 pacientes tratados con TPM, con edades de 1 a 30 años, 33% tuvieron una reducción $\geq 50\%$ de las crisis y se obtuvo 20.6% de reducción en el número total de crisis. Se ha demostrado también su utilidad en las crisis atónicas asociadas con SLG, y otras series más pequeñas han confirmado su eficacia a largo plazo con mejoría en la calidad de vida asociada a mejor control de crisis. Posee un mejor perfil de seguridad respecto a los últimos dos fármacos descritos. Puede incrementarse rápidamente en situaciones de emergencia, pero agrava los efectos adversos del SNC como somnolencia, enlentecimiento mental, fatiga y ataxia.⁹

La RUF es un compuesto nuevo con actividad antiepiléptica en parte desconocida, que probablemente module los potenciales de acción dependientes de sodio y tenga efectos inhibidores sobre glutamato. Tiene amplio espectro y se usa para crisis parciales y generalizadas. Se realizó un estudio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, con 74 pacientes tratados con RUF con edades de 4 a 30 años, obteniendo un 42.5% de reducción en la mediana de las crisis y del riesgo relativo de crisis tónico-atónicas, con 53.4% de mejoría en la reducción de crisis. Los efectos adversos reportados fueron cefalea, somnolencia, fatiga y temblor.¹⁰

Se han empleado otros FAEs *«off label»* (fuera de la utilización aprobada/autorizada) para el tratamiento de SLG, con menor grado de evidencia sobre su eficacia y seguridad y los estudios realizados han sido abiertos, series de casos, retrospectivos o a nivel experimental. Entre éstos, están el bromuro, la gabapentina, la pregabalina, la tiagabina, el levetiracetam y la zonisamida. Existen también fármacos antiepilépticos en desarrollo; entre ellos están carisbamato, fluoro-felbamato, ganaxolona, remacemida, stiripentol y derivados del levetiracetam, como brivaracetam y seletracetam.

Por otra parte, el tratamiento del estado epiléptico en pacientes con SLG es el mismo que en otros síndromes epilépticos, al menos para el estado epiléptico convulsivo. Se debe tener precaución con las BZDs, ya que existe el riesgo de empeorar o precipitar estado epiléptico tónico. Se sugiere la monitorización con EEG. El estado epiléptico no convulsivo requiere manejo especial, como corticoesteroides o dieta cetogénica, como se comentará más adelante.³

Tratamiento farmacológico no antiepiléptico y otras medidas

Hay fármacos no antiepilépticos que se han empleado en el SLG, por ejemplo la acetazolamida, el allopurinal, la flunarizina, la piridoxina, el sultiame y la hormona liberadora de tirotropina. El resultado de los estudios con estos fármacos es variable y tienen menor grado de evidencia sobre su eficacia y seguridad; algunos son recomendados como terapia adyuvante o como cuarta línea de manejo.

De los tratamientos inmunes usados en SLG están los corticoesteroides, la hormona adrenocorticotró-

pica (ACTH) y la inmunoglobulina intravenosa (IGIV). El tratamiento esteroideo puede ser útil en períodos de empeoramiento o durante estado epiléptico, porque tiene buen control sobre las crisis tónicas y ausencias atípicas. Debe emplearse de una a seis semanas para ser eficaz; sin embargo, por los efectos adversos acumulados en la presión arterial, hueso, peso y crecimiento, no puede prolongarse el uso por más que algunos meses. Al suspenderse, algunos pacientes presentan recaídas.¹ El empleo de IGIV ha tenido algunos resultados alentadores en pacientes con epilepsias refractarias, incluido el SLG; sin embargo, se requieren ensayos clínicos controlados con IGIV para confirmar dichos resultados.⁵

La dieta cetogénica fue desarrollada desde los años 20, cuando sólo se contaba con algunos FAEs, práctica que posteriormente se empleó con mucha menor frecuencia al surgir nuevos FAEs. Actualmente se ha restringido en aquellos pacientes con epilepsia refractaria. Se considera como una opción posible en pacientes con SLG; las crisis atónicas y mioclónicas disminuyen rápidamente en más del 50%.⁵

Tratamiento quirúrgico

La callosotomía, descrita desde 1940 por Van Wagenen y Herren, se ha empleado previamente en el manejo de los *drop attacks* (tónicos y atónicos), y con menor eficacia en las CCTCG, y sigue considerándose un tratamiento paliativo. La callosotomía completa se recomienda en pacientes con deterioro cognoscitivo severo o con SLG de causa sintomática, mientras que la callosotomía de los dos tercios o tres cuartos anteriores para aquéllos con inicio tardío o en casos criptogénicos con deterioro cognoscitivo moderado. En el postoperatorio puede presentarse síndrome de desconexión calloso agudo con duración variable. El grado de mejoría tras la cirugía es altamente variable en la literatura publicada, pero en general resulta en una reducción significativa de las crisis en el 40 a 80% de los pacientes. Está indicada en aquellos pacientes en quienes las crisis más frecuentes e incapacitantes son los *drop attacks* tónicos y atónicos.

La estimulación del nervio vago (ENV) fue aprobada en 1997 como terapia de adición en pacientes ≥ 12 años con epilepsia refractaria focal. Debe considerarse en pacientes que no son candidatos para

otras cirugías o que han fallado tras éstas. La excepción a esta regla es que la ENV está recomendada antes que la callosotomía. Conlleva menos complicaciones quirúrgicas y es totalmente reversible. Los efectos adversos publicados son infección y dolor en el sitio de colocación del dispositivo, disfonía, disfagia, salivación excesiva y tos excesiva. En SLG se ha demostrado una reducción global de las crisis del 24 al 42%, y hasta 88% en las crisis atónicas. Tienen mejor pronóstico los pacientes con menor deterioro cognoscitivo y se ha descrito mejoría en el estado de alerta y en la calidad de vida.³

La corticectomía y desconexión lobar han sido exitosas en algunos pacientes con SLG. Cada caso requiere ser individualizado, incluso mediante video-EEG invasivo. Los lóbulos frontal y parietal son los más frecuentemente involucrados. La radioneurocirugía con *gamma knife* (bisturí de rayos gamma) se ha usado para callosotomía, con reducción similar a las crisis de la callosotomía clásica (60%), especialmente de los *drop attacks*.⁵ Se requiere seguimiento a largo plazo por el riesgo de tumor cerebral secundario o radio-necrosis. La transección subpial múltiple puede emplearse cuando el área epileptogénica se encuentra en áreas elocuentes del cerebro. Puede hacerse en conjunto con otro tipo de cirugía en otras áreas cerebrales. Por último, la estimulación cerebral profunda se ha considerado en epilepsias refractarias que han sido rechazadas de otros procedimientos quirúrgicos; los objetivos anatómicos son el núcleo talámico anterior y el centromediano, el núcleo subtalámico y la región amigdalohipocampal. Se ha reportado una disminución de la frecuencia de crisis del 80% en 13 pacientes con SLG y mejoría de la calidad de vida.⁵ Sin embargo, se requieren más estudios antes de llegar a conclusiones definitivas en pacientes con SLG.

Fisiopatología

La fisiopatología del SLG no se ha logrado establecer. No existe un modelo experimental que permita desarrollar teorías sobre los mecanismos subyacentes a este síndrome epiléptico.¹ Sin embargo, la teoría más aceptada es que el SLG resulta de una interrelación compleja de una afección córtico-subcortical multifocal o difusa que ocurre en un tiempo preciso durante el desarrollo del cerebro.²

La epileptogenicidad incrementada del SNC inmaduro durante un periodo crítico de desarrollo corticotálmico, combinada con un mecanismo fisiopatológico conocido o desconocido que posteriormente aumenta la excitabilidad cortical, puede resultar en la producción de descargas epilépticas duraderas. Lo anterior podría generar cambios secundarios como potenciación a largo plazo, remodelamiento sináptico, y preservación de las *gap junctions* (uniones estrechas) con el establecimiento de un sistema epileptogénico difuso responsable de las descargas epileptiformes generalizadas y epilepsia médica mente refractaria.²

El SLG involucra principalmente a los lóbulos frontales, lo cual se refleja en el patrón del deterioro cognoscitivo, que incluye por ejemplo el procesamiento rápido de la información y la anticipación; además, la actividad POL predomina en los lóbulos frontales. La edad de inicio del SLG corresponde igualmente con la maduración de las partes anteriores del cerebro, así como con la mielinización de la parte anterior del cuerpo calloso, la cual ocurre en el segundo año de vida y permite la sincronización de ambos lóbulos frontales. Las crisis tónicas se incrementan durante el sueño, una condición que también incrementa la sincronización. Tiene predominancia en el género masculino, que también es consistente con la especialización interhemisférica tardía en hombres.¹

La maduración de las áreas frontales en el cerebro parece tener un rol importante en el cese del síndrome de West, lo cual contrasta con el involucro frontal en el SLG y el hecho de que esta condición usualmente es crónica e incurable. Por lo tanto, la hipótesis es que en el SLG las vías excitatorias interhemisféricas se vuelven excesivamente permeables en las áreas frontales al tiempo que éstas maduran.¹

Pronóstico

El pronóstico en general es malo, la mayoría continúa teniendo epilepsia refractaria al tratamiento, déficit neurocognitivos y episodios frecuentes de estado epiléptico y de hospitalizaciones. La mitad de los casos continúa con todas las características de SLG en la adultez, mientras que la mitad restante persiste con epilepsia con grados variables de severidad y deterioro cognoscitivo. El 10% de los pacientes con SLG, sobre todo los criptogénicos, tendrán remisión de las crisis, pero el retraso mental persistirá.

Los factores de mal pronóstico son: 1) el tipo asintomático, sobre todo si es precedido por el síndrome de West, 2) presentación antes de los 3 años de edad, 3) alta frecuencia de crisis y episodios repetitivos de estado epiléptico, 4) persistencia de lentificación generalizada de la actividad de base y POL generalizada.²

Bibliografía

1. Dulac O, N'Guyen. The Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsia 1993; 34(Suppl. 7): S7-S17.
2. Markand ON. Lennox-Gastaut syndrome (childhood epileptic encephalopathy). J Clin Neurophysiol 2003; 20: 426-441.
3. van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. Neuropsych Dis Treat 2008; 4: 1001-1019.
4. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 1989; 30: 389-399.
5. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, Genton P, Guerrini R, Kluger G, Pellock JM, Perucca E, Whale JW. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. Lancet Neurol 2009; 8: 82-93.
6. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave: a statistical study of 80 cases. Epilepsia 1972; 13: 259-271.
7. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). N Engl J Med 1993; 328: 29-33.
8. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1807-1812.
9. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter R, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 1999; 52: 1882-1887.
10. Glauser T, Kluger G, Sachedo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Neurology 2008; 70: 1950-1958.