

Respuesta clínica al levetiracetam en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado

Omar Gregorio Márquez Ramírez,* Elsa Solórzano Gómez,** Juvenal Gutiérrez Moctezuma***

RESUMEN

Objetivo: valorar la respuesta clínica al levetiracetam en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado.

Material y método: se identificaron 16 pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado de la consulta externa de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, a su esquema de tratamiento se agregó levetiracetam; al inicio con dosis de 20 mg/kg/día e incremento según la respuesta clínica. Durante seis meses se llevó un calendario de crisis antes y después del inicio de este medicamento, con revisiones mensuales, vigilancia de los efectos adversos y de los estudios de laboratorio al inicio y cada tres meses.

Resultados: catorce pacientes concluyeron el estudio; de éstos, siete del sexo masculino y siete del femenino, con edad promedio de 8.8 ± 3.6 años. Doce tuvieron diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut asintomático y dos de causa criptogénica. En tres pacientes se obtuvo el control total de las crisis después de agregar levetiracetam; en los 11 restantes disminuyó en 50% o más el número de crisis. El efecto adverso más frecuente fue la irritabilidad (en 11 pacientes).

Conclusiones: el levetiracetam es un antiepiléptico útil en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado, porque disminuye el número de crisis, con dosis de 30 y 60 mg/kg/día. Sus efectos adversos son mínimos y el control total reducido. Está indicado en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado porque disminuye el número de crisis. Se inicia con dosis de 30 mg/kg/día e incremento a 60 mg/kg/día en pacientes sin respuesta adecuada. El efecto adverso más frecuente fue irritabilidad leve.

Palabras clave: síndrome de Lennox Gastaut descompensado, tratamiento, levetiracetam, neurología pediátrica, México.

ABSTRACT

Objective: To assess the clinical response to levetiracetam for the treatment of patients with decompensated Lennox Gastaut syndrome.

Material and methods: Sixteen patients with Lennox Gastaut syndrome were diagnosed in the outpatient pediatric neurology department at the Centro Medico Nacional 20 de Noviembre. Levetiracetam was added to their standard treatment: 20 mg/kg/day were given initially; this dose was increased on the bases of the clinical response. A monthly follow-up calendar was kept for six month which included the number of events (crises) before and after the medication was started. Side effects and laboratory studies were recorded prior to the initiation of the medication and subsequently every three months.

Results: Seven male and seven female patients with a mean age of 8.8 ± 3.6 years completed their treatment. Twelve of the 14 patients had an asymptomatic Lennox Gastaut syndromes: two were cryptogenic. In three patients, complete control of the crises took place after the use of levetiracetam. In the remaining eleven patients, a reduction of 50% or more of the crises took place.

Conclusions: Levetiracetam is a useful antiepileptic drug in decompensated Lennox Gastaut syndrome patients in as much as it reduces the number of crises with 30 to 60 mg/kg/day doses. There were minimal side effects, whereas complete control was poor. This drug is indicated in these patients since it reduces the number of crises. The initial dose of 30 mg/kg/day can be increased when a positive response is not obtained. The most common side effect was slight irritability.

Key words: decompensated Lennox Gastaut syndrome, treatments, levetiracetam, pediatric neurology, Mexico.

* Residente de neurología pediátrica R-V.

** Profesor adjunto de neurología pediátrica.

*** Profesor titular y jefe del servicio de neurología pediátrica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). México, DF.

Recibido: febrero, 2008. Aceptado: marzo 2008

Este artículo debe citarse como: Márquez ROG, Solórzano GE, Gutiérrez MJ. Respuesta clínica al levetiracetam en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado. Rev Esp Med Quir 2008;13(1):12-17.

La versión completa de este artículo también está disponible en:

Correspondencia: Dr. Omar Gregorio Márquez Ramírez. Neurología Pediátrica. Félix Cuevas 540 y Av. Coyoacán, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. E-mail: omarquezr@hotmail.com

El síndrome de Lennox Gastaut es uno de los síndromes epilépticos más graves en los pacientes pediátricos afectados.¹ Está incluido en la clasificación de la ILAE en el grupo de epilepsia y síndromes generalizados de causa sintomática o criptogénica. Su incidencia estimada es de 0.1 por cada 100,000 habitantes, pero su prevalencia es alta (5-10%) debido a su farmacoresistencia, que representa 1 a 4% de todas las epilepsias.^{2,3} Es edad-dependiente (aparece de los 12 meses a los 7 años, con un pico a los 2 años), con predominio en varones. Desde el punto de vista etiológico la forma más frecuente es la sintomática (30-75%), con asfixia perinatal, esclerosis tuberosa, secuelas de meningoencefalitis, displasias corticales, traumatismos craneales y raramente tumores o trastornos metabólicos.⁴

Las manifestaciones clínicas más características para establecer el diagnóstico son:⁴⁻⁶

1. *Crisis tónicas*: son las más frecuentes (17-92%), sobre todo durante el sueño lento.

2. *Crisis atónicas* (26-56%): son la causa más frecuente e invalidante de caída, pueden ser breves.

3. *Ausencias atípicas* (20-65%): con disminución o supresión del nivel de conciencia y cuyo inicio y término son menos bruscos que en la ausencia típica. Otros tipos de crisis que pueden asociarse son las tónico-clónicas generalizadas, parciales y los espasmos.

Los hallazgos clásicos en el electroencefalograma son complejos de punta-onda lenta difusos, de 1.5 a 3.5 Hz, de segundos a muchos minutos de duración, de predominio en las regiones frontales, con frecuencia de 25%. Al considerar la evolución y pronóstico debe tenerse en cuenta que se trata de una de las formas más agudas de epilepsia en la infancia, resistente al tratamiento, con evolución hacia el retraso mental, aunque no es regla absoluta. El mecanismo que origina el deterioro cognitivo no ha sido debidamente establecido, aunque podría relacionarse con la acción prolongada de la actividad bioeléctrica anormal inter crítica sobre el proceso normal de maduración neurológica en la etapa temprana de la vida. El peor pronóstico corresponde al grupo del síndrome de Lennox Gastaut sintomático, en especial cuando se ha padecido síndrome de West (27-54% de los casos evolucionan hacia un síndrome de Lennox Gastaut). Los marcadores electroclínicos negativos son: alta frecuencia

de crisis, repetición de estados epilépticos y un trazo de base constantemente lento. Existen varios esquemas para el control farmacológico de esta forma de epilepsia; sin embargo, no siempre son efectivos. Hace poco se aprobó el levetiracetam, un nuevo fármaco antiepiléptico que bloquea los canales de Ca^{++} , revierte la inhibición de corrientes de Cl^- dependientes de GABA y de glicina e inhibe la corriente de K^+ , actúa a otros niveles relacionados con otros fármacos antiepilépticos.

En un estudio realizado en la Universidad de Arkansas, en el Hospital Infantil de esa población, se valoraron seis pacientes con síndrome de Lennox Gastaut, a cuyo esquema terapéutico se agregó levetiracetam y el número de crisis clínicas y eléctricas disminuyó. Todos los pacientes experimentaron mejoría de diferentes características; el efecto adverso más frecuente fue la irritabilidad, sobre todo al inicio del tratamiento. La dosis de inicio fue de 10 mg/kg de peso al día con incrementos cada 1-2 semanas; la mejor respuesta fue con 48 mg/kg/día.⁷

Los pacientes con mala evolución de este síndrome epiléptico requieren varios fármacos; sin embargo, a pesar de éstos a veces el control es deficiente, por lo que el levetiracetam es una opción de tratamiento adicional a otros fármacos antiepilépticos. En este estudio se valoró a los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut con crisis de difícil control, a quienes se agregó levetiracetam, que es muy diferente al resto de los antiepilépticos.⁸

Estructura química del levetiracetam

Es un S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, con peso molecular de 170.21. Es un polvo blanco o blanco grisáceo, apenas oloroso, con sabor amargo, muy soluble en agua (104 g/100 mL).⁹

Farmacodinamia

En modelos experimentales se encontró que la administración de pilocarpina induce crisis rebeldes, que sólo han podido evitarse con dosis elevadas de valproato, carbamazepina o fenobarbital. El levetiracetam es eficaz en la prevención de dichas crisis, lo que en la clínica humana se traduce en un efecto favorable del fármaco para prevenir crisis parciales complejas, con generalización secundaria. También es eficaz en modelos experimentales de crisis parciales y crisis generalizadas: a) crisis

audiogénicas en ratas y ratones, *b*) descargas de punta-onda en ratas de Strasbourg con epilepsia de ausencias y la supresión de descargas punta-onda inducidas por pentilinetetrazol intraperitoneal.

La intensa protección de levetiracetam en modelos experimentales de crisis parciales y de crisis generalizadas se combina con una baja inducción de efectos adversos. De hecho, la relación entre la dosis de levetiracetam que afecta a 50% de los animales con crisis secundariamente generalizadas por Kindling corneal, es de 148, mientras que dicho cociente es de 2 a 17 para otros antiepilépticos. Aún más llamativo es un cociente de 235 para levetiracetam cuando el divisor es la dosis activa mínima, mientras que en los fármacos hasta ahora más eficaces (valproato y etosuximida) en ausencias epilépticas el cociente sólo es de 2 y 5, respectivamente. La buena tolerabilidad de levetiracetam se confirmó hace poco, con la ausencia de repercusión negativa del fármaco en las funciones cognitivas. Tampoco se han observado efectos adversos en la fertilidad, ni alteraciones en la reproducción en animales de experimentación, ni efectos en la supervivencia, desarrollo y crecimiento de las crías. La administración de levetiracetam, incluso a dosis de 1,800 g/kg/día a ratones y ratas preñadas durante el periodo de organogénesis, no tuvo efectos en el crecimiento fetal ni en la supervivencia de las crías, tampoco se afectaron los parámetros de desarrollo perinatal ni posnatal. No se han observado efectos mutagénicos, carcinogénicos ni inmunotóxicos.^{10,11}

Mecanismo de acción

a) Bloqueo de canales de Ca^{++} activados por alto voltaje.¹¹ El levetiracetam no modula los canales de Na^+ dependientes de voltaje, ni canales de Ca^{++} tipo T activados por alto voltaje; *b*) revierte la inhibición de corrientes de Cl^- dependientes de GABA y de glicina inducidas por moduladores alostéricos negativos,¹² y *c*) inhibe la corriente de K^+ de rectificación retardada.¹³ El levetiracetam no participa en ninguno de los mecanismos de acción identificados en otros antiepilépticos, lo que orienta a un lugar específico de unión del fármaco, aparentemente en las membranas neuronales del hipocampo, corteza y cerebelo. No se ha podido identificar en tejidos periféricos de hígado, pulmón, riñón, bazo, páncreas ni corazón.¹³

Farmacocinética

El levetiracetam se absorbe rápidamente y casi por completo (95%) tras la administración oral, con biodisponibilidad cercana a 100% con cualquier dosis, y alcanza la concentración máxima en plasma una hora después de su ingestión, con una C_{max} de 2.4 mg/L después de múltiples dosis de 1 mg/kg del fármaco. La toma simultánea de alimentos retrasa, pero no reduce la absorción, que tampoco se altera con la ingestión simultánea de antiácidos con calcio o aluminio. Las concentraciones plasmáticas de levetiracetam aumentan proporcionalmente con las dosis del fármaco, lo que traduce una cinética lineal o predecible, confirmada con dosis hasta de 5,000 mg. El levetiracetam se une muy débilmente a las proteínas plasmáticas (<10%), lo que reduce de manera sustancial el riesgo de interacciones farmacocinéticas. A las 24 h de la toma, 93% de la dosis administrada se habrá eliminado por el riñón, 66% sin modificar y 27% con metabolitos inactivos. La cantidad de levetiracetam que se metaboliza no lo hace en el hígado, sino mediante hidrólisis enzimática a través del grupo acetamida, en diversos tejidos, incluidas las células sanguíneas. La vida media de eliminación depende de la dosis y oscila entre 6 y 8 horas, lo que permite un régimen de administración de dos dosis diarias. La concentración plasmática estable del fármaco se alcanza después de tomar dos dosis diarias durante 48 horas.¹⁴

Eficacia clínica

Los estudios preclínicos y los ensayos fase II indican que el levetiracetam es un fármaco antiepiléptico con amplio espectro terapéutico y amplio margen de inocuidad. Confirmaron su eficacia como tratamiento concomitante cuatro ensayos al azar, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, realizados en Europa y Estados Unidos con dosis de 10 a 50 mg/kg de peso al día.^{15,16}

Efectos adversos

En los estudios al azar, doble ciego, en los que se evaluó la eficacia se apreció un perfil satisfactorio de inocuidad del fármaco al indicarse concomitantemente con otros medicamentos en límites de 1 a 3 g al día, en adultos con epilepsia parcial. Los efectos adversos más frecuentes fueron: somnolencia (12-44%), cefalea (12-17%), mareo (5-19%), astenia (12-22%), nerviosismo e irritabilidad

(10%), cuadros catarrales (4-18%), efectos leves y moderados en la mayoría de los casos.¹⁷

Dosis

En estudios clínicos efectuados en niños de 4 a 16 años de edad, la dosis inicial de levetiracetam es de 10-20 mg/kg/día, repartida en dos dosis al día, incrementándose 10-20 mg/kg/día cada semana o cada dos semanas, hasta un máximo de 60 mg/kg/día o 3,000 mg diarios, dosis máxima.¹⁸ El tratamiento con levetiracetam puede ser una opción para reducir las crisis en los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut, ya que además de ser un medicamento inocuo puede administrarse en combinación con otros antiepilépticos.

De acuerdo con lo anterior, se realizó un estudio con pacientes con síndrome de Lennox Gastaut diagnosticados con el espectro clínico y electroencefalográfico, a cuyo esquema de tratamiento epiléptico se agregó levetiracetam, con el fin de evaluar su evolución en cuanto al patrón de crisis.

MATERIAL Y MÉTODO

Se identificaron 16 pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut en descontrol, que se incluyeron a un estudio prospectivo, longitudinal y abierto. El seguimiento de los pacientes se efectuó en la consulta externa de neurología pediátrica del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE. Todos eran originarios de la Ciudad de México, cumplieron con los criterios de inclusión y sus padres o tutores dieron su consentimiento informado para que participaran en el estudio. Todos los pacientes acudieron a una consulta mensual, durante seis meses, después de haber empezado a tomar levetiracetam.

Se determinó la causa del síndrome, la edad del paciente, y se tomó como referencia la cantidad de crisis previas al inicio del tratamiento con levetiracetam. En un calendario, a cargo de los padres, se llevó un registro mensual de la frecuencia y tiempo de duración de las crisis. La dosis inicial de levetiracetam fue de 20 mg/kg/día, dividida en dos, con incremento a 30 mg/kg/día y posteriormente a 60 mg/kg/día divididos en dos dosis. Estos incrementos se indicaron según la respuesta clínica de cada paciente. Si existían efectos adversos, a qué

dosis y el tiempo de tratamiento en los que aparecían éstos. A todos los pacientes se les realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, pruebas de función renal, examen general de orina) antes del inicio del tratamiento y cada tres meses. Se tomó como mejoría importante la reducción en el número de crisis al 50% de las que experimentaban al inicio del estudio.

El diseño estadístico fue de antes y después. Para analizar las variables nominales (sexo, causa) y las numéricas (edad) se aplicó estadística descriptiva. Para analizar las diferencias de las crisis se aplicó la prueba exacta de Fisher, al igual que a los resultados según la eficacia e inocuidad del medicamento.

Criterios de inclusión

a) Pacientes con diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut descompensado que acuden regularmente a la consulta externa de neurología pediátrica; b) edad de 12 meses a 15 años; c) residentes del Distrito Federal; d) que los padres o tutores acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión

a) Falta de cumplimiento a sus citas, como está descrito en el protocolo; b) abandono del tratamiento con levetiracetam; c) mayor descontrol secundario al tratamiento con levetiracetam, y d) efecto adverso grave por el tratamiento durante el periodo de estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 16 pacientes, pero sólo 14 continuaron hasta el final del estudio: uno abandonó por irritabilidad aguda y otro porque fue dado de baja del servicio. Participaron siete hombres y siete mujeres. De acuerdo con la causa del síndrome de Lennox Gastaut 12 fueron sintomáticos y dos criptogénicos.

El promedio de edad de los pacientes al momento del inicio del estudio fue de 8.8 ± 3.6 años, mediana de 8.5 años, con error estándar de 0.9. La edad mínima fue de 4.2 años y la máxima de 15 años.

Al inicio del tratamiento con levetiracetam a dosis de 20 mg/kg/día no hubo mejoría en los 14 pacientes; sin embargo, cuando se incrementó a 30 mg/kg/día la mejoría fue de 100% en cuanto a control de las crisis,

Cuadro 1. Control de las crisis según la dosis de levetiracetam

<i>Dosis</i>	<i>Control total de las crisis</i>	<i>Valor de p</i>	<i>Control al 50% o más de las crisis</i>	<i>Valor de p</i>
20 mg/kg/día	0		0	
30 mg/kg/día	2	=0.48	8	= 0.002
60 mg/kg/día	1	=0.22	6	= 0.01

Cuadro 2. Control de las crisis según el tiempo de tratamiento con levetiracetam

<i>Tiempo de tratamiento</i>	<i>Reducción de las crisis al 50% o más</i>	<i>Valor de p</i>
1/12 mes	0	
3/12 mes	13	
6/12 mes	1+13	
Total	14	= 0.000

en 2 de 14 pacientes. Al aplicar la prueba exacta de Fisher se tuvo un valor de $p = 0.48$. Cuando se incrementó la dosis a 60 mg/kg/día se agregó un paciente más ($p = 0.22$). Cuando se valoró la mejoría con base en la referencia de reducción de las crisis al 50%, con dosis de 30 mg/kg/día fue de 8 de 14 pacientes ($p = 0.002$). A quienes no experimentaron mejoría se les incrementó la dosis a 60 mg/kg/día, con lo que los 6 pacientes restantes disminuyeron las crisis al 50% ($p = 0.01$). Así, los 14 pacientes redujeron las crisis al 50% ($p = 0.000$).

El efecto adverso fue la irritabilidad en 11 de 14 pacientes. De acuerdo con el tiempo de inicio de levetiracetam y la aparición de la irritabilidad, a los tres meses de iniciado se manifestó en 10 de 11 pacientes ($p = 0.01$); a los seis meses en 1 de 11 ($p = 0.09$). Ningún paciente tuvo otro efecto adverso.

Los estudios de laboratorio previos al inicio de levetiracetam fueron normales en los 16 pacientes, incluidos los que no continuaron con el estudio. A los 14 que continuaron en el estudio se les realizaron dos pruebas más de laboratorio, que resultaron normales. Los otros medicamentos que estaban tomando los pacientes fueron:

valproato 14/14; topiramato 10/14; clonazepam 5/14. Se redujo la dosis de antiepilépticos en 10 de 14 pacientes. Se suspendió un antiepiléptico en 4 de 14 pacientes, que en todos los casos fue lamotrigina. Todos los participantes tenían, de acuerdo con el estudio de psicometría, retraso mental agudo y se encontraban en custodia.

DISCUSIÓN

En este estudio de 14 niños con síndrome de Lennox Gastaut descompensado, en donde la referencia fue la de los mismos niños, el tratamiento con levetiracetam tuvo buena respuesta como agregado al esquema establecido. Como se determinó en el estudio de De los Reyes y colaboradores,⁷ se encontró disminución de 50% o más en el número de crisis con 30 mg/kg/día de levetiracetam. Quienes no reaccionaron favorablemente con esa dosis tuvieron buena respuesta al incrementarla a 60 mg/kg/día. Sólo en tres pacientes se alcanzó la reducción al 100% de las crisis.

En 13 pacientes la reducción de las crisis sobrevino a los tres meses, en uno a los seis meses. La irritabilidad

Cuadro 3. Pacientes con efectos adversos, según el tiempo de tratamiento con levetiracetam

<i>Tiempo</i>	<i>Cantidad de pacientes</i>	<i>Valor de p</i>
Mes	0	
3/12 mes	7	= 0.01
6/12 mes	4	= 0.09

que manifestaron 11 de 14 pacientes, según el informe de los familiares que los acompañaban, fue inquietud y llanto, este último el más leve de ellos, como lo menciona Krakow;¹⁷ sin embargo, la irritabilidad desapareció en un mes en todos los pacientes. No hubo alteraciones en los estudios de laboratorio a los tres y seis meses de tratamiento, se mantuvieron con modificaciones mínimas en relación con las realizadas antes del inicio del antiepiléptico. Se disminuyó la dosis de los antiepilépticos que se estaban administrando en 10 de 14 pacientes. Por lo anterior pensamos que el levetiracetam puede ser un fármaco de buena elección en este tipo de pacientes, sobre todo en los requieren varios fármacos para controlar sus crisis, y con la disminución de dosis y de antiepilépticos los efectos adversos serán menores.

CONCLUSIONES

En pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado el levetiracetam puede ser una buena opción para reducir el número de crisis, aunque su repercusión en la mejoría total sea mínima. La dosis inicial del levetiracetam debe ser de 30 mg/kg/día, con ella se consigue mejor control de las crisis que con la de 20 mg/kg/día. El efecto adverso más frecuente fue la irritabilidad, pero sin repercusión clínica importante. Los estudios de laboratorio no mostraron alteración, por lo que el medicamento tuvo un margen de inocuidad importante. Es recomendable continuar con el estudio para incrementar la cantidad de pacientes y el tiempo de tratamiento, para que el levetiracetam en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado tenga mayor peso en la eficacia e inocuidad que se han demostrado en este estudio.

REFERENCIAS

- Hovinga CA. Levetiracetam: A novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001;21:1375-88.
- Genton P, Van Vleymen B. Piracetam and Levetiracetam: Close structural similarities but pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disord* 2000;2:99-105.
- Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wiulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998;3(53):191-206.
- Klitgaard H. Levetiracetam: The preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001;42(Suppl 4):S13-S18.
- Loscher W, Honack D, Rudolf C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (UCB L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 1998;284(2):474-9.
- French J. Use of the levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001;42(Suppl. 4):S40-7.
- De los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol* 2004;30(4):254-6.
- Aicardi J, Levy Gomes A. The Lennox-Gastaut syndrome: Clinical and electroencephalographic features. *Neurol Neurobiol* 1988;45:25-46.
- Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 patients. *Epilepsia* 1972;13(2):259-71.
- Duchowny M, Simon-Harvey A. Pediatric epilepsy syndromes: An update and critical review. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 1):S26-S40.
- Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Lennox-Gastaut syndrome: Etiological considerations. *Neurol Neurobiol* 1988;45:47-63.
- Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome and prognostical factors of infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40(3):286-9.
- Roger J, Gambarelli-Dubois D. Neuropathological studies of the Lennox-Gastaut syndrome. *Neurol Neurobiol* 1988;45:73-93.
- Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997;38(5):526-31.
- Shorvon SD, Lowenthal A. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:1276-83.
- Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2,000 mg daily and 4,000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000;9(2):80-87.
- Krakow K, Walker M. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001;56:1772-4.
- Glauser T, Bebin M. Open-label efficacy and safety of levetiracetam in pediatric patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 7):S161-S162.