



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES.
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**Evolución clínica y electroencefalográfica de pacientes
con Síndrome de Lennox-Gastaut.**

TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA.

PRESENTA:

Dr. Sergio Cerezo Sánchez.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

Índice.....	1
Resumen.....	2
Summary.....	3
Antecedentes.....	4
Material y Métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión.....	18
Conclusiones.....	24
Bibliografía.....	25
Anexos.....	26

Resumen

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se caracteriza por crisis tipo ausencias atípicas, tónicas axiales y astáticas. Los hallazgos clásicos en el electroencefalograma (EEG) son complejos de punta-onda lenta difusos de 1.5 a 2 Hertz (Hz) y ritmos rápidos durante el sueño. La mayoría sufren deterioro mental.

En estudios de pronóstico a largo plazo las crisis tienden a persistir y 85% presentan deficiencia mental.

OBJETIVO:

Determinar la evolución clínica y electroencefalográfica de pacientes con SLG verificando el impacto de la maduración cortical en ella.

METODOS:

Se detectaron 30 pacientes con el diagnóstico SLG en la consulta externa de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, con un seguimiento mínimo de 5 años, cuantificando frecuencia de crisis, tipo de crisis y registros de EEG en este periodo de tiempo.

RESULTADOS:

Se tuvieron 19 paciente femeninos y 11 masculinos, con edad de diagnóstico de SLG promedio de 40 meses, 10 pacientes con etiología criptogénica y 13 sintomática. 13 pacientes presentaron antecedente de síndrome de West.

17 pacientes debutaron con crisis tónicas generalizadas, 5 con crisis tónico clónico generalizadas, 5 con ausencias atípicas y 3 con astáticas.

Se encuentro que a lo largo de 5 años 18 pacientes disminuyeron el número de crisis, 8 aumentaron y en 4 no hubo cambios.

Todos los pacientes tuvieron en algún punto del seguimiento un electroencefalograma típico de SLG con complejos de punta-onda lenta 1.5-2 Hz Diez individuos tuvieron algún registro EEG con grafoelementos paroxísticos multifocales al inicio, y solo 7 después del periodo de 5 años.

El estado cognitivo de los pacientes al inicio fue 16 con deterioro mental severo, 11 moderado, 2 leve y uno normal, a los 5 años 18 pacientes con deterioro mental severo, 8 moderado y 4 leve.

Conclusiones:

- 1.- el número de crisis presentadas en los pacientes con SLG tiende a disminuir con el tiempo.
- 2.- los grafoelementos típicos del SLG se modifican con la evolución de la enfermedad.
- 3.- el deterioro mental aumenta con la evolución de la enfermedad.

SUMMARY

The Lennox Gastaut Syndrome (SLG) consists in seizures like atypical absense, tonics, and atonics. The EEG will show slow spike wave complex 1.5-2 Hz, and fast burst during no REM sleep, also they have mental retardation.

Objective:

See clinic, and EEG evolution during long period of time, according to the cortical maturation.

Methods:

30 patients with SLG were seen during 5 years, taking care of the number of seizures, clinical types of seizures and the EEG records.

Results:

19 female, 11 male, with average age of 40 months, 10 of them with cryptogenic etiology, and 13 symptomatic. 13 had west syndrome.

17 patients began with tonic seizures, 5 with clonic tonic, 5 atypical absense, 3 astatic seizures.

At the end of the study 18 patients diminish the number os seizures, 8 increased them, and 4 patients didn't have any change. Every one had al least one EEG with the typical characteristics of SLG. 10 of them had EEG with multifocal complexes, and only 7 at the end of the study.

At the beginning of the study 16 had severe mental retardation, 11 moderate, 2 mild, and 1 normal, at the end, 18 had severe mental retardation, 8 moderate, 4 mild.

Conclusions:

- 1.-the number of seizures tend to decrease during the time.
- 2.-the tipical complexes os SLG in EEG tends to change.
- 3.-the mental retardation increase during the evolution of the SLG.

Antecedentes

La epilepsia es una enfermedad recurrente, caracterizada por crisis no provocadas, impredecibles y estereotipadas, como resultado de paroxismos surgidos en las neuronas del SNC. Se trata de un padecimiento frecuente cuya prevalencia se ha estimado en alrededor de 50 millones de personas en el mundo. ⁽¹⁾ La incidencia anual de la epilepsia en la etapa preescolar y escolar es de 45/100,000 en población abierta. ⁽²⁾ Los síndromes epilépticos cuentan con características clínicas y bioeléctricas específicas. ⁽³⁾ Dentro de ellos existe un grupo de entidades consideradas epilepsias catastróficas o encefalopatías epilépticas. Estas son una de las causas principales de discapacidad física, social y mental, así como de crisis convulsivas de difícil control en cualquier clínica pediátrica de neurología. ⁽⁴⁾

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es uno de los síndromes epilépticos más catastróficos de la niñez. Se caracteriza por crisis tipo ausencias atípicas, tónicas axiales y astáticas, aunque pueden observarse otros tipos de crisis (mioclónicas, tónico-clónico generalizadas, parciales). Los hallazgos clásicos en el electroencefalograma (EEG) son complejos de punta-onda lenta difusos de 1.5 a 2 Hertz (Hz) y ritmos rápidos durante el sueño. La mayoría de los pacientes sufren deterioro mental. Este síndrome epiléptico suele hacerse crónico sin embargo aún no hay datos suficientes en la literatura que señalen inequívocamente la evolución clínica y bioeléctrica del síndrome, así como la patogenia de esta enfermedad.

En un estudio de pronóstico a largo plazo (10 años o más) de 72 pacientes con SLG en Japón, encontraron que las crisis tienden a persistir presentándose diario o semanalmente en todos los pacientes. Asimismo observaron deficiencia mental moderada o severa en más del 85%, con un deterioro intelectual mayor a 15 puntos en alrededor de 80% de los sujetos. En este mismo estudio se apreció que las características del SLG desaparecieron con la edad en 33% de pacientes con enfermedad criptogénica y 55% de los individuos con afección sintomática. En el primer caso la clasificación final de la epilepsia fue de epilepsia generalizada sintomática inespecífica (24%), epilepsia relacionada a una localización (5%) y libre

de crisis (5%). En el grupo de SLG sintomático la reclasificación al final del seguimiento fue de epilepsia generalizada sintomática inespecífica en 27%, epilepsia severa con múltiples focos independientes de punta en 16%, epilepsia relacionada a localización en 8% y sin crisis 4%. Encontraron una tendencia a evolucionar a una epilepsia con focos independientes múltiples en los pacientes con SLG con complejos de punta-onda lenta difusos multifocales. ⁽⁵⁾ Esta evolución fue consistente con la reportada previamente por Ohtsuka et al. en 66 pacientes seguidos por un lapso de 5 años, en los cuales el 34.8% siguieron presentando características clínicas de SLG y en el 31% de los sujetos sin estas características, la entidad se tornó en una epilepsia severa con múltiples focos independientes de punta. Beumanoir y Oller-Daurella encontraron que cerca de la mitad de sus pacientes con SLG continuaban presentando crisis y datos EEG del síndrome durante su seguimiento. Yagi ⁽⁶⁾ siguió a 102 pacientes con SLG por un promedio de 16 años, encontrando que 8 pacientes estaban libres de crisis por más de un año, que 91 persistieron con crisis tónicas, 24 con ausencias atípicas, 23 con astáticas, 8 con mioclonías y sólo 2 con crisis parciales, las últimas siempre asociadas con otro tipo de crisis. De esta serie la tercera parte continuó con sintomatología y patrón EEG típico de SLG. Una propuesta interesante de este grupo consistió en que según sus hallazgos en EEG, los pacientes con mejoría en las crisis seguían una evolución bioeléctrica consistente en un inicio con complejos de punta-onda lenta, ritmos rápidos y series de punta-onda múltiples, seguido de la desaparición de la punta-onda lenta, posteriormente ausencia de ritmos rápidos y finalmente cambio a punta-onda múltiple generalizada aislada, antes de desaparecer los paroxismos completamente.

Por la persistencia de las crisis tónicas y la evolución EEG señalada arriba los autores sugieren es el tallo cerebral más que la corteza, el que juega un papel importante en el SLG; sin embargo no especifican las etiologías subyacentes lo cual podría tener relación con la evolución, ni proponen algún mecanismo por el cual se suscite el cambio. Hasta ahora no se han determinado los factores relacionados con la persistencia de crisis típicas del SLG, las características bioeléctricas y un mayor deterioro mental a lo largo del tiempo. Oguni et al. ⁽⁵⁾

propusieron que la fisiopatología fundamental de los pacientes con SLG que evolucionaron a otro tipo de epilepsia es diferente a la de los pacientes que retuvieron las características del mismo síndrome durante el seguimiento. Estos autores proponen que durante la niñez tanto una epileptogénesis cortical difusa como una multifocal pueden producir complejos de punta-onda lenta y el SLG, y que durante el proceso de maduración de la corteza cerebral, la epileptogénesis multifocal ya no puede provocar descargas de punta-onda lenta, provocando un cambio en el tipo de epilepsia y el patrón electroencefalográfico. De manera no concordante con los reportes señalados previamente, Goldsmith et al. ⁽⁷⁾ no encontraron una diferencia importante en la evolución de la frecuencia y tipo de crisis en pacientes con SLG criptogénico, sintomático e indeterminado. Hicieron un estudio retrospectivo de 107 individuos aplicando criterios estrictos para definir pacientes con epilepsia criptogénica (desarrollo normal antes del padecimiento, ausencia de dismorfias, examen neurológico normal y ausencia de alteraciones en el estudio de imagen por resonancia magnética de encéfalo) con la finalidad de comparar la evolución de las crisis y EEG de este grupo con la de los pacientes con etiología sintomática o indeterminada. Los 74 pacientes que se sometieron al análisis comparativo tuvieron un seguimiento promedio de 11-13 años (12 criptogénicos, 33 sintomáticos, 29 indeterminados). No encontraron diferencia significativa en la frecuencia de crisis al final del seguimiento entre el grupo criptogénico y el sintomático (54 vs 63%), aunque el segundo grupo mostró una tendencia a presentar mayor tipo de crisis. Las crisis atónicas y ausencias atípicas predominaron en el segundo grupo a diferencia de las tónicas y mioclónicas en el primero. Solo 3 pacientes estaban libres de crisis y pertenecían al grupo de causa indeterminada. El 8% de pacientes sin retardo mental correspondían al 33% del criptogénico y al 3% del sintomático e indeterminado, con diferencia significativa ($p \leq 0.01$), aunque ésta desapareció al eliminar del análisis a los pacientes con retardo previo al inicio del padecimiento. También se observó diferencia estadísticamente significativa en la edad de inicio del SLG en pacientes con menor afección cognitiva (9.5 vs 4.5 años). Atribuyen sus hallazgos en parte al mayor rigor en la definición de casos criptogénicos, suponiendo que el proceso causante del

SLG es independiente de la etiología, por lo que se observa una evolución de crisis similar en ambos grupos. Sin embargo la observación de mejor pronóstico cognitivo en pacientes con un inicio tardío del padecimiento lo atribuyen a que su cerebro logro pasar etapas críticas de desarrollo como apoptosis y sinaptogénesis.

De esta manera realizamos un estudio de seguimiento a largo plazo en pacientes con SLG atendidos en nuestro centro para determinar su evolución clínica y electroencefalográfica, tratando de verificar el impacto de la maduración cortical en los mismos.

Material y Métodos

Se detectaron 58 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut seguidos en la consulta externa de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE. El síndrome se definió por haber cursado con al menos dos tipos de crisis típicas (tónicas, ausencias atípicas, atónicas), tener un EEG con complejos de punta-onda lenta generalizada 1.5-2 Hz acompañados o no de ritmos rápidos así como la presencia de retardo del neurodesarrollo o deficiencia mental.

De los 58 pacientes con la enfermedad se incluyeron al estudio 30 individuos con un seguimiento mínimo de 5 años, que contaran con sus registros de EEG desde el comienzo de la enfermedad, que tuviesen al menos tres visitas anuales a la consulta externa y que sus padres aceptaran acudir a las visitas de control.

Se revisaron en consulta a los 30 pacientes y se entrevistó a los padres para recabar datos demográficos generales, etiología del padecimiento e historia de epilepsia previa al diagnóstico de SLG. Se registró la edad de inicio del cuadro de SLG, tipos y frecuencia de crisis al comienzo y durante la evolución y estado del neurodesarrollo mediante la Escala del desarrollo de Denver al inicio de la enfermedad. Se corroboró la información otorgada con la plasmada en el expediente clínico del hospital. Se adiestró a los padres en cuanto a la descripción de tipos de crisis y la elaboración de un calendario diario de eventos convulsivos. (Ver anexo 1.)

Se dividieron a los pacientes según la etiología en sintomáticos (causa documentada) o criptogénicos (causa no documentada) con fines de análisis.

Se citó trimestralmente a cada paciente para valorar las frecuencias de crisis mediante el calendario de eventos y los tipos de crisis a través de la descripción de los padres o cuidadores, realizando promedios de crisis mensuales por cada año de seguimiento. El estado neurológico se evaluó mediante la aplicación de la escala de desarrollo de Denver. Ver anexo 2.

Se actualizó el estudio electroencefalográfico semestralmente.

Los EEG previos y actuales fueron analizados en conjunto con una neurofisióloga experta en epilepsia infantil, en búsqueda de grafoelementos consistentes con el diagnóstico de SLG y la presencia de cambios en el patrón de los mismos, tomándose para el análisis el registro inicial, final y estudios intermedios que presentaran cambios sostenidos.

Se aplicó estadística descriptiva para analizar variables nominales (género, etiología, antecedente de epilepsia, datos de EEG), variables numéricas (edad) y ordinales (escala de desarrollo). Para analizar las diferencias del número de crisis en el seguimiento de los pacientes, se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para homogeneidad de varianza. Para establecer las alteraciones electroencefalográficas, los cambios en el patrón de paroxismo en el EEG a lo largo del seguimiento, la relación de deficiencia mental con la etiología del SLG, y con el tipo de paroxismo encontrado se utilizó la prueba de chi cuadrada.

RESULTADOS.

El promedio de edad al momento actual de los pacientes es de 10 años 6 meses, y tuvieron un tiempo de seguimiento de 5.4 años +/- 5.5 meses, sin diferencia entre el grupo de pacientes con SLG sintomático y criptogénico. La edad de inicio del SLG fue 40.08 ± 29 meses, mediana de 28 meses (12-103). En el grupo de pacientes con etiología criptogénica se apreció el comienzo más temprano y tardío de esta serie. En el grupo criptogénico la edad de inicio promedio fue de 39 meses, en el sintomático fue de 40.6 meses. De acuerdo a la etiología se encontraron 10 casos de SLG criptogénico y 20 sintomáticos.

En cuanto al género se observó predominancia de mujeres sobre varones 1.7:1.

Para el antecedente previo de epilepsia se encontró síndrome de West más frecuentemente en el grupo sintomático (14 vs 6).

La Tabla 1 resume las características descritas.

Tabla 1.
Características generales y etiología de pacientes con SLG

Paciente	Género	Edad de inicio SLG (meses)	Etiología	Historia Sx. West
1	Femenino	24	Criptogénico	Negativo
2	Femenino	12	Criptogénico	Positivo
3	Femenino	12	Criptogénico	Negativo
4	Femenino	48	Sintomático	Positivo
5	Femenino	24	Sintomático	Positivo
6	Femenino	42	Criptogénico	Negativo
7	Femenino	72	Sintomático	Positivo
8	Femenino	60	Sintomático	Positivo
9	Femenino	21	Criptogénico	Positivo
10	Femenino	60	Sintomático	Negativo
11	Masculino	48	Sintomático	Negativo
12	Masculino	36	Sintomático	Positivo
13	Masculino	48	Criptogénico	Negativo
14	Masculino	84	Criptogénico	Negativo
15	Masculino	36	Sintomático	Positivo
16	Masculino	24	Sintomático	Positivo
17	Femenino	103	Criptogénico	Negativo
18	Femenino	24	Sintomático	Positivo
19	Masculino	30	Sintomático	Positivo
20	Femenino	19	Criptogénico	Negativo
21	Masculino	28	Sintomático	Positivo

22	Femenino	31	Criptogénico	Negativo
23	Femenino	36	Sintomático	Positivo
24	Masculino	28	Sintomático	Negativo
25	Masculino	20	Sintomático	Positivo
26	Femenino.	14	Sintomático	Negativo
27	Masculino	21	Sintomático	Positivo
28	Femenino	33	Sintomático	Negativo
29	femenino	50	Sintomático	Positivo
30	femenino	60	Sintomático	Positivo

Veinte y uno pacientes presentaron 2 o más tipos de crisis durante su evolución con un máximo de 6. Diez y nueve pacientes tuvieron crisis tónicas (19/30), ausencias atípicas y astáticas (11/30), tónico-clónico generalizadas (10/30), mioclónicas y parciales en (5/30) cada una. Se puede observar en la Gráfica 1 (ver anexos) el comportamiento del tipo de crisis durante la evolución del padecimiento.

Los tipos de crisis fueron más homogéneos en el grupo criptogénico que en el sintomático.

Al agrupar las crisis en generalizadas o parciales, se aprecia que doce de trece pacientes con etiología sintomática comenzaron con crisis generalizadas, durante la evolución un paciente presentó también crisis parciales, para nuevamente reportarse en todo el grupo exclusivamente crisis generalizadas al final. Desde el seguimiento hasta el momento actual se reportaron tres pacientes libres de crisis. Aunque todos los pacientes con SLG criptogénico también comenzaron con crisis generalizadas, en el seguimiento uno de diez presentó ambos tipos de crisis para referir solamente crisis parciales durante la valoración final. Dos pacientes se encontraban libres de crisis al final del estudio.

Los cambios en la expresión clínica de las crisis en todo el estudio no fue estadísticamente significativo, se aplicó la prueba de Chi Cuadrada, y se reportaron valores de $p = 0.6636$.

La frecuencia en el número de crisis mensuales se redujo dramáticamente en todos los pacientes desde el tercer año del seguimiento, mostrando significancia estadística al comparar la media y desviación estándar de la frecuencia de crisis del comienzo con la última visita. Siendo estadísticamente significativo, con un análisis de varianza de Kruskal-Wallis (equivalente a Chi cuadrada) de 5.140, y un valor de $p = 0.076534$.

La Gráfica 2 (ver anexos) muestra de manera clara el decremento en el número de crisis en todo el grupo estudiado. No se encontraron diferencias en la frecuencia de crisis entre los dos grupos etiológicos.

En la tabla 2 se muestran el número promedio mensual de crisis que presentó cada uno de los pacientes, viendo 3 puntos de corte al inicio, seguimiento y momento actual.

Tabla 2.

Número de crisis en cada paciente en los momentos de inicio, seguimiento y actual.

PACIENTE	Numero de convulsiones		
	INICIAL	INTERMEDIO	ACTUAL
1	4	11	3
2	360	4	360
3	5	10	120
4	600	15	0
5	12	160	40
6	390	1000	400
7	30	8	4
8	60	400	120
9	105	80	4
10	210	0	270
11	180	180	60
12	120	7	210
13	300	1100	700
14	60	3	1
15	900	112	60
16	1200	0	0
17	2	2	0
18	4	4	0
19	6	10	6
20	150	140	0
21	1200	1000	60
22	8	4	16
23	210	2	16
24	30	15	15
25	60	20	10
26	105	60	20
27	90	70	50
28	130	100	40
29	200	120	80
30	50	90	30

Dos pacientes mostraron inicialmente grafoelementos incompletos de síndrome de West (hipsarritmia) y del síndrome de Lennox-Gastaut, mostrando una transición entre ambos padecimientos. Trece individuos tuvieron algún registro EEG con grafoelementos paroxísticos multifocales y siete observaron asimetría hemisférica en el trazo eléctrico. Ocho de los EEG realizados durante la última evaluación tienen una tendencia a focalizar (sin delinarse aún un foco específico), correspondiendo en uno de ellos a pacientes que presentaban sólo crisis parciales en la última visita.

Los hallazgos electroencefalográficos durante el seguimiento de cada paciente se especifica en la Tabla 3.

Tabla 3.
Anormalidades electroencefalográficas al inicio, durante el seguimiento y actuales en pacientes con SLG

PACIENTE	EEG INICIO	EEG SEGUIMIENTO	EEG ACTUAL
1	POL 1.5 Hz que generaliza, foco occipital izq	POL 2 Hz, predominio izq. RR em sueño	POL predominio en región occipital izq.
2	POL temporal izq y frontal derecho persistentes	POL 2 Hz y PP generalizados	Sin presencia de focos, ritmo lento en sueño, asincronico
3	POL predominio frontal, períodos de supresión.	Pol 2 Hz generalizados	Periodos supresión actividad, PP generalizados.
4	POL 2 Hz predominio izq.	POL 2 Hz generalizados	POL generalizados
5	POL 2 Hz	POL 1.5 y PP generalizados	POL 2 Hz sin PP
6	POL 2 Hz generalizados	POL y PP generalizados	POL persistentes
7	POL 2 Hz multifocal	POL 2 Hz alto voltaje	POL generalizadas predominio hemisferio derecho
8	POL hemisferio derecho	POL 1.5 Hz	POL y PP
9	POL 2 Hz, OL temporal izq.	POL y OL izq	PP generalizadas, predominio izq.
10	PP y POL 2 Hz, hipsarritmias fragmentadas	OL y POL 2 Hz sin hipsarritmias	POL multifocales 2 Hz
11	POL 2 Hz focos múltiples y PP generalizadas	POL 2 Hz focos múltiples y PP generalizadas	PP y POL 4 Hz, actividad organizada entre paroxismos
12	POL 2Hz, asimétrico y asincrónico	POL 2Hz, asimétrico y asincrónico	POL 1.5 Hz persistentes
13	POL 2 Hz generalizado	Asimetría, menor amplitud hemisferio derecho	PP y focos múltiples
14	POL 1.5 Hz	POL 2Hz, PP, focos múltiples	OL frontal derecho
15	POL 2Hz generalizado	POL 2Hz y PP generalizado	Onda aguda generalizado, puntas temporal izq, POL 2Hz generalizado
16	POL 2Hz, predominio frontal	POL central derecho, hemisferio izq lento	No se intergan elementos sueño, no excitabilidad cortical anormal, no paroximos

17	POL 2Hz	POL y PPO	Onda aguda temporal derecho
18	POL 2Hz, predominio hemisferio derecho	POL y PPOL generalizado, predominio derecho	POL y puntas derecho
19	PPO 2Hz	PPO 2 Hz	POL persistente
20	RR sueño, OL	POL 2 Hz predominio izq RR sueño	POL generalizada
21	PPOL 2Hz	POL 2 Hz predominio izq	POL 2 Hz pred izq, descarga multifocal
22	Hipsarritmia fragmentada por POL y PPO	RR sueño, POL 2 Hz predominio frontal, POL multifocal	POL 2 Hz predominio frontal
23	POL 2 Hz alternante	POL 2 Hz alternante	POL izq predominio temporal.
24	POL temporal izq y frontal derecho persistentes	POL 2 Hz y PP generalizados	Sin presencia de focos, ritmo lento en sueño, asincronico
25	POL predominio frontal, periodos de supresión.	Pol 2 Hz generalizados	Periodos supresión actividad, PP generalizados.
26	POL 2 Hz predominio izq.	POL 2 Hz generalizados	POL generalizados
27	POL 2 Hz	POL 1.5 y PP generalizados	POL 2 Hz sin PP
28	POL 2Hz generalizado	POL 2Hz y PP generalizado	Onda aguda generalizado, puntas temporal izq, POL 2Hz generalizado
29	POL 2Hz, predominio frontal	POL central derecho, hemisferio izq lento	No se intergan elementos sueño, no excitabilidad cortical anormal, no paroximos
30	POL 2Hz	POL y PPO	Onda aguda temporal derecho

EEG= electroencefalograma; PO= punta-onda; PPO= polipunta-onda; RR= ritmo rápido; Hz= Hertz

La tendencia de los paroxismos en el EEG a focalizar, ser multifocales o generalizados a lo largo del seguimiento del estudio no se modificó en forma importante, y no presento una significancia estadística. Se aplico Chi Cuadrada, y se obtuvo una $p= 0.200$, lo cual se especifica en la tabla 4, y en la grafica 3 (ver anexos).

TABLA 4.

Localización de paroxismos en el EEG a lo largo del seguimiento en pacientes con SLG.

TRAZO EEG	INICIO	SEGUIMIENTO	FINAL
FOCALES	8	9	11
MULTIFOCALES	8	5	4
GENERALIZADOS	14	16	10
SIN FOCOS	0	0	5
TOTAL	30	30	30

Las características de los paroxismos en el EEG no tuvieron una diferencia estadísticamente significativa en el seguimiento, encontrando un predominio de POL en los 3 periodos registrados, se reportaron 4 pacientes sin presencia de paroxismos únicamente en los EEG actuales. Se aplicó la prueba de Chi Cuadrada, reportando una $p = 0.565$.

Lo anterior se describe en la tabla 5 y en la grafica 4 (ver anexos)

Tabla 5.

Tipo de paroxismos en el EEG en los pacientes con SLG.

TIPO DE PAROXISMO	INICIO	TRES AÑOS	CINCO AÑOS
POL	20	21	15
PPO	5	7	7
RR	1	1	0
OL	2	1	2
OA	2	0	2
SIN PAROXISMOS	0	0	4

POL= punta-onda lenta; PPO= polipunta-onda; RR= ritmo rápido; OL= onda lenta; OA= onda aguda

El estado cognitivo de 16 pacientes, valorado mediante la escala de Denver del neurodesarrollo al momento de la primera visita mostró retardo severo, 11 con retardo moderado, 2 paciente con retardo leve y un paciente con un desarrollo psicomotor normal. Mientras que el estado cognitivo actual varió de la siguiente forma, encontrando quince pacientes con retardo severo, seis con retardo moderado y dos con leve, encontrando que un paciente evoluciono de un desarrollo psicomotor normal, a un retardo leve. Los pacientes menos afectados intelectualmente podían realizar actividades de autocuidado.

Estos datos se desglosan en la Tabla 6.

Tabla 6.
Evolución cognitiva durante el seguimiento de pacientes con SLG.

PACIENTE	DM INICIO	DM ACTUAL
1	Severo	Moderado
2	Moderado	Severo
3	Moderado	Severo
4	Severo	Moderado
5	Severo	Severo
6	Moderado	Moderado
7	Leve	Leve
8	Severo	Severo
9	Severo	Severo
10	Severo	Severo
11	moderado	Leve
12	Severo	Severo
13	Severo	Moderado
14	Moderado	Moderado
15	Severo	Severo
16	Severo	Severo
17	Moderado	Moderado
18	Moderado	Severo
19	Severo	Severo
20	Normal	Leve
21	Severo	Severo
22	Severo	Severo
23	Severo	Severo
24	Leve	Moderado
25	moderado	severo
26	Moderado	Leve
27	Severo	Severo
28	Moderado	Severo
29	Severo	Severo
30	Moderado	Moderado

Se encontró un mayor número de pacientes con retardo severo en los pacientes con SLG sintomático, comparado con el criptogénico, aunque al realizar la prueba de Chi Cuadrada no se obtiene una diferencia estadísticamente significativa, con un valor de $p = 0.060$.

Lo anterior se aprecia en la tabla 7, y en la gráfica 5 (ver anexos) .

Tabla 7.

Grado de retardo mental en relación con etiología del SLG.

DM	CRIPTOGENICO	SINTOMATICO	TOTAL
LEVE	2	2	4
MODERADO	5	3	8
SEVERO	4	14	18
TOTAL	11	19	30

También se estudio la relación del retraso mental con la presencia de algún tipo específico de paroxismo en el EEG, encontrando que 11 pacientes con retraso severo presentaron paroxismos de punta onda lenta, contra 4 pacientes con retraso severo y paroxismos de polipunta. Se aplico la prueba de Chi Cuadrada, cuyo resultado indica que no hay significancia estadística, obteniendo un valor de $p=0.822$. (ver anexos)

Lo anterior se observa en la tabla 8 y gráfica 6 de anexos.

Tabla 8.

Relación de retardo mental con la presencia específica de paroxismos en el EEG.

DM	POL	PP	OTRO PAROXISMO	TOTAL
LEVE	3	0	0	3
MODERADO	3	2	0	5
SEVERO	16	4	2	22
TOTAL	21	6	2	30

DISCUSIÓN.

La mediana de edad para el inicio de SLG fue de 2.3 años, mayor a la que se ha reportado por Oguni et al pero acorde con el estudio de Kurokawa y este explica por la dificultad para encontrar el momento de inicio de los cuadros en base a que es observación clínica de los padres y no siempre acorde con diagnóstico bioeléctrico lo que tal vez pueda modificar este hallazgo al dividirla de acuerdo a la etiología, donde hubiésemos esperado una edad de presentación que llega hasta los 15 años. Esto probablemente este en relación a que tenían el antecedente de haber cursado con síndrome de West, lo cual puede disminuir el tiempo a evolucionar a SLG. ^(1,9) En lo respectivo a la proporción de pacientes con SLG y antecedente previo de síndrome de West en nuestra serie más de la mitad (13/23), esperándose encontrar entre 17.5% y 25%, ^(9,11) Es difícil explicar la relación entre la historia previa de crisis febriles y el SLG, sin embargo esto ha sido observado en otro estudio. ⁽⁷⁾

Se ha reporta por varios autores el predominio del género masculino (1.5-1.6:1) que no se observó en este grupo, aunque otros autores no han encontrado predominio de sexo alguno. ^(7,8,10) La generalización de todos estos datos está limitada por el escaso número de pacientes reclutados al momento.

La mayoría de los individuos en nuestro estudio presentaron durante el seguimiento al menos 2 tipos de crisis, consistente con los observado en los estudios iniciales sobre el síndrome por Gastaut y Niedermeyer. ⁽⁹⁾ La proporción de pacientes que presentó cada tipo de crisis es muy similar a los reportado en otros estudios de seguimiento, ^(5, 9) la frecuencia de crisis tónico-clónico generalizadas fue similar a las reportadas (11-55% vs. 23%) y no tuvimos reportes de crisis parciales complejas, que alcanzan hasta 30% en las series mencionadas. Esto puede estar en función a que dependemos de la referencia y observaciones de padres y cuidadores para describir los tipos de crisis y en segundo termino a que la mayoría de los pacientes tienen un grado profundo de afección cognitiva disminuyendo la posibilidad de detectar fenómenos epilépticos complejos

(alucinaciones, ilusiones). Que podrían detectarse en pacientes con CI normal y mas evidente mediante videoelectroencefalograma.

No encontramos en este estudio un mayor número de tipos de crisis en los pacientes con SLG sintomático como se ha reportado antes. ⁽⁷⁾ En cambio, observamos que los pacientes con SLG criptogénico presentan una mayor homogeneidad en el tipo de crisis, este fenómeno podríamos tratar de explicarlo por una afección neuronal (hasta ahora desconocida) en los pacientes de ese grupo etiológico, a diferencia del comprobado daño difuso o multifocal que afecta a pacientes con epilepsia sintomática.

El número de pacientes con crisis parciales a 5 años de seguimiento al momento de la ultima evaluación es similar a lo reportado por otros autores, nosotros encontramos 1/30pacientes, que representa el 4.3% en nuestra serie, mientras que Oguni et al, reportan un 5% ⁽⁵⁾ y no se reporta ningún paciente en el estudio de Yagi. ⁽⁶⁾ Será necesario incrementar nuestra muestra y realizar seguimiento mínimo de 10 años para dar un verdadero valor a esta observación y en caso de encontrar más pacientes con esta evolución, proponer factores causales y en su caso establecer pronóstico en cuanto a evolución mas larga. En caso de tratarse de, más que un tipo de crisis asociado al SLG, un cambio en la epileptogénesis se tornaría en un hallazgo infrecuentemente referido.

Como se expresó en el apartado de resultados, observamos una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia de crisis mensuales. Doce de ellos tuvieron una reducción mayor al 50% entre el número inicial y final de crisis. Esto no es consistente con lo referido en la literatura ya que la proporción de pacientes con reducción importante (50% o más) en la frecuencia de eventos es de 38% máximo, refiriéndose que la mayoría (no se especifica cantidad) persisten presentando crisis diarias. ⁽⁵⁻⁸⁾ La disminución significativa que encontramos entre el segundo y tercer año de seguimiento, además de estar relacionada con la anterior, podría reflejar que los pacientes iniciaron atención. Corroboramos que no hay diferencia en esta variable con respecto a la etiología del padecimiento epiléptico.

Sólo entre un 5 y 8% de los pacientes en los trabajos de otros autores se encontraban libres de crisis por lo cual llama la atención que 5 de nuestros pacientes (21%) tengan entre 7 y 12 meses sin crisis clínicas, a pesar de persistir con un registro de EEG paroxístico; debemos de estar pendientes de sus estudios bioeléctricos ya que estos pueden cambiar en el tiempo.

El cambio en el número de crisis podría considerarse normalmente como una evolución natural de la enfermedad, sin embargo pensamos que pudiera de alguna manera estar modificada por los nuevos tratamientos existentes que no estaban disponibles hace 5 – 10 años.

Los datos asociados al trazo electroencefalográfico típico encontrado en toda nuestra serie, como asimetría y paroxismos focales o multifocales de punta u onda lenta, no son infrecuentes según otros autores; sin embargo Oguni sólo los reporta en el grupo sintomático mientras que en nuestro pacientes ambos grupos mostraron dichos fenómenos en sus estudios bioeléctricos. El predominio de la punta-onda lenta en regiones frontales, que sólo se apreció en dos de nuestros individuos, ya ha sido previamente reportado. ^(4,5,9)

Aicardi y Gomes referirieron que los registros eléctricos típicos del SLG pueden estar ausentes en pacientes con clínica compatible, en nuestro trabajo excluimos pacientes para este análisis por la ausencia de datos EEG a pesar de presentar crisis habituales y retardo en el neurodesarrollo.

En el estudio de pronóstico a largo plazo de 72 pacientes por Oguni et al. se aprecia que las características clínicas y bioeléctricas del SLG desaparecieron con la edad en 33% de pacientes con enfermedad criptogénica y 55% de los individuos de causa sintomática. En el primer caso la clasificación final de la epilepsia fue de epilepsia generalizada sintomática inespecífica (24%), epilepsia relacionada a una localización (5%) y libre de crisis (5%). En la muestra de SLG sintomático la reclasificación al final del seguimiento fue de epilepsia generalizada sintomática inespecífica en 27%, epilepsia con múltiples focos independientes de punta en 16%, epilepsia relacionada a localización en 8% y sin crisis 4%. Encontraron una tendencia a evolucionar a una epilepsia con focos independientes múltiples en los pacientes con SLG con complejos de punta-onda lenta multifocales.

Nosotros sólo documentamos el posible cambio de SLG hacia una epilepsia relacionada a una localización (focal) en el grupo de pacientes del grupo criptogénico, como ya se comentó, en el cual la probabilidad de que la entidad cambie es menor. Sin embargo sí corroboramos la presencia de datos bioeléctricos de múltiples focos (4/23).

Una propuesta interesante del grupo de Yagi consistió en que según sus hallazgos en EEG, los pacientes con mejoría en las crisis seguían una evolución bioeléctrica consistente en un inicio con complejos de punta-onda lenta, ritmos rápidos y series de punta-onda múltiples, seguido de la desaparición de la punta-onda lenta, posteriormente ausencia de ritmos rápidos y finalmente cambio a punta-onda múltiple generalizada aislada, antes de desaparecer los paroxismos completamente. En este trabajo, no se ha presentado la desaparición de la punta-onda lenta en aproximadamente 5 años de seguimiento, sin embargo podría presentarse con un tiempo de seguimiento mayor que ya estamos realizando. Se reportaron dos pacientes que en último estudio de EEG se encuentra libre de paroxismos.

Eran esperados los resultados de la valoración intelectual en estos pacientes ya que en cinco de los nueve pacientes en los que el deterioro era posible, se verificó. Estos pacientes pertenecían a ambos grupos etiológicos, lo cual concuerda con las observaciones de otros autores. ^(5,12, 13) La mayoría de los autores no encuentra factores de mal pronóstico a este respecto, salvo Kurokawa et al. ⁽⁸⁾ que halló un peor pronóstico en los pacientes que inician la enfermedad antes de los 2 años y Goldsmith que reportó un mejor pronóstico en pacientes con inicio tardío (9.5 años) versus comienzo a los 4.5 años con significancia estadística. Once de los pacientes reportados con retraso severo tuvieron el antecedente de síndrome de West.

Tampo encontramos una relación significativa entre el grado de retraso mental y las características de paroxismos encontradas en los estudios de EEG.

La patogenia del síndrome de Lennox Gastaut, después de tantos años de estudio, no está dilucidada. El parecido en las etiologías de otras encefalopatías epilépticas como los síndromes de Ohtahara y West, sugiere que pueden considerarse un resultado de reacciones epilépticas edad-específicas a factores causales

extrínsecos no específicos sobre el cerebro en desarrollo. ⁽¹²⁾ Un daño focal, multifocal o difuso puede producir SLG lo cual hace difícil ubicar una región anatómica o sistema neuronal funcional responsable de las descargas de punta-onda lenta. Estudios neuropatológicos ⁽¹⁴⁾ se han realizado en su mayoría en pacientes con etiología sintomática, encontrándose con frecuencia alteraciones cerebelosas (se conoce el papel del cerebelo en la supresión de actividad epiléptica tanto crítica tanto como intercrítica), y una gran diversidad de lesiones en tan variadas localizaciones como patologías subyacentes encontraron. Un estudio reportó alteraciones en dendritas de neuronas corticales y una disminución en el número de sinapsis. Hasta ahora no se han realizado estudios amplios con análisis más detallados del tallo cerebral, neuroquímicos y de neurotransmisores.

El uso eficaz de ACTH o esteroides e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de encefalopatías epilépticas incluyendo el SLG ha sugerido que un mecanismo autoinmune pudiese estar implicado en la génesis de la entidad, sin embargo esto no funciona en todos los pacientes y la frecuencia de asociación de una enfermedad autoinmune comprobada con el síndrome de Lennox Gastaut es baja. En el estudio basado en una comunidad realizado por Heiskala ⁽¹⁵⁾ se encontraron como características comunes a los pacientes con epilepsia más severa una enfermedad neurológica preexistente, corta edad al inicio y una infección al inicio de la epilepsia. Han tratado de explicar este último factor proponiendo que un proceso infeccioso o inflamatorio puede alterar la excesiva permeabilidad de vías interhemisféricas excitatorias en áreas frontales del cerebro durante la maduración.

Oguni propone que la fisiopatología fundamental de los pacientes con SLG que evolucionaron a otro tipo de epilepsia es diferente a la de los pacientes que coincidían con las mismas características del mismo síndrome durante el seguimiento. Estos autores sugieren que durante la niñez tanto una epileptogénesis cortical difusa como una multifocal pueden producir complejos de punta-onda lenta y el SLG, y que durante el proceso de maduración de la corteza cerebral, la epileptogénesis multifocal ya no puede provocar descargas de punta-onda lenta, provocando un cambio en el tipo de epilepsia y el patrón

electroencefalográfico. Goldsmith, tras observar un mejor pronóstico cognitivo en pacientes con un inicio tardío del padecimiento, lo atribuye a que su cerebro logro pasar etapas críticas de desarrollo como apoptosis y sinaptogénesis.

Apoyando en cierto modo estas apreciaciones, el hecho es que durante el sueño son más frecuentes y evidentes las descargas paroxísticas, incluyendo la punta-onda lenta, y que es en este estado cuando la actividad cortical se encuentra más abatida y domina la correspondiente al tallo cerebral, apunta a que es la corteza cerebral la que juega un papel “regulador” de descargas provenientes de regiones encefálicas profundas.

Existen autores que sugieren que más que un efecto antiinflamatorio de los esteroides, es un efecto inductor de la maduración cortical el que provoca un beneficio en pacientes con encefalopatías epilépticas. El efecto de cortocoides se pudo apreciar en una de nuestras pacientes en la cual el uso de ACTH provocó, además de mejoría en el control de crisis clínicas, un cambio en el patrón bioeléctrico de hirsarritmia generalizada hacia lateralización, aunque por ser un caso aislado es se considera como hallazgo.

Al ser una de las más frecuentes encefalopatías epilépticas que son tratadas en centros médicos de referencia, con costos humanos y económicos muy altos por la dificultad en el control de las crisis, la discapacidad física y mental asociadas, así como las frecuentes complicaciones derivadas de ésta, el seguimiento a largo plazo de pacientes con síndrome de Lennox Gastaut podría ayudar a encontrar los mecanismos fisiopatogénicos subyacentes y con ello, encontrar nuevas opciones de tratamiento específicas dirigidas a mejorar la calidad de vida en los niños y sus familiares que sufren este tipo de epilepsia hasta hoy catastrófica.

CONCLUSIONES:

1.- El número de crisis que presentan los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut tiende a disminuir a lo largo del tiempo, probable como resultado de maduración cortical.

2.- El neurodesarrollo de los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut tiende a deteriorarse con el tiempo, independientemente de la etiología y manejo.

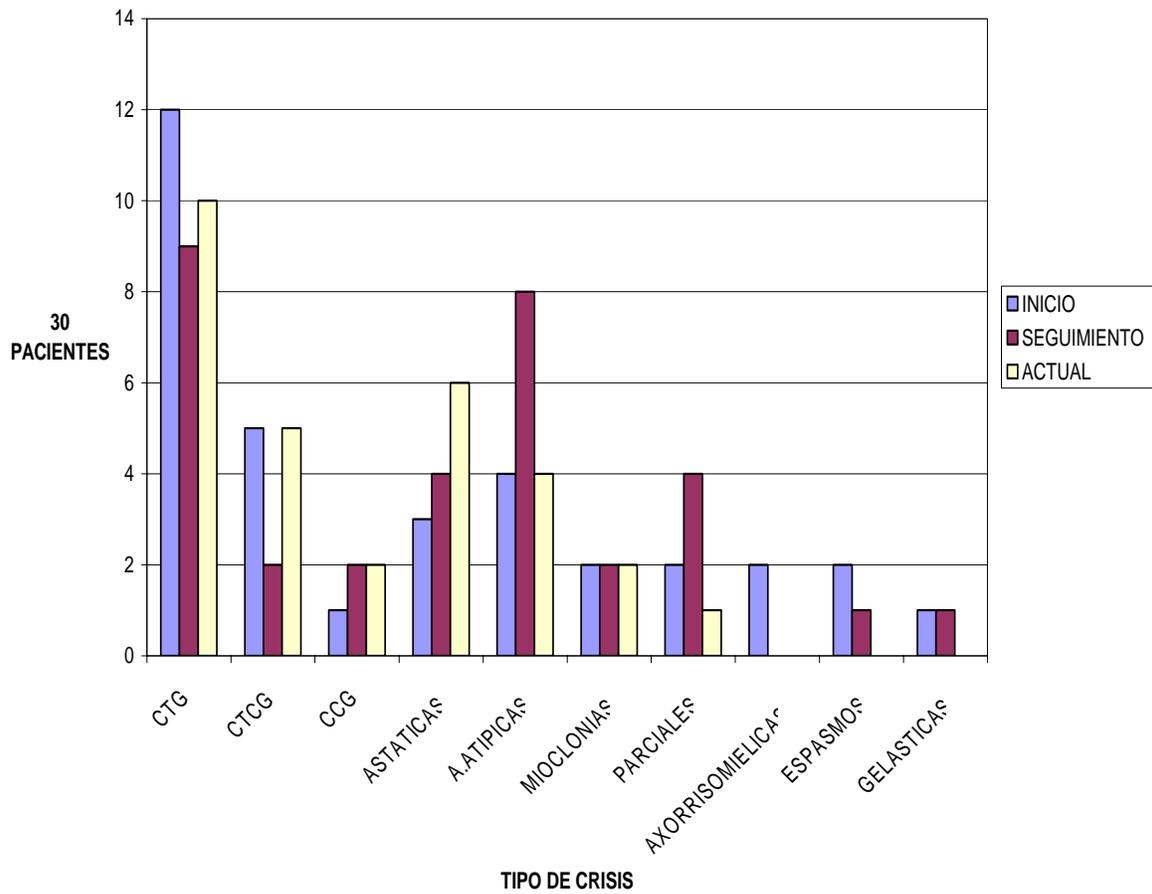
3.- Los cambios en los grafoelementos de los EEG de los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut no son significativos, a pesar de la mejoría clínica en el número de crisis, pero no se relaciona.

Bibliografía

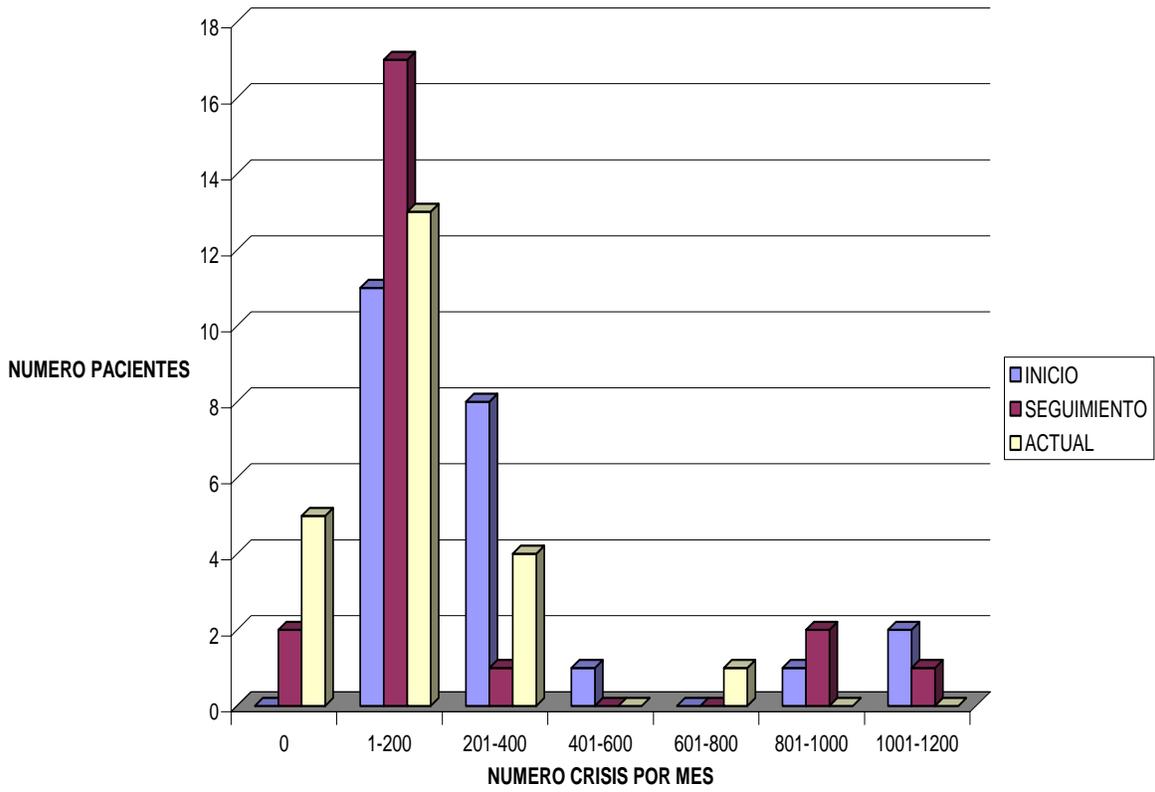
- 1.- Engel J, Pedley A, eds. *Epilepsy*. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1997:2355-2366.
2. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: Clinical features, outcomes and treatment. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 3):27-32.
3. Commission on Classification and Terminology Of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
4. Dulac OJ, Chiron C. Malignant epileptic encephalopathies in children. *Bailliere's Clin Neurol* 1996;5(4): 765-781.
5. Oguni H, Hayashi K, Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1996;37(Suppl. 3):44-47.
6. Yagi K. Evolution of Lennox-Gastaut syndrome: a long-term longitudinal study. *Epilepsia* 1996;37(Suppl 3):48-51.
7. Goldsmith IL, Zupanc ML, Buchhalter JR. Long-term seizure outcome in 74 patients with Lennox-Gastaut Syndrome: effects of incorporating MRI Head imaging in defining the cryptogenic subgroup. *Epilepsia* 2000;41(4):395-399.
8. Kurokawa T, Goya N, Fukuyama Y, et al. West syndrome and Lennox-Gastaut syndrome: a survey of natural history. *Pediatrics* 1980; 65(1):81-88.
9. Aicardi J, Levy Gomes A. The Lennox-Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. *Neurol and Neurobiol* 1988;45: 25-46.
10. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic Encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 patients. *Epilepsia* 1972;13: 259.
11. Duchowny M, Simon-Harvey A. Pediatric epilepsy syndromes: An updat and critical review. *Epilepsia* 1996;37(Suppl. 1):S26-S40.
12. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Lennox-Gastaut syndrome: etiological considerations. *Neurol and Neurobiol* 1988;45:47-63.
13. Rantala H, Putkonen T. Ocurrence, outcome and Prognostica factors of Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999;40(3):286-289.
14. Roger J, Gambarelli-Dubois D. Neuropathological studies of the Lennox-Gastaut syndrome. *Neurol and Neurobiol* 1988;45:73-93.
15. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997;38(5):526-531.

ANEXOS:

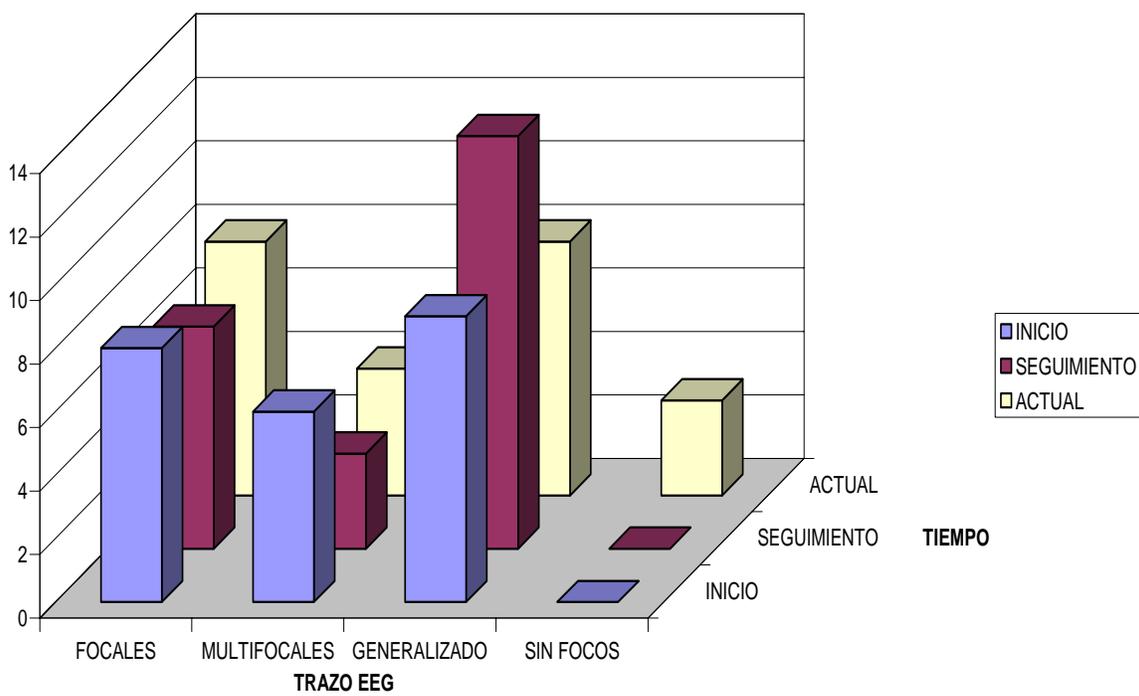
**GRÁFICA 1:
CAMBIOS EN EL PATRON CLINICO DE CRISIS EN PACIENTES CON SLG**



**GRÁFICA 2:
NUMERO DE CRISIS EN EL SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON SLG.**



Gráfica 3: PRESENCIA DE FOCOS EN EEG.



Gráfica 4: TIPO DE PAROXISMO EN EEG

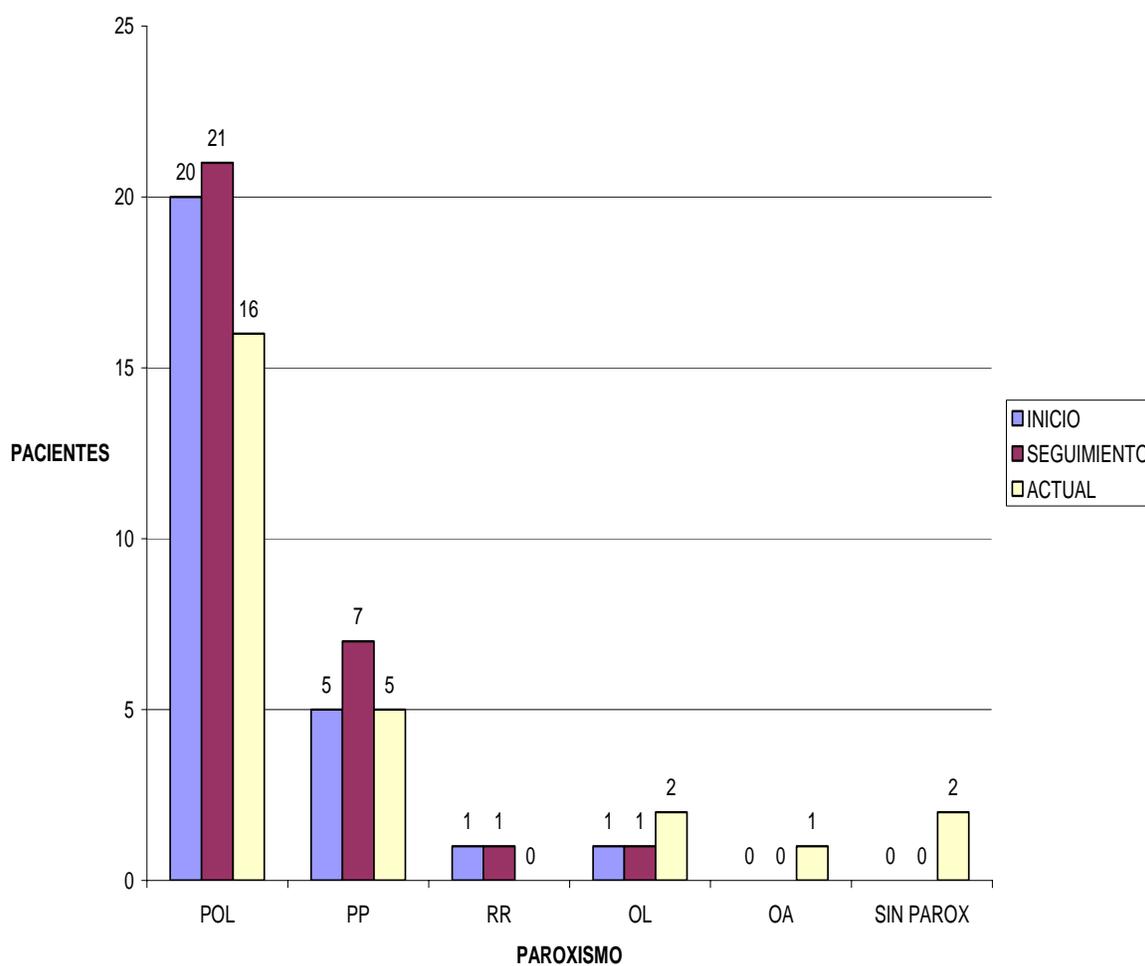


TABLA 5: RELACION ETIOLOGIA SLG Y DM
medida al inicio y al final del seguimiento a 5 años.

