

ENCEFALOPATÍAS EPILÉPTICAS Y DEL DESARROLLO. ¿QUE HAY DE NUEVO?

JORGE VIDAURRE

Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, Columbus. Ohio, EE.UU.

Dirección postal: Jorge.Vidaurre. Nationwide Children's Hospital. FOB building,700 Children's Dr., Columbus, Ohio 43221

E-mail: Jorge.vidaurre@nationwidechildrens.org

Resumen

Este artículo no tiene como objetivo el presentar una descripción detallada de cada una de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo, sino más bien discutir cambios recientes en la terminología y criterios diagnósticos de ciertas encefalopatías, en base a una revisión actualizada de los últimos 10 años.

Se analizan cambios importantes en definiciones de síndromes específicos y nuevos tratamientos que han demostrado eficacia en el manejo de crisis convulsivas en estos pacientes.

En conclusión: Las nuevas terapias de modulación genética, contribuirán no solo a reducir la carga de crisis epilépticas, sino también a mejorar el pronóstico cognitivo, y por lo tanto la calidad de vida.

Palabras clave: encefalopatía, crisis, terminología, punta-onda lenta, epilepsia.

Abstract

Developmental and epileptic encephalopathy. What is new?

It is not the intend of this article to present a detailed description of each developmental and epileptic encephalopathy, but to discuss recent changes in the terminology and diagnostic criteria of specific disorders, based on an updated review of the last 10 years.

Important changes in the definitions of specific syndromes and new treatments that have shown efficacy in the management of seizures in these patients are analyzed.

In conclusion: New gene modulation therapy will likely improve not only seizure frequency, but also cognitive outcome and therefore quality of life.

Key words: encephalopathy, seizures, terminology, spike-wave discharges, epilepsy.

En los últimos años, la clasificación de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) ha evolucionado. La terminología y criterios diagnósticos de ciertas EED han sufrido modificaciones. El conocer esta nueva terminología, permite una comunicación más uniforme entre clínicos e investigadores. Paralelo a estos cambios, han surgido nuevos medicamentos que han demostrado eficacia en este grupo de niños, afectados por crisis de difícil manejo.

Este artículo no tiene como objetivo el presentar una descripción detallada de cada una de las EED, sino más bien el discutir cambios recientes en la terminología y clasificación y resaltar nuevas opciones terapéuticas

Se realizó una búsqueda de artículos publicados en los últimos 10 años, con énfasis en los últimos 5 años. Se utilizaron diferentes bases de datos, incluyendo PubMed. Palabras claves de búsqueda fueron: encefalopatías del desarrollo y epilépticas, criterios diagnósticos, clasificación y tratamiento. Estos artículos fueron revisados y se seleccionaron 19 artículos con información actualizada, que se discuten a continuación.

Encefalopatías epilépticas y del desarrollo de la infancia temprana

Las encefalopatías de inicio neonatal o temprano han sido agrupadas en síndromes electroclínicos específicos. En este grupo, el “síndrome de Ohtahara”, asociado a crisis tónicas o espasmos tónicos con un EEG de brote-supresión y la “encefalopatía mioclónica temprana (EMT)”, también con un EEG de brote-supresión, pero con mioclonías como el tipo de crisis predominante¹, son los ejemplos clásicos. Malformaciones cerebrales han sido observadas más frecuentemente en el síndrome de Ohtahara, donde la cirugía temprana es importante, mientras que causas metabólicas son asociadas principalmente a EMT.

A pesar de estas diferencias, los dos síndromes comparten muchas similitudes y la comisión de clasificación y terminología de la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) ha propuesto agrupar los dos síndromes dentro del término “Encefalopatías del desarrollo y epilépticas de la infancia temprana (*Early-infantile developmental and epileptic encephalopathy*)”².

Para definir este síndrome se han sugerido criterios mandatorios, como son el inicio temprano (generalmente en los primeros 3 meses de vida), crisis tónicas o mioclónicas (usualmente frecuentes y farmacorresistentes) y un EEG interictal anormal que puede incluir un patrón de brote-supresión. La resonancia magnética no es un requisito diagnóstico, pero descarta etiología estructural.

En este síndrome se pueden presentar otro tipo de crisis, como espasmos epilépticos o crisis secuenciales. Estas consisten en una secuencia de diferentes tipos de crisis. Ejemplo: una crisis focal tónica, con apnea, seguida de una crisis clónica durante el mismo evento.

Es importante el reconocer que, en neonatos, las crisis tónicas (usualmente asimétricas) y secuenciales sugieren una etiología genética, especialmente variantes patogénicas en genes *KCNQ2*³ y *SCN2A*. Estas pueden producir tanto epilepsias neonatales autolimitadas, como fenotipos más severos que incluye encefalopatías de la infancia temprana. Estos pacientes, demuestran una buena respuesta a bloqueadores de canales de sodio, como carbamazepina, fenitoína, etc. Variantes patogénicas en el gen *SCN8A* tam-

bién puede manifestarse con encefalopatía y crisis focales y buena respuesta a bloqueadores de canales de sodio.

Muchas de estas epilepsias monogénicas se presentan con fenotipos específicos. Por lo tanto, la ILAE introduce el concepto de síndromes con etiología específica, por ejemplo: “encefalopatía epiléptica y del desarrollo por *KCNQ2*”, “encefalopatía epiléptica y del desarrollo por *CDKL5*”, etc. Estas son variantes patogénicas con un fenotipo definido.

Síndrome de espasmos epilépticos infantiles

El término síndrome de West, ha sido usado históricamente para referirse a la triada de espasmos infantiles epilépticos, hipsarritmia y retraso en el desarrollo; sin embargo, muchos pacientes no presentan el patrón de hipsarritmia o alteraciones inmediatas en el desarrollo. Por esta razón se ha propuesto el nuevo término “Síndrome de espasmos epilépticos infantiles”.

Los criterios mínimos incluyen la presencia de espasmos epilépticos entre 1-24 meses de edad (pico entre 3-12 meses) y un EEG epileptiforme (no necesariamente la presencia de hipsarritmia). En lugares sin acceso a EEG, se podría diagnosticar solamente con la presentación típica de espasmos en salvas observados por una persona experimentada o a través de video casero.

Es importante reconocer que la severidad del retraso cognitivo depende principalmente de la etiología y de un tratamiento temprano y adecuado. Esto es problemático, ya que el objetivo final del tratamiento es lograr una remisión electro-clínica. Sin embargo, no hay una definición específica de remisión eléctrica, que sirva de guía clínica. Además, hay mucha variabilidad en reconocer la presencia o ausencia de hipsarritmia. Por lo tanto, la nueva versión del score *BASED (Burden of Amplitude Sand Epileptiform Discharges)* 2021, trata de ofrecer un instrumento útil y práctico que sirva de guía. El score tiene una buena correlación con la ausencia o presencia de espasmos, y resalta ciertas características del patrón interictal como son “agrupamiento de descargas epileptiformes” y “atenuaciones paroxísticas de voltaje”, las cuales mostraron un alto nivel de concordancia entre lectores (Figura 1).

El score contiene rangos de 0 (normal) a 5 (evidencia definitiva de encefalopatía epiléptica). En este estudio la mayoría de los niños con espasmos infantiles, tuvieron un score de 4 o 5 y, solamente unos pocos, tuvieron score de 3. Acá se definen criterios de remisión. Por ejemplo: en niños con score de 4 o 5, la remisión eléctrica se define como una mejoría a un score de 3 o menor y, para niños con score de 3, un score de 2 o menor. Esto permite al clínico evaluar de una manera más objetiva la respuesta a tratamiento⁴.

Al momento, hay consenso que el uso de “terapia estándar” (dosis altas de prednisolona, ACTH y vigabatrina) deberían ser los medicamentos de primera línea. Aunque esta recomendación se establece sin ninguna preferencia, se ha observado que las tasas de remisión temprana son mayores con terapia hormonal (dosis altas de prednisolona o ACTH) en comparación a vigabatrina⁵.

También hay evidencia de que los esteroides orales en dosis altas tienen una tasa de respuesta similar a ACTH. La alta disponibilidad, facilidad de uso y bajo costo de prednisolona, la hacen una terapia ideal en países de recursos limitados.

La terapia no estándar, como topiramato, clobazam, etc, deberían usarse solamente hasta

que se hayan agotado los escoges de terapia estándar disponible.

La creación de protocolos y proyectos de calidad que establezcan una vigilancia del cumplimiento de tales protocolos puede mejorar el pronóstico en estos niños (Figura 2). Un proyecto de mejora de calidad priorizando terapia hormonal sobre vigabatrina demostró una remisión a los 3 meses de 75.5%. En este estudio, la terapia hormonal más utilizada fue prednisolona⁵. Acá no hubo efectos adversos mayores con el uso de prednisolona a corto plazo. Los investigadores no monitorizaron rutinariamente glucosa en orina, sangre en heces o potasio sanguíneo. La presión arterial fue monitorizada solo cuando los pacientes eran vistos por su pediatra y no de una manera agresiva. La Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica ha publicado lineamientos para el diagnóstico y manejo de este síndrome que son muy útiles para Latino América⁶.

Encefalopatía epiléptica/encefalopatía epiléptica y del desarrollo con activación de punta-onda lenta durante el sueño (EE-SWAS o DEE- SWAS por las siglas en inglés)

Este término reemplaza los anteriores: “encefalopatía epiléptica con punta-onda lenta con-

Figura 1 | EEG durante sueño en paciente con espasmos infantiles epilépticos, demostrando “agrupamiento de descargas epileptiformes” (flechas rojas) y “atenuaciones paroxísticas de voltaje” (flechas negras). Montaje bipolar

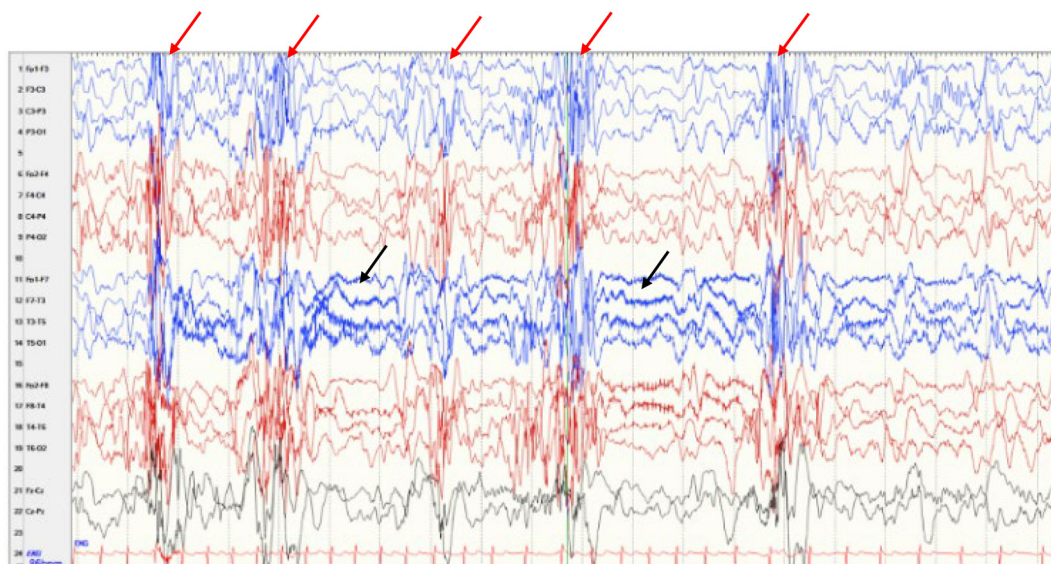
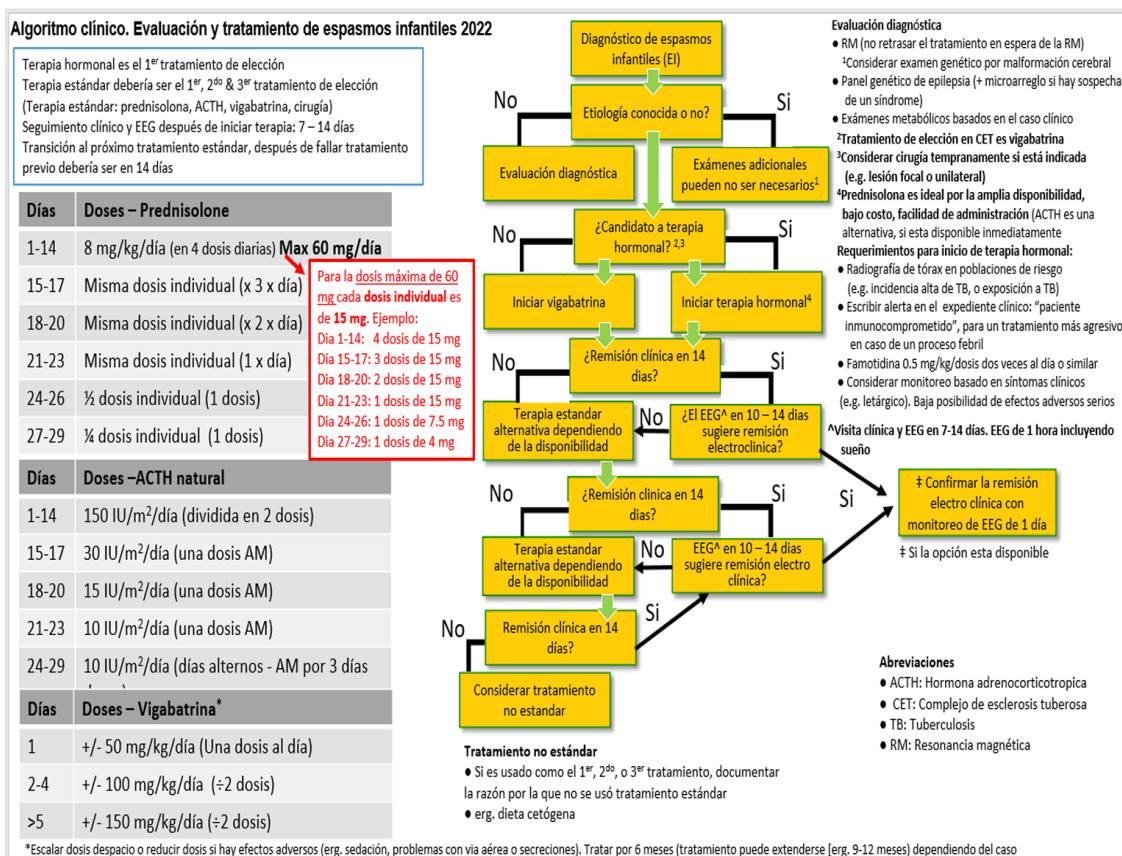


Figura 2 | Ejemplo de protocolo para la evaluación y tratamiento del síndrome de espasmos epilépticos infantiles, presentado en el congreso de la Academia Ibero Americana de Neurología Pediátrica en el 2022. Cortesía Dr. Alfredo Cerisola. Algoritmo modificado del protocolo usado en *Nationwide Children’s Hospital-The Ohio State University*



tinua durante sueño lento” y “epilepsia parcial atípica”. El patrón electroencefalográfico ha sido reconocido como “estado epiléptico eléctrico durante sueño lento o ESES (“siglas del inglés), definido inicialmente como actividad epileptiforme que ocupaba > 85% del sueño de onda lenta. Más adelante, se observó que ciertos pacientes podrían experimentar una regresión con un porcentaje menor. Las descargas suelen ser difusas, pero pueden ser focales (generalmente frontales) o multifocales.

En esta nueva definición se requiere una activación marcada o significativa, con punta onda lenta de frecuencia de 1.5-2 Hz, ensueño no-REM. Generalmente esta actividad se observa en estadio 2 de sueño. Esta propuesta no define un porcentaje específico, aunque este es un tópico en evolución.

Este síndrome se caracteriza por diferentes tipos de regresión cognitiva, de comportamiento o motora. El síndrome de Landau Kleffner sería un

tipo específico de EE-SWAS, donde la regresión afecta principalmente lenguaje⁷. Generalmente hay crisis focales motoras, pero otros tipos como ausencia atípica o crisis atónicas se pueden observar. La duración del síndrome y etiología son los determinantes más importantes del diagnóstico. Causas pueden ser estructurales o genéticas, especialmente variantes patogénicas en el gen GRIN2A⁸. Parece ser que los mejores resultados se obtienen con esteroides y cirugía (cuando es apropiada), seguidos por benzodiazepinas⁹.

Síndrome de Dravet

Este se presenta generalmente antes del primer año de vida con crisis hemiclónicas o bilaterales tónico-clónicas, usualmente precipitadas por fiebre, inmunizaciones o aumento de la temperatura ambiental. Estas crisis son usualmente prolongadas. Otros tipos de crisis incluyen mioclonus y ausencias atípicas. Las crisis pueden

exacerbarse por el uso de drogas bloqueadoras de canales de sodio como carbamazepina, lamotrigina o fenitoína. La mayoría de las pacientes (80-85%) demuestran variantes patogénicas en el gene SCN1A. Sin embargo, otros genes como SCN1B, GABRG2, GABRA1, STXBP1, están implicados. El diagnóstico depende de las características clínicas y no de la mutación específica, ya que estas se asocian con diversos fenotipos.

El primer consenso internacional¹⁰ concluyó que:

1. Las pruebas genéticas deberían enviarse en niños de 2-15 meses con desarrollo normal después de la primera crisis prolongada hemiclónica o estado epiléptico focal/generalizado en el contexto de fiebre o inmunización, sin otra causa conocida

2. Ácido valproico, clobazam, stiripentol y fenfluramina son consideradas terapias de primera o segunda línea

Ácido valproico es adecuado como fármaco de primera línea. Clobazam, fenfluramina y stiripentol como medicamentos de primera o segunda línea y cannabidiol como tercera línea. Si estas fallan topiramato y dieta cetógena son opciones. Otras terapias pueden ser implementadas depende del tipo de crisis: por ejemplo: etoxusximida para ausencias. Estimulador del nervio vago, levetiracetam, zonisamida, bromuros, etc, son otras alternativas terapéuticas.

Fenfluramina ha demostrado altos índices de eficacia, con una reducción media de crisis de hasta 74.9% con dosis de 0.7 mg/kg/ y se ha asociado con reducción de muerte inesperada súbita en pacientes con epilepsia(SUDEP)¹¹⁻¹³.

Stiripentol como terapia adjunta a clobazam y/o valproato reduce significativamente la frecuencia de crisis convulsivas, especialmente prolongadas, disminuyendo hospitalizaciones y visitas a la emergencia. Con esta droga se observa una reducción en crisis de > 50% en alrededor de 71% de pacientes¹⁴.

Terapia con oligonucleótidos antisentido (ASO) para aumentar la producción de SCN1A a niveles normales está en etapa temprana de investigación

El prescribir medicamentos de rescate para uso en casa con el fin de evitar episodios de estado epiléptico es una medida de seguridad importante en este grupo de pacientes con alto

riesgo de SUDEP. Si las crisis no responden a la terapia de rescate, valproato o levetiracetam endovenosos pueden utilizarse. Si estas terapias fallan, fenitoína endovenosa es una alternativa aceptable en pacientes con Dravet, durante estado epiléptico.

Síndrome de Lennox-Gastaut

El síndrome de Lennox-Gastaut afecta 1-2% de personas diagnosticadas con epilepsia. Se caracteriza por crisis multiformes, refractarias a tratamiento de inicio antes de los 18 años. Un tipo de crisis debe ser tónica⁷. EIEEG interictal demuestra punta-onda lenta y periodos de actividad generalizada rápida paroxística. Estas características pueden no estar completamente presentes al inicio y es importante seguir a los pacientes con riesgo a desarrollar el síndrome.

El tratamiento médico es con drogas de amplio espectro y generalmente incluye valproato o combinación valproato-lamotrigina. Ciertas drogas, como clobazam, rufinamida y felbamato pueden ser útiles para reducir la frecuencia de crisis de caída o tónicas. Clobazam se ha usado intermitentemente durante periodos de "crisis". Sin embargo, se puede usar crónicamente si las crisis de caída son frecuentes, pero es importante saber que alrededor de un tercio de pacientes desarrollan tolerancia¹⁵.

Nuevos fármacos como fenfluramina ha demostrado una buena tasa de repuesta en pacientes con Lennox Gastaut, especialmente en el control de crístónico-clónicas, con una disminución en frecuencia del 45.7-58.2%¹⁶.

La experiencia con stiripentol es limitada¹⁵, aunque se ha observado buen resultado en epilepsias refractarias, especialmente en epilepsias generalizadas o combinadas (focales y generalizadas)¹⁷. En mi propia experiencia stiripentol en combinación con clobazam ha sido muy eficaz en el control de crisis generalizadas, especialmente tónicas o tónico-clónicas bilaterales en niños¹⁸.

CBD es otra droga que puede ser útil, especialmente en crisis de caída¹⁹.

Finalmente, los esteroides pueden ser utilizados en periodos de crisis. En mi experiencia prefero usar metilprednisolona EV (20 mg/kg/día) por 3 días consecutivos y repito cada mes por un periodo corto.

Conclusión

A pesar de todas las opciones terapéuticas disponibles, muchos pacientes con EED sufren de una epilepsia refractaria. Sin embargo, con el avance en la tecnología genética y molecular, es probable que surjan nuevas terapias de modula-

ción genética, que contribuyan no solo a reducir la carga de crisis epilépticas, pero también a mejorar el pronóstico cognitivo, y por lo tanto la calidad de vida.

Conflicto de interés: No hay conflictos relacionados al artículo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beal JC, Cherian K, Moshe SL. Early-onset epileptic encephalopathies: ohtahara syndrome and early myoclonic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2012; 47: 317-23.
2. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, et al. ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: position statement by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1349-97.
3. Kulkarni N, Mittlesteadt J, Vidaurre J. A case of neonatal seizures with an unusual electroclinical pattern. *Child Neurol Open* 2019; 6: 2329048X19890172.
4. Mytinger JR, Vidaurre J, Moore-Clingenpeel M, Stanek JR, Albert DVF. A reliable interictal EEG grading scale for children with infantile spasms - The 2021 BASED score. *Epilepsy Res* 2021; 173: 106631.
5. Mytinger JR, Parker W, Rust SW, et al. Prioritizing hormone therapy over vigabatrin as the first treatment for infantile spasms: a quality improvement initiative. *Neurology* 2022; 99: e2171-e80.
6. Vidaurre J, Cerisola A, Ferrando C, Mytinger J. Síndrome de espasmos epilépticos infantiles (Síndrome de West) en Arroyo H, Torres AR, Vidaurre J. *Recomendaciones de la Academia Iberoamericana de Neurología Pediátrica* 5. Editado Fundación Garrahan, CABA 2023; 15-32.
7. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, et al. International league against epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: position paper by the ILAE task force on nosology and definitions. *Epilepsia* 2022; 63: 1398-442.
8. Lesca G, Møller RS, Rudolf G, Hirsch E, Hjalgrim H, Szepietowski P. Update on the genetics of the epilepsy-aphasia spectrum and role of GRIN2A mutations. *Epileptic Disord* 2019; 21: 41-7.
9. Van den Munckhof B, van Dee V, Sagi L, et al. Treatment of electrical status epilepticus in sleep: a pooled analysis of 575 cases. *Epilepsia* 2015; 56: 1738-46.
10. Wirrell EC, Hood V, Knupp KG, et al. International consensus on diagnosis and management of dravet syndrome. *Epilepsia* 2022; 63: 1761-77.
11. Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with dravet syndrome. *Seizure* 2021; 93: 154-9
12. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 300-8.
13. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 2243-54.
14. Wirrell EC, Nabbout R. Recent advances in the drug treatment of dravet syndrome. *CNS Drugs* 2019; 33: 867-81.
15. Cross JH, Auvin S, Falip M, Striano P, Arzimanoglu A. Expert opinion on the management of lennox-gastaut syndrome: treatment algorithms and practical considerations. *Front Neurol* 2017; 8: 505.
16. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with lennox-gastaut syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2022; 79: 554-64.
17. Balestrini S, Doccini V, Boncristiano A, Lenge M, De Masi S, Guerrini R. Efficacy and safety of long-term treatment with stiripentol in children and adults with drug-resistant epilepsies: a retrospective cohort study of 196 patients. *Drugs Real World Outcomes* 2022; 9: 451-61.
18. Shahid A, Vidaurre J, Herbst J. Use of stiripentol in drug resistant pediatric epilepsies other than dravet syndrome. *American Epilepsy Society* 2022 Dec. Session #3.309. En: <https://aesnet.org/abstractslisting/use-of-stiripentol-in-drug-resistant-pediatric-epilepsies-other-than-dravet-syndrome>; consultado marzo 2023.
19. Verrotti A, Striano P. Novel therapeutic options for dravet and lennox-gastaut syndrome. *Expert Rev Neurother* 2021; 21: 1191-4.