

112413

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO 4



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

EFICACIA DE LA VIGABATRINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE WEST EN REGIMEN DE ADICION ABIERTA

TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTA:

DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

SUBESPECIALISTA EN NEUROLOGIA PEDIATRICA

288772



MEXICO, D. F.

2001



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

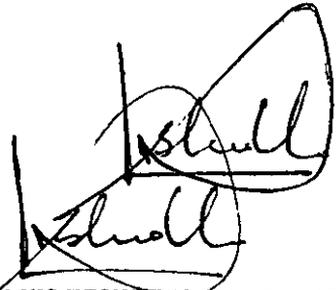
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

EFICACIA DE LA VIGABATRINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE
WEST EN REGIMEN DE ADICION ABIERTA



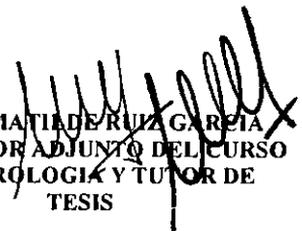
DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE
ENSEÑANZA



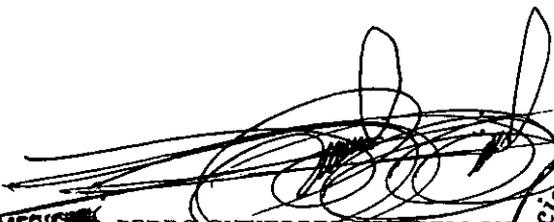
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO

Laura Flores Dinorin
Laura Flores Dinorin

DRA. LAURA FLORES DINORIN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE NEUROLOGIA Y JEFE
DEL DEPARTAMENTO



DRA. MARI DE RUIZ GARCIA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
DE NEUROLOGIA Y TUTOR DE
TESIS



FACULTAD DE MEDICINA PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
Sec. de Serv. Escolares CO-TUTOR DE TESIS

ENE. 16 2001

Unidad de Servicios Escolares
MMM de (Posgrado)



A MIS PADRES Y HERMANA, POR SU APOYO Y CARIÑO.

A MIS PROFESORES DE NEUROPEDIATRIA, DRA LAURA FLORES D., DRA MATILDE RUIZ G., DR GUILLERMO DAVILA G, DRA VIOLETA MEDINA C, POR LOS CONOCIMIENTOS Y RESPALDO QUE SIEMPRE ME BRINDARON.

A LOS PROFESORES DR HARVEY SARNAT, DR MAURICIO DELGADO, DR JUAN CARLOS RESENDIZ , DR JORGE IBARRA, POR LAS ATENCIONES Y CONOCIMIENTOS RECIBIDOS.

A LOS PROFESORES Y AMIGOS DR PEDRO GUTIERREZ Y DR ROBERTO SANROMAN, POR SU APOYO INCONDICIONAL EN MI FORMACION PROFESIONAL Y PERSONAL.

AL DOCTOR ALFONSO GOMEZ SEVILLA, POR INSPIRAR UNO DE LOS SENTIMIENTOS MAS IMPORTANTES DE MI VIDA.

A MIS AMIGOS, POR LOS MOMENTOS COMPARTIDOS.

A MIS PACIENTES, A LOS PADRES DE MIS PACIENTES, POR LA CONFIANZA Y CARIÑO DEMOSTRADOS.

GRACIAS

INDICE

RESUMEN 3

INTRODUCCION 5

JUSTIFICACION 8

OBJETIVO 8

HIPOTESIS 8

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION 8

MATERIAL Y MÉTODOS 9

POBLACION OBJETIVO 9

CRITERIOS DE INCLUSION 9

CRITERIOS DE EXCLUSION 9

METODOLOGIA..... 10

DEFINICIONES OPERACIONALES 10

VARIABLES DE INTERES PRIMARIO 11

VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO 11

METODO ESTADISTICO 11

CONSIDERACIONES ETICAS 11

ANÁLISIS ESTADISTICO E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS 12

DISCUSION Y CONCLUSIONES 16

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 18

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS 21

EFICACIA DE LA VIGABATRINA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE WEST EN REGIMEN DE ADICION ABIERTA

Dra. Leticia Munive Báez *, Dra. Matilde Ruiz García **, Dr. Pedro Gutiérrez Castellón ***, Dra. Laura Flores Dinorin ****, Dr. Guillermo Dávila Gutiérrez **, Dra. Patricia Rodríguez *****, Dr. Roberto A. Sanromán Tovar *****

RESUMEN

INTRODUCCION. El Síndrome de West se caracteriza por espasmo infantil, retraso psicomotor y EEG con hipsarritmia, siendo refractario al tratamiento médico convencional. La Vigabatrina es una alternativa de control farmacológico, para el Síndrome de West.

OBJETIVO. Valorar la eficacia de Vigabatrina para el control de la epilepsia refractaria en niños con Síndrome de West, en régimen de adición abierta, en pacientes que acudieron al servicio de Neurología a la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de 1992 a 1998.

HIPOTESIS La adición de Vigabatrina al tratamiento farmacológico convencional utilizado en el Síndrome de West, logra una mejoría clínica y estadísticamente significativa, por disminución de la frecuencia de los espasmos.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO. Estudio observacional, comparativo, longitudinal, de dos cohortes evaluada en dos tiempos distintos, y retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS Se incluyó 60 pacientes con Síndrome de West, vistos en la clínica de Epilepsia del departamento de Neurología, de Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de 1992 a 1998, divididos en dos cohortes, el grupo I manejado con terapéutica convencional más vigabatrina a dosis de 50 a 150 mg Kg/día, en esquema de adición abierta, por un mínimo de dos meses; y el grupo II que continuó con el manejo convencional. Se evaluó la evolución clínica y electroencefalográfica en ambos grupos, analizando las variables mediante la prueba de Chi cuadrada.

RESULTADOS No se observaron diferencias significativas en relación a la edad, género y terapéutica anticonvulsivante inicial recibida entre los ambos grupos. Dentro del perfil convulsivo, el espasmo flexor se presentó en el 60% de los pacientes del grupo II.

Se observó persistencia del patrón electroencefalográfico de hipsarritmia en los pacientes manejados en terapia de adición con vigabatrina; con reducción consistente en el número de crisis convulsivas en ambos grupos.

El desarrollo psicomotor y la vida de relación mejoró posterior a la adición de vigabatrina, con significancia clínica y estadística en el grupo I, además de disminuir el número de fármacos administrados en el 80% de los pacientes de éste grupo.

CONCLUSIONES. La adición de vigabatrina a la terapéutica convencional, ofrece como ventajas reducción de la polifarmacia, de los efectos colaterales a la farmacoterapia, mejoría leve en el desarrollo psicomotor y vida de relación, lo que justifica su administración como tratamiento de primera línea en pacientes con síndrome de West independientemente de la etiología.

- * RESIDENTE DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA I.N.P.
- ** MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIATRICA I.N.P.
- *** MAESTRO EN CIENCIAS
- **** JEFA DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA I.N.P.
- ***** JEFA DEL SERVICIO DE NEUROFISIOLOGÍA
- ***** JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA. HOSPITAL DEL NIÑO DE OAXACA

INTRODUCCION.

El síndrome de West, descrito desde 1841 (1), es un síndrome epiléptico generalizado, edad-dependiente, habitualmente refractario al manejo, de etiología sintomática o criptogénica (2,12), se presenta en el 90% durante el primer año de vida, es más frecuente entre los 4 y 6 meses de edad (2,3,4) ocasionalmente puede manifestarse durante el periodo neonatal, es rara su presentación después del segundo año de vida (4).

El síndrome de West se caracteriza por la presencia de la triada clínico-eléctrica que incluye espasmos infantiles, retraso psicomotor e hipsarritmia (2,5-9,10).

Los espasmos infantiles se caracterizan por movimientos rápidos de flexión y/o extensión del cuello, tronco y/o extremidades, de tipo simétrico o asimétrico (11), siendo los lactantes el grupo de mayor afectación (2,10).

El retraso mental se presenta en un 68% de los casos, previo al inicio de los espasmos (13), con detención del desarrollo en el 90% de los pacientes. (2,14)

La hipsarritmia descrita en 1952 por Gibbs y Gibbs, es un patrón electroencefalográfico caracterizado por ondas lentas de alto voltaje de hasta 500 micro volts, puntas, punta onda lenta, es asincrónico, con desorganización máxima de la electrogénesis cortical, presenta actividad pseudoperiódica con actividad de baja amplitud (12,14,15).

El síndrome de West puede ser de dos tipos: criptogénico y sintomático (8), según resultados de diversas técnicas de diagnóstico, bioquímicas y/o de neuroimagen TAC, IRM, PET (19). El pronóstico para el control epiléptico y desarrollo neurológico de los pacientes con síndrome de West, está relacionado directamente con la etiología (5,7,20). Las causas más frecuentes en el síndrome de West sintomático se relacionan tanto a factores prenatales, perinatales como postnatales, la encefalopatía hipóxico isquémica es la causa más frecuente (18-80%), seguida de los síndromes neurocutáneos, en donde la esclerosis tuberosa ocupa un lugar muy importante (10-33%). Otras causas frecuentes son las infecciones, trastornos del desarrollo encefálico, trastornos metabólicos, y cromosopatías (2,4).

Gastaut, en 1975, refirió que los espasmos infantiles representaban el 2 a 3% de todos los síndromes epilépticos de la infancia (16). En 1991, Cowan reporta una incidencia anual del 0.16-0.42/1000 nacidos vivos (17). Kramer, en su serie epidemiológica de 440 niños con epilepsia, encontró que el síndrome de West representa el 9% de los casos reportados de epilepsia y síndromes epilépticos (18).

Han sido múltiples los esquemas terapéuticos empleados: ACTH (2,7), prednisona, ácido valproico, fenobarbital, difenilhidantoína, carbamazepina, benzodiazepinas (2,22), megadosis de piridoxina, sin ofrecer resultados óptimos, siendo la comercialización de nuevos fármacos una opción terapéutica en el manejo para éstos pacientes.

La Vigabatrina, análogo estructural del ácido gamma aminobutírico, inhibe irreversiblemente la transaminasa de GABA, incrementa la concentración de GABA en líquido cefalorraquídeo (23,24,26) y en los astrocitos (25). Desde 1982 se utiliza en Europa en ensayos clínicos controlados con Vigabatrina (26,27).

En 1991, Chirón y Dulac, observaron mejoría clínica en 70 pacientes con síndrome de West, sometidos a terapia de adición abierta con Vigabatrina, con dosis hasta de 200mg/kg/día, obteniendo control total de las crisis en 16 pacientes con esclerosis tuberosa (28), y reducción hasta del 50% de las crisis en el 78% de los pacientes (29).

Por otro lado, en 1991 Latie y Chirón, encontraron en 194 pacientes un aumento en la frecuencia de crisis parciales en el grupo de pacientes con espasmos infantiles, sin significancia estadística (30).

Appieton (1991), utiliza monoterapia con vigabatrina a dosis de 100 – 150mg/kg/día, en sus pacientes con espasmos infantiles, y observa remisión total en el 36% (4/11) entre los días 3 y 5 de iniciado el tratamiento, y ausencia de respuesta en el 27% (3/11), ante lo cual inicia terapia convencional (21).

En 1997, Schapel, realizó un estudio retrospectivo en niños con epilepsia severa que fueron sometidos a terapia convencional más Vigabatrina, observando mejoría clínica en el 88% de los pacientes (31). Coppola en 1997 informa, que la adición

de Vigabatrina de 50 a 100mg/kg/día, disminuyó la frecuencia de las crisis convulsivas en un 25 a 100%, con efectos secundarios mínimos. (32).

Marson, 1997, evaluó la eficacia y tolerancia de los nuevos fármacos antiepilépticos, y observó mejoría en los pacientes con epilepsia refractaria sometidos a tratamiento de adición con Vigabatrina (33).

Los efectos secundarios al empleo de Vigabatrina, hasta el momento son mínimos: somnolencia, fatiga, gastritis, ataxia, cambios conductuales. A nivel experimental, se ha observado que el empleo de grandes dosis en animales, produce vacuolización de la mielina (34).

JUSTIFICACION

Gracias al enfoque epidemiológico, sabemos en la actualidad, que el síndrome de West ocupa el 9% de los casos de epilepsia y síndromes epilépticos en la infancia. A nivel nacional, no se cuenta con un registro estadístico del síndrome de West, reportándose una frecuencia del 2 al 4% de todos los síndromes epilépticos de la infancia, en diversas instituciones de salud del país (VII Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Neurología Pediátrica, Zacatecas 1998). En el Instituto Nacional de Pediatría, el Síndrome de West representó el 6.9% de 719 pacientes que asistieron a consulta de la Clínica de epilepsia (Ruiz, Colbs).

A través de los años, el estudio y manejo del Síndrome de West ha sido uno de los grandes retos para el Pediatra y equipo médico dedicado a las neurociencias; siendo uno de los síndromes epilépticos de más difícil control, se ha observado mejoría en la calidad de vida de los pacientes cuando se instaura un adecuado tratamiento en fases tempranas de la epilepsia, lo cual nos impulsa a buscar nuevas opciones terapéuticas que ofrezcan mejores resultados, siendo la Vigabatrina una alternativa al manejo de los espasmos masivos.

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la eficacia de Vigabatrina para el control de la epilepsia refractaria en niños con síndrome de West, en régimen de adición abierta, en pacientes que acudieron al servicio de Neurología a la Clínica de Epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de enero de 1992 a diciembre de 1998.

HIPOTESIS

La adición de Vigabatrina a la terapéutica farmacológica convencional en el síndrome de West, logra una mejoría clínica y estadísticamente significativa, disminuyendo la frecuencia de los espasmos.

CLASIFICACION DEL ESTUDIO

Estudio observacional, comparativo, longitudinal, de dos cohortes evaluada en dos tiempos distintos, y retrospectivo.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyó en el estudio 60 pacientes con síndrome de West, vistos en la clínica de Epilepsia del departamento de Neurología, de Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de enero de 1992 a diciembre de 1998, que cumplieron con los criterios de inclusión (ver siguiente sección).

POBLACION OBJETIVO

Nuestra población constituida por 60 pacientes, sin respuesta al tratamiento convencional, fue dividida en dos cohortes, una de las cuales recibió tratamiento con Vigabatrina en esquema de adición abierta, con un mínimo de 2 meses de administración; nuestra segunda cohorte continuó con el esquema anticonvulsivo convencional.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con dx clínico de Síndrome de West (ver definiciones operacionales).
2. Perfil electroencefalográfico de hipsarritmia, en sus diferentes modalidades (ver definición operacional).
3. Antecedente de tratamiento anticonvulsivante previo, con respuesta refractaria al mismo (ver definición operacional).
4. Cualquier género.
5. Edad de 2 meses a 2 años

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con epilepsia mioclónica progresiva
2. Pacientes que abandonaron tratamiento con Vigabatrina
3. Pacientes con Síndrome de West, que desarrollaron curso progresivo
4. Pacientes con Síndrome de West, que desarrollaron enfermedad grave sistémica agregada

MATERIAL Y METODOS

Se incluyó en el estudio 60 pacientes con síndrome de West, vistos en la clínica de Epilepsia del departamento de Neurología, de Instituto Nacional de Pediatría, durante el período de enero de 1992 a diciembre de 1998, que cumplieron con los criterios de inclusión (ver siguiente sección).

POBLACION OBJETIVO

Nuestra población constituida por 60 pacientes, sin respuesta al tratamiento convencional, fue dividida en dos cohortes, una de las cuales recibió tratamiento con Vigabatrina en esquema de adición abierta, con un mínimo de 2 meses de administración; nuestra segunda cohorte continuó con el esquema anticonvulsivo convencional.

CRITERIOS DE INCLUSION

1. Pacientes con dx clínico de Síndrome de West (ver definiciones operacionales).
2. Perfil electroencefalográfico de hipsarritmia, en sus diferentes modalidades (ver definición operacional).
3. Antecedente de tratamiento anticonvulsivante previo, con respuesta refractaria al mismo (ver definición operacional).
4. Cualquier género.
5. Edad de 2 meses a 2 años

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con epilepsia mioclónica progresiva
2. Pacientes que abandonaron tratamiento con Vigabatrina
3. Pacientes con Síndrome de West, que desarrollaron curso progresivo
4. Pacientes con Síndrome de West, que desarrollaron enfermedad grave sistémica agregada

METODOLOGIA

Se revisaron 60 expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de West, que acudieron a la Clínica de Epilepsia entre el período de enero de 1992 a diciembre de 1998, 30 de los cuales fueron sometidos al uso de Vigabatrina como terapia adicional al manejo terapéutico.

Se realizó comparación del curso clínico de los pacientes previo al uso de Vigabatrina y posterior al mismo, además de la comparación del curso clínico de pacientes controles que no fueron sometidos al régimen de adición con Vigabatrina.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Síndrome De West. Síndrome epiléptico caracterizado por la presencia de espasmos infantiles, retraso psicomotor y trazo electroencefalográfico de hipsarritmia, de etiología variable cuya edad de presentación habitual es de los 2 meses a los 2 años de edad.

Espasmos Infantiles. Crisis convulsivas caracterizadas por la contracción súbita y tónica de duración de 2 a 10 seg, de manera axial, en racimos, la cual puede ser de tipo flexor, extensor, asimétrico o mixto.

Hipsarritmia. Patrón electroencefalográfico caracterizado por ondas lentas de alto voltaje hasta 500 micro volts, puntas, punta onda lenta, asincrónico, con desorganización caótica de la electrogénesis cortical, alternando en forma pseudoperiódica con actividad de baja amplitud.

Epilepsia Refractaria. Epilepsia que no presentan mejoría ante la administración de anticonvulsivantes específicos para el tipo de paroxismos, recibidos a dosis terapéuticas, conservando niveles séricos adecuados, por un período mínimo de dos a tres meses de tratamiento (enfocado al Síndrome de West).

VARIABLES PRIMARIAS

Frecuencia de crisis convulsivas

Dosis de Vigabatrina administrada

VARIABLES SECUNDARIAS

Etiología

Modificación del patrón electroencefalográfico

METODO ESTADISTICO

Se captó la información a través de una base de datos estructurada en el paquete Excell para Windows. Se analizó la información en computadora personal Pentium II, disco duro de 4 Gigabytes, 64 Mb en RAM, a través del paquete estadístico SPSS versión 8.0. para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estandar para variables con distribución Gaussiana y mediante medianas, porcentajes o proporciones para variables con distribución sesgada o variable categóricas. Se comparó el % de pacientes en los que se presentó la reducción en el número de crisis en cada grupo mediante análisis de Chi Cuadrada considerando una p significativa < 0.05

CONSIDERACIONES ETICAS

Se considera que éste estudio de investigación no representa riesgo en los pacientes incluidos, al ser un estudio de tipo retrospectivo.

RESULTADOS

Se incluyó en el estudio un total de 60 niños con síndrome de West; 30 niños tratados con vigabatrina + terapia convencional: AVP,ACTH, benzodiazepinas ó piridoxina (Grupo 1) y 30 niños tratados únicamente con terapia convencional (grupo 2). No se observaron diferencias significativas entre los grupos, de acuerdo a la edad (Grupo 1: 4.9 ± 2.8 vs 3.5 ± 2.8 meses, p .06), distribución por género (Relación Masc/Fem. Grupo 1: 47% vs 53%, p 0.6), o terapia anticonvulsivante inicial recibida (Tabla 3). Se efectuó análisis de los grupos de acuerdo a la etiología del síndrome y de acuerdo al tipo de crisis convulsivas, se observó que todos los pacientes con Sx de West y síndrome neurocutáneo pertenecieron al grupo I y el 80% de los pacientes con síndrome de West criptogénico pertenecieron al grupo II (Tabla 1). En lo que se refiere el tipo de crisis, se observó un 60% de espasmo flexor entre el grupo II y de crisis tónicas en el grupo I (Tabla 2).

Tabla 1. Etiología del Síndrome de West

| Etiología | Grupo I Vigabatrina | | Grupo II Control | |
|------------------------|---------------------|-----|------------------|-----|
| | n | (%) | n | (%) |
| Neurocutáneos | 4 | 100 | 0 | 0 |
| Criptogénico | 2 | 20 | 8 | 80 |
| Infeccioso | 4 | 40 | 6 | 60 |
| Disgenesia | 11 | 69 | 5 | 31 |
| Encefalopatía hipóxica | 9 | 45 | 11 | 55 |

X2 de Pearson 10.5, 4 g.l., p 0.03

Tabla 2. Tipo de crisis en Síndrome de West

| Tipo de crisis | Grupo I vigabatrina (%) | Grupo II sin vigabatrina (%) | p |
|---------------------|-------------------------|------------------------------|-----|
| Espasmos flexores | 40 | 60 | .01 |
| Espasmos extensores | 70 | 30 | .16 |
| Espasmos mixtos | 60 | 40 | .49 |
| Tónicas | 88 | 12 | .02 |
| Clónicas | 40 | 60 | .49 |
| Mioclónicas | 62 | 38 | .17 |

Tabla 3. Tipo de anticonvulsivante utilizado en síndrome de West

| Tipo de anticonvulsivante | Grupo con Vigabatrina (%) | Grupo sin Vigabatrina (%) | P |
|---------------------------|---------------------------|---------------------------|-----|
| Acido Valproico | 50 | 50 | 1.0 |
| Fenobarbital | 45 | 55 | 0.3 |
| Benzodiazepinas | 50 | 50 | 1.0 |
| Esteroides | 40 | 60 | 0.2 |
| Piridoxina | 45 | 55 | 0.7 |
| Difenilhidantoina | 29 | 71 | 0.2 |
| Carbamazepina | 50 | 50 | 1.0 |

El análisis del patrón electroencefalográfico antes del inicio de vigabatrina mostró que 59 de los 60 pacientes estudiados, tenían patrón de hipsarritmia. (Tabla 4).

Tabla 4. Evolución del patrón EEG posterior al inicio de vigabatrina

| Persistencia del patrón EEG de hipsarritmia | Grupo con vigabatrina | | Grupo sin Vigabatrina | |
|---|-----------------------|------|-----------------------|------|
| | n | (%) | n | (%) |
| SI | 13 | 76.5 | 4 | 23.5 |
| NO | 17 | 39.5 | 26 | 60.5 |

Se analizó el patrón electroencefalográfico a 2 meses del inicio de Vigabatrina se observó la persistencia del patrón de hipsarritmia en el grupo I (13/30), y de puntas en el grupo II (9/30) (Tabla 5)

Tabla 5. Comportamiento electroencefalográfico de los grupos posterior al inicio de Vigabatrina en Síndrome de West

| Patrón EEG | Grupo vigabatrina | | Grupo control | |
|----------------|-------------------|-----|---------------|-----|
| | n | (%) | n | (%) |
| Hipsarritmia | 13 | 76 | 4 | 24 |
| Puntas | 1 | 10 | 9 | 90 |
| Punta-Onda | 4 | 44 | 5 | 56 |
| Encefalopático | 7 | 58 | 5 | 42 |
| Focalizado | 5 | 42 | 7 | 58 |

X2 pearson 11.9, 4 g.l., p 0.02

El desarrollo psicomotor y la vida de relación (a referencia del interrogatorio) posterior al inicio de la terapéutica con Vigabatrina, mejoró estadísticamente significativa en el grupo I para ambos conceptos analizados (76.7% de pacientes tratado con vigabatrina mejoraron en comparación con 23.3 % en el grupo control para DPSM, p .00004), (73.3. % pacientes mejoraron en la vida de relación del grupo tratado con Vigabatrina en comparación con sólo 20.0% del grupo sin Vigabatrina, p .00003). Cuando se evaluó la necesidad de terapéutica anticonvulsivante adicional entre ambos grupos, se observó una reducción en las necesidades de carbamazepina y lamotrigina en el grupo I (Tabla 6); logrando reducción del empleo de politerapia en el grupo I (Tabla 7).

Tabla 6. Persistencia de las necesidades de terapia anticonvulsiva Posterior al inicio de Vigabatrina

| Tipo de anticonvulsivante | Grupo con vigabatrina | | Grupo sin Vigabatrina | | p |
|---------------------------|-----------------------|-----|-----------------------|-----|-----|
| | n | (%) | n | (%) | |
| Acido Valproico | 13 | 44 | 17 | 56 | .05 |
| Fenobarbital | 13 | 44 | 17 | 56 | .3 |
| Benzodiazepinas | 10 | 33 | 20 | 67 | .09 |
| Esteroides | 7 | 25 | 23 | 75 | .3 |
| Piridoxina | 0 | 0 | 30 | 100 | .15 |
| Difenilhidantoina | 6 | 20 | 24 | 80 | .16 |
| Carbamazepina | 0 | 0 | 30 | 100 | .04 |
| Lamotrigina | 6 | 20 | 24 | 80 | .04 |
| Gabapentina | 0 | 0 | 30 | 100 | .15 |
| Topiramato | 0 | 0 | 30 | 100 | .15 |

Tabla 7. Evaluación del número de anticonvulsivantes requeridos en el manejo del síndrome de West al final del estudio

| No. fármacos | Grupo I Vigabatrina | Grupo II Control |
|--------------|---------------------|------------------|
| 0 | 0 | 1 |
| 1 | 3 | 6 |
| 2 | 24 | 12 |
| 3 | 3 | 7 |
| 4 | 0 | 3 |
| 5 | 0 | 1 |

En relación al número de crisis al inicio del estudio, se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, presentando el grupo sin vigabatrina un promedio de 566 ± 93 y el grupo con vigabatrina un promedio de 1467 ± 311 crisis/mes ($p = .0008$). Al término del período de estudio no se observaron diferencias en cuanto a la reducción del número de crisis

DISCUSION Y CONCLUSIONES

El síndrome de West es una de las variedades de epilepsia infantil refractaria al tratamiento (2,3); a pesar de los múltiples ensayos farmacológicos (22,24) sólo se han observado respuestas parciales al empleo de ACTH, ácido valproico, benzodiazepinas y megadosis de piridoxina (2,22), por lo que desde 1983 investigadores como Dreifuss (12) han buscado alternativas terapéuticas.

La vigabatrina, análogo estructural del ácido gamma aminobutírico (23-25), empleado desde 1982 en ensayos clínicos controlados en Europa (26,27), constituye una opción terapéutica para el manejo de este síndrome epiléptico. Se ha utilizado tanto en monoterapia como en esquemas de adición abierta; Appleton en 1991 (20), reportó remisión total de las crisis en el 36% de 11 pacientes manejados con monoterapia, y Schapel (31) observó mejoría en el 88% de sus pacientes.

En nuestro estudio se evaluaron 60 pacientes con síndrome de West, 30 manejados con tratamiento convencional a base de ácido valproico asociado a esteroides, benzodiazepinas, megadosis de piridoxina y/o fenobarbital, y 30 en quienes se agregó en forma abierta vigabatrina a dosis de 50 a 150 mg/Kgdía; en ambos grupos se observó una reducción consistente en el número de crisis convulsivas/día, 89% en el grupo I y 52 % en el grupo II, sin presentar diferencias significativas entre ambos esquemas terapéuticos. Sin embargo la adición de vigabatrina a la terapéutica habitual, permitió la reducción del número total de fármacos en 80% de los pacientes, del grupo I, tal como lo describe Lortie en 67 pacientes estudiados (34); quién además realiza una reducción lenta de fármacos anticonvulsivantes en pacientes con síndrome de West y terapia de adición con vigabatrina, ante la posible exacerbación de crisis convulsivas. En su serie ningún paciente alcanzó monoterapia.

En éste estudio el 10% de los pacientes (n=3) del grupo I, lograron tratamiento con monoterapia a base de vigabatrina. El 80% (n=24) de los pacientes del Grupo I se manejó con dos fármacos; y solo tres pacientes (10%) requirieron tratamiento con tres anticonvulsivantes. Observamos control absoluto en 6 pacientes (20%) del grupo que utilizó vigabatrina en terapia de adición, logrando el manejo de

mantenimiento con monoterapia en dos pacientes, y biterapia en cuatro; no reportando ningún caso de recaída. Concomitante a la reducción de fármacos se observó disminución del número y severidad de los efectos colaterales en el grupo I. Estos datos son similares a los reportados por Chirón en 1991(28), entre los que destaca la somnolencia y los cambios conductuales.

El pronóstico de los pacientes con síndrome de West está determinado según Lombroso, Aicardi, y Watanabe (3-5) por el desarrollo psicomotor previo, la edad del paciente, la etiología, y la respuesta al tratamiento. En ésta serie los pacientes sometidos a esquema de adición abierta con vigabatrina, presentaron mejoría en su desarrollo psicomotor, con significancia estadística (p .0004), evaluada por mejoría en el tono, en el área motora gruesa y lenguaje; así como mejoría estadísticamente significativa en su vida de relación (p .0003), evaluada de manera subjetiva por interrogatorio a los padres, siendo 2 aspectos muy importantes en este grupo de pacientes.

En nuestro estudio a pesar de que no encontramos diferencias significativas en el control de crisis convulsivas a favor del grupo 1, observamos que la vigabatrina ofrece como ventajas reducción de la polifarmacia, de los efectos colaterales de la farmacoterapia, mejoría leve en el desarrollo psicomotor y vida de relación, justificando su administración como tratamiento de primera línea en pacientes con síndrome de West independientemente de la etiología.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Riikonen R. A long term follow-up of 214 children with the syndrome of infantile spasm. *Neuropediatrics* 1982; 13:14.
2. Swaiman K. *Neurología Pediátrica*. 2ª edición. Capítulo 32. Mosby. 1996
3. Lombroso C. A prospective study of infantile spasm: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983; 24: 135-139.
4. Aicardi J. *Epilepsy in children*. Second edition. Capítulo 2,3. Raven Press. 1994
5. Watanabe K. West syndrome: etiological and prognostic aspects. *Brain Dev* 1998; 20: 1-8.
6. Berg B. *Principles of child Neurology*. Capítulo 12. Mc Graw Hill. 1996.
7. Farrell K. Classifying epileptic syndromes: problems and neurobiologic solution. *Neurology* 1993; 43 (supp 5): S8-S11.
8. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Revised classification of epilepsies, epileptic syndromes and related disorders. *Epilepsia* 1989; 30:389-395.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22 :489-501.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Workshop on infantile spasms. *Epilepsia* 1992; 33: 195.
11. Kellaway P; Hrachovy RA; Frost JD. Precise characterization of infantile spasms. *Ann Neurol* 1979; 6:214-221.
12. Dreifuss F. *Pediatric Epileptology*. Capítulo 1,3,6. Boston Bristol London. 1983
13. Matsumoto A; Watanabe K; Negoro T. Long term prognosis after infantile spasm. Statistical study of prognostic factors in 200 cases. *Child Neurol* 1981; 23: 51-65
14. Hrachovy RA, Frost JD. Infantile spasms. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36:311
15. Hoeffler PF; Danapoli RA . Periodicity and Hypsarhythmia in the EEG. *Arch Neurol*. 9:112-114

16. Gastaut H; Gastaut JL; Goncalves e Silva EG. Relative frequency of different types of epilepsy : a study employing the classification of the international League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1975; 16:457.
17. Cowan LD; Hudson LS. The Epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6:355
18. Kramer U; Novo Y. Epidemiology of epilepsy .in childhood cohort 440 consecutive patients. *Pediatr Neurol* 1998; 18 : 46-50.
19. Chugani HT, Conti JR. Biologic classification of infantile spasms,140 cases: role of positron emission tomography. *J Child N* 1996; 11: 44 – 48.
20. Appleton RE. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. *Neurology* 1993; 43(suppl 5): S21 – S23.
21. Solomon L. Intractable seizures in infancy and early childhood. *Neurology* 1993;43 (suppl 5):S2.
22. Emilien G; Maloteaux J. Pharmacological management of epilepsy .Mecanism of action, pharmacokinetic drug interaction ,and new drug discovery possibilities. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36 (4): 181-194.
23. Petroff O; Rothman D. Measuring human brain GABA in vivo, effects of GABA transaminase inhibition with vigabatrin. *Mol Neurobiol* 1998;16 : 97-121.
24. Coulter DA. Antiepileptic drug cellular mecanismos of action. *J Child Neurol* 1997; 12 (suppl 1): S2 – S9
25. Yee JM; Agulian S; Koesis JD: Vigabatrin enhances promoted release of GABA in neonatal rat optic nerve. *Epilepsia Res* 1998; 29 (3): 195-200.
26. Fisher R. Emerging antiepileptic drugs. *Neurology* 1993; 43(suppl 5) : S12-S20.
27. Schechter PJ; Hanke NF. Biochemical and clinical effects of gamma vinyl GABA in patients with epilepsy. *Neurology* 1984; 34: 182-186.
28. Chiron C; Dulac O; Beaumont. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991; 6 (suppl 2): S52-S59.
29. Dulac O; Chiron C; Luna D. Vigabatrin in childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1991; 6(suppl 2): S30-S37.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA 19

30. Lortie A; Chiron C; Mumford J. The potential for increasing seizure frequency,relapse,and appearance of new seizure types with vigabatrin.Neurology 1993; 43(suppl 5): S24-S27.
31. Schapel GJ; Wallace SJ; Gordon GS. A survey of lamotrigine and vigabatrin treatment in children with severe epilepsy. Seizure 1997; 6 (6): 479-483.
32. Coppola G,Terraciano AM. Vigabatrin as add-on therapy in children and adolescents with refractory epilepsy: an open trial. Brain Dev 1997; 19(7): 459-463.
33. Marson AG; Kadir ZA; Huttón JI. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. Epilepsia 1997; 38 (8): 859-880.
34. Lortie A; Chiron C ; Dumas C. Optimizing the indication of Vigabatrin in Children with refractory epilepsy. J Child Neurol 1997; 12(4):253-259.