

11254 5

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

**REVISION DEL MANEJO ANTICOMICIAL EN
PACIENTES CON SINDROME DE WEST DEL HOSPITAL
INFANTIL DE MEXICO EN EL PERIODO DE 1995 AL
2000**

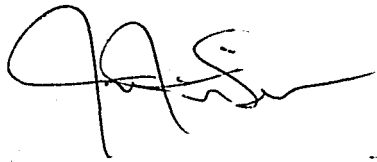
PARA OBTENER EL TITULO DE LA
SUBESPECIALIDAD EN NEUROLOGÍA PEDIATRICA
DRA. CARLA YASMIN LOPEZ CORTES



DIRECTOR DE TESIS ~~Dr.~~ Eduardo Javier Barragán Pérez
Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica
del Hospital Infantil de México

TESIS CON
ALLA DE ORIGEN

ASESOR DE TESIS: Dr Ruben Espinoza ~~Intero~~
Adscrito al Servicio de Neurología Pediatría
Del Hospital Infantil de México



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

2002



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

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	21
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y METODOS	23
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	
ANEXOS	

INTRODUCCIÓN

El síndrome de West es una epilepsia generalizada de la infancia, que puede ser fácilmente confundida con mioclonias del sueño durante los primeros meses de vida, por lo que puede pasar desapercibido para los padres incluso para el médico, por lo que muchas veces se subdiagnostica provocando un envío tardío con los médicos encargados con la salud pediátrica, ensombreciendo el pronóstico neurológico y el retardo el tratamiento. Fue descrita por primera vez en el año de 1841, cuando en Dr J West describió unos movimientos característicos que presentaba su hijo de 4 meses de edad ⁽¹⁾. Este presentaba el primer informe médico de una encefalopatía edad-dependiente descrita en la era moderna.

DEFINICION

El síndrome de West es una epilepsia edad dependiente que se caracteriza por la tríada de Espasmos infantiles, retraso en el desarrollo psicomotor y un patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La primera descripción publicada fue por del Dr West en 1841. Newnham en 1849 describió 4 casos de espasmos infantiles y mas tarde fue descrito un caso en 1873 por Barbes. En 1883 Feré publica sobre la presencia de espasmos infantiles como síntomas en diferentes patologías, llamándolos "Tics de Salaam" que se presentaban solo en la infancia temprana, los describió como inclinación de la cabeza en salvas en niños que presentaban retardo mental. durante casi 80 años no se publicó ningún caso hasta 1955, cuando llingworth reportó 12 casos de deterioro mental súbito y convulsiones presentadas durante la infancia ⁽²⁾.

En 1924 Asal y Moro usaron el término de "ataque relámpago" reportando la presencia de llanto asociado a los espasmos infantiles así como retraso mental. Lederer en 1926 reportó 11 casos de los cuales 7 tenían un desarrollo psicomotor normal previo al inicio de los espasmos infantiles y en todos los casos presencia de microcefalia. Además historia de nacimiento normal así como el inicio entre 4 y 6 meses de edad, se realizó neuromoencefalograma reportándose normal en 6 pacientes, también observó la presencia de una base orgánica como desencadenante de los espasmos, encontrando afección a nivel del globo pálido llamándola "Epilepsia pálida" ⁽²⁾. Wohler en 1941 consideró que el llanto era debido a dolor y que la extensión de los brazos podía ser algún tipo de aura, también observó que hasta los 6 años era la edad límite de presencia de espasmos infantiles. Zellweger en 1948 fue el primero en clasificar a los espasmos infantiles en 2 grupos etiológicos: sintomático e idiopáticos, publicó un informe de 62 pacientes, el no encontró relación con antecedente prenatales o perinatales, reportó que el desarrollo previo al inicio de los espasmos infantiles era normal, y posteriormente de detenía o retrocedía, de los 62 niños estudiados 42 niños tuvieron retraso mental encontrando como

causa microcefalia, sífilis, meningitis, encefalitis, esclerosis difusa, no encontró algún componente hereditario y reportó que era más frecuente en hombres que en mujeres ⁽³⁾. Lennox y Davis en 1950 las describieron como sacudidas mioclónicas masivas, en donde el 55% de los pacientes con epilepsia infantil presentaban este patrón típico de crisis, el 56% presentaban un EEG con punta y onda lenta ⁽⁴⁾. En 1950 en Europa se establece un patrón clínico en niños que tenían espasmos infantiles, se encontraba retraso mental y evidencia de daño cerebral por pneumoencefalograma, pero no se encontró tratamiento efectivo para ellos.

Vazquez y Turner en 1951 describieron 10 casos de pacientes con espasmos en flexión, retraso en el desarrollo psicomotor y la presencia de un patrón electroencefalográfico anormal mostrando una desorganización difusa, con disrritmia paroxística de puntas y ondas como en el pequeño mal. Se estudiaron a 10 pacientes de los cuales en 9 casos el electroencefalograma se reporta con alteración. Es el primer estudio que se reporta con bases clínicas, electroencefalográficas y radiológicas ⁽⁵⁾.

En 1952 Gibbs y Gibbs reportaron 132 casos de espasmos infantiles y un patrón de hipsarritmia en el electroencefalograma. En 1958 Sorel describe los efectos del ACTH como tratamiento en los niños con espasmos infantiles. El espasmo infantil ha recibido numerosas denominaciones a lo largo del tiempo y constituye una entidad sumamente importante; actualmente se la conoce como encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia, o Síndrome de West ⁽⁶⁾. En 1970 se propone para la clasificación Internacional de epilepsia como epilepsia generalizada por el patrón electroencefalográfico característico, en 1981 en la revisión de la clasificación se hace una nueva propuesta por Carranza et al como epilepsia de etiología múltiple y con un mismo patrón electroencefalográfico. En 1989 se propone como ⁽⁷⁻⁹⁾

EDAD DE INICIO

Los espasmos infantiles típicamente inician durante los 2 primeros dos años de vida con un pico en la edad de inicio de entre los 4 y 6 meses de edad. El 90% inicia antes de los 12 meses y son raros que aparezcan antes de las 2 semanas o después de los 18 meses, aun que pueden seguir presentándose hasta la adolescencia, es considerado como edad dependiente ya que solo se presentan durante la, se ha llegado a encontrar en menos del 3% en mayores de 1 año (11-13).

FRECUENCIA E INCIDENCIA

Se presenta aproximadamente en 0.24 a 0.60 por 1000 nacidos vivos. Los espasmos infantiles ocupan 1.4% a 3.9% del total de las crisis epilepticas. Respecto al sexo la mayoría de los autores reportan un predominio mayor en hombres que en mujeres con una relación de 2:1. En México el estudio de Ramos Murguía reporta una relación de 1.5:1 y el de Feria Cruz 2.2:1 (13,15).

FISIOPATOLOGIA

Las causas son inciertas pero se han hecho varios modelos hipotéticos tratando de explicar el origen de las crisis.

Varias observaciones sugieren la implicación de estructuras del puente en el tallo cerebral, como es la disminución total del tiempo de sueño REM y la relación con espasmos al despertar. La regulación del sueño REM depende del sistema colinérgico ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Chugani y colaboradores explican otra hipótesis con estudios de PET (Tomografía por Emisión de Positrones) en donde se encuentra un incremento en el metabolismo de los ganglios basales, a nivel de los núcleos lenticulares provocando una alteración en la interacción funcional entre los núcleos del rafe del tallo cerebral que causa una anomalía en las proyecciones serotoninérgicas hacia la corteza. Esta hipótesis se basa en reportes de alteración en el ciclo sueño-vigilia que mejoran con medicación, el reporte de alteración que tienen en los potenciales auditivos de tallo cerebral, las alteraciones de el metabolismo de la serotonina cerebral y en estudios de patología, donde se encontraron anomalías a nivel del puente independientemente de la causa de los espasmos ⁽¹⁷⁻²⁵⁾. Carranza et al propone que la presencia de lesión a nivel temporal de 16 pacientes que desarrollaron espasmos infantiles sugiriendo que la causa puede ser una disfunción cortico-subcortical a ese nivel, y asociarse con crisis parciales, las cuales han encontrado en pacientes con espasmos infantiles ^(10, 18).

Se ha propuesto que también a la falla o el retardo en el proceso normal de desarrollo como causa de espasmos, esto se basa en el supuesto de que el ACTH y los corticoesteroides aceleran ciertos procesos para el desarrollo normal, en animales inmaduros. Esto también se ha propuesto como alteración en el eje cerebro-adrenal, por secreción anormal de neuropéptidos

endógenos como la corticotropina (CRH), que se ha visto como causa de crisis convulsivas en ratas inmaduras, y que se suprime por la hormona adrenocorticotropa (ACTH) y glucocorticoides ⁽²⁶⁻²⁹⁾

Otra propuesta es un defecto en el sistema inmune, y esto se basa en la presencia de anticuerpos séricos en la extracción de tejido cerebral normal de pacientes con espasmos infantiles así como el incremento de la actividad de las células B y de linfocitos T en la sangre periférica de estos pacientes, y el incremento en la frecuencia de antígeno HLA-DRW52 de pacientes con espasmos infantiles en comparación de pacientes control ⁽²⁸⁻³⁹⁾. Se ha propuesto que la liberación de la hormona corticotropina funciona como un potente anticonvulsivante en roedores durante la infancia y que juega un papel importante en los espasmos infantiles. Finalmente podemos concluir que puede ser de tipo heterogéneo.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La tríada clínica clásica del síndrome de West es: espasmos infantiles, retraso en el desarrollo psicomotor y un patrón electroencefalográfico de hipsarritmia. Para realizar el diagnóstico de Síndrome de West es necesario contar con eventos clínicos denominados espasmos infantiles más la presencia algunos de las dos siguientes características: un retraso en el desarrollo psicomotor o un EEG anormal, que en la mayoría de las ocasiones tiene un patrón denominado hipsarritmia. Los espasmos infantiles se definen como una contracción muscular breve, súbita, de aproximadamente dos segundos, seguida de una contracción tónica que es menos intensa pero más sostenida con duración de 2 a 10 segundos, usualmente bilateral y simétrica, de cuello, extremidades y tronco.

Estos se pueden clasificar en 3 grupos:

- 1.-Flexión,
- 2.-Extensión
- 3.-Mixtas (flexión y extensión).

1.- Flexión: son los más característicos y consiste en una flexión brusca de cabeza, tronco, extremidades y contracción de los músculos abdominales, cuando la contracción es muy pronunciada las extremidades superiores realizan aducción en forma de abrazo. Ocupa el segundo lugar en frecuencia (34%).

1

7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2.- **Extensión:** es menos común, hay una extensión súbita de cuello y tronco con extensión y abducción o aducción de brazos, piernas o ambos. Es el menos frecuente (22.5%).

3.- **Mixtas:** es el más común, consiste en una flexión del cuello, tronco y brazos, simétrico con extensión de las extremidades inferiores o más raramente flexión de piernas y extensión de brazos (42%).

Un hallazgo común en los espasmos infantiles es la presencia de salvas hasta en un 80%, la intensidad y frecuencia alcanzan un pico y posteriormente disminuye en forma progresiva hasta ceder, van desde 2 hasta 150 eventos y estos pueden ser variables en el día (hasta 60 salvas por día), pueden ocurrir durante el sueño o inmediatamente después al despertar, se caracterizan estos niños por despertarse frecuentemente durante la noche. Se puede encontrar sintomatología autonómica, así como convulsiones parciales o generalizadas asociadas. De manera ocasional se pueden encontrar evento posictal caracterizado por somnolencia o discinesia. Como parte del síndrome encontramos retraso en el desarrollo psicomotor que se presenta de un 90% a un 95% de todos los niños con espasmos infantiles. Se reporta un 10% de los niños que presentan un retraso en el desarrollo psicomotor normal previo al inicio de las crisis. Por lo general se observa que la mayor parte de los pacientes tiene una afección (en diferentes grados) de la ganancia de habilidades se agrava posterior al establecimiento de los espasmos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ETIOLOGÍA

De acuerdo a la etiología podemos clasificarlos en tres grandes grupos: Sintomático, Criptogénico e Idiopático ⁽⁴⁰⁾.

Con el mejoramiento de las técnicas radiológicas el porcentaje de crisis criptogénicas ha disminuido grandemente y esto varía de acuerdo a los estudios reportados: El grupo sintomático le corresponde aproximadamente 83% -88%, el grupo criptogénico del 10% al 15% y se ha visto hasta un 2% pacientes idiopático. Esta clasificación se hizo basándose en la historia médica previa, historia del desarrollo, examen neurológico y hallazgos radiológicos ^(10,41,42,43).

SINTOMATICO

Los casos sintomáticos van casi siempre precedidos por una encefalopatía preexistente o evidencia de un desarrollo psicomotor anormal, signos neurológicos anormales o una lesión evidente por estudios de neuroimagen (USGT,TAC,RM) . Los factores etiológicos asociado con espasmos infantiles son múltiples, y se pueden dividir en 6 grandes grupos:

- a) Alteraciones disgenéticas
- b) Hipóxicas
- c) Infecciosas
- d) Traumáticas
- e) Defectos cromosomales
- f) Metabólicos

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Cada una de estas puede llegar a manifestarse en el periodo prenatal, perinatal y postnatal. Se han reportado estudios de la presencia de espasmos infantiles secundarios a inmunizaciones principalmente la Triple viral por el toxoide pertusis hasta en un 4.8%, en pacientes que no se encontró ningún otro factor de riesgo, con un desarrollo psicomotor normal y el inicio 48 horas posterior a la aplicación de la vacuna, el riesgo de presentar complicaciones es de 1:310 pacientes vacunados. Bellman describió que este se puede precipitarse en pacientes con predisposición con un estructura cerebral normal o en pacientes con factores agravantes como Síndrome de Down y Esclerosis tuberosa. Hay quienes sugieren que la asociación de espasmos infantiles y la aplicación de la vacuna triple viral es solamente coincidencia por la edad de la aplicación de la vacuna ^(7,44-48).
Anexo 1.

CRIPTOGENICO

Es también llamado grupo primario. Corresponde del 10% al 15% de el total de los niños, estos presentan un desarrollo psicomotor normal previo al inicio de las crisis convulsivas, pueden llegar a tener un desarrollo psicomotor normal posterior al inicio de la terapia con esteroides, o llegar a tener secuelas con daño cognitivo y secuelas epilépticas ^(18,22,23-25,26,44,45,49-52). Dulac encontró que todos estos niños no tenían patología previa, su desarrollo era normal, ellos tenían espasmos asimétricos y generalmente no presentaban otro tipo de crisis convulsivas. La hipsarritmia registrada en el electroencefalograma desaparecía posterior a la aplicación de diazepam, y los estudios radiológicos se reportaban como normales. Estos pacientes generalmente tiene un mejor pronóstico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

IDIOPATICO

Si bien no se ha encontrado alteraciones que indiquen un factor genético, si se ha encontrado mayor incidencia entre sus familiares que en la población en general. Los estudios en familias apoyan un modelo multifactorial para la susceptibilidad de los espasmos infantiles que requieren de factores del medio ambiente tal como la isquemia hipóxica que precipita las crisis convulsivas ⁽⁵³⁾.

ELECTROENCEFALOGRAMA

El trazo electroencefalográfico muestra típicamente al despertar la presencia de Hipsarritmia (del Griego hipsi desorganizado) que fue descrito por los hermanos Gibbs y Gibbs en 1925 como ondas lentas de gran amplitud o mixtas con puntas y ondas agudas de gran amplitud con una topografía muy variada de manera sincrónicas entre los hemisferios, desorganizado, caótico, el ritmo de base no es discernible. Duckman y Chao utilizaron el termino de Hipsarritmia modificada, cuando observaron predominantemente ondas lentas sobre las puntas ⁽⁶⁾. El electroencefalograma ictal se caracteriza por presentar ondas lentas de gran amplitud, superpuesto o seguido de un ritmo rápido difuso seguido de un aplanamiento del trazo, las ondas lentas y el ritmo rápido puede ocurrir de manera aislada o un súbito aplanamiento del voltaje. El estudio poligráfico revela contracciones tónicas breves o solo mioclónias. La actividad hipsarritmica usualmente desaparece entre los espasmos y reaparece al final de las salvas.

Las variaciones de éste patrón incluyen hipsarritmia con incremento de la sincronización interhemisférica, hipsarritmia simétrica, hipsarritmia con focos consistentes en descargas anormales, hipsarritmia con periodos de supresión e hipsarritmia comprendiendo la actividad inicial lenta, de alto voltaje con poca actividad de punta onda lenta. Aproximadamente un tercio de los niños no presentan un patrón electroencefalográfico característico.

PRONOSTICO

El pronóstico de estos pacientes depende de varios aspectos:

- a) Inicio del tratamiento
- b) Control de las convulsiones
- c) Resolución del patrón electroencefalográfico
- d) Desarrollo psicomotor al inicio
- e) Respuesta al tratamiento

La historia natural indica que cerca de la mitad de los pacientes presenta control clínico dependiendo de la etiología, la hipsarritmia desaparece con la maduración, el 50% de los electroencefalogramas de los niños llega a ser normal a los 8 años de edad⁽⁴⁴⁾. Cerca del 65% de los niños experimentan otros tipos de convulsiones, 90% desarrolla retraso mental de todos los casos, y es severo o muy severo en el 70% de los casos, y 50% tienen otro tipo de alteraciones neurológicas mayores, 40% menores como un déficit motor, 70% hay anormalidad estructural del cerebro en la TAC. Los pacientes que no tuvieron retardo mental se asocio con un corto periodo de presencia de los espasmos y no tuvieron alteraciones neurológicas y que fueron adecuadamente tratados con esteroides al inicio del padecimiento⁽⁵⁴⁾. Los problemas psiquiátricos más frecuentemente encontrados en estos pacientes fue síndrome hiperkinético o rasgos autistas.

El grupo idiopático tiene mejor pronóstico que el sintomático, el 44% son normales en el grupo idiopático y 10% en el sintomático⁽⁴⁴⁾.

Estos pacientes con Síndrome de West sintomático pueden llegar a presentar otro tipo de crisis convulsivas posterior a la remisión del síndrome de West del 50-60% y

esto se ha correlacionado con la deficiencia mental. El síndrome de Lennox Gastaut es una epilepsia generalizada múltifocal que se ha encontrado con mayor frecuencia en estos pacientes con síndrome de West y principalmente en sintomáticos ^(26,56).

ABORDAJE DEL PACIENTE CON SÍNDROME DE WEST

En el examen físico del paciente para la evaluación debe incluir: examen neurológico, evaluación del desarrollo, estudios de laboratorio en primer lugar el electroencefalograma, la tomografía axial computada o resonancia magnética, evaluación oftalmológica. El examen neurológico y la evaluación del desarrollo determinan el pronostico neurológico del paciente.

El electroencefalograma obtenido al despertar o durante el sueño para obtener el patrón característico. La evaluación de estudios de imagen como son la tomografía axial computada y la resonancia magnética para determinar lesiones orgánicas.

Una tomografía de cráneo o una resonancia magnética puede encontrarse anormal en un 70% a un 80% de pacientes con espasmos infantiles y la anomalía más común es la atrofia cerebral ⁽⁶⁰⁾.

TRATAMIENTO

Los espasmos infantiles usualmente son resistentes a medicamentos antiepilépticos, hay mucha confusión y controversia acerca de la terapia. Durante los últimos 40 años se han publicado múltiples estudios, sin embargo el resultado de estos estudios es diverso y no hay un consenso sobre el manejo. Desde el primer resultado favorable para los espasmos infantiles con terapia hormonal se ha seguido manejando con buen éxito.

TERAPIA HORMONAL:

Desde 1958 Sorel y Dusaucy-Bauloye reportaron mejoría de los pacientes con espasmos infantiles posterior a la administración de ACTH, viendo disminución de la frecuencia de los eventos convulsivos y desaparición del patrón de hipsiarritmia en el electroencefalograma, y desde entonces se reportan estudios múltiples del manejo con ACTH y esteroides, pero se han encontrado problemas en la comparación de los resultados y la interpretación debido a la historia natural de la enfermedad, por la falta de estudios prospectivos bien controlados, por la variación de la dosis y el tiempo de duración del tratamiento, mal control de los resultados reportados por los padres ⁽⁶¹⁾. Muchos consideran que el manejo de los pacientes con espasmos infantiles con ACTH es equivalente al uso de esteroides y sin embargo otros consideran que el ACTH tiene mejor resultado ^(13,62,63).

Algunos autores recomiendan el uso de altas dosis de ACTH de 40 a 160 U/día con una duración del tratamiento de 3 a 12 meses, reportándose mejor control de las crisis y mejoría del patrón electroencefalográfico ⁽⁶²⁻⁶⁹⁾, sin embargo otros autores muestran la eficacia de dosis bajas con ACTH de 5 a 40 U/kg

con periodos relativamente cortos de 1 a 6 semanas (53,57,58,59,70-73)

Los estudios reportados con tratamiento hormonal han sido variados, hay estudios que reportan mejoría del patrón EEG y del desarrollo motor y neurológico y hay otros que reportan que el resultado final de el control de los espasmos es el mismo en pacientes que tiene terapia hormonal que en aquellos que no la tienen, hay que considerar que la mayoría de estos estudios son retrospectivos^(62,74-76). Un estudio prospectivo con 64 pacientes manejado con bajas dosis de ACTH (29-30 U/día por 2 a 6 semanas) y prednisona (2 mg/kg/día por 2 a 6 semanas) reveló lo siguiente: el pronostico fue bueno solo en el 5%, 67% con daño severo, no hubo diferencia significativa entre los dos, no hubo diferencia significativa en el control y resultado final de los paciente que iniciaron el tratamiento 5 semanas después del diagnóstico y en aquellos que lo iniciaron después de las 5 semanas, hubo una mejoría ligeramente mayor en pacientes espasmos de origen criptogénico que en los pacientes de origen sintomático⁽⁵⁷⁾.

Finalmente las recomendaciones del régimen de tratamiento son ACTH inicio de 20U/día por 1 a 2 semanas y si no responde en este tiempo incrementar la dosis a 30 U/día y continuar por 4 semanas y disminuir en 1 semana a cero. Puede ser sustituida por Prednisona a 2 mg/kg/día por 2 semanas y si con esto no responde continuar con el mismo manejo por 4 semanas, si después del tratamiento con ACTH no hubo mejoría debiera intentarse el inicio del manejo con prednisona 1 semana después y viceversa. Su mecanismo de acción es desconocido para el manejo de los espasmos infantiles pero puede ser un efecto anticonvulsivante independiente. Los efectos secundarios de los esteroides son: inmunosupresión, hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico, alteraciones gastrointestinales, miocardiopatía dilatada, psicosis.

ANTIEPILEPTICOS

De los medicamentos más usados para los espasmos infantiles son: Valproato, benzodiazepinas y los nuevos anticonvulsivantes como son: Vigabatrina, Lamotrigina, Topiramato.

a) Vigabatrina

Es uno de los nuevos antiepilepticos desde 1989, y se considera como de primera elección, su mecanismo de acción es un bloqueo irreversible de GABA-transaminasa. La vigabatrina se ha usado como monoterapia dando excelentes resultados sobre todo en pacientes de difícil control, cerca del 50% de los pacientes sobre todo los de origen criptogénico, el mejor resultado se ha visto en pacientes con Esclerosis tuberosa con una mejoría hasta en un 60%.

La dosis van de 50 hasta 200 mg/kg/día dividido en dos dosis con una dosis máxima de 2 a 4 mg al día. Los efectos adversos son somnolencia, fatiga, cefalea, discinesias y psicosis en algunos casos ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾.

b) Valproato:

Es de los antiepilepticos más usados para espasmos infantiles debido a varios mecanismos de acción entre los que reportan incremento de la concentración de GABA (Acido Gama Amino Butírico) por inhibición de la enzima GABA transaminasa, la afección de neurotransmisores excitatorios como aspartato, glutamato, y gamma hidroxibutirato, y activa la conducción a través de los canales de membrana de sodio y potasio. El valproato se ha usado en pacientes con espasmos infantiles con una eficacia del 20-45%, a dosis de 50 a 100 mg/kg/día. Este se ha usado como monoterapia o en combinación con otros antiepilepticos. Los efectos secundarios pueden ser dosis

dependientes o reacciones idiosincráticas. Los efectos dosis dependientes son sedación, temblor de intención, incremento de peso y los principales efectos idiosincráticos son: trombocitopenia, hepatitis aguda y pancreatitis aguda hemorrágica ⁽⁷⁹⁻⁸²⁾.

c) Benzodiazepinas

Este grupo de antiepilépticos también es de amplio espectro, actúa por la unión a los receptores de GABA_A que actúan como modulador en los canales de cloro y en altas concentraciones en los canales de sodio con una función similar a la de la carbamazepina y fenitoína, incrementando el umbral para las crisis convulsivas y disminuye la duración de la descarga epiléptica así como limitación de su expansión ^(84,85). En base a la posición de una molécula de nitrógeno podemos clasificarlos en 2 tipos: a) 1,4-benzodiazepinas que son: diazepam, lorazepam y midazolam que se utilizan en el tratamiento del estado epiléptico. El clonazepam, nitrazepam y clorazepato tienen buena efectividad para las crisis convulsivas. El otro tipo b) 1,5-benzodiazepinas que es el clobazam.

Se reporta buena respuesta con diazepam y lorazepam para el síndrome de West. La desventaja que tiene sobre otros antiepilépticos es que llega a presentar tolerancia cuando su uso es crónico y esto depende principalmente del tipo y la severidad de la epilepsia como con el síndrome de West y el Síndrome de Lennox Gastaut ^(84,85). Las dosis de los medicamentos se reportan en el anexo 3. Los principales efectos secundarios de las benzodiazepinas son: somnolencia, ataxia, incoordinación, y alteraciones en el desarrollo, los menos frecuentes son: diplopia, nistagmus, disartria, salivación excesiva e hipotonía.

d) Topiramato

Es uno de los nuevos antiepilépticos desarrollado por el Instituto de Investigación Farmacéutica R. W. Jonson en 1993 y recientemente aprobado por la FDA. Se ha encontrado su efectividad para epilepsia generalizada especialmente S. de Lennox gastaut, epilepsia generalizada primaria, y ausencias. Su mecanismo de acción 1. disminución de la frecuencia de la despolarización de la membrana por bloqueo de los canales de sodio, 2. incremento de la concentración de GABA por el incremento de la entrada de cloro a la célula. 3. Estimulación de subtipos de receptores GABA-A. 4. Bloqueo de la cinasa en los receptores de glutamato disminuyendo la excitabilidad neuronal. Los efectos secundarios son secundarios por el bloqueo de la anhidrasa carbónica provocando hiperplasia de las células hepáticas, gástricas, hiperplasia de el epitelio de la pelvis renal y cálculos urinarios.

La dosis recomendada son 200 mg al día, dividido en dos dosis, teniendo una efectividad en el 50% de los pacientes como monoterapia y hasta un 70% en combinación con otro anticonvulsivo en estudios con pacientes adultos.

La piridoxina se ha encontrado que puede ser efectiva en un pequeño número de niños con espasmos.

El tratamiento quirúrgico se ha propuesto para el manejo de pacientes con espasmos siendo de utilidad solo en pacientes con epilepsia sintomática a lesiones factibles de reseca como lo son: papiloma de plexos coroides, astrocitoma, endimoma anaplásico, quiste pencefalico.

Se ha reportado estudios donde comparan pacientes con intervención quirúrgica con estudios de pacientes que fallaron al tratamiento hormonal pero que no recibieron manejo quirúrgico, en la serie de Chugani de 17pacientes que se sometieron a cirugía el 59% remitieron los espasmos infantiles y de 26

pacientes que fallaron al manejo de terapia hormonal el 46% tuvieron remisión de las crisis, por lo anterior se dificulta cuando la remisión de la crisis fue secundario a la cirugía o a otros factores como la remisión espontánea. Se han reportado otras terapias en niños con espasmos infantiles como terapia con inmunoglobulinas, con hormonas tiroideas, drogas antiserotoninérgicas, drogas antiadrenergicas y dieta cetogénica sin gran resultado.

JUSTIFICACIÓN

El síndrome de West es un padecimiento poco frecuente y constituye hasta el 4% de todas las epilepsias, estos pacientes son de difícil control, por la misma evolución de la enfermedad como por la etiología, no hay un protocolo de manejo establecido para estos niños, por lo que el manejo antiepiléptico es de acuerdo a la evolución que puede llevar al retardo del control de las crisis y mayor riesgo de retraso en el desarrollo psicomotor. El reconocimiento de las diferentes formas de tratamiento y control nos permitirán conocer la mejor elección para el control de las crisis y mejor pronóstico neurológico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de West representa una encefalopatía edad dependiente, con un pobre control con los diferentes antiepilépticos existentes, pobre respuesta al tratamiento y un impacto por ende importante sobre su desarrollo psicomotor.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

1. Describir las características clínicas y de gabinete (electroencefalograma y neuroimagen) de los pacientes con Síndrome de West atendidos en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
2. Describir las principales drogas anticonvulsivas empleadas en el tratamiento del síndrome de West en el Hospital Infantil de México.

OBJETIVO ESPECIFICO

Describir las diferentes combinaciones de esquemas de tratamiento.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo, Retrospectivo, Retrolectivo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MATERIAL Y METODOS

La población estudiada fueron todos los pacientes del servicio de Neurología con diagnóstico de Síndrome de West.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión .

Los criterios de inclusión fueron: tener expediente clínico completo, todas las edades, ambos géneros, diagnóstico de Síndrome de West.

Criterios de exclusión: Expediente incompleto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizarán técnicas descriptivas dentro de los cuales se incluyen medidas de tendencia central como media, promedio, mediana y moda.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS:

Se estudiaron 140 pacientes con diagnóstico de síndrome de West en el periodo comprendido de 1995 al 2000, atendidos en la consulta externa del Hospital Infantil de México, "Federico Gómez". Se encontró predominio del sexo masculino (94), con una relación hombre-mujer de 1 a 2, (Gráfica 1).

La distribución por edad fue de 0-3 meses 64 (44%), 4-6 meses 51 (36.4%), 7-9 meses 13 (9.2%), 10-12 meses 7 (5%), 13-15 meses 0 (0%), 16-18 meses 5 (3.5%), 19-21 meses 2 (1.4%), 22-24 meses 0 (0%) (Gráfica 2). La presentación clínica fue espasmos infantiles en flexión 93 (66.4%), extensión 26 (18.5%), mixtas 21 (15%) (Gráfica 3)

El peso de los pacientes con síndrome de West por grupo fue de 1000 grs :0 (0), 1000-15000grs:2 (1.4%), 1600-2000 grs 7 (5%), 2100-2500 grs (13 (9.2%), 2600-3000 grs: 35 (25%), 3600-4000 grs 30 (21%), y más de 4000 grs (0.7%) (Gráfica 4).

La edad de gestación al momento del nacimiento fue término:104 (74.2%), pretermino 15 (10.7%) y posttermino 1(0.7%) (Gráfica 5).

La etiología más comúnmente encontrada en este tipo de pacientes fue: EHI perinatal: 54 (38.5%), EHI postnatal:24 (17%), disgenesia cerebral: 10 (7.1), síndrome cromosómico 2 (1.4%), facomatosis 8 (5.7%), metabólicos 1 (0.7%), sepsis 27 (19.2%), criptogénico 12 (8.5%). (Gráfica 6).

El electroencefalograma reporto hiparritmia: 82 (58.5%), estudio anormal 51 (36.4%) y normal:- 7 (5%) -(Gráfica 7). Dentro de los estudios paraclínicos utilizados fue la tomografía de cráneo el cual se encuentra: atrofia cortico subcortical:31 (22%), Infarto: 11(8%), disgenesia cerebral: 11(8%), tumores: 2 (1%)

normal: 3(2%), calcificaciones: 5 (4%), hidrocefalia 4 (3%), normal:68 (49%) y No se reporto 4 /3%).(Gráfica 8).

El tratamiento antiepiléptico usado en el servicio de Neurología del Hospital Infantil de México al inicio de las convulsiones fue: Acido valproico 62 (44%), fenitoina 29 (20%), fenobarbital 28 (20%), carbamazepina 4 (2.8%) acido valproico más otros 17 17 (12%) (Gráfica 9). El tratamiento durante la fase de mantenimiento se reporto de la siguiente manera: Acido valproico: 50 (35%) , Carbamazepina 13 (9.2%), fenitoina 2 (1.4%), clonazepam 3 /2.1%), vigabatrina 3 (2.1%), Acido valproico mas vigabatrina 9 (6.4%) Acido valproico más una benzodiazepina: 49 (35%), Acido valproico más fenobarbital: 14 (40%), Acido valproico más ACTH 1 (0.7%), Acido valproico más otros 1 (0.7%) (Gráfica 9). La evolución posterior al inicio de los espasmos infantiles fue: Persistencia del síndrome de West: 58 (41%), Síndrome de Lennox Gastaut 27 (19.2%), Síndrome de transición: 40 (28%)y otro tipo de crisis convulsivas 15 10.7%) .(Gráfica 10).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Se revisaron 140 expedientes de pacientes con Síndrome de West que acudieron a la consulta de Neurología del Hospital Infantil de México en el período comprendido de 1995 al 2000, en los cuales se encontró que el sexo predominante fue el masculino, lo cual coincide con estudios revisados (13,16)

El grupo etáreo de inicio predominante fue el de 0 a 3 meses , lo cual no corresponde con la revisión de la literatura, donde se menciona como grupo etáreo de inicio el de 4 a 6 meses. La explicación probable tiene que ver con la etiología del Síndrome de West, que principalmente se debe a encefalopatía hipóxico isquémica, mientras que en la literatura internacional reportan como principal etiología trastornos disgenésicos o displásicos.

La expresión clínica de los espasmos infantiles coincide con literatura consultada, donde se menciona como presentación más frecuente los espasmos en flexión, mientras que los espasmos en extensión y los mixtos no presentan grandes diferencias entre sí.

El peso al nacer no debe considerarse como un factor de riesgo para el inicio de espasmos infantiles, ya que se encontró que la mayoría de los pacientes tenían pesos comprendidos entre 2600 y 4000 gramos, lo cual se considera dentro de límites normales. Probablemente la alta incidencia del Síndrome de West en pacientes de término y con buen peso para la edad gestacional tenga relación con las principales etiologías encontradas como es la encefalopatía hipóxico isquémica y la neuroinfección. Lejos de lo que se podría esperar la prematurez tampoco fue un factor de riesgo para desarrollar Síndrome de West, lo que se correlaciona con lo encontrado al explorar la edad gestacional al

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

momento del nacimiento en los pacientes que desarrollaron Síndrome de West, que fue en un 74% de pacientes de término, seguido por un grupo en el cual se desconoce la edad gestacional en el momento del nacimiento.

La hirsarritmia fue el hallazgo electroencefalográfico más comúnmente encontrado (59%) por lo cual podemos deducir que hasta el 41% de nuestros pacientes no cumplen el criterio diagnóstico electroencefalográfico para establecer el diagnóstico de Síndrome de West.

Casi la mitad de pacientes no tenían estudios de neuroimagen, lo cual se considera fundamental en este tipo de pacientes para la determinación de la etiología del síndrome, para realizar la clasificación del Síndrome (criptogénico, / sintomático).

El hecho de que la mitad de los pacientes no tengan estudios de neuroimagen evidentemente sesga el resultado de la etiología de nuestros pacientes ya que si atendemos a lo reportado en la literatura internacional la principal causa son disgenesias cerebrales y éstas esencialmente se diagnostican con estudios de resonancia magnética, que no se hicieron en la mayoría de nuestros pacientes, por contar con este recurso en nuestro hospital, pero aún la misma TAC de cráneo no se efectuó en la mitad de nuestros pacientes, por las dificultades técnicas y administrativas en nuestro hospital.

La mayoría de pacientes con Síndrome de West fueron hijos de madres multigestas probablemente explicado porque en este estudio fue el grupo predominante.

Respecto al tratamiento médico inicial, la mayoría de los pacientes recibieron monoterapia, a base de ácido valproico que es como se describe en la literatura, previo a la introducción en el

mercado de la vigabatrina, seguido por los pacientes tratados con fenitoína (DFH) y fenobarbital, llama la atención que al 12% de los pacientes se inicia manejo con doble esquema anticomitial, el manejo inicial con fenitoína, fenobarbital y doble esquema desde el inicio probablemente esté en relación al hecho de que los pacientes son referidos de otras unidades hospitalarias.

Los principales medicamentos empleados en la fase de mantenimiento y de control fueron valproato como monoterapia en un 50% % mientras que asociado a clonazepam fue de 35% seguido por la asociación de fenobarbital, por lo que podemos concluir que el valproato es el medicamento más constantemente empleado para controlar el Síndrome de West como monoterapia o adicionado a otro anticonvulsivo. No podemos dejar de mencionar que el otro segundo medicamento usado como monoterapia es la carbamazepina, aunque en un porcentaje mucho menor 9%.

El 19% de todos los pacientes revisados cursaron con síndrome de Lennox Gastaut.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo coinciden con los reportados en otras series en las cuales se incluyen un número similar de pacientes. Debemos tomar en cuenta que este es un hospital de concentración, por lo cual contamos con un gran número de pacientes con síndrome de West.

El tratamiento usado para el control de los espasmos infantiles ha sido controversial, siendo el más usado y con mejor eficacia el ácido valproico, solo o en combinación con un efecto parcial, los espasmos por ende son de difícil control por lo que amerita la utilización de politerapia, para el mejor control.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- West,W.K. (1841) In Letter: "On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet I 724.
- 2.- Jeavons PM, (1964), Infantile spasms clinica in development medicine No 15.
- 3.- Zellweger. H. (1948) "Krammfe in Kindesalter. I. Teil Schwabe. Base I Soppl,5. Helv. Pediatric Acta.
- 4.- Lennox, W.G., and Davis. J.P. (1950) Clinical correlates of the fast and slow spike and wave electroencephalogram. Pediatrics,5. 626.
- 5.- Vazquez. H.G. Turner. M. (1951). *Epilepsia en flexión generalizada. Arch Argent. Pediat* 35:111.
- 6.- Gibbs. FA & Gibbs E.L. (1952) *Atlas of electroencephalography, Epilepsy, vol II Cambridge, Massachussets: Addison-Weslwy.*
- 7.—*Comission on Clasification and terminology of the international League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of seizures. Epilepsia* 1981;21:97-102
- 8.-*Commission on Pediatric Epilepsy of the international league Against Epilepsy. Workshop of infantile spasms. Epilepsia* 1992;3:195.
- 9.- Carranza EJ, Lombroso CT, Mikati M, Helmers S. Holmes G, *Facilitation of infantile spasms by partial seizures Epilepsia* 1993;34:97-109.
- 10.- *Commission on Classification and terminology of the international League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of the epilepsy and epilepsy syndromes. Epilepsia* 1989;30:389-399.
- 11.- Bednareck N Motte J. Soufflet C. Dulac O. *Epileptic spasms can star after one year of age. Epilepsia* 1994;35 (suppl 8):119 (abst).

- 12.- Van den berg BJ, Yerushalmy J. *Studies on convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and nonfebrile convulsions by age and others factors.* *Pediatr Res* 1969;3:298-304.
- 13.- Lacy JR Penry JK. *Infantile Spasms.* New York: Raven: 1976.
- 14.- Feria CA. (1969) Tesis H.I.M. *Uso del Nitrazepam en niños con espasmos infantiles.*
- 15.- Ramos M.M. (1967) *Espasmos infantiles,* Boletín del Hospital Infantil de México.
- 16.- Hrachovy RA, Frost JD Jr *Severe encephalopathic epilepsy in infants infantile spasm.* In Dodson WE, Pellock JM, eds. *Pediatric Epilepsy: Diagnosis ND treatment.* New York: Demos Publications; 1993:131-147.
- 17.- Streniade M, Hobson JA. *Neuronal activity during sleep-waking cycle.* *Prog Neurobiol* 1977; 6:155-276.
- 18.- Chugani HT, Shewmon DA, Sankar R, Chen BJ, Phelps ME. *Infantile spasms: II. Lenticular nuclei and brain stem activation on positron emission tomography.* *Ann Neurol* 1992;31:212-219.
- 19.- Kellaway P. *Neurology status on patients with hypsarrhythmia.* In: Gibbs RA, ed. *Molecules and Mental Health.* New York: JB Lippincott; 1979:134-149.
- 20.- Morimatsu Y, Murofuchi K, Handa T. *Pathology in severe physical and mental disabilities in children-with special reference to four cases of nodding apasms.* *Adv Neurol Sci* 1972;20:465-470.
- 21.- Sato J, Mizutani T, Morimatsu Y, *Neurophatology of the brainstem in age dependent epileptic encephalopathy-especially in cases of infantile spasms.* *Brain Dev* 1986;8:443-449.
- 22.- Mannheim G, Stafstrom CE, Marks D, et al. *Posterior fossa abnormalities in patients with hypsarrhythmia.* *Neurology* 1990;40:(suppl):441
- 23 Hrachovy RA, Frost JDJ, Kellaway P. *Hypsarrhythmia: variations on the theme.* *Epilepsia* 1984;25:317-325.

- 24-Kaga K, Marsh RR, Fukuyama Y. Auditory brainstem responses in infantile spasms. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 1982;4:57-67.
- 25.- Coleman M. Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Downs syndrome. *Neurology* 1971;21:911-919.
- 26.- Baram TZ. Pathophysiology of massive spasms perspective on the putative role of brain adrenal axis. *Ann Neurol* 1993;33:231-236.
- 27.- Riikonen R. Infantile spasms: some new the aspects . *Epilepsia* 1983;24:159-168.
- 28.- Palo J, Savolainen H. The effect of high doses of synthetic ACTH on rat brain. *Brain Res* 1974;70:313-320.
- 29.- Pranzatelli MR. On the molecular mechanism of the adrenocorticotrophic hormone in the SNC: Neurotransmitters and receptors. *Exp Neurol* 1994;125:142-161.
- 30.- Hrachovy RA, Frost JD Jr. Infantile spasms: a disorder of the developing nervous system. In: Kellaway P, Noebels JL, eds. *Problems and concepts in Developmental Neurophysiology*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:131-147.
- 31.- Ardeleanu A, Sterescu N. RNA and DNA synthesis in developing rat brain: Hormonal influences. *Psychoneuroendocrinology* 1978;3:93-101.
- 32.- Huttenlocher PR, Amemiya IM. Effects of adrenocortical steroids and of adrenocorticotrophic hormone on (Na-K)-ATPase in immature cerebral cortex. *Pediatr Res* 1978;12:104-107.
- 33.- Doupe AJ, Patterson PH. Glucocorticoids and the developing nervous system. In Ganton D, Pfaff D, eds *Current Topics in Neuroendocrinology: Adrenal Actions on Brain*. Berlin: Springer-Verlag, 1982:23-43.
- 34.- Mandel P, Schneider J. Sur le mode d'action de l'A.C.T. H. dans l'É. M.H. in: Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Pnsard N, eds. *L'encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarythmie*. Pris: Masson & cie, 1964:177-189.

- 35.- *Martin F. Physiopathogénie. In: Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, Pinsard N. eds. L'encéphalopathie myoclonique infantile avec hypsarytmie. Paris: Masson & Cie, 1964:169-76.*
- 36.- *Reinskov T. Demonstration of precipitating antibody to extract of brain tissue in patients with hypsarrhythmia. Act Paediatr Scand 1963; (Suppl:140-73).*
- 37.- *Mota NGS, Rezhallah-Iwasso MT, Peracoli MTS, Montelli TCB. Demonstration of antibody and cellular immune response to brain extract in West and Lennox-Gastaut syndromes. Arq Neuropsiquiatr 1984;42:126-131.*
- 38.- *Hrachovy RA, Frost JD Jr, Shearer WT, et al. Immunological evaluation of patients with infantile spasms. Ann Neurol 1985;18:414.*
- 39.- *Hrachovy RA, Frost JD Jr, Pollack M, Glaze DG. Serologic HLA Typing in infantile spasms. Epilepsia 1988;29:817-819.*
- 40.- *Aicardi, J. (1986): Infantile spasms and related syndrome. In Epilepsy in children, p.p. 17-38, New York: Raven Press.*
- 41.- *Friedman E, Panpiglione C. Prognostic implications of electroencephalographic findings of hypsarrhythmia in first year of life. Br Med J Med 1971;4:323-325.*
- 42 *Fleizar KA, Daniel WL, Imrey PB. Genetic study of infantile spasms with hypsarrhythmia. Epilepsia 1977;18:55-62.*
- 43.-*Sofijanov NG. Clinical evolution and prognosis of childhood apilepsies. Epilepsia 1982;23:61-69.*
- 44.-*Bellam M. Infantile Spasm. In: Pedley TA. Meldrum BS. Eds. Recent Advances in Epilepsy. Edinburgh: Churchill Livingstone: 1983:113-138.*
- 45.- *Riikonen R, Donner M. Incidence and etiology of infantile spasms from 1960 to 1976 a population studying Filand. Dev Med Child Neurol 1979;21:333-343.*
- 46.- *Borofsky. LG. (1957) Infantile Myoclonic seizures. Journal Pediatric 50:332.*
- 47.- *Gastaut, H., Roge, J., Soulayrol. R.& PinsardN. (1964): Encephalopathie myoclonique infantile avec hypsarrythmie (sindrome de West). Paris:Masson.*

- 48.- Matsumoto A, Watanabe F, Negoro T. et al. Long-term prognosis factors in 200 cases. *Dev Med Child Neurol* 1981;23:51-65.
- 49.- Millichap, J.G, Bickford, R.G, Klass, D.W., Backus, R.E. Infantile spasms, hypsarhythmia, and mental retardation. A study of etiological factors in 61 patients. *Epilepsia* 3:188.
- 50.- Amir N, Shalev RS, Steinberg A. Sleep patterns in the Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1986;36:1224-1226.
- 51.- Dinner DS. Sleep and pediatric epilepsy. *Cleve Clin. J. Med* 1989;56(suppl 2): 234-239.
- 52.- Chugani HT, Shields WD, Shewmon DA, Olson DM, Phelps ME, Peacock WJ. Infantile Spasms: I PET identifies local cortical dysgenesis in cryptogenic cases for surgical treatment. *Ann Neurol* 1990;27:406-413.
- 53.- Riikonen R. A long term follow-up study of 214 children with the syndrome of infantile spasms. *Neuropediatrics* 1982;13:14-23.
- 54.- Lombroso, C.T. & Fejrman, N. (1977): Benig myoclonus of early infance, *Ann. Neurol.* 1:38-148.
- 55.- Todt H. The later prognosis of epilepsy in chilhood: results of s prospective follow-up study. *Epilepsia* 1984;25:137-144.
- 56.- Palm, L., Belnnow, G. & Brun, A. (1986): Infantile spasms and neuronal heterotopias. *Acta Ped. Scand.* 75:855-859.
- 57.- Glaze, DJ, Hrachovy, R.A., Frost JD, Kellaway, P. & Zion.T. (1988) Prospective study of outcome od infants with infantile spasms treated during controlled studies of ACTH and prednisone. *J Pediatr* 112:389-396.
- 58.- Chiron, C. & Dulac, O. (1990): L'imaginarié foncionnelle cerebrale chez 1' enfant épileptique. *Arch, Fr, Pediatr*, 47, 629-632.
- 59.- Dulac. O., (1990): convulsions et epilepsies du nouveau né et du noueeisson. In *Neurologie pédiatrique, Medecinie-sciences*, eds. M. Arthuis. N. Pinsard & C. Ponsot, pp 163-195. Paris: Flammarion.

- 60.- Ludwig B. (1987): Review: neuroradiological aspects of infantile spasms. *Brain Dev.* 9:358-360.
- 61.- Sorel J, Dusaucy-Bauloye A, A pros de 21 cas d'hypsarymhir de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'A.C.T.H. *Acta neurol Psychia Belg* 1958;58:130-141.
- 62.- Lombroso, C.T. (1983) A prospective Study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 24. 135-158.
- 63.- Baram T, Mitchel WG, Tournay A, eta al. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms : a prospective, randomized, blinded, study. *Pediatrics* 1996;97:375-379.
- 64.- Snead OC III, Benton JW Myers CJ. ACTH and prednisone in childhood seizure disorders. *Neurology* 1983;33:966-970.
- 65.- Chevrie J, Aicardi J. Le pronostic psychique des spasmes infantiles traites par l'ACTH ou les corticoïdes. Analyse statistique de 78 cas suivis plus d'un an. *J Neurol Sci* 1971;12:351-368.
- 66.- Hagberg B. The nosology of epilepsy in infancy and childhood. In: Birkmayer W, ed. *Epileptic Seizures-Behaviour-Pain*. Bern:Huber, 1976:51-64.
- 67.- Langestein I, Willig RP, Iffland E. Behandlung Frühkindlicher Anfälle mit ACTH and Dexamethason unter standar disierten Bedingungen, I. Klinische Ergebnisse. *Monatsschr Kinderheilkd* 1978;126:492-499.
- 68.- Lerman P, Kivity S. The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms. *J Pediatr* 1982;101:294-296.
- 69.- Snead OC III, Benton JW Jr, Hosey LC, et al. Treatment of infantile spasms with spasms with high-dose ACTH; efficacy and plasma levels of ACTH and cortisol. *Neurology* 1989;39:1027-1031.
- 70.- Willoughby JA, Thurston DL, Holowach J. Infantile myoclonic seizures: An evaluation of ACTH and corticosteroid therapy. *J Pediatr* 1966;69:1136-1138.
- 71.- Jeavons PM, Bower BD, The natural history of infantile spasms. *Arch Dis Child* 1961;36:17-21.

72.- Trojaborg W, Plum P. Treatment of "hypsiarrhythmia" with ACTH. *Acta Paediatr Scand* 1960;49:572-582.

73.- Singer WD, Rabe EF, Haller JS. The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Paediatr* 1980;96:485-489.

74.- Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of "West syndrome" *Epilepsia* 1973;14:153-164.

75.- Jeavons PM, Harper JR, Bower BD. Long-term prognosis of infantile spasms: a follow-up report on 112 cases. *Dev Med Child Neurol* 1970;12:413-421.

76.- Appelton R. The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndromes. *Neurology* 1993;43 (Suppl 5):S21-S23.

77.- Chiron C, Dulac O, Beaumont D, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1991;6(Suppl 2): S52-S59.

78.- Schechter PJ, Vigabatrin In: Meldrum B, Porter RJ eds, *New Anticonvulsant Drugs*. London: Jhon Libby;1986:265-275.

79.- Asconape JJ, Penry JK. Valproate associated pancreatitis. *Epilepsia* 1993;34:177-183

80.- Dreifuss FE, Santilli N, Langer DHN, Valproic acid. Hepatic fatalities: a retrospective review. *Newurology* 1987;37:379-385.

81.- Dreifuss FE, Langer DH, Side effects of valproate. *Am J Med* 1988;84 (Suppl 1A): 34-41.

82.- Smith D. Adverse effects of valproate. *Epilepsia* 1984;25 (Suppl 1) S544-S549.

83.- MacDonald RL, Olsen RW. GABA receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 1994;17:569-602.

84.- Macdonald RL. Benzodiazepines: mechanism of action. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4th ed New York: Raven Press, 1995:695-703.

ANEXOS

ANEXO 1

ETIOLOGIAS DEL SINDROME DE WEST

Tabla 1. Etiologías del Síndrome de West

Disgenesia	<p>Facomatosis: Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis tipo 1, Síndrome de Sturge-Weber, incontinencia pigmenti, síndrome del nevo lineal, Enfermedad de Ito.</p> <p>Síndromes genéticos: Síndrome de Aicardi, Síndrome de Down, Síndrome de COFS (costo-oculo facial).</p> <p>Displasias: Hemimeganencefalia, otro tipo de agenesia de cuerpo calloso, holoprosencefalia, megalencefalia con displasia cortical, heterotopias,</p>
Hipóxico isquémica	Prenatal, perinatal y postnatal.
Infeccioso	<p>Prenatal: CMV, rubéola, toxoplasmosis</p> <p>Postnatal: Meningitis purulenta, encefalitis, absceso cerebral.</p>
Hemorragi-co	Perinatal: Hemorragia intraventricular con sangrado subaracnoideo
Traumatismo	Postnatal: Hematoma subdural y hemorragia subaracnoidea traumática.
Metabólico	<p>Prenatal: Déficits enzimáticos, fenilcetonuria, hiperglicinemia no cetótica, enfermedad de Leigh, enfermedades degenerativas de origen desconocido, polidistrofia</p> <p>Postnatal: Secuelas de hipoglicemia neonatal, mercurio y toxicidad por litio.</p>

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre: _____ Edad: _____

No de expediente _____ Edad al diagnóstico _____

Condiciones al nacimiento _____

Término _____ Postérmino _____ Pretérmino _____

Sexo: F _____ M _____

Peso al nacimiento _____

Edad materna al nacimiento _____

Abortos previos _____

Tipo de espasmos al inicio _____

Hallazgo electroencefalográfico _____

Hallazgo Tomográfico _____

Tratamiento Inicial _____

Tratamiento actual _____

Evolución con tx previo _____

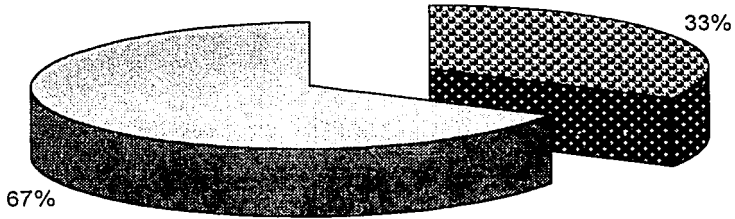
Evolución con el tx actual _____

ANEXO 3

MEDICAMENTO	DOSIS INICIAL	INCREMENTO DE LA DOSIS	DOSIS MAXIMA
Clobazam	2.5mg/día -2 a 5mg/día 2-10 a 10mg/día +10a	2.5-5 mg c/7días	30 mg día
Clonazepam	0.01-0.03 mgkgdía	0.25-0.5 mgdía cada7d	0.2 mgkgdía
Nitrazepam	0.1-0.2 mgkgdía	0.2mg kg cada 5-7d	0.8 mgkgdía
Clorazepato	0.3 mgkgdía	0.4-3 mgkgdía cada 5-7 d	15 mgkgdía

GRAFICA 1

DISTRIBUCION POR SEXO DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE WEST



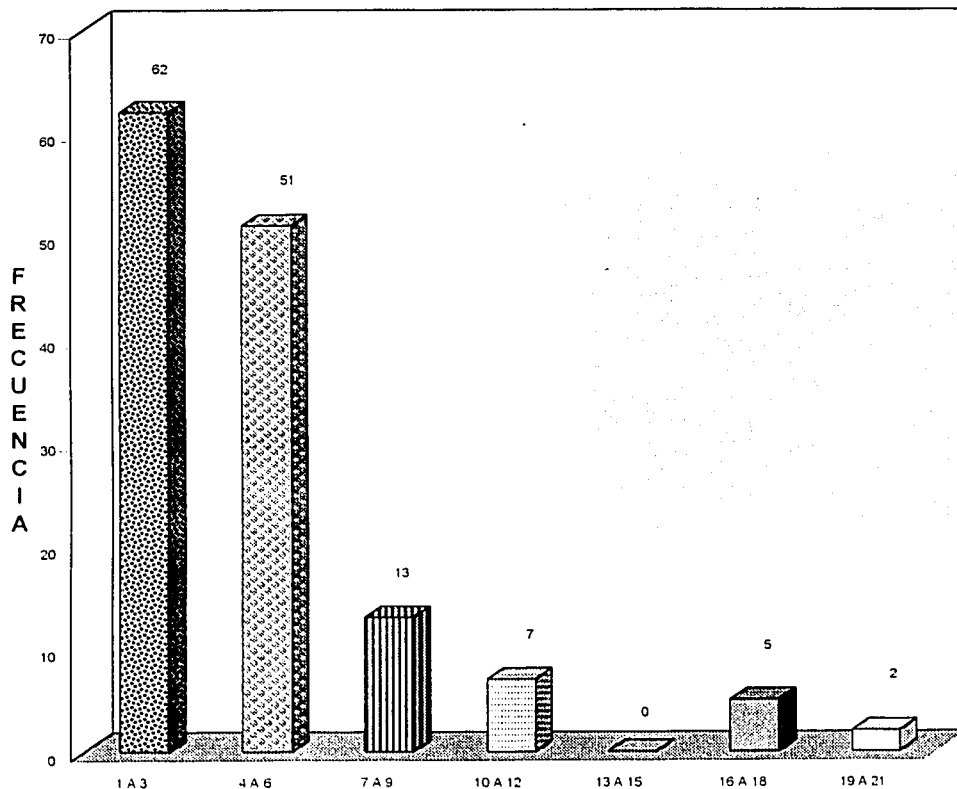
■ MUJER

□ HOMBRE

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2

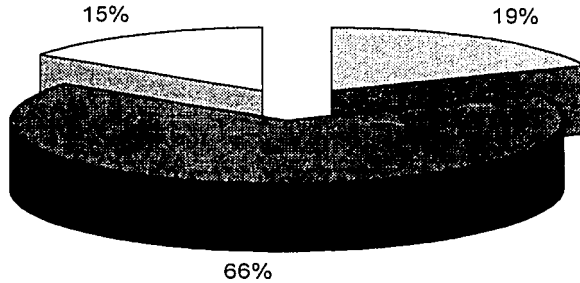
EDAD EN MESES DE PRESENTACION DEL SINDROME DE WEST



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3

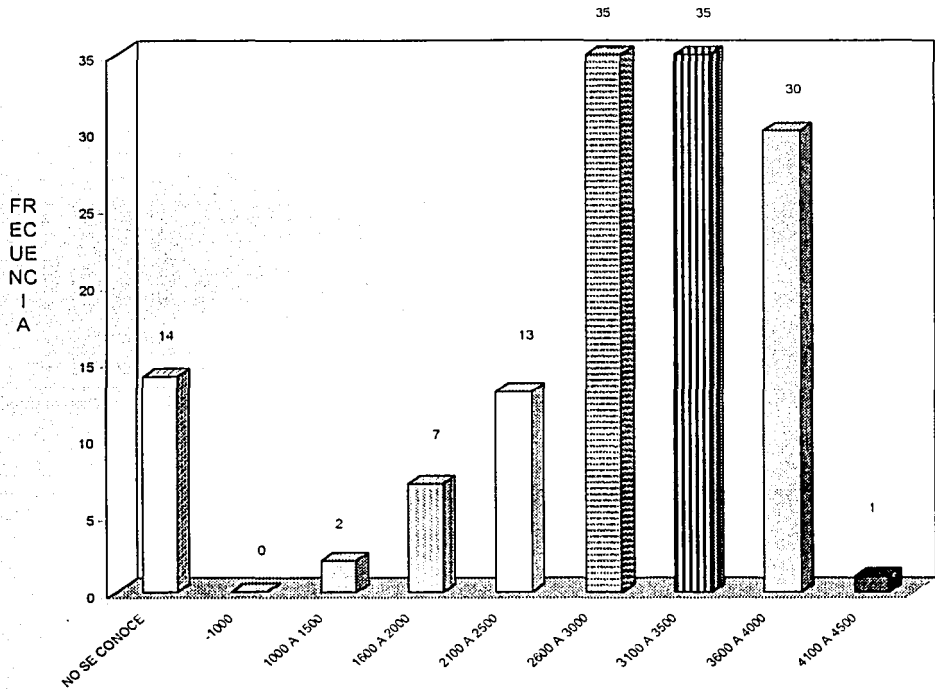
EXPRESION CLINICA DE LOS ESPASMOS INFANTILES



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

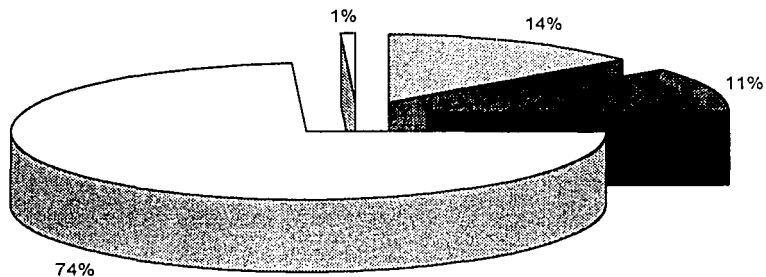
PESO EN GRAMOS AL NACIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE WEST



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 5

EDAD GESTACIONAL AL MOMENTO DEL NACIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SINDROME DE WEST



□ NO SE CONOCE

■ PREMATURO

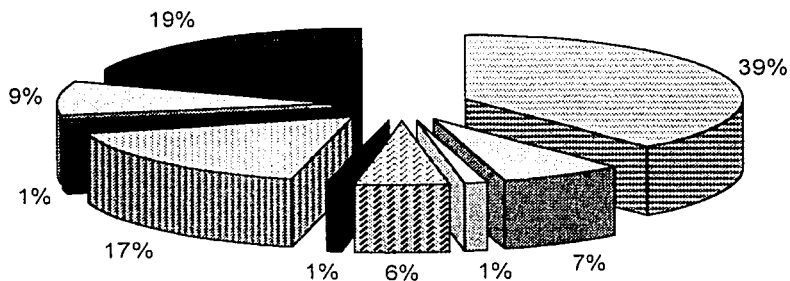
□ TERMINO

□ POSTERMINO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 6

PRINCIPALES ETIOLOGIAS EN LOS PACIENTES CON SINDROME DE WEST

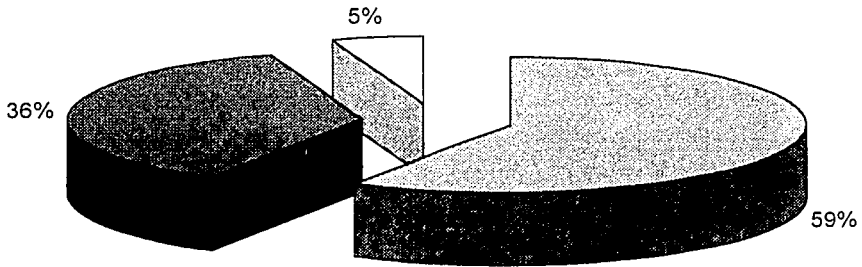


- ENCEFALOPATIA HIPOXICA ISQUEMICA PERINATAL
- DISGENESIA CEREBRAL
- SINDROME CROMOSOMICO
- FACOMATOSIS
- METABOLICO
- ENCEFALOPATIA HIPOXICA ISQUEMICA POSTNATAL
- TRAUMATICO
- CRIPTOGENICO
- SEPSIS

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 7

**HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRAFICOS EN
PACIENTES CON SINDROME DE WEST**

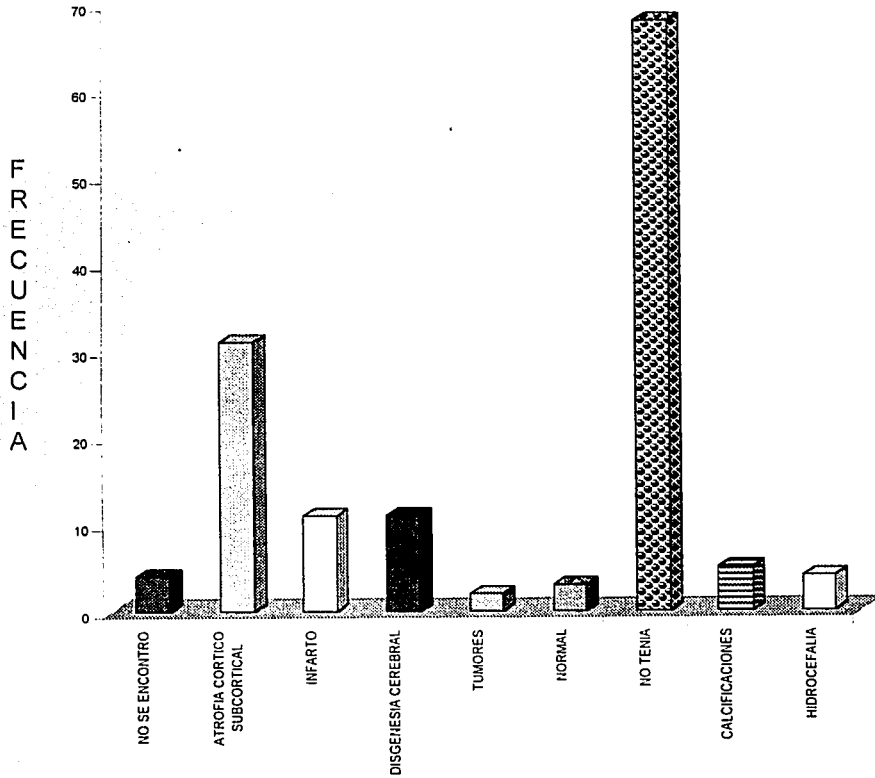


- HIPSARRITMIA
- ELECTROENCEFALOGRAMA ANORMAL
- NORMAL

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA 8

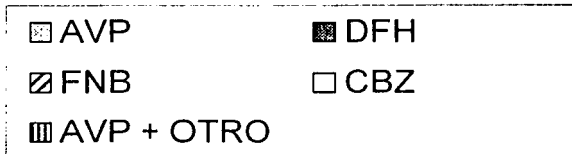
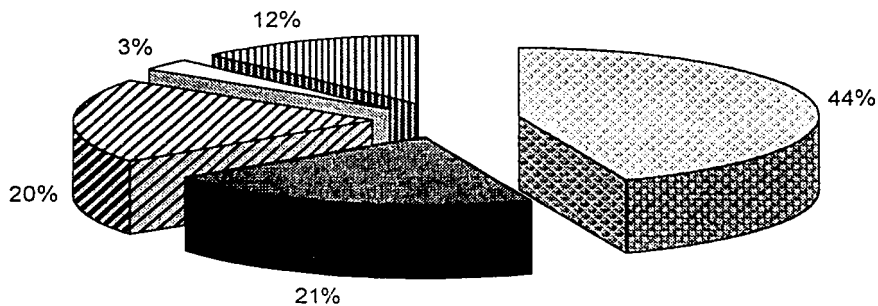
HALLAZGOS EN NUEROIMAGEN EN PACIENTES CON SINDROME DE WEST



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 9

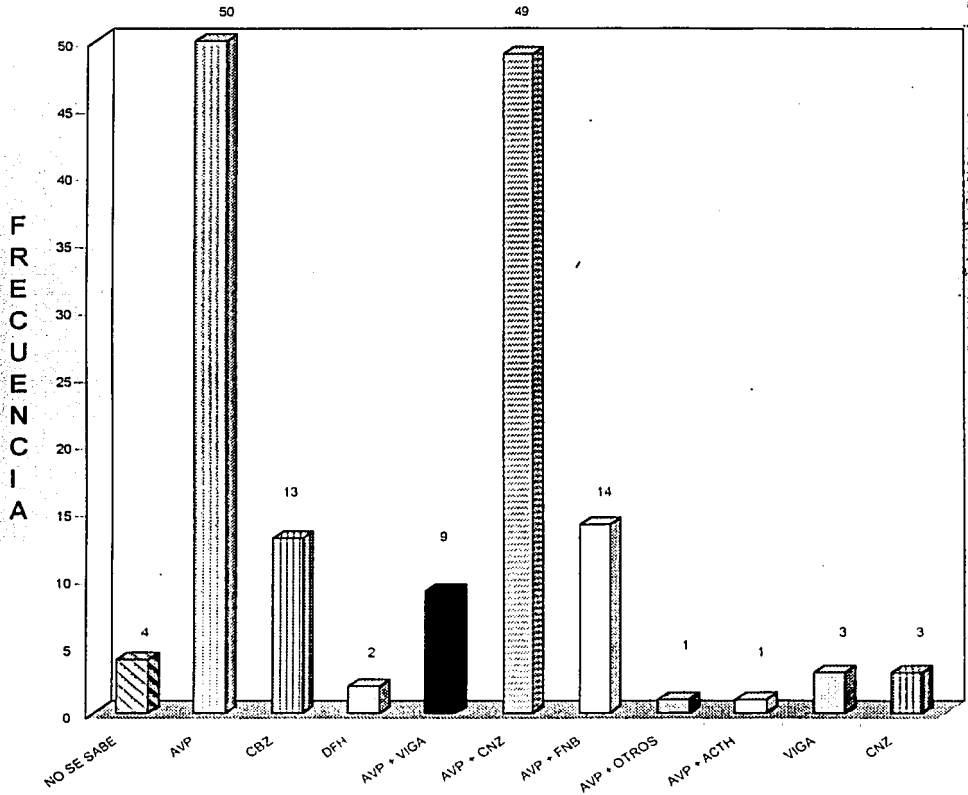
TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO INICIAL EN LOS
PACIENTES CON SINDROME DE WEST



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 10

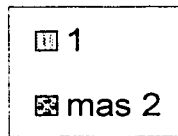
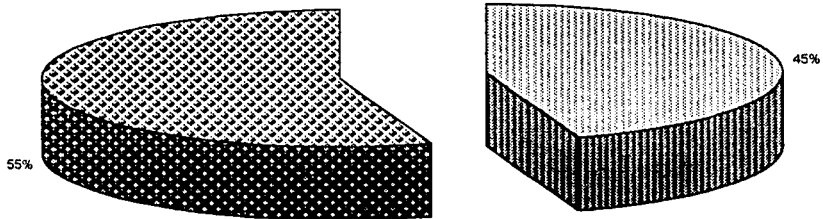
PRINCIPALES ANTIEPILEPTICOS EMPLEADOS EN LA FASE DE MANTENIMIENTO EN LOS PACIENTES CON SINDROME DE WEST



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 11

NUMERO DE GESTACION DEL PACIENTE QUE CURSO CON SINDROME DE WEST



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN