

11254
9

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**EFFECTOS DE LA VIGABATRINA SOBRE LA
DESMIELINIZACIÓN DEL NERVIÓ OPTICO EN
NIÑOS EPILÉPTICOS MEXICANOS**

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA LA:
DRA. GABRIELA C. PACHECO LEZAMA
PARA OBTENER EL:
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEUROLOGÍA PEDIATRICA**



MÉXICO, D.F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

EFFECTOS DE LA VIGABATRINA SOBRE LA DESMIELINIZACION DEL NERVI
OPTICO EN NIÑOS EPILEPTICOS MEXICANOS

DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

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

DRA. MATILDE RUIZ GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE NEUROLOGIA

DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
TUTORA DE TESIS

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
CO-TUTOR DE TESIS

DRA. PATRICIA RGUEZ.H
CO-TUTORA DE TESIS



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

INDICE

RESUMEN.....	3
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACION.....	9
PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	10
CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION.....	10
MATERIAL Y METODOS.....	11
CRITERIOS DE INCLUSION.....	11
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	12
CRITERIOS DE ELIMINACION.....	12
METODOLOGIA.....	12
ANALISIS ESTADISTICO.....	13
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	13
TABLAS.....	14
RESULTADOS.....	20
ANALISIS.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	22
ANEXO I CONSIDERACIONES ETICAS.....	25
ANEXO II.HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.....	26
ANEXO III DEFINICIONES OPERACIONALES.....	29
ANEXO IV HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	30

EFFECTOS DE LA VIGABATRINA SOBRE LA DESMIELINIZACION DEL NERVIÓ ÓPTICO EN NIÑOS EPILÉPTICOS MEXICANOS.

Pacheco L. Gabriela *,Munive B Leticia**, Gutierrez L Pedro***,Rodriguez H.Patricia****

Rodriguez H Patricia *****.

* Residente de neurología,** medico adscrito de neurología pediátrica,***doctor en ciencias adscrito a estadística e investigación, **** jefe del servicio de neurofisiología .

RESUMEN

JUSTIFICACIÓN :

El empleo de los potenciales evocados visuales ha demostrado ser un instrumento diagnóstico no invasivo muy sensible para la detección de desmielinización aun en etapas - subclínicas, la realización de dicho estudio nos permitirá mantener una mejor vigilancia farmacológica y valorar si existen alteraciones visuales secundarias a la exposición de de vigabatrina.

OBJETIVOS :

- Identificar los posibles cambios de desmielinización en niños epilépticos en tratamiento con vigabatrina.
- Describir el tipo de alteraciones encontradas en los potenciales visuales.
- Correlacionar la dosis que recibe el paciente con las alteraciones encontradas en los - potenciales visuales.
- Correlacionar el tiempo de exposición a vigabatrina con las alteraciones de los potenciales visuales.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se incluirán los pacientes candidatos a recibir vigabatrina y se realizarán potenciales - visuales previos al inicio de vigabatrina que acudan ala clínica de epilepsia del INP excluyendo aquellos que tengan patologías neurodegenerativas de sustancia blanca inflamatorias, isquémicas o con lesión previa de la vía visual . Se realizarán potenciales evocados visuales a los 2 , 6 y 12 meses posterior al inicio de vigabatrina , con equipo Voyager y estimulación con gogles ,los electrodos se colocaran de acuerdo al sistema internacional y se realizarán estímulos a 100 estímulos a 100,75,50 y 40 flash por segundo .

RESULTADOS:

En relación a los resultados obtenidos en nuestro primer corte observamos que el 75 % de los pacientes expuestos a tratamiento con vigabatrina presentaron alteraciones en los potenciales evocados visuales a los 2 meses de tratamiento, siendo la más frecuente la alteración grado II (25%) sin encontrarse significancia estadística al relacionar la dosis con las alteraciones encontradas.

CONCLUSIONES:

De los pacientes tratados con vigabatrina incluidos encontramos que un porcentaje importante presentó alteraciones en los potenciales evocados visuales, al encontrarse con potenciales evocados visuales previos normales. Sin embargo consideramos importante esperar los resultados del 2do y 3er corte.

ANTECEDENTES :

La epilepsia, enfermedad de elevada prevalencia a nivel mundial (0.5 - 1.5 % de la población mundial), constituye uno de los principales problemas de salud pública en donde el control clínico satisfactorio de los pacientes se ha convertido en un reto para el personal relacionado con las neurociencias, impulsando así el desarrollo de nuevos métodos diagnósticos : tomografía axial computarizada, resonancia magnética, tomografía computada por emisión de foton único tomografía por emisión de positrones , electroencefalograma, Mapeo . y alternativas terapéuticas : felbamato, gabapentina, lamotrigina, - vigabatrina ,inmunoglobulina,cirugía de epilepsia . (1- 4)

Dentro de las nuevas alternativas farmacológicas se encuentra la vigabatrina la cual fué sintetizada en 1973 como un análogo del GABA (GAMMA-VINYL-GABA), fué la primera droga fabricada de los nuevos antiepilépticos e introducida a la practica clínica en Irlanda en 1989 (5) la vigabatrina en la actualidad se utiliza en Europa en crisis parciales , espasmos infantiles en el Síndrome de West especialmente cuando es secundario a esclerosis tuberosa , y en el síndrome de Lennox Gastaut (6) en los cuales se ha reportado un control de las crisis de 50-72 % (7) actualmente se utiliza en muchos países en su mayoría Europeos aunque aun no ha sido aprobada para su uso en Estados Unidos. (8)

El principal mecanismo de acción de la vigabatrina es la inhibición de manera selectiva e irreversible de la GABA transaminasa, enzima responsable de la degradación del GABA en las neuronas y en la glía, lo que induce el aumento del GABA, principal neurotra-

transmisor inhibitor, dando como resultado niveles elevados en 200 -300 % los niveles del GABA en plasma, LCR y cerebro con lo que frena la propagación de las descargas hipersincrónicas anormales y reduce la actividad paroxística siendo estos efectos dosis dependientes. (9)

Dentro de los efectos secundarios se ha reportado somnolencia en 13 % ,cansancio 13 % irritabilidad , hiperactividad , efectos que parecen ser dosis dependientes y que aparecen preferentemente durante los primeros 3 meses de tratamiento, aumento del apetito con incremento simultaneo del peso corporal el cual se presenta en 30-40 % durante los primeros 6 meses de manejo con este antiepiléptico, las reacciones alérgicas son excepcionales, agresividad especialmente en niños con retraso mental por sinergismo al sistema dopaminérgico y reducción periférica del campo visual secundario a edema intramielínico. (10-15)

C.E Schoeder en 1992 realizó un estudio en perros a los cuales administró 300 mg/kg/día de vigabatrina por 12 semanas posterior a las cuales realizó potenciales somatosensoriales y visuales encontrando en ambos alteraciones como disminución en la amplitud y dispersión en la respuesta , también algunos de los perros fueron sacrificados para la realización de estudio histopatológico encontrando microvacuolas primariamente localizadas en la columna del fornix , alrededor del hipocampo, hipotálamo y tálamo así como tracto óptico ; las microvacuolas parecen ser el resultado de una acumulación de líquido entre la vaina de mielina dando como resultado daño a las vías y dicha alteración ocasiona la alteración en las velocidades de conducción,reflejada en aumento de las latencias en los potenciales somatosensoriales y visuales . (16)

Gregory L .Kraus en 1998 publicó un estudio en el que incluyó 38 pacientes con eda -

des entre 22 y 67 años manejados con vigabatrina con dosis de 0.5 a 2 gr / día de los -
cuales cuatro desarrollaron síntomas visuales como visión borrosa y reducción del cam-
po visual.(17)

K.Kälviäinen en 1999 reportó disminución del campo visual en 40 % de 32 pacientes a -
dultos sometidos a tratamiento con vigabatrina durante un periodo de 29 a 119 meses,
de los cuales 9 % eran alteraciones severas y 31 % alteraciones moderada, en compara
ción con los pacientes tratados con carbamacepina en los cuales no se encontraron alte
raciones visuales .(18)

MC Lawden en 1999 estudió 33 pacientes bajo tratamiento con vigabatrina con edades
entre 17 a 56 años con un tiempo de tratamiento que oscilaba de 0.8 a 8.2 años, de los
cuales solo cuatro de los pacientes tenían campo visual normal el 52 % tenían alteracio-
nes severas con 15-21° excéntrico bilateral . (19)

Scott R. Paúl en un estudio que incluyó 17 pacientes con edades entre 27 y 71 años en
tratamiento con vigabatrina con seguimiento por más de 2 años, todos como terapia de
adición , encontrando que las alteraciones se presentaban seis semanas después de i-
niciado el tratamiento. (20)

Los potenciales evocados visuales es una de las herramientas empleadas para evaluar
alteraciones de la vía visual, logrando diagnosticar alteraciones desmielinizantes en for-
ma indirecta incluso en estadios subclínicos.

Se ha reportado que los potenciales evocados visuales son altamente sensibles y espe-
cíficos para diagnosticar alteraciones desmielinizantes (21 ,22,23) pero con sensibili-
dad variable para evaluar etiología de dicha alteración.

D.W.Paty en 1988 en un estudio que incluyó 261 paciente con esclerosis múltiple clíni-

camente diagnosticada según los criterios ya establecidos y realizó resonancia magnética cerebral, tomografía computarizada, bandas oligoclonales y potenciales evocados visuales y somatosensoriales, reportando una sensibilidad de 78 % para la resonancia magnética y 87 % para los potenciales evocados visuales. (21)

T.Stojkovic estudió 17 pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica idiopática y para valorar desmielinización realizó resonancia magnética y potenciales evocados visuales encontrando alteración en los potenciales visuales en 47 % de los pacientes y solo en 23 % en la resonancia magnética cerebral . (22)

I.E.C.Ormerod en 1990 estudió 30 pacientes con diagnóstico de polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica con alteraciones neurológicas, encontrando áreas de desmielinización en la resonancia magnética cerebral en 28 pacientes y alteraciones en los potenciales visuales en todos los pacientes(23) con lo cual se demuestra que los potenciales visuales son altamente sensibles para detectar alteraciones secundarias a desmielinización y serán de gran utilidad para detectar alteraciones secundarias a alteraciones secundarias a desmielinización en pacientes tratados con vigabatrina.

JUSTIFICACIÓN

En relación a las alteraciones clínicas y neurofisiológicas reportadas en pacientes adultos que emplearon vigabatrina, será importante investigar la existencia del compromiso secundario de la mielina en pacientes en edad pediátrica .

Hasta el momento no existen estudios a nivel mundial ni nacional que evalúen el riesgo de alteraciones visuales en pacientes pediátricos expuestos a vigabatrina.

En la actualidad en el Instituto Nacional de Pediatría existe un elevado número de pacientes con Síndrome de West, Lennox Gastaut y crisis parciales de difícil control que emplean vigabatrina siendo ésta una de las primeras alternativas en el grupo de nuevos antiepilépticos, motivando con esto mejorar nuestra vigilancia farmacológica y justificar el uso de éste fármaco, así como poder contribuir a su aceptación por otros países en los cuales no se utiliza debido al riesgo aparente de constricción del campo visual.

El empleo de los potenciales evocados visuales ha demostrado ser un instrumento diagnóstico sensible y específico para determinar alteraciones desmielinizantes de la vía visual incluso superando la sensibilidad de la resonancia magnética cerebral en fases pre clínicas además de ser más accesibles y tener menor grado de invasibilidad por lo que justificamos su empleo para la evaluación de alteraciones desmielinizantes en vía visual en nuestros pacientes que serán sometidos a tratamiento con vigabatrina .

PROBLEMA :

Cuales son las alteraciones en los potenciales evocados visuales en pacientes pediátricos manejados con vigabatrina ?

OBJETIVOS :

- 1)Identificar la presencia de alteración de la vía visual en niños epilépticos en tratamiento con vigabatrina ,mediante la realización de potenciales evocados visuales.
- 2) Describir el tipo de alteraciones encontradas en los potenciales visuales .
- 3) Correlacionar la dosis de vigabatrina que recibe el paciente con las alteraciones encontradas en los potenciales visuales .
- 4) Correlacionar el tiempo de exposición a vigabatrina con las alteraciones encontradas en los potenciales visuales.

HIPÓTESIS :

La vigabatrina produce alteraciones en los potenciales evocados visuales .

TIPO DE ESTUDIO :

Exfperimental,comparativo , prospectivo , longitudinal.

MATERIAL Y MÉTODO.

Universo de estudio :

- Pacientes con epilepsia parcial refractaria, síndrome de Lennox Gastaut, síndrome de West candidatos a tratamiento con vigabatrina.

Población elegible:

- Pacientes que acudan a consulta al servicio de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría del 15 de diciembre del 2001 al 31 de diciembre del 2002 .

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- A) Pacientes de 1 mes de vida a 15 años de edad.
- B) Pacientes que se encuentren en tratamiento a base de vigabatrina en monoterapia ó terapia de adición con 2 meses o más de tratamiento .
- C) Género : masculino y femenino .
- D) Pacientes con Síndrome de West , Lennox Gastaut , crisis parciales refractarias .
- E) Que el padre o tutor firme la carta de consentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- A) Pacientes que por cualquier situación no se puedan realizar potenciales visuales previos al inicio del tratamiento con vigabatrina.
- B) Pacientes con ceguera cortical previamente diagnosticada .
- C) Pacientes con enfermedad neurodegenerativa de sustancia blanca , inflamatoria ó isquémica.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- A) Pacientes que suspendan el medicamento durante el tiempo de estudio.
- B) Pacientes que abandonen el protocolo.
- C) Pacientes que mueran durante el tiempo de estudio .

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO:

_ Se seleccionarán a los pacientes con epilepsia (síndrome de West, Lennox Gastaut, parciales refractarias candidatos al empleo de vigabatrina, informando a los padres sobre las ventajas, efectos secundarios y generalidades del protocolo.

_ Se supervisará en forma mensual el apego al tratamiento mediante el conteo del número de empaques utilizados, también se realizarán modificaciones en relación a la dosis y fármacos concomitantes.

_ Se realizarán potenciales evocados visuales previo al inicio de vigabatrina y controles a los 2,6, y 12 meses de iniciado el tratamiento.

TÉCNICA: Los potenciales evocados visuales se realizarán con equipo Voyageur los electrodos se colocarán de acuerdo al sistema internacional 10-20 con glogles y estímulos a frecuencias de 100,75 ,50 y 40 flash por segundo .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se efectuará análisis estadístico a través del paquete SPSS versión 10.0 para Windows

Se describirán los cambios de desmielinización y las alteraciones observadas mediante porcentaje y proporciones.

La correlación porcentaje, la dosis de vigabatrina y las alteraciones encontradas se efectuará mediante correlación de rangos de Spearman.

La correlación entre el tiempo de exposición y las alteraciones en los potenciales visuales se efectuará a través de correlación de Pearson.

En cada momento se considerará como significativo todo valor de $P < 0.05$.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Recolección de información: octubre 2000-abril 2001

Elaboración de protocolo: 15 de marzo - 15 diciembre 2001

Aprobación de protocolo: Enero 2002

Realización de trabajo de investigación: 1ro de enero -28 de febrero 2002 1er corte
1ro marzo-30 agosto 2002 2do corte
1ro de sep-31 dic.2002 3er corte.

Recolección de información y captación de datos: 1er corte 1-7 marzo 2002
2do corte 1-7 sep.2002
3er corte 1-8 enero 2003

Análisis y reporte: 1er corte 8 -14 marzo 2002
2do corte 8-14 sep.2002
3er corte 8-14 enero 2003

TABLA 1. EDAD DE LOS PACIENTES TRATADOS CON VIGABATRINA

	estadística	error estándar
media	53.75 meses	8.42
Desviación estándar	37.63	
Edad mínima	12meses	
Edad máxima	132 meses	

TABLA 2 .GENERO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON VIGABATRINA

GENERO	n	(%)
MASCULINO	7	35
FÉMENINO	13	65
TOTAL	20	100

TABLA 3 . TIPO DE EPILEPSIA EN LOS PACIENTES**MANEJADOS CON VIGABATRINA**

DIAGNOSTICO	n	(%)
Síndrome de West	6	30
Síndrome de Lennox Gastaut	7	35
Epilepsia parcial de difícil control	7	35
TOTAL	20	100

TABLA 4 . ETIOLOGÍA DE LOS PACIENTES**MANEJADOS CON VIGABATRINA**

ETIOLOGÍA	n	(%)
Criptogenica	2	10
Idiopatica	3	15
Disgenesia	9	45
Otra	6	30
TOTAL	20	100

**TABLA 5 . TERAPIA DE ADICION EN LOS PACIENTES
MANEJADOS CON VIGABATRINA**

MEDICAMENTO	n	(%)
Ácido valproico	13	65
Benzodiazepina	7	35
Fenitoina	3	15
Carbamacepina	1	5
Inmunoglobulina	1	5
Lamotrigina	1	25
Topiramato	5	25

**TABLA 6 . TERAPIA EN LOS PACIENTES MANEJADOS
CON VIGABATRINA**

TERAPIA	n	(%)
Monoterapia	3	15
Biterapia	5	25
Politerapia	12	60
TOTAL	20	100

TABLA 7. DOSIS ADMINISTRADA DE VIGABATRINA

DOSIS(mg/kg/día)	n	(%)
0-49	1	5
50-99	6	30
100-149	12	60
150-199	0	0
200	1	5

TABLA 8. GRADO DE ALTERACION EN LOS POTENCIALES

**EVOCADOS VISUALES EN LOS PACIENTES POSTERIOR
A SER TRATADOS CON VIGABTRINA**

Grado de alteración	n	(%)
Normales	5	25
grado I	6	30
grado II	5	25
grado III	4	20
TOTAL	20	100

TABLA 9 .GRADO DE ALTERACION EN LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES RELACIONADO CON LA DOSIS DE VIGABATRINA ADMINISTRADA.

PEV	N	Media	Desviación estándar	Error estándar
NL	5	80	27.39	12.25
G I	4	87	33.01	16.50
GII	8	95	22.68	8.02
GIII	3	96.67	5.77	3.33
TOTAL	20	89.90	23.85	5.33

TABLA 10. ALTERACION EN LOS POTENCIALES EVOCADOS VISUALES RELACIONADO CON DOSIS DE VIGABATRINA .

PEV	dosis mínima(mg/kg/día)	dosis máxima(mg/kg/día)
NL	50	100
G I	38	110
GII	50	120
GIII	90	100
TOTAL	38	120

PRUEBA DE HOMOGENEIDAD DE VARIANZA

estadística Levene	df1	df2	significancia
1.987	3	16	0.157

ANOVA

	suma de puntos	df	media de puntos	F	significancia
entre grupos	869.133	3	289.711	0.467	0.710
de cada grupo	9934.667	16	620.917		
total	10803.800	19			

RESULTADOS :

En este estudio se incluyeron 20 pacientes, 65 % del género femenino y 35 % del masculino (tabla 2 9, cuyas edades oscilaron entre 12 y 132 meses, con una media de 53.75 meses (tabla 1) el tipo de epilepsia de los pacientes fueron síndrome de West (30 %) síndrome de Lennox Gastaut (35 %) epilepsia parcial de difícil control (35 %) (tabla 3) las etiologías encontradas fueron criptogenica (10 %) idiopática (15 %), disgenesia (45 %) otra causa (30 %) (tabla 4) los medicamentos administrados como terapia de adición fueron ácido valproico (65 %) benzodiazepina (35 %) fenitoína (15 %) lamotrigina (5 %) topiramato (25 %) (tabla 5). Tres de los pacientes se encontraban en monoterapia con vigabatrina (15 %) 5 en biterapia con ácido valproico y vigabatrina (25 %) y 12 pacientes con politerapia de 3 hasta 6 fármacos (60 %) (tabla 6) . La dosis administrada de vigabatrina osciló entre 38 -200 mg /kg /día con una media de 82.4 mg/kg /día (tabla 7) el tiempo de exposición fue de 2 meses, todos los pacientes tenían potenciales evocados visuales previos normales; posterior a 2 meses de tratamiento se encontró potenciales evocados normales en 5 pacientes (25 %) alteración grado I en 6 pacientes (30 %) grado II en 5 pacientes (25 %), grado III en 4 pacientes (20 %) (tabla 8).

ANALISIS

En relación a los resultados obtenidos en nuestro primer corte, observamos que el 75 % de los pacientes expuestos a tratamiento con vigabatrina presentaron alteraciones en los potenciales evocados visuales a 2 meses de tratamiento, siendo más frecuente la alteración grado II (tabla 8 y 9) sin embargo no se encontró significancia estadística al analizar el promedio de la dosis del fármaco empleado en relación con los grados de al

teraciones encontradas (p.710) (tabla 9 y 10) .Además se evaluaron las alteraciones en los potenciales evocados visuales desarrolladas en relación, en relación a la etiología de la epilepsia no encontrando correlación estadística significativa.

Consideramos pertinente el análisis del 2do y 3er corte , ya que la variable tiempo de exposición juegue un papel determinante en el desarrollo de las alteraciones de los potenciales evocados visuales, además de considerar el incremento del tamaño de la muestra .

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Tartara A. Manni , R, Galimberti , CA, Morini , R , Mumford JL, Judice A , Peruca E.
Six year follow up study on the efficacy and safety on vigabatrin in patients with epi -
lepsy . J. neurol .neurosurg and Psych. 1989 ; 52 (7) 471-76
- 2.- Jonh . P .Selbyl, Richard .H.Mattson and Robert P.Innis . Effect of vigabatrina on the
GABAergic system as determined by (123 I) Iomazenil SPECT and GABA MRS.Epi-
lepsia 1999 ; 40 (10) 1433-38 .
- 3.- Jonh M . Pellock MD Managing epilepsy syndromes whit new antiepileptic drug .Pe-
diatrics 1999 ; 104 (5) 145-51 .
- 4.- Karen Gale . GABA and epilepsy : Basic concepts from preclinical research . Epilep-
psia 1992 ; 33 (suppl 5) S 3-12 .
- 5.- A.Guberman . vigabatrin .Can . J .Neurol.sci . 1996 ; 23(suppl 2)S 13 - 17 .
- 6.- Betty Koo MB ,BS .Vigabatrin in the treatment of infantile spasm .pediatric .Neurology
1999 ; 20 (2) 106-110 .
- 7.- Gidal BE .Privitera MD , Sheth RD, Gilman .J.T .Vigabatrin a novel therapy for seizu-
re disorder . Ann .pharmacother 1999 ; 33 (12) 1277-86 .
- 8.- Jonh M .Pellock MD . Treatment of seizure and epilepsy in children and adolescents.
Neurology 1998 ; 51 (5) 53-58 .
- 9.- Arndt .C.F .Derambure .P.Defoort .Dhellemmes S , Hache JC .outer retinal dysfunction
in patients treated vigabatrin . Neurology 1999 ; 52 (6) 1201-5.
- 10.-Appleton RE.The role of vigabatrin in the management of infantile epileptic syndro-
me .Neurology 1993 ; 43 (suppl 5) : S 23-28 .

- 11.- Daneshuar H .Racette L ,Coupland SG Kertes .P .Guberman.A ,Zackon P.Syntomatic and asyntomatic visual loss in patient taking vigabatrin . Optalmology 1999 ; 106 (9) 1792-8 .
- 12.- Douglas F .Levinson MD , and Orrin Dviinsky MA Psychiatric adverse event during vigabatrin teraphy . Neurology 1999 ; 53 (4) 1503-11 .
- 13.- Edward J. Vovotny , Jr Fahmeed Hyder , Michael Shevell, and S.Douglas.L.Roth - man .GABA changes with vigabatrin in the developing human brain .Epilepsia 1999 ; 40 (4) 462-66 .
- 14.- Edward .J. Hammond , William E. Ballinger Jr . Leo Lu , B.J .Wilder Basim M.Uth - man and Steven . A.Reid . Absence of cortical white matter changes in three pati - ents unfergoin long-term vigabatrin teraphy. Epilepsy research 1992;12(1) 261-65.
- 15.- Elsa M .Valdizan and Juan A. Armijo . Relationship between platelet and brain GA - BA transaminase by single and multiple doses of vigabatrin in rats . Epilepsia 1991; 3 (5) 735 -42 .
- 16.- C.E Schroeder J.P .Gibson .J .Yamington W.E .Heydorn ,N.M Sussman andJ.C.Are - zzo .Effects of hihg-dose Y-vinyl GABA (vigabatrin) administration on visual and somatosensory evoked potential in dogs . Epilepsia 1992; 33 (suppl) 13-25.
- 17.- Gregory L .Kraus MD Mary MD .A.J Jonhson .PHD .and Neil Miller. Vigabatrin asso - ciated retinal cone system dysfuncton . Neurology 1999 ;12 (3) 716-22 .
- 18.- K.Kälviäinen MD.PHD ,I Nousainen MD .M .Mantyardvi .MD .PHS.E Nikoskelainen MD ,PHD .J.Partanen MD PHD and P.Riekkinen . Vigabatrin gabaergic antiepileptic drug, ccauses concentric visual defect .Neurology 1999 ; 53 (5) 922-25 .

- 19.- MC Lauden Teke , C Degg ,GFA Harding ,JM Wild. Visual defect associated with vigabatrin therapy . J.Neurol Neurosurg Psychiatry 1999 ; 67 (12) 716-22 .
- 20.- Scott R.Paul, Gregory L.Kruas,Neil R.Miller , Marianne T.Medura,Tracy A.Miller - and Mary A.Johnson. Visual function is stable in patients who continue long-term vigabatrin therapy :implications for clinical decision making.Epilepsia 2001;42 (4) 525-530 .
- 21.-D.W.PATY,J.F.Oger,MD;L.-Kastrukoff,MD;S.A.Hashimoto,MD;MD.Low.J.P.Hooge. MD;A.A.Eisen,MD;KA.Eisen,RN;S.J.Purves,MD,phd.MD.phd;V.Brandes;D.Robertson,MD; and D.K.B.Li,MD .MRI IN THE DIAGNOSIS OF MS : a prospective study with comparison of clinical evaluation evoked potentials , oligoclonal banding,and C.T. Neurology 1988; 38 (2) 180-84 .
- 22.- T.Stojkovic,J.de seze,J.F.Hurtevent,C.Arndt,A.Beaume,J.C.Hache,P.Vermersh.visual evoked potentials study in chronic idiopathic inflammatory demyelinating polyneuropathy .clinical neurophysiology 2000 ;11 (10)2285- 91 .
- 23.- I.E.C.Ormerod,H M Waddy , A G Kermod , N M F Murray , P K Thomas.Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polineuropathy: a clinical,electrophysiological and magnetic resonance imaging study.Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry 1990 ; 53 (8) 789-93.

ANEXO I

ASPECTOS ÉTICOS DE LA ADMINISTRACIÓN DE VIGABATRINA

El mantener una adecuada fármaco vigilancia en pacientes epilépticos, es una de las prioridades terapéuticas. Los potenciales evocados visuales constituyen una herramienta diagnóstica no invasiva de menor costo y mayor sensibilidad que los estudios de neuroimagen para evaluar la presencia de alteraciones de la vía visual. Se realizará carta de consentimiento informado al padre o tutor de cada uno de los pacientes para la realización de este estudio .

ANEXO II

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS :

EFFECTOS DE LA VIGABATRINA SOBRE LA DESMIELINIZACION DEL NERVI OPTICO EN NIÑOS EPILEPTICOS MEXICANOS :

1.- NOMBRE (apellidos , nombre)----- expediente:

3.- EDAD (meses) -----

4.- GENERO : (0 = masc . 1 = FEM) -----

5.-TIPO DE EPILEPSIA -----

1.- SÍNDROME DE WEST

2.- SÍNDROME DE LENNOX GASTAUT

3.- EPILEPSIA PARCIAL DE DIFÍCIL CONTROL

6.- ETIOLOGÍA:(marque una sola opción)-----

1.- CONGÉNITA

2.- CRIPTOGENICA

3.- IDIOPATICA

4.- INFECCIOSA

5.- METABÓLICA

6.- DISGENESIA

7.- OTRAS (especifique) _____

7.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (previos al
tratamiento con vigabatrina)

0 = normales

1 = Alteración grado I

2 = Alteración grado II

3 = Alteración grado III

ojo derecho-----

ojo izquierdo -----

8.- POTENCIALES EVOCADOS VISUALES POST-
ADMINISTRACIÓN DE VIGABATRINA:

0=normales

1= Alteración grado I

2 = Alteración grado II

3 = Alteración grado III

ojo derecho -----

ojo izquierdo -----

9. -TRATAMIENTO -----

1.- ÁCIDO VALPROICO

2.- FENOBARBITAL

3.- BENZODIAZEPINAS

4.-ESTEROIDE

5.- PIRIDOXINA

6.- DIFENILHIDANTOINA

7.-CARBAMACEPINA

8.- GABAPENTINA

9.-INMUNOGLOBULINA

10.- TOPIRAMATO

11.- LAMOTRIGINA

10.-DOSIS ADMINISTRADA DE VIGABATRINA :(mg/kg/dia)-----

11.- TIEMPO DE ADMINISTRACIÓN DE VIGABATRINA(meses)-----

ANEXO III

DEFINICIONES OPERACIONALES

SÍNDROME DE WEST : Síndrome epiléptico caracterizado por espasmos infantiles, retraso psicomotor e hipsarritmia .

CRISIS PARCIALES REFRACTARIAS :Crisis focalizadas a una región cortical que no han respondido adecuadamente a tratamientos convencionales , a dosis terapéutica y tiempo mínimo necesario .

POTENCIALES EVOCADOS VISUALES : Son respuestas electrofisiológicas de la retina y de la vía óptica a un estímulo apropiado .

SÍNDROME DE LENNOX GASTAUT :Síndrome en el cual el paciente presenta crisis convulsivas diversas y frecuentes y electroencefalográficamente presenta punta onda - lenta de menos de 2.5 HZ generalizada no necesariamente simétrica .

LATENCIA: Es el tiempo de intervalo entre el estímulo y la aparición de la onda representativa .

AMPLITUD:Es la actividad polarizada y reproducida en diferentes estructuras anatómicas

DESMIELINIZACIÓN: Proceso patológico que ocurre en enfermedades en donde la mielina esta alterada.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO IV

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

El presente ampara la aceptación así ala participación en el protocolo Efectos de la vigabatrina sobre la desmielinizacion del nervio óptico en niños epilépticos Mexicanos.En el cual se incluirán pacientes a los cuales se le iniciará tratamiento con vigabatrina,realizando vigilancia de la vía visual mediante la evaluación de los potenciales visuales antes y después de iniciado el tratamiento ,dicho estudio no es invasivo y no existe el riesgo de efectos secundarios, además se establece el compromiso de acudir a las consultas de epilepsia y de neurofisiología que se programaran en forma individualizada.

Al finalizar el protocolo se darán a conocer los resultados por los médicos responsables.

FIRMA DEL PADRE O TUTOR

TESTIGO