

11254



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E.

TRATAMIENTO INTRAVENOSO CON
INMUNOGLOBULINAS EN EL SINDROME DE
LENNOX-GASTAUT Y SINDROME DE WEST DE
DIFICIL CONTROL.

TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
LA SUBESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DR. JUAN PEDRO ESPINOSA ZACARIAS



MEXICO, D. F.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA

ESTA TESIS NO SALI
DE LA BIBLIOTECA



HOJA DE FIRMAS.



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION

DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
NEUROLOGIA PEDIATRICA.

DR. JUAN PEDRO ESPINOSA ZACARIAS
AUTOR



AGRADECIMIENTOS.

A mis padres y hermanos por seguir apoyándome de manera incondicional.

Al Dr. Juvenal Gutierrez Moctezuma por su enseñanza, paciencia y dedicación en formarme como Neurólogo Pediatra.

A la Dra. Elsa Solorzano por su confianza y amistad.

Al Dr. Jose Antonio Venta, Dra. Hilda Villegas por su gran apoyo y amistad.

A mis amigas Dra. Araceli Contreras y Dra. Vianey Escobar por mostrarme lo importante que es vivir.

Al Dr. Fernando Sierra por ser un gran amigo.

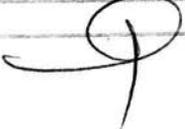
Pero principalmente a Dios que me cuida, me guía y me permite seguir viviendo para contemplar su grandeza.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Juan Pedro

Responosa Zacarias

FECHA: 22-abr-04

FIRMA: 

INDICE.

	Página.
Introducción.	1
Objetivos.	3
Justificación.	3
Material y Métodos.	4
Resultados.	6
Discusión.	8
Conclusiones.	9
Tabla 1.	10
Tabla 2.	10
Tabla 3.	11
Tabla 4.	11
Bibliografía.	12
Gráfica 1.	14
Gráfica 2.	15
Gráfica 3.	16
Gráfica 4.	17
Figura 1.	18
Figura 2.	19
Figura 3.	20
Figura 4.	21

SUMMARY.

IMMUNOGLOBULIN INTRAVENOUS TREATMENT IN LENNOX-GASTAUT AND WEST SYNDROMES OF DIFFICULT CONTROL.

A number of mechanisms have been implicated in the pathophysiology of childhood malignant epileptic syndromes and there is evidence that the immune system plays an important role in experimental epilepsy. There have been good responses with intravenous immunoglobulin (IVIg) in epilepsy cases of difficult control. The purpose of this study is to demonstrate the efficacy of the administration of IVIg in the West (WS) and Lennox-Gastaut (LGS) syndromes of difficult control.

Material and Methods. Five patients met the criteria of WS and LGS. Each patient was treated with IVIg for 5 days (infusion) and then received 6 doses of 0.5 g/kg/day at 2-week intervals. A complete history was taken including: sex, age, initiation of the disease, number and type of crises, as well as a determination of serum and CSF immunoglobulin levels at baseline, day 5 and at day 90 counting from the start of treatment.

Results. Four girls had WS symptomatic to cerebral dysgenesis and a boy with LGS symptomatic to neuroinfection (aged 4 to 10 months). The number of spasms before the infusion ranged from 204 to 1074 a day and after IVIg treatment all patients presented a 84.5% to 100% reduction ($p < 0.0037$). We also found an increase in IgG CSF and serum levels that correlated with a decrease in the number of crises ($p < 0.02623$).

Discussion. A deficiency of IgG2 has been determined in WS and LGS. The treatment response has been satisfactory and, as our study shows, they correlate with changes in the serum and CSF immunoglobulins levels.

Conclusions. IVIg is a coadjuvant treatment in patients with WS and LGS of difficult control. This treatment reduces the number and duration of the crises. There is a maximum decrease at day 90 of the initiation of treatment. Patient control is mainly clinical because the EEG may not show important modifications. Other studies are needed to determine the exact mechanisms of action of IVIg in patients with WS and LGS.

Key words: epilepsy, intravenous immunoglobulins, spasms.

RESUMEN.

Diversos mecanismos han sido implicados en la patología de los síndromes epilépticos malignos de la infancia y se ha demostrado la participación inmunológica en estudios experimentales de epilepsia. El efecto de la inmunoglobulina intravenosa (IglV) se ha presentado en varios casos de epilepsia de difícil control, la finalidad del estudio es demostrar la utilidad de la IglV en síndrome de West (SW) y síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) de difícil control.

Material y Métodos: Se seleccionaron 5 pacientes que reunieron criterios para SW y SLG de difícil control, los cuales recibieron IglV por 5 días y posteriormente 6 dosis quincenales a 0.5 gr/kg/día. Se recabaron datos como sexo, edad, inicio del padecimiento, número y tipo de crisis, así como determinación de inmunoglobulinas séricas y en líquido cefalorraquídeo (LCR) al inicio, a los 5 días y a los 90 días de iniciado el tratamiento.

Resultados: fueron 4 niñas con SW sintomático a disgenesia cerebral y un niño con SLG sintomático a neuroinfección, la edad fue de 4 a 10 meses. Los espasmos antes de la infusión variaron de 204 a 1074 al día y posterior a la IglV se presentó una reducción del 84.5% al 100% en un caso ($p < 0.0037$). Se encontró un incremento de IgG en LCR y séricas correlacionándose con la disminución de las crisis ($p < 0.02623$).

Discusión: Se han determinado factores inmunológicos en la epilepsia como deficiencia de IgG2 en SW y SLG, la respuesta al tratamiento con IglV ha sido satisfactoria y como lo establece en nuestro estudio se correlaciona con cambios en las concentraciones de inmunoglobulinas séricas y en el LCR.

Conclusiones: La IglV es un tratamiento coadyuvante en pacientes con SW y SLG de difícil control, disminuye el número y duración de las crisis, con una máxima disminución a los 90 días de iniciada. El control principal es clínico ya que el EEG puede no mostrar modificaciones importantes. Se necesitan otros estudios encaminados a determinar el mecanismo de acción adecuado de la IglV en pacientes con SW y SLG.

Palabras clave: epilepsia, inmunoglobulinas intravenosas, espasmos.

INTRODUCCION.

El síndrome de West (SW) es la forma aislada de epilepsia "maligna" de la infancia más frecuente en el lactante con crisis que se denominan espasmos infantiles y son habitualmente crisis breves con flexión de la cabeza y tronco más extensión y abducción de miembros superiores, que se repiten en salvas, además de afectación del neurodesarrollo y cuyo dato electroencefalográfico es hipsarritmia. (1)

El Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) es otro tipo de los Síndromes epilépticos "malignos" de la infancia (2-4 años) con crisis (tónicas, tonico-clónicas generalizadas, ausencias atípicas, atónicas y mioclónicas), deficiencia mental que se inicia antes del año de edad y cuyo electroencefalograma (EEG) varía de complejos de punta-onda lenta de 2-2.5 ciclos por segundo con actividad regular, así como complejos de puntas altas en regiones frontales, onda aguda-onda lenta y polipunta onda. (2)

El tratamiento de éste tipo de síndrome epilépticos por la falta de respuesta puede ser muy variable y llegar a la utilización de múltiples fármacos; a pesar de lo cual continúan con la presentación clínica y electroencefalográfica de crisis. Por esto se han ensayado múltiples manejos encaminados a tratar éste tipo de síndromes.

Ambos síndromes pueden ser primarios o sintomáticos según tengan o no padecimiento precipitante. En caso de que con la tecnología actualmente disponible no se demuestre patología, reciben el nombre de criptogénicos.

Se ha publicado que el paciente con SLG criptogénico tiene un patrón HLA con incremento de subpoblaciones DR4 similar a lo encontrado en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, por lo cual se considera que éste síndrome tenga un fondo inmunológico de presentación (3). También se ha demostrado asociación de HLA-B7 y la susceptibilidad a SLG, determinándose la existencia de un alelo LD el cual puede estar asociado a la enfermedad (4). Otros autores consideran que existe una respuesta inmune humoral deteriorada en respuesta a un antígeno primario a pesar de una respuesta del sistema inmune como lo es el incremento en la concentración de inmunoglobulina G (IgG), también descrito en enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico en humanos y en ratas propensas a epilepsia, (5). Steier y col. Establecieron una deficiencia de la subclase IgG2 en la mayoría de los pacientes, (11), y Duse también estableció una deficiencia de IgG2 sérica que puede predisponer a una forma de encefalitis viral que obedece a un mecanismo inmune para que se presente la epilepsia intratable en niños (12). Estas mismas consideraciones se han propuesto para el síndrome de West.

En base a lo anterior, se han establecido múltiples estudios para el tratamiento de SLG y SW de difícil control con inmunoglobulinas. A partir de 1986 los estudios al respecto demostraron gran mejoría con disminución de las crisis y modificación electroencefalográfica (6). Diversos autores establecieron la utilidad de la inmunoglobulina en dosis que van desde 100 a 200mg/Kg/día

cada 2 a 3 semanas durante 4 meses con mejor respuesta en pacientes con SW criptogénico (7), dosis de 400mg/Kg/día cada 2 semanas por 14 semanas (8), así como dosis de 400mg/Kg/día por 5 días consecutivos y posteriormente cada 2 semanas por 3 meses, utilizando Sandoglobulina (10).

La relación entre la administración de inmunoglobulina humana y la epilepsia ha sido revisada en la literatura determinándose que los datos clínicos encontrados posterior a la administración de la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) sugieren que es un medicamento adicional y seguro en varios tipos de epilepsia intratable sea sintomática e idiopática. (5,6)

Los componentes de la preparación de IgIV cruzan la barrera hematoencefálica, incrementan significativamente las concentraciones de IgG y actúa con un mecanismo de acción inmunomodulador de la actividad cerebral (7). Esto pudo establecerse en un estudio realizado por Van Engelen BG y col. en donde se observó un incremento significativo de los niveles de IgG en el líquido cefalorraquídeo (8). Otros mecanismos severos que se han sugerido para establecer la eficacia de la IgIV incluyeron:

- Un efecto antiviral.
- Terapia sustitutiva en pacientes con una inmunodeficiencia humoral concomitante.
- Interacción idiotipo – antidiotipo.
- Efecto neuromodulador, (9).

Desde 1993 sólo un estudio multicéntrico clínico y doble ciego se ha llevado a cabo con pacientes con SW y SLG el cual mostró una clara respuesta a favor del tratamiento intravenoso con inmunoglobulina. (10) Diversos estudios reportan que la IgIV disminuye la presentación de las crisis, hay mejoría electroencefalográfica, es un tratamiento seguro que puede utilizarse como coadyuvante en pacientes con epilepsia de muy difícil control (6,7,9). Con todo esto, los pacientes mejoran, se inhibe el deterioro cerebral y la estancia hospitalaria por descontrolares frecuentes.

OBJETIVOS.

Establecer la utilidad de las inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento de Síndrome de West y Síndrome de Lennox-Gastaut de muy difícil control; con evaluación en éstos pacientes de las crisis epilépticas con IgIV, los cambios inmunológicos que se presenten con el tratamiento y su correlación clínica.

JUSTIFICACION.

El SLG y SW son tipos frecuentes de epilepsia "maligna" de la infancia; el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas ha mostrado un mejor control de las crisis en estos pacientes resistentes a múltiples medicamentos antiepilépticos utilizados en forma aislada o asociada. Se realiza el siguiente trabajo dado que en México sólo existen 2 pacientes reportados.

MATERIAL Y METODOS:

Se trata de un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto. Realizado en pacientes con diagnóstico de Síndrome de West y Síndrome de Lennox-Gastaut de muy difícil control, ingresados al Servicio de Neurología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE con mala respuesta clínica y electroencefalográfica a tratamientos con antiepilépticos (persistencia de las crisis o efectos indeseables o intolerantes a tratamientos) durante el período comprendido del 1 de Octubre de 1998 al 30 de Agosto de 1999. Los diagnósticos se establecieron en base a valoración clínica y electroencefalográfica. Se hizo una evaluación clínica a su ingreso con registro del número y características de las crisis en los últimos seis meses, así como su estado físico. Se tomaron exámenes que incluyeron una biometría hemática completa, examen general de orina, determinación de inmunoglobulinas séricas, subpoblación linfocitaria, citoquímico e inmunoglobulinas en líquido cefalorraquídeo así como EEG reciente (en los últimos 3 meses o inmediatamente antes del inicio del tratamiento con IgIV).

Posteriormente se inicio el tratamiento con IgIV (Sandoglobulina) a dosis de 0.5gr/Kg/día en una sola dosis por 5 días consecutivos, seguidos de una dosis cada 2 semanas por 3 meses. Según las necesidades de los pacientes, el liofilizado se diluyó en cloruro de sodio al 0.9%, agua inyectable o dextrosa al 5%. La concentración de IgIV en cualquiera de estas soluciones para infusión endovenosa fue del 3 al 12%, según el volumen empleado.

A los pacientes tratados con IgIV por primera vez se les administró una infusión al 3% a una velocidad inicial de 10/ml hora durante 30 minutos, vigilando la presencia efectos adversos como vómito, dolor abdominal, diarrea, fatiga, malestar, mareo, escalofrío, diaforesis, cianosis, taquicardia o hipotensión arterial. Si no ocurrían reacciones adversas en los primeros 15 minutos, la velocidad se aumentó progresivamente con 20ml/hora por otros 30 minutos y si tampoco se presentaron eventualidades se continuó la infusión hasta completar 5 horas de infusión total.

En los pacientes que recibieron IgIV regularmente y toleraron bien, se utilizaron concentraciones más altas (hasta un máximo de 12%), pero la velocidad de infusión siempre se inició a una baja velocidad y vigilando muy de cerca al paciente al aumentar progresivamente la velocidad de infusión. Si se presentaban reacciones adversas como rash, taquicardia, vómito, hipotensión severa, la infusión debe suspenderse hasta que los síntomas desaparecieron y la administración de adrenalina, corticoesteroides, antihistamínicos y líquidos endovenosos fue valorada.

Al terminar las 5 dosis diarias iniciales de la IgIV se tomaron nuevamente los exámenes de laboratorio incluyendo citoquímico de líquido cefalorraquídeo e inmunoglobulinas séricas. Si sus condiciones clínicas lo permitían se egresaba y reingresaba cada 15 días para la aplicación de 6 dosis quincenales de IgIV a dosis de 0.5gr/Kg/día. Al final de la sexta dosis se repitieron nuevamente los estudios de laboratorio ya mencionados así como un EEG de control.

RESULTADOS.

De un total de 18 pacientes ingresados a hospitalización al servicio de Neurología Pediátrica con diagnóstico de SW, 4 correspondieron al diagnóstico de SW de difícil control y de 12 pacientes con diagnóstico de SLG, sólo 1 con SW evolucionó a SLG y se ingresó al estudio (Gráfica 1). Las edades variaron de 4 meses a 10 meses de edad con promedio de 7.4 meses; 4 fueron del sexo femenino y el paciente con SLG fue del sexo masculino. En cuanto a su etiología, 3 niños con SW fueron sintomáticos a disgenesias cerebrales (paquigiria, esquizoencefalia, agenesia de cuerpo caloso, holoprosencefalia), 1 caso de SW fue sintomático a neuroinfección en el período y el paciente con SLG fue sintomático a neuroinfección también en el período neonatal (tabla 1).

El inicio del padecimiento varió desde los 3 días de vida extrauterina hasta los 5 meses de edad y las manifestaciones clínicas de inicio fueron crisis tónicas generalizadas de 2 minutos de duración en promedio, agregándose espasmos en flexión de extremidades superiores y extensión de las inferiores, mixtas, gritos, llanto posterior, de predominio al despertar o al dormirse. En el caso del paciente con SLG las crisis que predominaron fueron tónicas generalizadas, astáticas y tónico-clónicas generalizadas (tabla 2).

Se inició la infusión de inmunoglobulina intravenosa y solamente en un caso con SW se reportó la presencia de taquicardia como efecto indeseable, la cual se corrigió a los 10 minutos al disminuir temporalmente la infusión de la IgIV, sin reportarse otros efectos indeseables.

El número de crisis antes del paso de la IgIV varió de 204 a 1074 en 24 horas con promedio de 639 en 24hrs. A los 5 días de iniciado el medicamento se observó una reducción del número de crisis desde 21 al 88% con respecto al inicio, con mejor respuesta en SW y los receptores de crisis al terminar la sexta dosis quincenal fue paciente 1: reducción del 100% (libre de crisis); paciente 2: reducción de 94.1% (12 crisis en 24 horas); paciente 3: reducción de 89.5% (112 crisis en 24 horas); paciente 4: reducción del 97.5% (12 crisis en 24 horas) y paciente 5: reducción de 84.9% (43 crisis en 24 horas) (Gráfica 2). ($p < 0.05$ por Kruskal-Wallis H). Los patrones electroencefalográficos correspondieron a hipsarritmia clásica en un caso, hipsarritmia modificada en 3 (patrón de brote-atenuación y hemihipsarritmia en 2) (Fig. 1,3) y otro caso con patrón de SLG. Al final del tratamiento con IgIV los EEG de control mostraron variación en el voltaje de las hipsarritmias, disminuyendo de 300 mcV hasta 50-100 mcV e incluso el número de ondas lenta de muy alto voltaje en "montaña" disminuyeron en forma considerable hasta un 50% con respecto a un inicio (Fig. 2). En el caso de SLG el patrón del EEG no presentó variaciones importantes a pesar de la reducción clínica de las crisis (Fig. 4).

En la mayoría de los pacientes con SW los medicamentos utilizados en todos los pacientes se manejaron con vigabatrina y AVP; en un paciente además de este esquema de antiépilépticos se utilizó clonazepam; en el caso de SLG además de Vigabatrina y AVP se utilizó lamotrigina. El control clínico de las crisis y los controles de los niveles séricos de los medicamentos permitieron una reducción parcial de las dosis sin lograr la suspensión de los mismos. La inmunoglobulina intravenosa se utilizó como tratamiento coadyuvante de estos medicamentos.

La biometría hemática no demostró variaciones considerables durante el tratamiento, sin presentar significancia por el método de Kruskal-Wallis H ($p > 0.05$). Las inmunoglobulinas séricas en sus valores iniciales se encontraron normales o en límites superiores y conforme se administró la IgIV, los valores se incrementaron de tal forma que al final de la sexta dosis quincenal los valores fueron superiores a los basales como se observa en la tabla 3, con una significancia estadística de $p < 0.05$. En el líquido cefalorraquídeo, la inmunoglobulina que se incrementó fue la IgG de 1.07 hasta 5.82 (tabla 4).

Las concentraciones de C3 y C4 también tuvieron un incremento considerable con el medicamento principalmente a los 90 días de iniciado, sin significancia estadística ($p > 0.05$). Se observó además una disminución de los valores de CD4 y CD8 después de los primeros 5 días de administrada la inmunoglobulina IV y éstos valores se mantuvieron bajos con respecto a valores iniciales con una relación CD4/CD8 de 5.4 al inicio y de 1.0 al final del tratamiento.

Mediante análisis estadístico se hizo una correlación entre el incremento de la inmunoglobulina G sérica y la reducción en el número de crisis encontrándose significancia estadística ($p < 0.05$). La correlación entre la disminución de crisis y el incremento de IgG en LCR fue similar ($p < 0.05$).

Es de considerar que en dos casos, uno de síndrome de West y en el caso de Síndrome de Lennox Gastaut mostraron descompensación temporal de sus crisis con incremento en el número y duración de las mismas relacionadas con la presencia de infección de vías respiratorias durante el estudio y que se corrigieron al tratar el proceso infeccioso.

DISCUSION.

Van Rijckevorsel K, fue uno de los primeros que reportaron resultados satisfactorios con el tratamiento de inmunoglobulinas intravenosas en pacientes con SW y SLG (6); y se han determinaron factores inmunológicos, como la deficiencia de IgG2, en la patología de éste tipo de pacientes (12).

Los 5 pacientes estudiados reunieron criterios para SW y SLG de difícil control sin respuesta adecuada a tratamientos anteriores. Todos los pacientes tuvieron estudios inmunológicos previos al tratamiento con IgIV normales, lo que indica que el efecto favorable con IgIV no se confina a pacientes con anormalidades inmunológicas.

El número de crisis se estableció desde un inicio del estudio y se llevo un seguimiento clínico con el tratamiento, observándose una reducción de las mismas estadísticamente significativa a los 30 días de iniciada la IgIV y con efecto máximo de reducción de las crisis al final del tratamiento. Estos resultados refuerzan la utilidad de la IgIV en la epilepsia de difícil control donde la terapéutica convencional ha fallado.

Los mecanismos a través de los cuales actúa la IgIV no se conocen con precisión, Sterio, Gebauer, Vucicevic y Duse proponen tres mecanismos principales: que exista una deficiencia inmunológica de IgG2 (11,12), supresión de factores infecciosos que pudieran estar involucrados en la actividad epiléptica y mecanismo puramente inmunológico, con depósito de inmunoglobulina en el tejido neuronal y paso del medicamento al LCR (8). Por otra parte se ha establecido la expresión de alelos LD y también la asociación de HLA-B7 en la susceptibilidad a SLG (4).

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la IgIV puede ser efectiva en el tratamiento de la epilepsia "maligna" de la infancia de difícil control con reducción del 89.5% al 100% como lo reportan otros autores (7,8,9) y debe ser considerada cuando otras formas de tratamiento han fallado. Así mismo, no se observaron efectos colaterales a diferencia de otros autores (5,6,8).

Se estableció la asociación entre disminución de las crisis e incremento de inmunoglobulinas en el organismo, suponiendo una participación de IgG al establecerse un incremento en sus concentraciones séricas y del líquido cefalorraquídeo relacionadas en fases intermedias con disminución de las crisis. Otros parámetros de laboratorio como CD4/CD8 no tuvieron correlación estadísticamente significativa a excepción de las modificaciones de IgG, y como se ha establecido este tipo de inmunoglobulina pudiera ser la principal participante en el mecanismo epileptógeno (8,11,12).

CONCLUSIONES:

- Las inmunoglobulinas intravenosas pueden utilizarse sin tener efectos secundarios severos que impidan administración.
- Hubo mejoría en el número de crisis tanto en el Síndrome de West como en Síndrome de Lennox Gastaut de difícil control.
- La mejoría puede ser parcial o total y la máxima disminución de las crisis se observa al tercer mes de iniciado el tratamiento con IgIV.
- Los niveles de IgG tanto séricos como el líquido cefalorraquídeo suponen una relación con la presencia de crisis, de tal manera que el incremento de su concentración en el organismo disminuye la presentación de las crisis.
- El principal control de las crisis con IgIV es clínico y las modificaciones electroencefalográficas son menores.
- La IgIV puede ser utilizada como adyuvante en el tratamiento de pacientes con SW y SLG de difícil control.
- Se necesitan otros estudios encaminados a determinar el mecanismo de acción adecuado de las inmunoglobulinas en éstos tipos de pacientes.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Relación de pacientes ingresados al estudio.

	<i>Sexo</i>	<i>Edad</i>	<i>Diagnóstico</i>
Paciente 1	Femenino	8 meses	Síndrome de West sintomático a disgenesia cerebral (paquigiria, colpocefalia, lisencefalia)
Paciente 2	Femenino	4 meses	Síndrome de West sintomático a disgenesia cerebral (Esquizoencefalia de labio abierto, ausencia de cuerpo calloso).
Paciente 3	Femenino	10 meses	Síndrome de West sintomático a neuroinfección.
Paciente 4	Femenino	7 meses	Síndrome de West sintomático a disgenesia cerebral (Holoprosencefalia alobar).
Paciente 5	Masculino	8 meses	Síndrome de Lennox-Gastaut sintomático a neuroinfección.

Tabla 1.

Tipos de crisis que se presentaron al iniciar la infusión de inmunoglobulina intravenosa.

Síndrome de West	Síndrome de Lennox-Gastaut
Crisis tónicas	Tónicas generalizadas
Generalizadas	Astáticas
Espasmos en flexión	Tónico-clónicas generalizadas
Espasmos en extensión	
Espasmos mixtos	

Tabla 2.

Concentraciones séricas de inmunoglobulinas durante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (mg/dl).

Pac.	IgG inicio	IgG 5to. Día	IgG 3er. mes	IgA inicio	IgA 5to. Día	IgA 3er. mes	IgM inicio	IgM 5to. Día	IgM 3er. mes
1	679	3000	1660	58	98	69.4	55	187	145
2	816	2310	1421	78.8	23	62	74.8	77	65
3	1100	3112	1782	94.7	141	67	271	284	186
4	356	3100	2153	40	159	87	166	162	153
5	1100	3490	1680	99	120	66	117	128	63

Tabla 3.

Concentraciones de inmunoglobulinas en el líquido cefalorraquídeo durante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (mg/dl).

Pac.	IgG inicio	IgG 5to. Día	IgG 3er. mes	IgA inicio	IgA 5to. Día.	IgA 3er. mes	IgM inicio	IgM 5to. Día.	IgM 3er. mes
1	1.07	3.5	3.69	1.11	1.11	1.11	0.69	0.69	0.69
2	1.6	9.05	0.12	1.1	1.11	1.11	0.69	0.69	0.69
3	1.3	2.63	3.73	6.67	1.11	1.11	4.17	0.69	0.69
4	3.3	3.75	3.80	6.67	1.11	1.11	4.17	0.69	0.69
5	1.11	4.68	5.82	1.11	1.11	2.81	0.69	0.69	0.69

Tabla 4.

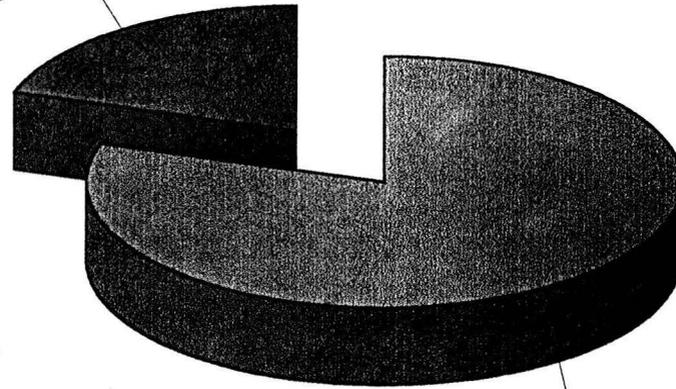
BIBLIOGRAFIA.

1. Fejerman N, Fernández S. Neurología Pediátrica "Epilepsia" 2º. Ed. 1997, Buenos Aires Argentina. Pag. 556-561.
2. Fitzgerald L, Stone J, Highes J, Melyn A, Lansky L. The Lennox-Gastaut Syndrome: Electroencephalographic characteristics, clinical correlates, and follow-up studies. Clin Electroencephalogr 1992;23:189-189.
3. Van Engelen B, et.al. Serologic HLA typing in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy Res 1994;17:43-47.
4. Smeraldi E, et.al. Immunogenetics of Lennox-Gastaut syndrome: search for LD determinants as genetic markers of the syndrome. Boll Ist Sierter Milan 1978;56:544-551.
5. Van Engelen B, Weemaes C, Renier W, Bakkeren J, Borm G, Strengers P. A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. Scand J Immunol 1995;41:209-213.
6. Van Rijckevorsel-Hartmant K, Delire M, Rucquoy-Ponsar M. Tretament o f Idiopathic West and Lennox-Gastaut syndromes by intravenous administration of human polyvalent immunoglobulins. Eur Arch Psychiatry Neurol Sci 1986;236:119-122.
7. Van Engelen B, Renier W, Weemaes C. Immunoglobulin treatment in human and experimental epilepsy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994;57 suppl:72-75.
8. Van Engelen B, Renier W, Weemaes C, Lamers K, Gabreels F, Meinardi H. Cerebrospinal fluid examinations in cryptogenic West and Lennox-Gastaut Syndrome before and after intravenous immunoglobulin administration. Epilpesy Res 1994;18:139-147.
9. Duse M, Notarangelo L, Tiberti S, Menegati E, Plebano A, Ugazio A. Intravenous immune globulin in the treatment of intractable childhood epilepsy. Clin Exp Immunol 1996;104 suppl 1:71-76.
10. Van Engelen B, Renier W, Weemaes C, Strengers P, Bernsen P, Notermans S. High-dose intravenous immunoglobulin treatment in cryptogenic West and Lennox-Gastaut syndrome; an add-on study. Eur J Pediatr 1994;153:762-769.

11. Sterio M, Gebauer E, Vucicevic G, Zalisevskij G, Felle D, Kolarov N. Intravenoses immunoglobulin bei der behandlung von malignen epilepsien bei kinderm. Wien Klin Wochenschr 1990;102:230-233.
12. Duse M. Et.al. IgG2 deficiency and intractable epilepsy of childhood. Monogr Allergy 1986;20:128-134.

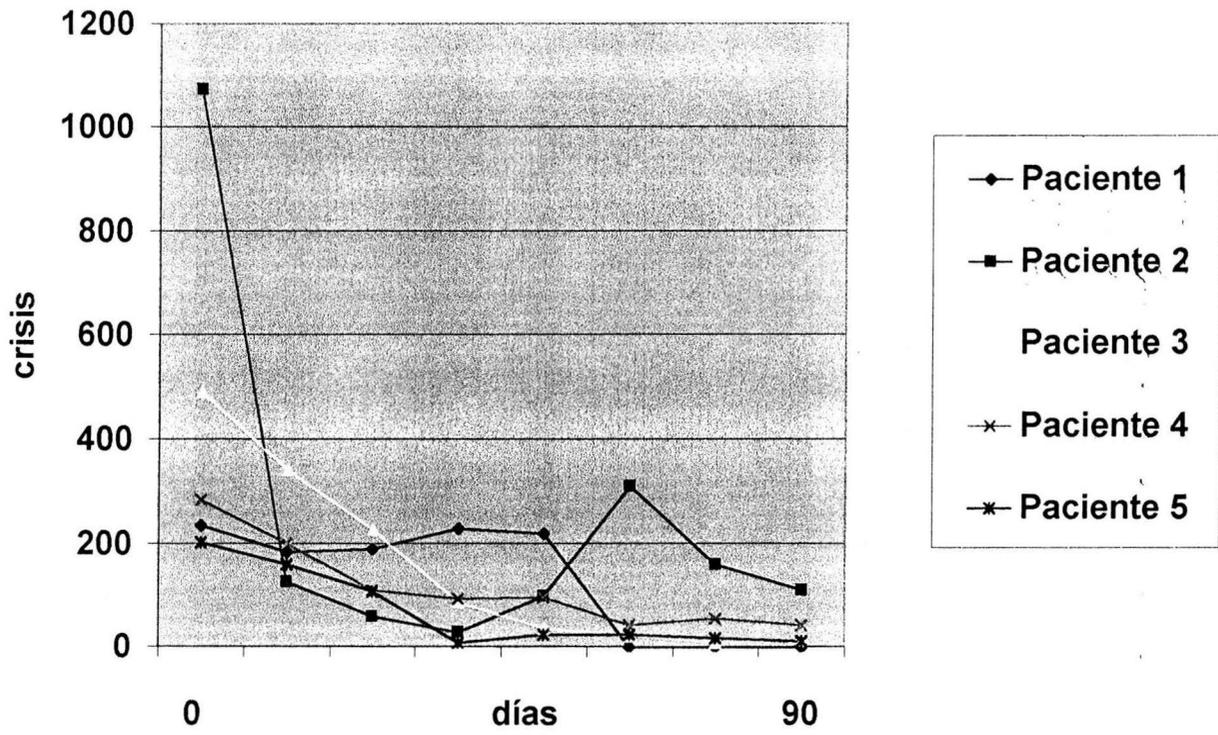
Diagnósticos de pacientes con epilepsia de difícil control
Grafica 1.

Sx. Lennox-Gastaut
(1) paciente



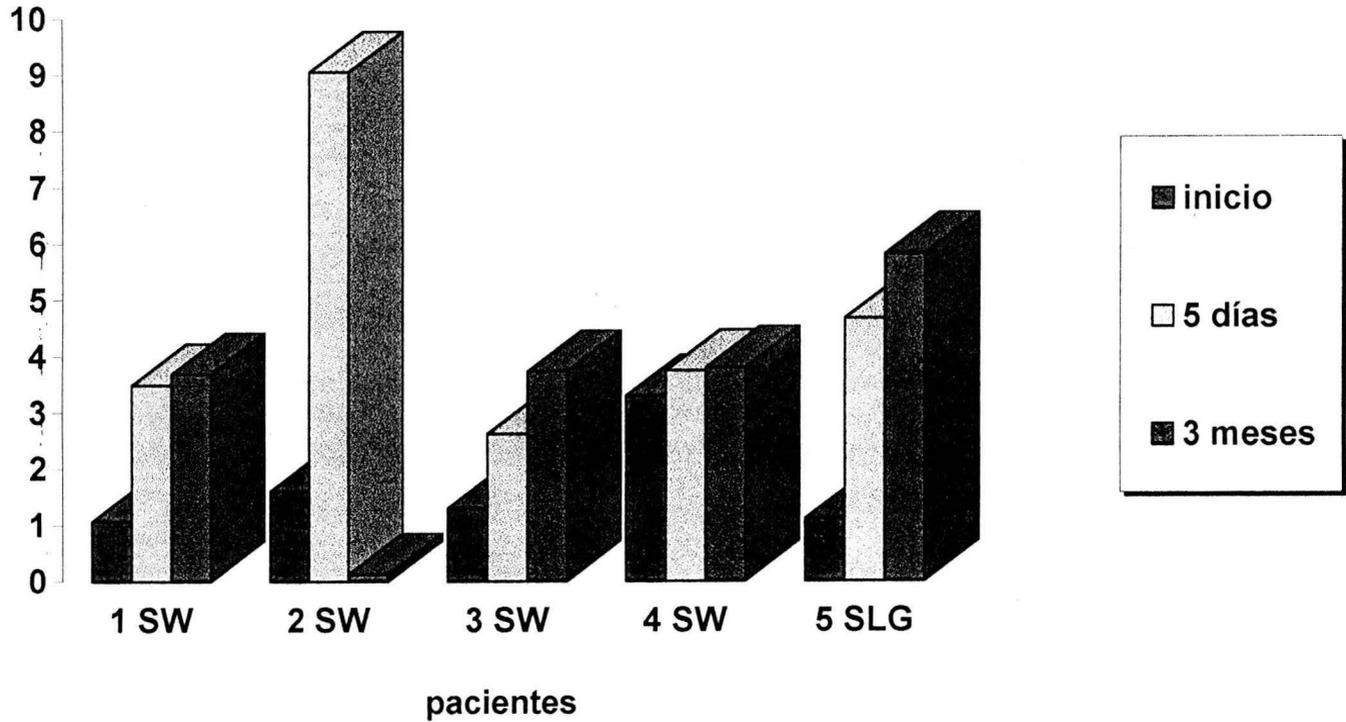
Sx. West (4)
pacientes

Número de crisis durante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.
Grafica 2.



Concentraciones de IgG en LCR
Gráfica 3.

mg/dl



Concentraciones séricas de IgG
Gráfica 4.

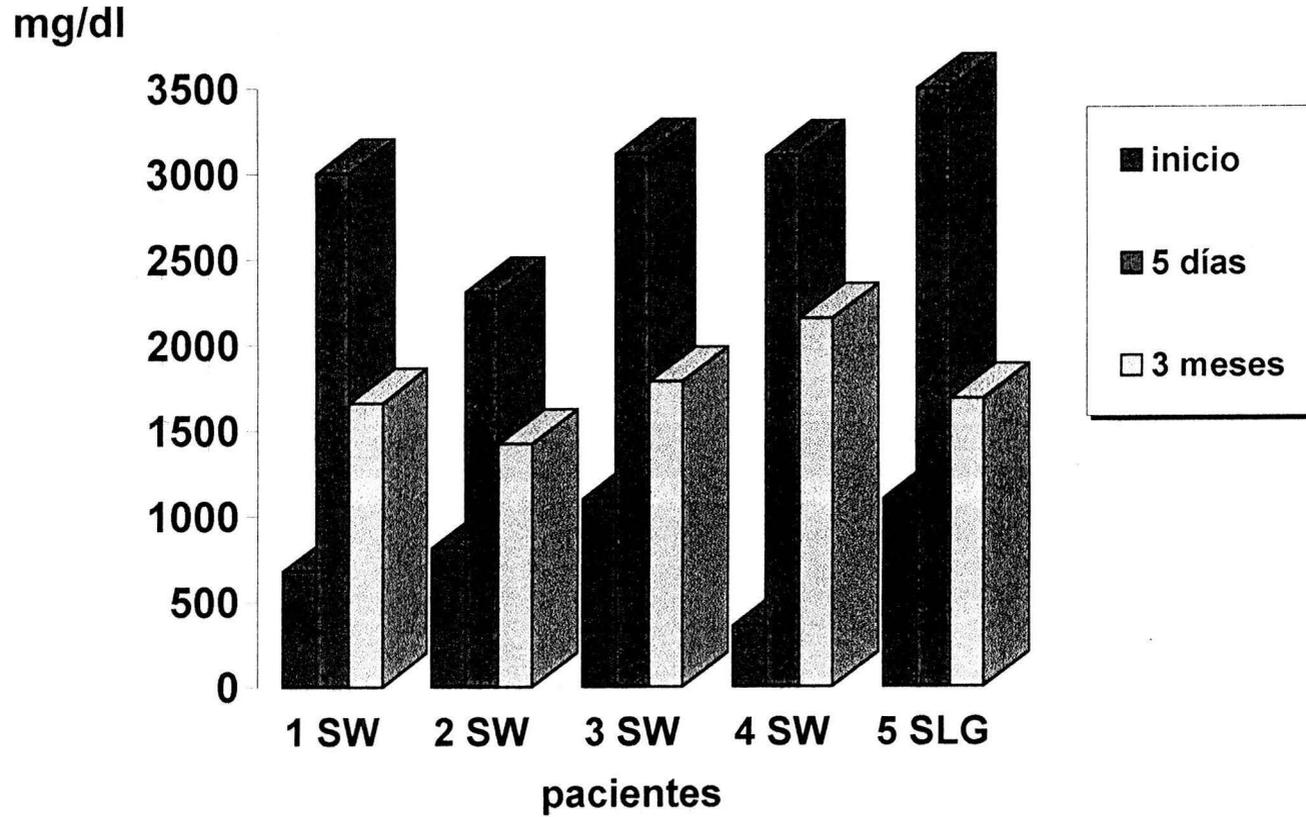
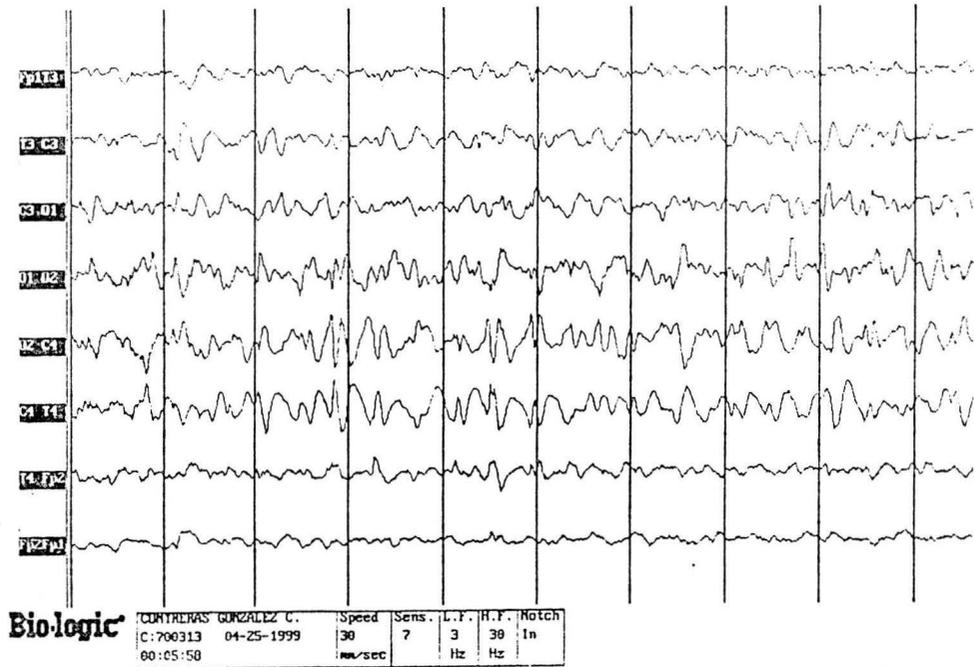
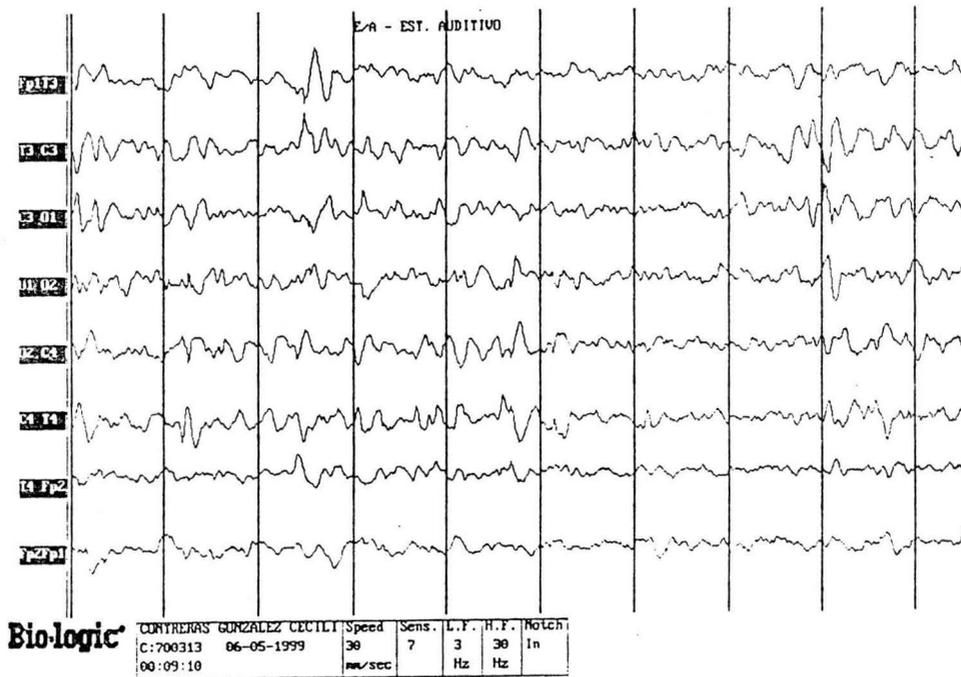


Figura 1.



EEG digital con patrón de hipsarritmia modifica en un paciente de 8 meses de edad con diagnóstico de Síndrome de West de difícil control al inicio del tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

Figura 2.



EEG digital del paciente de la figura anterior con diagnóstico de Síndrome de West de difícil control 2 meses después de iniciado el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

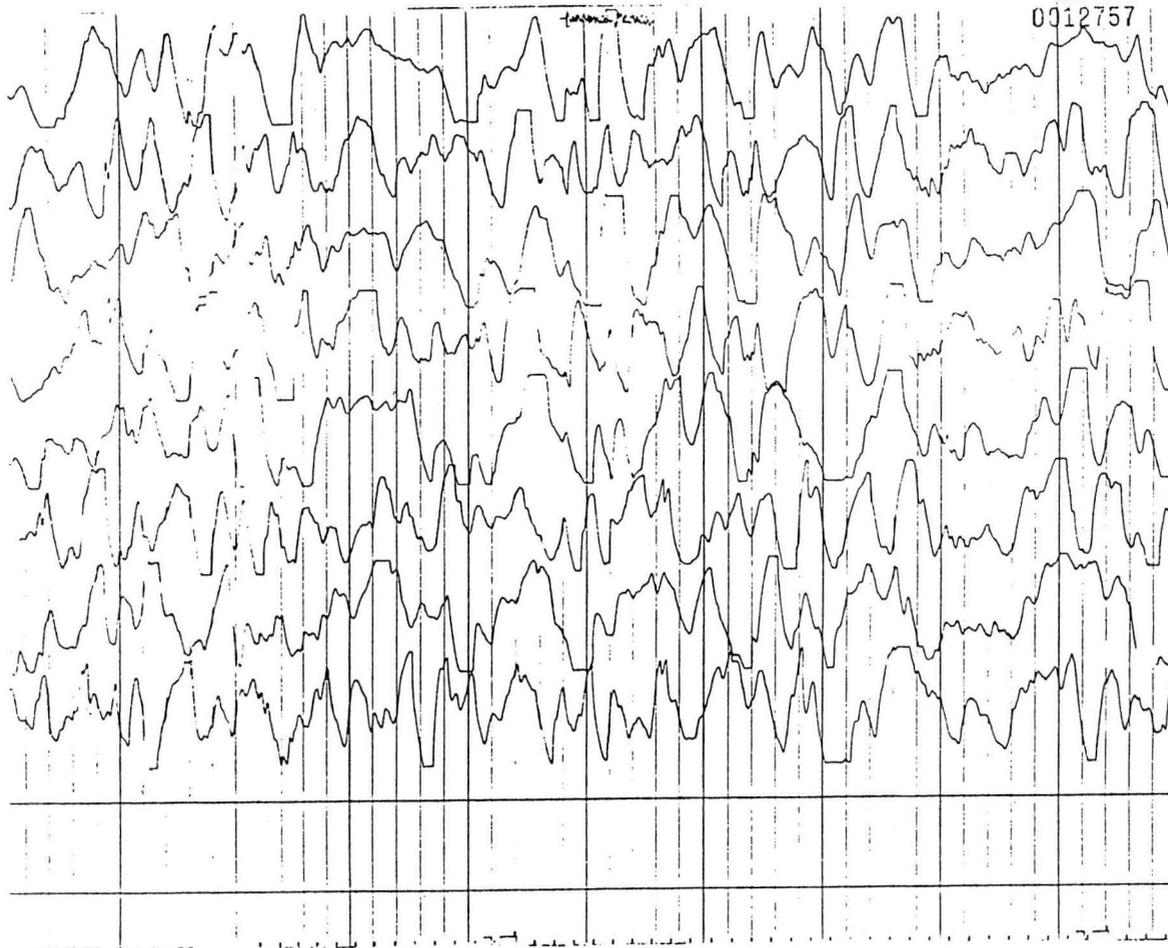
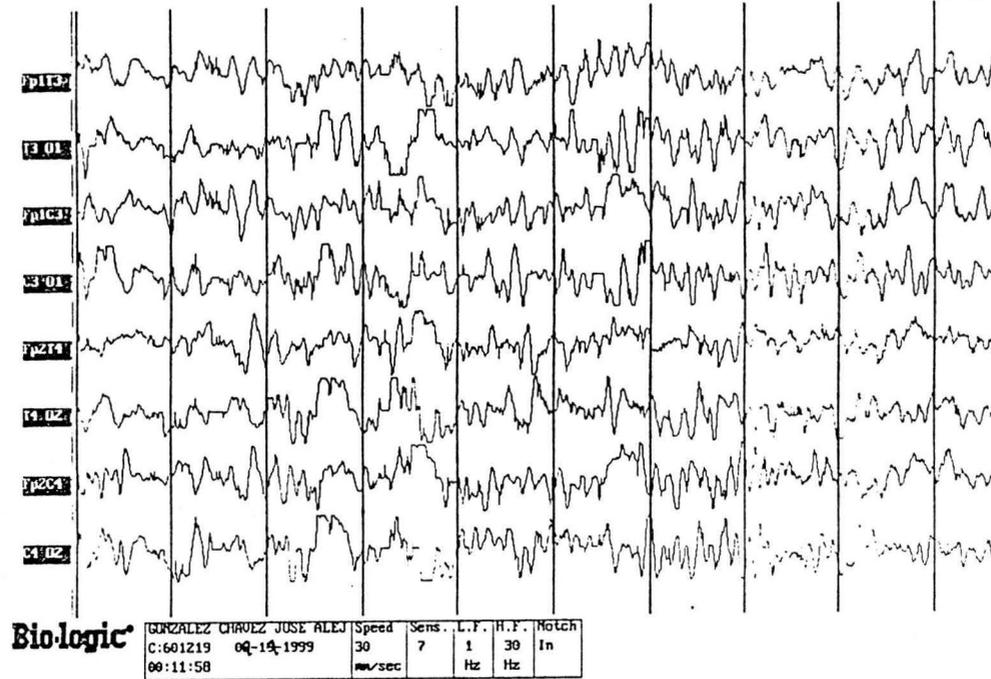


Figura 3. EEG convencional de un paciente de 8 meses de edad que muestra un patrón de hipsarritmia clásica antes de la administración de inmunoglobulina intravenosa.

Figura 4.



EEG digital de paciente de 8 meses de edad que inicia como Síndrome de West y cambia posteriormente a Síndrome de Lennox-Gastaut de difícil control durante el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.