

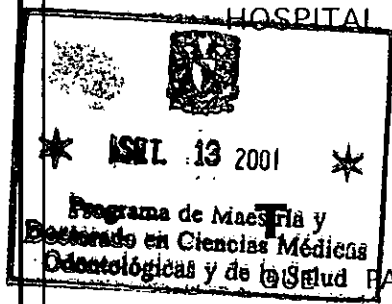
112413
3



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

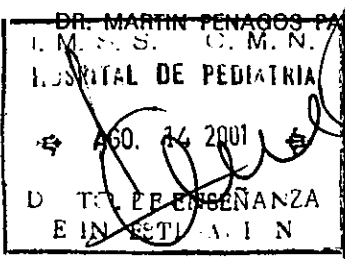
EFFECTIVIDAD DE LA VIGABATRINA Y FACTORES
DE RIESGO ASOCIADOS A SU FALLA TERAPEUTICA
EN NIÑOS CON EPILEPSIA REFRACTARIA DEL
HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI



296512

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA
PEDIATRICA
P R E S E N T A :
DRA. MA. CRISTINA MARTINEZ DE LA VEGA MANSILLA

TUTORES: DR. JUAN RUBEN GARCIA RAMIREZ



MEXICO, D. F.

2001



[Handwritten signatures and notes]



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.

A mis grandes maestros,
Mis padres:
Dra. Ma. Elena Mansilla y Mejía
Dr. Eduardo Martínez de la Vega y Gloria

A mi prima Lolita:
Por recordarme lo maravilloso que es luchar por la VIDA

A mi hermana Bárbara:
Por apoyarme siempre e incondicionalmente

A mi hermana Paty y familia David, Christopher, Eduardo y Tess
Por estar tan cerca de mí, a pesar de estar tan lejos

A mi Jefe de Servicio, Dr. Juan Rubén García Ramírez:
Por brindarme todo su apoyo, amistad y conocimiento.

Al Dr. Martín Penagos Paniagua:
Por estos años de amistad y por saber que siempre cuento con él.

Al Dr. Ernesto R. Navarrete
Por su paciencia y tolerancia al enseñarme.

A todas las personas que han contribuido a mi formación, les agradezco las horas que me han dedicado, las faltas que me han corregido, los conocimientos que me han heredado y el amor que han puesto en ello, con todo mi agradecimiento, cariño y admiración:

Dra. Patricia Herrera Saint-Leu

Por sus clases de Neuroanatomía a pesar de las tardes lluviosas en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Ma. Inés Fraire Martínez

Por la infinita paciencia que me ha tenido en sus metódicas clases de Neurofisiología.

Dra. Angélica Rivas

Por su especial y amable manera de hacerme comprender la Neuropatología.

Dr. Ignacio A. Félix E.

Por demostrarme que la Neuropatología se puede aprender de una manera divertida.

A ambos les agradezco infinitamente su sonrisa.

Dra. Irma Martínez Muñiz

Por brindarme su amistad, además de sus extraordinarias clases de Neurorradiología.

Dr. Jorge L. Balderrama B.

Dr. Carlos Muñoz Rivera

Por aceptarme como su alumna y enseñarme, por el simple arte de enseñar, la magia de la resonancia magnética.

Dra. Irene Torres Torija Barrios

Por su capacidad de enseñar, su inteligencia, su confianza en mí y sobre todo por su amistad. Por haberme apoyado sólo por creer en mí.

A mis amigos de siempre y a los que se han sumado a la lista:

Rita, Miguel, Carlos, Paulina, José, Gaby, Elsa, Salvador, Ceci, Javier y Enrique

A los que han compartido conmigo los últimos dos difíciles años:

Jorge Martín, Ana Luisa, Elsa, Saida, Irene y Lulú

A Rossy y Myriam:

Por haberme brindado siempre su ayuda, sus conocimientos, su amabilidad y su amistad, les agradezco mucho contar con ustedes.

Al Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Por que a través de él he crecido.

A CONACYT por su apoyo en mis actividades académicas durante los pasados dos años.

RESUMEN

OBJETIVOS

- Conocer la efectividad de la Vigabatrina (VGB) en el control de la epilepsia refractaria (ER) en niños del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP CMN S XXI).
- Conocer la diferencia en el número de drogas antiepilépticas (DAE) en niños con ER del HP CMN S XXI después de haber iniciado tratamiento con VGB.
- Conocer los factores de riesgo asociados a la falla terapéutica (FT) de la VGB en niños con ER del HP CMN S XXI.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio en el HP CMN S XXI con 46 pacientes de tipo casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva, se incluyeron a los pacientes menores de 17 años de uno u otro sexo, atendidos en el Servicio de Neurología del HP CMN S XXI, con diagnóstico de ER, a los que se les hubiera indicado VGB y que se contaran con los datos completos para su análisis. Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov, medianas y límites intercuantílicos; para la comparación entre grupos independientes se utilizó U de Mann Whitney, χ^2 o prueba exacta de Fisher y para comparación de grupos relacionados se utilizó prueba de Wilcoxon, se estimaron las razones de momios y intervalos de confianza al 95%. En el análisis multivariado de regresión logística se incluyeron a las variables que presentaron $p \leq 0.25$.

RESULTADOS

Se estudiaron a 46 pacientes que cumplieron los criterios de selección, 25 hombres (54.3%) y 21 mujeres (45.7%), la mediana para la edad fue de 63.5 meses (Liq 45 - 111), 13 pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (28%), 12 con síndrome de West (26%), 5 con epilepsia sintomática (11%), 5 con epilepsia criptogénica (11%), 4 con esclerosis tuberosa (9%), y 7 con otros diagnósticos (15%).

La edad de inicio de la epilepsia presentó una mediana de 4 meses, y el tiempo de evolución de la misma una mediana de 58 meses. La mediana para el número de crisis epilépticas al día previo al uso de vigabatrina (VGB) fue de 20 y después del tratamiento fue de dos ($p = 0.000$). La mediana para el número de drogas antiepilépticas antes de VGB fue de 5 y después de 3 ($p = 0.000$).

Treinta y siete pacientes (80.4%) presentaron control de las crisis epilépticas con mas de 50% de reducción al día de las mismas, nueve pacientes (19.6%) presentaron falla terapéutica (FT), 3 por no presentar control de las crisis epilépticas y 6 por suspensión de esta DAE con un total de 19.6%, los factores de riesgo independientes asociados a la presencia de FT fueron la administración de mas de 7 DAE previamente y el sexo femenino $p = 0.0307$ y $p = 0.0496$ respectivamente.

CONCLUSIONES

La VGB es una DAE efectiva en el 80% de los pacientes con ER del HP CMN S XXI.

El número de DAE utilizadas es significativamente mas bajo después del tratamiento con VGB.

Los factores de riesgo independientes asociados a FT de VGB fueron la administración previa de mas de 7 DAE y el sexo femenino.

ABSTRACT

OBJECTIVES

- To determine the effectiveness of vigabatrin (VGB) in refractory epilepsies (RE) at the Pediatric Hospital, National Medical Center XXI Century (PH NMC).
- To determine the difference in the number of antiepileptic drugs (AED) after treatment with VGB
- To determine the risk factors associated to therapeutic failure (TF) in this patients.

MATERIALS AND METHODS

Design: retrospective, case-control study. Subjects under 17 years of age, who had RE and were treated with VGB were included. Medical records of each subject were reviewed to obtain demographic and clinical information, as well as the number of AED before and after this treatment. Statistical analysis: Kolmogorov-Smirnov test, mean, interquartile intervals, frequencies, Mann-Whitney U test, Chi square or Fisher's exact test for comparing groups as well as for estimating odds ratios and 95% confidence intervals. In the multivariate logistic regression analysis were identified factors that were statistically significant at $p < 0.25$ in the bivariate analysis.

RESULTS

Forty six patients met the selection criteria. The study group consisted of 54.3% (25) male and 45.7% (21) female. The median for age was 63.5 months, the main diagnosis was: Lennox-Gastaut syndrome 28%, West syndrome 26%, symptomatic epilepsy 11%, cryptogenic epilepsy 11%, tuberous sclerosis 9% and other 15%. The onset age of epilepsy was 4 months and the time of its evolution was 58 months. The median for number of seizures was 20 before the treatment and 2 after ($p = 0.000$), the difference in the number of AED gave was five vs. three ($p = 0.000$).

The treatment with VGB were effective in 80.4% (37), nine patients presented TF, 3 presented less than 50% of seizure's control and six were suspended (19.6%). The risks factors independently associated with TF were the administration of more than 7 AED previously and female gender.

CONCLUSIONS

VGB is a effective AED in 80% of children with RE at the PH NMC

The number of AED given before and after six months of therapy with VGB is significantly minor,

The risks factors independently associated with TF were the administration of more than 7 AED and female gender.

INDICE

Antecedentes	1
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos	10
Hipótesis	11
Material y métodos	
Tipo de estudio y criterios de selección	12
Desarrollo del estudio	12
Tamaño de la muestra	12
Definición de las variables	13
Análisis estadístico	14
Resultados	
Descripción del grupo total de pacientes	16
Descripción del grupo de falla terapéutica	18
Comparación entre grupos	19
Análisis multivariado	20
Tabla I	21
Tabla II	22
Tabla III	23
Tabla IV	24
Tabla V	25
Discusión	26
Conclusiones	29
Bibliografía	30
Apéndice I	34
Apéndice II	35
Apéndice III	36
Apéndice IV	37

ANTECEDENTES

La epilepsia es un trastorno intermitente del sistema nervioso causado por una descarga repentina, excesiva y desordenada de las neuronas cerebrales; esta descarga da por resultado una alteración motora y/o sensorial casi instantánea, pérdida del conocimiento, cambios de la función psíquica, movimientos anormales o alguna combinación de estos fenómenos. Se calcula que 50 millones de persona la padecen en el mundo, con una prevalencia de 0.4 a 1.2%. Cerca de las dos terceras partes de estas crisis epilépticas se inician durante la infancia.

La incidencia de epilepsia en menores de 10 años se ha reportado en México (Rubio Donnadiou 1986) en 18.2 por 1000, lo que representa en nuestro país entre 400 000 y 800 000 niños que la padecen ^{1, 2}

Las crisis epilépticas se han clasificado de diversas maneras: según su etiología, sitio de origen, forma clínica, edad de presentación, frecuencia o según sus correlaciones electrofisiológicas. (Clasificación Internacional de las Epilepsias, Apéndice I) ^{3, 4}

El estudio de la epilepsia en la niñez, ha adquirido cada vez mayor importancia, debido a las características específicas que presenta este grupo de edad, su presentación clínica, condiciones diagnósticas, epidemiológicas, genéticas, y sus implicaciones terapéuticas y pronósticas.

La epilepsia en la niñez presenta mayor polimorfismo clínico que en otras edades, el proceso de maduración del Sistema Nervioso Central (SNC) y la plasticidad cerebral juegan un papel importante en las manifestaciones clínicas y en sus probabilidades diagnósticas.

Los factores genéticos se han asociado en innumerables ocasiones con trastornos epilépticos, de los trastornos unigénicos, alrededor del 5% se asocian con epilepsia, y de las alteraciones cromosómicas existen varias entidades que se asocian de manera alta o baja con la presencia de epilepsia. Existen además enfermedades congénitas sin patrón hereditario establecido.

La actual clasificación de las epilepsias, síndromes epilépticos y condiciones asociadas fue adoptada en el Congreso Mundial de Epilepsias en Nueva Delhi en 1989, y es la evolución de la propuesta en Hamburgo en 1985. Esta clasificación se basa en la forma de inicio de la epilepsia (parcial o generalizada) y su etiología (idiopática, primaria, sintomática, lesional o criptogénica).

Las epilepsias parciales y síndromes con localización identificable son trastornos en los cuales la semiología epiléptica, los hallazgos de la exploración

física o el electroencefalograma (EEG), demuestran un origen localizado de las crisis epilépticas.

Las epilepsias generalizadas son aquellas en las que las crisis epilépticas indican compromiso inicial de ambos hemisferios. El patrón EEG inicialmente es bilateral.⁵ Los síndromes con crisis mixtas se definen como aquellos en los que se presentan crisis parciales y generalizadas, o parciales secundariamente generalizadas

La mayoría de los individuos que desarrollan epilepsia lograrán su remisión, y eventualmente se podrán discontinuar las drogas antiepilépticas (DAE), sin embargo una minoría importante (entre el 20 y el 30%) desarrollarán epilepsia refractaria (ER).

La ER se define como crisis epilépticas (CE) de difícil control que ocurren con una frecuencia en promedio de al menos una vez al mes, por un periodo de dos años. Durante estos dos años, con utilización adecuada de al menos tres diferentes DAE diariamente ya sea solas o en combinación. Se considera que una DAE ha fallado cuando se ha utilizado diariamente y se alcanzan niveles séricos (NS) terapéuticos y las crisis continúan o cuando se discontinúa por la presencia de efectos adversos inaceptables.⁶

Existen ciertos factores que contribuyen a la presencia de ER como epilepsia de inicio temprano, presencia de espasmos infantiles, crisis mixtas, historia de estado epiléptico, crisis neonatales y evidencia clínica o radiológica de malformación cerebral especialmente microcefalia; por otra parte, las epilepsias debidas a encefalitis, absceso cerebral o alteraciones de la migración neuroblástica presentan un mal pronóstico, frecuentemente hacia ER.

En cuanto a las características de la ER en niños se sabe que la mayoría se deben a síndrome de West y síndrome de Lennox Gastaut, epilepsias generalizadas sintomáticas e idiopáticas. De las epilepsias sintomáticas los diagnósticos más frecuentes son: disgenesia cerebral, síndromes neurocutáneos, secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica e infecciones del SNC. La mayoría de ellas inician antes de los 4 años (82%), existe retraso psicomotor (RPM) previo en el 50%, y el 40% presentan parálisis cerebral (PC).

El síndrome de West (SW) es la forma de epilepsia más frecuente en el lactante, después de las convulsiones neonatales y las febriles. Se presenta como una epilepsia agregada a una encefalopatía progresiva o secundaria a una encefalopatía no progresiva, de manera criptogénica o idiopática.⁶

En los casos en los que el SW se presenta de manera secundaria, las causas más frecuentes son: lesión cerebral perinatal, infecciones del Sistema Nervioso Central (SNC), Esclerosis Tuberosa (ET) y malformaciones cerebrales.

La asociación más importante del SW es con la ET, por lo que ésta debe descartarse en todo lactante con SW. ² Más del 25% de los pacientes con SW manifiestan en épocas posteriores signos de ET.

El SW inicia en el primer año de vida con la presencia de espasmos infantiles, retraso del desarrollo psicomotor y falta de conexión con el medio que lo rodea. El EEG muestra un patrón característico conocido como hipsarritmia, en donde se presenta desorganización de la actividad de fondo, con espigas en ambos hemisferios, salvas de polipuntas o punta-onda. ⁹

El Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) es una epilepsia que se presenta en niños de 1 a 8 años de edad, principalmente en pre-escolares, las crisis más comunes son de tipo tónico-axial, atónicas y ausencias atípicas, también pueden presentarse crisis parciales o crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas (CCTCG). Las crisis se presentan de manera muy frecuente y evoluciona a estado epiléptico (EE), en general se asocia con retardo mental (RM). ¹⁰ Se presenta además retraso psicomotor, los pacientes pierden progresivamente la capacidad de aprender. La función mental depende de la frecuencia de las crisis y el deterioro puede seguir de un EE o del uso de DAE. En el EEG interictal la actividad de fondo es lenta y se correlaciona con pobre función cognitiva. El patrón clásico en vigilia es de punta-onda lenta que consiste en paroxismos irregulares de puntas generalizadas seguidas de ondas lentas. ^{11, 12}

Las disgenesias o malformaciones cerebrales (DC) se definen como el conjunto de anomalías morfológicas del cerebro durante el periodo fetal.

La maduración y desarrollo del SNC está representado por una serie de procesos que siguen un código genético que ha sido programado con anterioridad, y que posteriormente van a tener una expresión tanto espacial, como temporal, cuando se producen errores en el desarrollo embrionario ya sea por defectos genéticos o lesiones adquiridas durante la vida fetal o durante el periodo neonatal, se producen las malformaciones del SNC.

Existen múltiples factores que pueden alterar la transmisión genética, los más frecuentes son sustancias tóxicas, ácidos nucleicos de origen viral, hormonas y ciertas moléculas semejantes a las naturales de inducción neural, en otras ocasiones las malformaciones cerebrales resultan de la acción de ciertos factores adquiridos como pueden ser problemas circulatorios, tóxicos, infecciosos o metabólicos. En más del 60% de los casos, la etiología de las malformaciones permanece desconocida. ¹³

Los síndromes neurocutáneos (SN) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por presentar simultáneamente alteraciones del SNC y de los tegumentos, aunque su etiología se desconoce, la mayor parte son familiares y se cree que derivan de un defecto en la diferenciación del ectodermo primitivo. Se clasifican como SN a la neurofibromatosis (NF), la ET,

el síndrome de Sturge-Weber (SSW), la enfermedad de von Hippel-Lindau, la ataxia-telangiectasia, el síndrome de nevus lineal, la hipomelanosis de Ito y la incontinenia pigmenti. De éstas, las mas frecuentes son neurofibromatosis, ET y el SSW. ¹⁴

La NF1 es el más frecuente de todos los trastornos neurocutáneos, se presenta en 1 de cada 3,000 personas. Para su diagnóstico se considera la presencia de manchas café con leche, al menos 2 neurofibromas o un neuroma plexiforme, glioma del nervio o del quiasma óptico, al menos dos hamartomas de iris (nódulos de Lisch) a la inspección con lámpara de hendidura, lesiones óseas evocadoras (displasia de esfenoides, alteraciones de la cortical, pseudoartrosis) y un familiar en primer grado (padres, hijos, hermanos) con NF1, asociado a la presencia de CE a veces de difícil control.

Para la NF2 los criterios diagnósticos son: presencia de neurinoma bilateral del VIII nervio craneal demostrado por: tomografía computada de cráneo (TCC) e imagen por resonancia magnética (IRM) y un familiar en primer grado con NF2 o la presencia de un neurinoma del VIII unilateral y de dos factores entre los siguientes: meningioma, glioma, schwannoma, neurofibroma o catarata juvenil del polo posterior del cristalino. ¹⁵

La ET es la enfermedad neurocutánea de mayor impacto en la edad pediátrica, afecta la piel y el SNC, en cerca del 50% de los pacientes existen angiofibromas en el área nasal en "alas de mariposa", y manchas hipocrómicas en forma de hoja, hamartomas retinianos, puede afectar corazón, riñones y pulmones. Su prevalencia es de 1:14,000, afecta a personas de todas las razas, ambos sexos y de cualquier región geográfica. Su tipo de herencia es autosómica dominante y es clínica y genéticamente heterogénea. Las crisis son el síntoma más común, comienzan frecuentemente durante el primer año de vida y en forma de espasmos infantiles (SW). El SW asociado a ET se presenta en la etapa de lactante. ¹⁶

El SSW o angiomasia encefalotrigeminal es un trastorno que afecta el cerebro, la cara, y ojo de un mismo lado y al hemicuerpo del lado contralateral, se caracteriza por la presencia de nevus flammeus congénito que afecta al territorio facial correspondiente a la primera rama sensitiva del nervio trigémino aislado o asociado a otros nevus flammeus de otras partes de la cara o el cuerpo, crisis generalizadas o parciales que afectan a una parte o a todo el hemicuerpo contralateral al del angioma, disminución del nivel intelectual, hemiatrofia cerebral progresiva del mismo lado que el angioma facial, glaucoma en el lado ipsilateral al del angioma, que acaban con la pérdida parcial o total de la visión de dicho ojo. ¹⁵ Por la presencia de las alteraciones cerebrales se presentan CE parciales del lado contralateral a la lesión que pueden o no generalizarse.

La lesión cerebral hipóxica isquémica (EHI) es una causa importante de morbilidad a largo plazo, parálisis cerebral, retraso mental y epilepsia.

La EHI se debe a una combinación de hipoxemia e isquemia que provoca la disminución en el suministro de oxígeno al tejido cerebral, aumento de la glucólisis y del ácido láctico, disminución de la síntesis de compuestos de fosfato de alta energía, acumulación de potasio extracelular y de calcio intracelular, aparición de radicales de oxígeno y alteración en el metabolismo de los neurotransmisores y de aminoácidos excitadores.¹⁷

Las infecciones del SNC (ISNC) pueden adquirirse en cualquier etapa de la vida intra o extrauterina y pueden deberse a muchos agentes etiológicos, como bacterias, virus, micobacterias, hongos y parásitos.

Las complicaciones de las ISNC que mas frecuentemente se observan son de tipo neurológico como: edema cerebral, hipertensión intracraneal, infartos cerebrales, hidrocefalia, ventriculitis, higroma subdural, empiema subdural, y secreción inapropiada de hormona antidiurética. Todas las ISNC pueden dejar como secuela la presencia de epilepsia y que esta evolucione a ER.¹⁸

Las crisis epilépticas por las causas mencionadas previamente varían de paciente a paciente en magnitud, duración y frecuencia. La frecuencia de las crisis es el principal determinante de la gravedad de la epilepsia.

La elección del tratamiento antiepiléptico depende inicialmente del tipo de crisis que se presentan, por lo que se insiste en la clasificación internacional de las epilepsias, así como en su diagnóstico diferencial para una mejor elección del medicamento.¹⁹

Existe una amplia variedad de DAE que hicieron su aparición desde el año de 1857 con el uso de bromuro de potasio utilizado por Locok, posteriormente en 1912 se introdujo el fenobarbital pero su uso clínico fue hasta el año de 1937, en 1944 se inició el uso de trimetadiona, en 1951 de las succimidas, a partir de los años 60 se desarrollaron otras drogas como carbamacepina, ácido valproico y benzodiacepinas. Todas éstas se consideran DAE tradicionales.¹⁹

Alrededor de los años 80, se inició el uso de las "nuevas drogas antiepilépticas" (DAE) como la lamotrigina en 1984 y vigabatrina (VGB) en 1989, felbamato y oxcarbacepina en 1992, gabapentina en 1993 y después el topiramato en 1994.²⁰

A pesar del uso adecuado de las DAE tradicionales, entre el 20% y 30% de las epilepsias son refractarias a este tratamiento.

Las nuevas DAE ofrecen una oportunidad en el tratamiento de estos pacientes o en aquellos en los que se logra el control de las crisis con la terapia habitual pero no están libres de efectos adversos.²⁰

De estas nuevas DAE, la VGB (Sabril, ácido gamma vinil amino butírico, Hoechst Marion Roussel Ltd) es un antiepiléptico relativamente nuevo de segunda línea que fue aprobado para su uso clínico en el Reino Unido y la República de Irlanda en 1989, se utiliza como monoterapia en el tratamiento del SW y como tratamiento complementario en el resto de las epilepsias.²¹

Se diseñó como un inhibidor irreversible de la enzima GABA-transaminasa por lo que el GABA (ácido gamma amino butírico) no se destruye y mantiene su actividad inhibitoria. La VGB es un análogo estructural del neurotransmisor inhibitorio GABA e induce un aumento dosis-dependiente de los niveles de GABA extracelular.²²

La VGB demostró su eficacia en adultos en el control de las crisis parciales refractarias. Los primeros estudios del uso de VGB en niños demostraron disminución de la frecuencia de las crisis en un 75 a 100%, en el 25% de los pacientes y el 9% presentaron control completo de las mismas.²³

En el año de 1996 se demostró por medio de un estudio prospectivo la eficacia de la VGB en 90 niños de 3 a 16 años de edad con epilepsias de difícil control, con una reducción en el 70% de los pacientes de 50% o más en la presentación de las crisis, se observaron de 3 a 24 meses, y no se encontraron reacciones adversas en este tiempo.²⁴ En el año de 1998 se realizó un estudio de sobre VGB demostrando su efectividad sobretodo en niños con epilepsias parciales.²⁵

La VGB es un medicamento alternativo seguro para el tratamiento de las crisis refractarias, que induce una reducción significativa en las crisis en más de dos terceras partes de las crisis epilépticas de la infancia, independientemente de su etiología o tipo de crisis.²⁶

En 1998 se establecieron las normas para la prescripción de VGB en niños. (Apéndice II)²⁷

A finales de 1999 se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego, comparando la eficacia de la vigabatrina contra placebo en el control de los espasmos infantiles, en donde se presentó 78% de reducción de las crisis en los pacientes tratados con VGB vs. 26% en los pacientes manejados con placebo ($p = 0.020$).²⁸

Desde el año de 1996 se han realizado estudios acerca de la efectividad de la VGB en el control de las ER, French y col. reportan en un ensayo clínico controlado, un control exitoso de las crisis epilépticas (CE), con más del 50% de

reducción en 43% de los pacientes tratados con VGB vs. 19% manejados con placebo ($p < 0.001$).²⁹

Se ha comparado en niños el uso de diversas DAE nuevas como lamotrigina y VGB en el control de ER, Belanguer y Carmant reportan control de ER en 10 de 11 pacientes de 6 a 18 años de edad, tratados con VGB ($p < 0.05$). Se ha utilizado la VGB también en asociación con oxcarbacepina en niños menores de un año con ER, con adecuado control y buena tolerancia.^{30, 31}

Se ha utilizado la VGB incluso como monoterapia en pacientes pediátricos con ER con crisis de tipo parcial secundariamente generalizadas, Cvitanovic-Sojat y col reportan en el año de 1997 un estudio de 10 niños con ER con edades entre 6 meses y 16 años, donde se les administró VGB después de haber sido tratados con carbamacepina o ácido valproico, presentando todos control absoluto de las crisis, por lo que después de 2 a 3 meses de tratamiento con VGB se logró suspender todas las otras DAE en el 70% de los niños.³²

En un ensayo clínico controlado multicéntrico, se estudiaron a 88 pacientes con edades entre 3 y 16 años, con ER parcial compleja con o sin generalización secundaria, en los que se administró a un grupo aleatorizado de ellos VGB como medicamento agregado a su tratamiento de base, por siete semanas; se encontró control de las CE (mas de 50% de reducción) en 55.8% de los pacientes manejados con VGB vs. 26.7% de los pacientes manejados con placebo ($p < 0.008$), lo que representó una diferencia estadísticamente significativa.³³

También se sabe que la respuesta a la VGB depende de la dosis administrada, como se demostró en un ensayo clínico controlado, con 126 niños de 3 a 16 años de edad con ER de tipo crisis parciales complejas con y sin generalización secundaria, en donde se administró aleatoriamente dosis de 20, 60 ó 100 mg/k/d o placebo por un periodo de ocho semanas, en donde se encontró una deferencia estadística marginal ($p < 0.056$), sin embargo la reducción de crisis en el grupo con dosis de 100 mg/k/d fue significativamente mayor que en el grupo placebo ($p < 0.014$), los efectos adversos encontrados con mayor frecuencia fueron: somnolencia, aumento de la frecuencia de las crisis, y fatiga.³⁴

En el año 2000, el grupo de expertos para normar la prescripción de VGB en niños se reunió nuevamente, para actualizar sus indicaciones. (Apéndice III).³⁵

En cuanto a la FT de la VGB se sabe poco, sin embargo en 1996, Walker y col., reportan un estudio de 128 niños tratados con VGB en ER, y después de 6 a 8 años, el 86% de éstos ya no la tomaba, suponen que fue debido a la presencia de efectos adversos, sin embargo éstos no se conocen, como no se conocen los factores que pudieran estar asociados a la FT de VGB en ER.³⁶

JUSTIFICACION

La efectividad de la VGB se ha estudiado en muchas ocasiones predominantemente en población adulta, a pesar de que se han realizado estudios en niños, son pocos los que tratan acerca de su efectividad en ER.

Los niños presentan diferencias importantes en el control de las ER con respecto a los adultos, dado que su respuesta clínica ante los DAE es diferente debido a los siguientes puntos:

1. **METABOLISMO Y FARMACOLOGIA ESPECIFICA POR GRUPOS DE EDAD.** La biodisponibilidad, metabolismo, eliminación y farmacocinética de las DAE se comportan en los recién nacidos y lactantes en forma única y con frecuencia con características impredecibles, lo que impide extrapolar esquemas terapéuticos empleados en adultos.
2. **INDICACIONES FARMACOLÓGICAS ESPECIFICAS.** Debido a que existen síndromes y crisis epilépticas dependientes de la edad, la mayor eficiencia de determinados fármacos estará en relación a su efecto sobre tales mecanismos así como los riesgos de toxicidad (neurológica y sistémica) para un organismo en desarrollo.
3. **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.** En la edad pediátrica se presentan interacciones farmacológicas entre los DAE, que deben ser tomadas en consideración al administrarlos.
4. **EPILEPSIAS DE LA NIÑEZ.** En el diseño de ensayos farmacológicos es indispensable analizar las características de las epilepsias de la niñez. Un porcentaje importante de las ER corresponderán a síndromes epilépticos edad-dependientes, que implican con frecuencia expresión clínica multisintomática, por lo que determinadas crisis epilépticas presentan determinado patrón de respuesta farmacológica.⁵

Por otra parte no se conoce el número de DAE que se pueden dejar de administrar después del tratamiento por seis meses o mas con VGB y tampoco los factores de riesgo asociados a su falla terapéutica en niños con ER

Por estos motivos consideramos importante y necesario estudiar la efectividad de la VGB en ER en población pediátrica, la reducción en el número de DAE administrados después del inicio de la misma y los factores de riesgo asociados a su falla terapéutica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Tomando en consideración los antecedentes epidemiológicos, se calcula que alrededor de 200 000 niños en México presentan ER.

Son pocas las opciones terapéuticas que se les ofrecen a estos pacientes. En los últimos años se han utilizado con eficacia algunas de las nuevas DAE como la VGB, sin embargo no se ha estudiado de manera formal la eficacia real de ésta en el control de las ER en niños en México.

Por lo que surgen las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la efectividad del tratamiento con VGB en niños con ER del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI (HP CMN S XXI)?
2. ¿Existe disminución en el número de DAE en niños del HP CMN S XXI con ER antes y después de haber iniciado manejo con VGB?
3. ¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la falla terapéutica de la VGB en niños con ER del HP CMN S XXI?

OBJETIVOS

- I. Conocer la efectividad de la VGB en el control de las ER en niños del HP CMN SXXI

- II. Conocer la diferencia en el número de DAE, en niños con ER del HP CMN S XXI antes y después de haber iniciado tratamiento con VGB.

- III. Conocer los factores de riesgo asociados a la falla terapéutica de la VGB en niños con ER del HP CMN SXXI

HIPOTESIS

- I. Se presentará control de las crisis en el 70% de los niños con ER del HP CMN SXXI después de iniciar tratamiento con VGB.

- II. Se presentará una disminución significativa en el número de DAE utilizadas en el control de ER en niños del HP CMN S XXI antes y después del tratamiento con VGB.

- III. Los factores asociados a la falla terapéutica de la VGB en el control de las ER en niños del HP CMN SXXI serán principalmente el inicio temprano de la epilepsia, presencia de crisis mixtas y de malformaciones cerebrales.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el HP CMN SXXI, el cual es un centro de referencia de tercer nivel de atención, en donde se atienden 2,200 consultas de Neurología Pediátrica al año, con un promedio anual de 40 niños con epilepsia de reciente diagnóstico, y se otorgan 750 consultas subsecuentes por esta enfermedad, de las cuales alrededor del 20% se tratan de ER y se utiliza VGB como uno de los medicamentos de elección.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo, de tipo casos y controles anidado en una cohorte retrospectiva, en donde se recolectó la información de todos los pacientes que reciben VGB en el HP CMN SXXI indicada por la presencia de ER, se obtuvieron los datos que se muestran en la hoja de recolección de datos (Apéndice IV).

Se consideró para el análisis estadístico como un estudio de casos y controles, siendo casos los pacientes con FT y controles los pacientes con éxito (definición de las variables).

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: menores de 17 años, de uno u otro sexo, que fueran atendidos en el HP CMN SXXI por el Servicio de Neurología Pediátrica, con diagnóstico de ER, con cualquier tipo de CE (parciales, generalizadas o mixtas), a los que se les hubiera indicado VGB para el control de las mismas, y que contaran con los datos completos para el análisis.

DESARROLLO DEL ESTUDIO.

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, basándonos en la lista de los pacientes que reciben VGB en el HP CMN SXXI, otorgada por Subdirección Administrativa del HP CMN SXXI, en donde se lleva un control del surtido de este medicamento. Se obtuvo la información y se consignó en la hoja de recolección de datos correspondiente, para luego vaciarla en una base de datos diseñada especialmente para este estudio en SPSS versión 8

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Tomando en consideración que se trata de un estudio observacional, y que se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, no consideramos necesario realizar cálculo del tamaño de la muestra.

DEFINICIÓN DE CASO

Menores de 17 años de edad, de uno u otro sexo, con uso de VGB indicada por ER y que no se consiguiera reducción del 50% las CE o que el medicamento se hubiera suspendido por cualquier causa. (Grupo de FT)

DEFINICIÓN DE CONTROL

Menores de 17 años de edad, de uno u otro sexo, con uso de VGB indicada por ER y que se consiguiera reducción del 50% las CE. (Grupo de éxito)

DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.

I. Variables de desenlace o dependientes

Efectividad de la VGB en el control de ER en niños.

Se consideró efectivo el uso de la VGB cuando los pacientes presentaron más del 50% de reducción de las crisis epilépticas, tomando en consideración el número de crisis al día antes y después del inicio de la VGB

Falla terapéutica de la VGB en el control de la ER en niños

Se considera que una DAE ha fallado cuando se ha utilizado diariamente y se alcanzan niveles séricos (NS) terapéuticos y las crisis continúan o cuando se descontinúa por la presencia de efectos adversos inaceptables.

Se consideró como falla terapéutica de la VGB cuando no se alcanzó al menos un 50% de disminución de las CE o cuando se suspendió la VGB y se continuó el manejo con otras DAE

Disminución del uso de DAE después del inicio de VGB

Se consideró disminución en el número de DAE, cuando después de haber iniciado la VGB, el número de DAE utilizadas fue menor que antes del inicio de la VGB.

Factores de riesgo asociados a la falla terapéutica

Aquellas características propias del paciente, de su enfermedad o de los hallazgos clínicos, radiológicos o electrofisiológicos que se asociaron con falla terapéutica de la VGB, por medio del análisis multivariado de regresión logística.

II. Variables independientes.

Epilepsia refractaria en niños

La ER se define como crisis epilépticas (CE) de difícil control que ocurren con una frecuencia en promedio de al menos una vez al mes, por un periodo de dos años. Durante estos dos años, con utilización adecuada de al menos tres diferentes DAE diariamente ya sea solas o en combinación.

En el caso de los pacientes que cursan con epilepsia de menos de dos años de evolución, se consideró ER a la presencia de al menos una CE al día y la administración de tres DAE o más, solas o en combinación con NS terapéuticos.

Características del paciente.

Sexo, edad, diagnóstico principal, diagnósticos asociados (antecedente de asfixia perinatal, trastornos de la migración neuroblástica o retraso del desarrollo psicomotor), edad de inicio de la epilepsia y tiempo de evolución de la misma, y presencia de enfermedades concurrentes; datos que fueron obtenidos de la historia clínica, y de las notas de evolución de hospitalización o de la consulta externa por parte de los Servicios Médicos encargados del paciente.

Tipo y número de crisis presentadas.

Crisis parciales, generalizadas o mixtas, con base en las manifestaciones clínicas y de acuerdo a la Clasificación Internacional de las Epilepsias, dato que se obtuvo de las descripciones del tipo de crisis de las notas del Servicio de Neurología, al igual que el número de CE al día.

Características del EEG

Se consideró el reporte oficial del EEG registrado antes del inicio de la VGB, encontrados en el expediente clínico, en donde se reporta la actividad de fondo y la presencia de grafoelementos anormales, cada tipo de estos se consignó en la hoja de registro.

Características de los estudios de imagen.

Se consideraron los reportes oficiales de las TCC y de las RM en caso de existir.

Características del tratamiento

Número y tipo de otras DAE utilizadas previamente al uso de VGB, tiempo de uso de VGB, datos obtenidos del expediente clínico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para conocer la distribución de las variables cuantitativas se calculó la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Dado que las variables cuantitativas no tuvieron distribución normal, se emplearon a la mediana y límites intercuantílicos (Liq = percentil 25 a 75). Para las variables nominales se calcularon frecuencias y porcentajes como medidas de resumen.

Para comparar variables cuantitativas entre grupos relacionados se empleó la prueba Wilcoxon.

Para comparar variables cuantitativas entre grupos independientes se empleó la prueba de U de Mann Whitney y para variables cualitativas χ^2 o prueba exacta de Fisher.

Para establecer el grado de asociación entre variables cualitativas se realizó análisis bivariado con cálculo de razón de momios (RM), intervalos de confianza 95% (IC95%), χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo a las frecuencias esperadas.

Para conocer los factores de riesgo (FR) asociados a falla terapéutica (FT), se realizó análisis multivariado de regresión logística, tomando en consideración las variables con $p < 0.25$, con la finalidad de valorar la significancia real independiente de cada una de estas y su participación en la FT.

RESULTADOS

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO TOTAL DE PACIENTES

El grupo total de pacientes obtenidos de la lista de control de la VGB fue de 53, sin embargo dos fallecieron y no se cuenta con el expediente actualmente; tres ya son mayores de edad y se les maneja en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional S XXI (HE CMN SXXI) por lo que no se incluyeron en el estudio, de los 48 restantes dos (4%) no se encontró el expediente clínico en el archivo y se consideraron pérdidas. El estudio se completó en el 96% de los individuos. La muestra estudiada fue de 46 pacientes.

Se estudiaron un total de 46 pacientes que cumplieron los criterios de selección del estudio. Fueron 25 hombres (54.3%) y 21 mujeres (45.7%), la mediana para la edad fue de 63.5 meses (Liq 45.75 - 111.75).

Todos los pacientes contaban con diagnóstico de ER, las enfermedades principales fueron: SLG 13 pacientes (28%), SW 12 (26%), epilepsia sintomática 5 (11%), epilepsia criptogénica 5 (11%) y ET 4 (9%), otros 7 (15%).

Como diagnósticos secundarios se encontró asfisia perinatal en 7 pacientes (39%) y trastornos de la migración neuroblástica en 5 (28%), Treinta y nueve pacientes presentaron retraso del desarrollo psicomotor (85%).

La edad de inicio de la epilepsia presentó una mediana de cuatro meses (Liq 2 - 10.5). El tiempo de evolución de la epilepsia presentó una mediana de 58 meses (Liq 39 - 96). Se presentaron crisis parciales en 7 pacientes (15%), crisis generalizadas en 12 (26%) y crisis mixtas en 27 (59%).

La mediana para el número de crisis al día antes del inicio de la VGB fue de 20 (Liq 5 - 35), y después de seis meses de tratamiento fue de 2 (Liq 0 - 4).

Los principales hallazgos en el estudio de EEG fueron: hipsarritmia 11 pacientes (26%), ondas lentas generalizadas, 6 (14%) y punta - onda lenta, 5 (11%). El estudio de TCC mostró atrofia cortico-subcortical en 12 pacientes (27.3%), atrofia cortical en 8 (18.2%), fue normal en 7 (16%), todos los pacientes con diagnóstico de ET (4), presentaron calcificaciones subependimarias (9.1%).

Sólo se realizó IRM a siete pacientes, por lo que esta variable no se analizó.

A todos los pacientes se les inició VGB a dosis de 50 mg/k/d, y se aumentaban las dosis dependiendo de la respuesta clínica, hasta 150 mg/k/d, la mediana para el tiempo de uso de VGB fue de 36 meses (Liq 24 - 45).

Antes del inicio de la VGB, los pacientes contaban con los siguientes tratamientos: ácido valproico 45 (97.8%), DFH 31 (67.4%), clonacepam 31

(67.4%), carbamacepina 25 (54.3%), fenobarbital 16 (34.8%), topiramato 12 (26.1%), lamotrigina 10 (21.7%), Clobazan 10 (21.7%), prednisona 8 (17.4%), oxcarbacepina 6 (13%), ACTH 5 (10.9%), metilprednisolona 5 (10.9%), primidona 4 (8.7%), gabapentina 4 (8.7%), y gammaglobulina 2 (4.3%).

La mediana para el número total de medicamentos administrados antes del inicio de la VGB fue de 5 (Liq 4 – 7), después del inicio de la VGB fue de 3 (Liq 2 – 3).

En el momento actual, de los 46 pacientes estudiados, tres (6.5%) se tratan exitosamente con VGB como monoterapia, 17 (37%) con dos DAE, 20 (43.5%) con tres DAE y sólo seis (13%) con cuatro DAE. Ningún paciente requiere tratamiento con más de cuatro DAE.

Actualmente 6 pacientes no toman VGB, (13%), sumados a 3 pacientes (6.6%) que presentaron menos del 50% de control de las crisis, por lo que se consideró un total de 9 pacientes con falla terapéutica (FT) para VGB, $n = 9$ (19.6%).

DESCRIPCIÓN DEL GRUPO DE FALLA TERAPÉUTICA

Se presentó FT en nueve pacientes (19.6%), de los cuales tres no presentaron control de las crisis epilépticas con más del 50% de reducción, y en seis se suspendió el tratamiento con VGB.

De estos nueve pacientes, dos eran hombres (22%) y siete mujeres (77%), la mediana para la edad fue de 96 meses (Liq 51 – 181).

Cinco pacientes tenían SLG (55%), dos SW (22%), uno epilepsia sintomática (hidrocefalia congénita) y otro Síndrome de Landau – Kleffner. De éstos, dos pacientes presentaron antecedente de asfixia perinatal (22%), y ocho presentaron retraso del desarrollo psicomotor (88%).

La mediana para la edad de inicio de la epilepsia fue de dos meses (Liq 1-32), y para el tiempo de evolución de la epilepsia fue de 94 meses (Liq 49 – 119).

En cuanto al tipo de crisis presentadas en este grupo, dos pacientes presentaron crisis parciales (22%), siete pacientes crisis mixtas (77%) y ningún paciente presentaba crisis generalizadas. La mediana para el número de crisis epilépticas diarias antes del tratamiento con VGB fue de 30 (Liq 7 – 40).

Se presentó hipsarritmia en el EEG en 2 pacientes (22%), ondas lentas generalizadas en 2 (22%), punta – onda lenta en 2 (22%), en tres pacientes se presentaron otros hallazgos. Tres pacientes presentaron atrofia cortico – subcortical en el estudio de TCC (33%), y se presentó atrofia cortical en 2 (22%).

El tiempo de uso de VGB en meses presentó una mediana de 44 (Liq 26 – 48). El número de DAE administradas antes de VGB fue de 7 (Liq 5 – 9.5)

Este grupo de pacientes usaban los siguientes medicamentos antes del inicio de VGB, ácido valproico (N = 9; 100%), DFH (n = 9; 100%), dexametasona (n = 9; 100%), clonacepam (n = 6; 66%), carbamacepina (n = 4; 44%), fenobarbital (n = 4; 44%), clobazán (n = 4; 44%), topiramato (n = 4; 44%), lamotrigina (N = 3; 33%), gabapentina (n = 2; 22%), ACTH (n = 2; 22%), metilprednisolona (n = 2; 22%), primidona (n = 1; 11%), gammaglobulina (n = 1; 11%) y acetazolamida (n = 1; 11%).

COMPARACIÓN ENTRE GRUPOS. FALLA TERAPEUTICA vs. EXITO

Se presentaron significativamente más mujeres en el grupo de FT, en comparación con el grupo de éxito (E) (77% vs. 38%; $p = 0.037$). No se presentó diferencia en la edad entre grupos (Md 96 vs. Md 61 meses; $p = 0.178$).

Se presentó diferencia en la frecuencia del SLG: (55% vs. 22%; $p = 0.057$), con mayor frecuencia de este síndrome en el grupo de FT. No se presentaron diferencias para el resto de los demás diagnósticos: SW: (22% vs. 27%; $p = 0.568$), epilepsia sintomática: (44% vs. 11%; $p = 0.682$), epilepsia criptogénica: (0 vs. 13.5%; $p = 0.318$), ni ET: (0 vs. 11%; $p = 0.405$). No se presentaron diferencias en las frecuencias de antecedente de asfixia perinatal (22% vs. 13.5%; $p = 0.417$), trastornos de la migración neuroblástica (0 vs. 13.5%; $p = 0.318$), y retraso del desarrollo psicomotor (88% vs. 83%; $p = 0.583$).

La edad en meses al momento del inicio de la epilepsia entre los grupos no fue diferente, (Md 2 vs. Md 5 meses; $p = 0.114$), ni en el tiempo de evolución de la epilepsia (Md 94 vs. Md 58 meses; $p = 0.144$).

Hubo diferencia significativa en el tipo de crisis presentadas, ya que en el grupo de FT no se presentaron crisis generalizadas, (0 vs. 32%; $p = 0.048$), las crisis parciales y las mixtas no presentaron diferencias entre los grupos; $p = 0.417$ y $p = 0.180$ respectivamente. El número de crisis epilépticas en ambos grupos antes del tratamiento con VGB, no era diferente desde el punto de vista estadístico, (Md 30 vs. 20; $p = 0.478$)

Los hallazgos de EEG no fueron diferentes entre los grupos, hipsarritmia: (22% vs. 24%; $p = 0.635$), ondas lentas generalizadas: (22% vs. 11%; $p = 0.333$), y punta – onda lenta (22% vs. 8%; $p = 0.248$). Se encontró atrofia cortical – subcortical: (33% vs. 24%; $p = 0.432$) y atrofia cortical: (22% vs. 16%; $p = 0.497$).

El tiempo de uso de VGB en meses no presentó diferencia estadísticamente significativa (Md 44 vs. Md 36; $p = 0.382$), si se presentó diferencia en el número de DAE utilizados antes del inicio de VGB entre los grupos, 7 vs. 5 ($p = 0.048$).

Se presentaron diferencias significativas en el número de crisis epilépticas antes y después del tratamiento con VGB, (20 vs. 2; prueba de Wilcoxon 0.000), y en el número de DAE antes y después del uso de VGB (5 vs. 3; prueba de Wilcoxon 0.000).

En la tabla I se muestran los Liq para cada una de las variables cuantitativas de cada grupo, así como el nivel de p (U de Mann Whitney), en la tabla II, las frecuencias de las variables cualitativas para cada grupo con su

respectiva p (χ^2), y en la tabla III, las pruebas de Wilcoxon para la comparación de grupos relacionados.

ANALISIS MULTIVARIADO

Se consideraron para el análisis multivariado las siguientes variables, en orden de significancia estadística $p < 0.25$:

Variable	RM	IC 95%	$p \leq$
Mas de 7 DAE previas	9.450	1.64 – 53.5	0.008
Sexo femenino	5.750	1.04 – 31.66	0.037
Crisis epilépticas generalizadas	1.360	1.11 – 1.66	0.048
Sx Lennox - Gastaut	4.531	0.98 – 20.92	0.057
Inicio antes 4 meses	3.694	0.67 – 20.19	0.114
Crisis epilépticas mixtas	2.975	0.54 – 16.27	0.180
EEG con punta – onda lenta	3.238	0.45 – 23.11	0.248

De estas variables se encontró significancia estadística en el análisis multivariado de regresión logística en el número de DAE administradas previamente ($p = 0.0307$), y en el sexo femenino ($p = 0.0496$), como factores de riesgo independientes asociados a la presencia de falla terapéutica de VGB en el control de la ER en niños del HP CMN SXXI. (Tabla IV)

TABLA I

	Fallas		Exitos		p **
Edad actual	96	(51 – 181)*	61	(44 – 107)	0.178
Edad al inicio de la epilepsia en meses	2	(1 – 32)	5	(3 – 11)	0.114
Evolución de la epilepsia en meses	94	(49 – 119)	58	(38 – 96)	0.114
Tiempo de uso de VGB en meses.	44	(26 – 48)	36	(23 – 45)	0.382
Crisis epilépticas Antes de VGB	30	(7 – 40)	20	(5 – 31)	0.478
Total de DAE Antes de VGB	7	(5 – 9)	5	(4 – 7)	0.048
Total de DAE Después de VGB	3	(2 – 3)	3	(2 – 3)	0.586

* Mediana (Liq). ** U de Mann Whitney

TABLA II

	Falla		Éxito		p*
	Total 9		Total 37		
	N	%	N	%	
Sexo Femenino	7	(77)	14	(38)	0.037
Sx Lennox Gastaut	5	(55)	8	(22)	0.057
Síndrome de West	2	(22)	10	(27)	0.568
Epilepsia sintomática	1	(44)	4	(11)	0.682
Epilepsia criptogénica	0		5	(100)	0.318
Esclerosis tuberosa	0		4	(100)	0.405
C. parciales	2	(22)	5	(13.5)	0.417
C. generalizadas	0		12	(32)	0.048
C. Mixtas	7	(77)	20	(54)	0.180
Asfixia perinatal	2	(22)	5	(13.5)	0.417
Trastornos de MN	0		5	(100)	0.318
Retraso psicomotor	8	(88)	31	(83)	0.583
EEG Hipsarritmia	2	(22)	9	(24)	0.635
EEG Ondas lentas gral.	2	(22)	4	(11)	0.333
EEG Punta Onda Lenta	2	(22)	3	(8)	0.248
TCC Atrofia CS	3	(33)	9	(24)	0.432
TCC Atrofia cortical	2	(22)	6	(16)	0.497

• χ^2

TABLA III

	Antes de VGB	Después de VGB	p**
Número de crisis Epilépticas al día	20 (5 – 35.2)*	2 (0 – 4)	0.000
Número de DAE	5 (4 – 7)	3 (2 – 3)	0.000

* Medianas (Liq). **Prueba de Wilcoxon

TABLA IV
ANÁLISIS BIVARIADO

Variable	FT		E		Total	RM	IC 95%	P ≤
	n	%	n	%				
Sexo femenino	7	33	14	66	21	5.750	(1.049 – 31.66)	0.037
Edad < 63 meses	4	17	19	83	23	0.758	(0.175 – 3.278)	0.500
Inicio de epilepsia en Menores de 4 meses	7	28	18	72	25	3.694	(0.676 – 20.19)	0.114
Evolución epilepsia De más de 58 meses	5	24	16	76	21	1.641	(0.378 – 7.113)	0.383
Sx de Lennox-Gastaut	5	38	8	62	13	4.531	(0.981 – 20.92)	0.057
Síndrome de West	2	17	10	83	12	0.771	(0.137 – 4.355)	0.568
E. sintomática	1	20	4	80	5	1.031	(0.101 – 10.53)	0.682
E. criptogénica	0	0	5	100	5	1.281	(1.089 – 1.507)	0.318
Esclerosis tuberosa	0	0	4	100	4	1.273	(1.087 – 1.490)	0.405
Crisis parciales	2	29	5	71	7	1.829	(0.293 – 11.42)	0.417
Crisis generalizadas	0	0	9	100	9	1.360	(1.112 – 1.664)	0.048
Crisis mixtas	7	26	20	74	27	2.975	(0.544 – 16.27)	0.180
Asfixia perinatal	2	29	5	71	7	1.829	(0.293 – 11.42)	0.417
Trastornos de MN	0	0	5	100	5	1.281	(1.089 – 1.507)	0.318
Retraso del DPM	8	20	31	80	39	1.548	(0.162 – 14.76)	0.583
Hipsarritmia	2	18	9	82	11	0.889	(0.156 – 5.073)	0.635
Ondas lentas gral.	2	33	4	66	6	2.357	(0.359 – 15.49)	0.333
Punta – onda lenta	2	40	3	60	5	3.238	(0.454 – 23.11)	0.248
TCC Atrofia CS	3	25	9	75	12	1.556	(0.322 – 7.524)	0.432
TCC Atrofia cortical	2	25	6	75	8	1.476	(0.244 – 8.915)	0.497
Más de 7 DAE previas	7	41	10	59	17	9.450	(1.674 – 53.35)	0.008

TABLA V
ANALISIS MULTIVARIADO
ORDEN DE SIGNIFICANCIA ESTADISTICA

Variable	Nivel de Significancia
Mas de 7 DAE previas	.0307
Sexo femenino	.0496
EEG Punta-onda lenta	.0720
Inicio epilepsia 4 meses o menos	.5273
Síndrome de Lennox-Gastaut	.6054
Crisis Generalizadas.	.8640
Crisis Mixtas	.9458
Constant	.9710

DISCUSIÓN

Antes de discutir los resultados obtenidos, se plantearán las limitantes que presenta nuestro trabajo, por un lado se trata de un estudio retrospectivo, en donde se analizaron los expedientes de los pacientes que cumplieron los criterios de selección, sin embargo hay datos que los expedientes no contemplan, como por ejemplo si el paciente había sido tratado ya con VGB antes en otro hospital y si se había presentado o no éxito.

Por otra parte la manera en como se captó a los pacientes fue con base en la lista proporcionada por la Subdirección Administrativa del HP CMN SXXI, sin embargo existe un número de pacientes que compran el medicamento y no se encuentran dentro de ésta lista, por lo que no se incluyeron en este trabajo.

La VGB es un medicamento caro (600 pesos MN, 60 tabletas de 500 mg), por lo que uno de los motivos de abandono del tratamiento (por experiencia) es el que no es costeable para los familiares, por lo que a pesar de presentar una respuesta adecuada, muchos pacientes lo suspenden al no poder comprarlo.

Este tipo de situaciones no están consignadas tampoco en el expediente, por lo que sería de mayor utilidad captar a los pacientes que toman VGB por medio de la consulta externa y estudiarlos de manera prospectiva.

Son pocos los estudios que se han realizado acerca de la efectividad de la VGB en ER en niños, de los que se cuentan, reportan que entre el 31% y el 100% de los niños, presentan control, con más del 50% de reducción de las crisis epilépticas.^{29, 30, 31, 32, 33, 34, 36}

En nuestro estudio encontramos un 80% de efectividad después de iniciar tratamiento con VGB en niños con ER del HP CMN SXXI, lo que esta dentro de lo esperado y superó la hipótesis propuesta.

Es importante conocer los diagnósticos de los pacientes que presentaron FT, 5 de ellos (55%) tenían SLG, como se observó; esto representó una diferencia estadísticamente significativa comparado con el grupo de éxito, ya se ha mencionado en la literatura previamente que la VGB no es un medicamento de elección para este síndrome y en este trabajo esto se puede demostrar.

Las otras FT fueron dos pacientes con síndrome de West, las cuales ambas son mujeres e iniciaron su epilepsia antes de los tres meses de edad, una de ellas con la presencia de hidrocefalia congénita; como se ha mencionado previamente el inicio temprano de la epilepsia y la presencia de malformaciones congénitas se han asociado a ER, y a pesar de que en este estudio no se pudo demostrar que estos factores estén asociados al desarrollo de FT, se sugiere que se estudien de manera prospectiva a un mayor número de pacientes con estas características para determinar si realmente existe o no esta asociación.³⁷

La otra FT fue una epilepsia sintomática su diagnóstico de fondo es hidrocefalia congénita. Con estos resultados se sugeriría estudiar si la presencia de hidrocefalia representa un factor de riesgo agregado para FT en estos pacientes.

Una última paciente que presentó FT contaba con diagnóstico de Síndrome de Landau – Kleffner, que se trata de una afasia global adquirida asociado a epilepsia de difícil control y que ya se ha demostrado previamente que no presenta control con VGB

No se había estudiado antes la reducción en el número de DAE después del tratamiento con VGB en niños con ER, nosotros encontramos una diferencia estadísticamente significativa, lo que nos puede ayudar en la práctica clínica, ya que se podrá tratar a los pacientes con VGB de una manera más temprana, logrando en primer lugar un control efectivo de las crisis y en segundo lugar un menor número de DAE, con el consecuente ahorro económico que esto traería.

Comprobamos además que la VGB puede ser utilizada como monoterapia en este tipo de epilepsias, aunque el porcentaje de pacientes es muy bajo ($n = 3$; 6.5%), comparado con el estudio de Cvitanovic-Sojat y col. en donde reportan que hasta el 70% de los niños con ER pueden controlar sus crisis con VGB y suspender el resto de DAE administradas previamente.³² Es importante reconocer los diagnósticos que se presentaron en este grupo de pacientes tan reducido, se trató de un paciente con SW, otro con epilepsia como secuela de traumatismo craneoencefálico (TCE). último epilepsia como secuela de asfisia perinatal. Esto concuerda con la literatura médica previa en donde se pueden controlar pacientes con monoterapia con SW, sin embargo no se había reportado antes el control con monoterapia en asfisia perinatal y TCE.

Sin embargo son pocos los pacientes que se lograron controlar con monoterapia sólo un 6.5%, lo que no presenta un número significativo de pacientes.

Tampoco se cuenta con estudios que traten acerca de los factores de riesgo asociados a la FT de la VGB en niños con ER, nuestra propuesta era que los factores que se han asociado en otros estudios a la presentación de ER en niños como son el inicio temprano de la epilepsia, crisis epilépticas mixtas, y evidencia clínica o radiológica de malformaciones cerebrales, se asociaran también a la FT de VGB en ER, sin embargo no se encontraron estas asociaciones.³⁷

De todas las variables estudiadas, la administración de mas de 7 DAE previas y el sexo femenino representaron FR independientes asociados a la FT de VGB en niños con ER del HP CMN SXXI. Llama mucho la atención estos resultados, ya que no se había reportado previamente, por lo que los

consideramos de gran valor para la práctica clínica, al momento de escoger la DAE más óptima en el tratamiento de estos niños.

Es de gran importancia clínica el hallazgo de la asociación entre el número de DAE administradas previamente y el desarrollo de FT para VGB en pacientes con ER, ya que se podrían ensayar menos tratamientos antes de la VGB, y se podría proponer como medicamento de elección inicial al diagnosticarse ER y evitar un mayor número de DAE administradas, de este modo se tendría un control mas temprano sobre las crisis y le evitaríamos al paciente el riesgo de desarrollar FT.

La importancia de este hallazgo radica en la oportunidad para modificarlo, ya que al ser un factor propio del tratamiento médico, se podrá valorar el uso más temprano de la VGB en este tipo de epilepsias y evitar probar otras DAE que pongan en riesgo al paciente de desarrollar FT para VGB, la cual demostró en este estudio ser efectiva en el 80% de los casos.

Existen varios factores que se propusieron como de riesgo para el desarrollo de FT, y que en este trabajo no se logró demostrar su asociación; sin embargo al analizarlos observamos que varios de ellos presentan razones de momios muy elevados a pesar de que no hubo significancia estadística.

Consideramos que estos factores que son la presencia de SLG, EEG con punta – onda lenta, crisis epilépticas de tipo mixto y el inicio de la epilepsia antes de los 4 meses de edad sí pueden representar factores de riesgo para FT pero es probable que la muestra no haya sido suficiente para demostrarlo, por lo que se sugeriría la realización de trabajos multicéntricos con un mayor número de pacientes para explorar esta situación.

Tomando en consideración que se estudió al 96% de los pacientes que cumplieron los criterios de selección estos trabajos deberán de realizarse en conjunto con otros hospitales de tercer nivel de atención.

CONCLUSIONES

La VGB es una DAE efectiva en el control de las ER en el 80% de los niños a los que se les administró este medicamento en el HP CMN SXXI.

Después del tratamiento con VGB en niños con ER del HP CMN SXXI hay una reducción significativa en el número de DAE administradas, y se logra un control adecuado con cuatro DAE o menos.

Los FR independientes asociados a la FT de ER en niños del HP CMN SXXI son la administración de mas de 7 DAE previas y el sexo femenino, que representan un riesgo de 9 y 5 veces mayor de FT respectivamente.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Epilepsia y otros trastornos convulsivos En: Adams RD, Eds. Principios de Neurología. Sexta edición. México: McGraw-Hill Interamericana. **1998. P 275 - 301**
2. Organización del sistema nervioso central: funciones básicas de las sinapsis y sustancias transmisoras. En: Guyton AC. Anatomía y fisiología del sistema nervioso central. Neurociencia básica. Segunda edición. Editorial Médica Panamericana. **1997. P 104 – 105**
3. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* **1985; 26: 268 – 78**
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* **1989; 30: 389 – 99**
5. González-Astiazarán A. Síndromes epilépticos en la edad pediátrica. En: Feria Velasco A., Martínez de Muñoz D., Rubio Donnadieu F. Epilepsia, aspectos neurobiológicos, médicos y sociales. Primera Edición. Ediciones del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, **1997. P 214 – 228**
6. Berg A., Levy S., Novotny E., Shinnar S. Predictors of Intractable Epilepsy in Childhood: A Case-Control Study. *Epilepsia* **1996; 37: 24-30**
7. van Liempt I., Wiendels N., Shumin P., Farrell K. Etiology of Intractable Epilepsy in Children. *Epilepsia* **1996; 37: 26**
8. Fejerman N., Medina CS., Caraballo RH Trastornos paroxísticos y síntomas episódicos En: Fejerman – Fernández Álvarez. Neurología Pediátrica Segunda edición Editorial Médica Panamericana **1997 P 556 - 9**
9. Berg BO. Síndromes neurocutáneos: facomatosis y trastornos relacionados. En: Swaiman Kenneth F. Neurología Pediátrica Segunda Edición. Editorial Mosby/Doyma Libros **1996 P 1071 –2**

10. Dulac O., Guyen T. The Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 1993; 34 (Suppl 7) : S7 – S17
11. Oguni H., Hayashi K., Osawa M. Long-term prognosis of Lennox-Gastaut Syndrome. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 3) : S44 – S47
12. Electroclinical Seizures in Lennox-Gastaut Syndrome *Epilepsia* 1993; 34 : 120 – 7
13. Rufo Campos M. Malformaciones del Sistema Nervioso Central. Hidrocefalias. En: Neurología Pediátrica Primera Edición, Editorial Ergon, Madrid España 2000, P 75 – 93
14. Behrman., Kliegman., Harbin. Nelson Síndromes Neurocutáneos En: Tratado de Pediatría, Volumen 2, Decimoquinta edición, Editorial McGraw-Hill – Interamericana, Madrid España 1997 P 2120
15. Pascual Castro-Viejo. Trastornos neurocutáneos. En: Neurología Pediátrica Primera Edición, Editorial Ergon, Madrid España 2000, P 383 –406
16. Berg BO. Síndromes neurocutáneos: facomatosis y trastornos relacionados. En: Swaiman Keneth F. Neurología Pediátrica Segunda Edición. Editorial Mosby/Doyma Libros 1996 P 1073 – 4
17. Hill A., Volpe J. Lesión cerebral hipóxico isquémica del recién nacido. En: Swaiman Keneth F. Neurología Pediátrica Segunda Edición. Editorial Mosby/Doyma Libros 1996 P 501 - 20
18. Macías Parra M., González Saldaña N., Torales Torales A., Hernández Porras M. Infecciones del Sistema Nervioso Central En: González Saldaña N., Torales Torales A., Gómez Barreto D. Infectología Clínica Pediátrica, Quinta Edición, Editorial Trillas, México 1996 P 223 – 264
19. Penry KJ, Newmark ME, The Use of Antiepileptic Drugs. *Ann Int Med* 1979 ;90: 207-18
20. Pellock J. Utilization of New Antiepileptic Drugs in Children *Epilepsia* 1996; 37 (suppl 1): S66-S73

21. Manuchehri K., Goodman S., Siviter L., Nightingale S. A controlled study of vigabatrin and visual abnormalities. *British Journal of Ophthalmol* 2000; 84: 499 - 505
22. Grant SM, Heel RC, Vigabatrin: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy and disorders of motor control. *Drugs* 1991; 41: 889 – 926
23. Appleton RE The role of vigabatrina in the management of infantile epileptic syndromes. *Neurology* 1993; 43 (Suppl 5): S21 - 3
24. Ignatowicz R., Kmiec T., Chmielik J., Machalowicz R., Ignatowiczowa L., Jozwiak S. Vigabatrin (Sabril). Efficacy in Therapy of Epilepsy in Children. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 4) : 99
25. Belanguer S., Coulombe G., Carmant L. Role of Vigabatrin and Lamotrigine in Treatment of Childhood Epileptic Syndromes. *Epilepsia* 1998; 39: 878-83
26. Buckley D., Penney S., Prasad A. Vigabatrin in Childhood Seizure Disorders: Results of a Clinical Audit. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6): 190
27. Appleton, RE. Guideline may be help in prescribing vigabatrin (Circle with right half black). *BMJ* 1998; 317: 1322
28. Appleton RE., Peters ACB., Mumford JP., Shaw DE. Randomised, Placebo – Controlled Study of Vigabatrin as First – Line Treatment of Infantile Spasm. *Epilepsia* 1999; 40: 1627- 40
29. French JA., Mosier M., Walker S., Sommerville K., Sussman N. A double-blind placebo-controlled study of Vigabatrin three g/day in patients with uncontrolled complex partial seizures. *Neurology* 1996; 46: 54 – 61.
30. Bélanger S., Carmant L. Vigabatrin versus Lamotrigine in Children with Refractory Epilepsies. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 5): 170.
31. Ferraro S., Daraio MC., Fiori R., Castano J. Vigabatrin and Oxcarbazepine, an Effective Association in Infants Aged < 1 Years with Refractory Epilepsies. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 7) : 15.

32. Cvitanovic-Sojat L., Mucic-Pucic B., Sabol Z., Hajnzic T., Jurcic Z. Vigabatrin as Monotherapy in Drug-Refractory Epilepsy in Children. *Epilepsia* 1997; 38 (Suppl 3) : 28-9
33. Valentine C., Mattered N., Mosier M., Michon AM. A Parallel Group Study Comparing Oral Adjunctive Vigabatrin with Placebo in Children with Uncontrolled Complex Partial Seizures. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6): 166
34. Van Orman C., RUC S., Dossier M. Efficacy and Safety of Vigabatrin in Children with Uncontrolled Complex Partial Seizures: A Dose-response Study. *Epilepsia* 1998; 39 (Suppl 6): 166.
35. Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. *BMJ* 2000; 320: 1404
36. Walker MC., Sander JW. Long-term use of Lamotrigine and vigabatrin severe refractory epilepsy: audit of outcome. *BMJ* 1996; 313: 1184 – 5

APENDICE I
CLASIFICACION INTERNACIONAL DE LAS EPILEPSIAS
SÍNDROMES EPILÉPTICOS Y CONDICIONES ASOCIADAS

1. Epilepsia y síndromes con localización identificable (focal, local, parcial)
 - 1.1 Idiopáticas (dependiente de la edad)
 - Epilepsia benigna de la niñez con puntas centro temporales (epilepsia rolándica)
 - Epilepsia de la niñez con paroxismos occipitales
 - Epilepsia primaria de la lectura
 - 1.2 Sintomática
 - Epilepsia parcial continua crónica progresiva de la niñez
 - Crisis caracterizada por modos específicos de precipitación
 - Otros síndromes basados en localización y etiología
 - 1.3 Criptogénica
2. Epilepsia y síndromes generalizados
 - 2.1 Idiopáticos (dependientes de la edad)
 - Convulsiones neonatales familiares benignas
 - Convulsiones neonatales benignas
 - Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
 - Epilepsia por ausencias de la niñez
 - Epilepsia por ausencias juveniles
 - Epilepsia mioclónica juvenil
 - Epilepsia por crisis de gran mal al despertar
 - Otras epilepsias idiopáticas generalizadas
 - Epilepsias con crisis caracterizadas por formas específicas de precipitación.
 - 2.2 Criptogénicas y/o idiopáticas
 - Síndrome de West
 - Síndrome de Lennox – Gastaut
 - Epilepsia con crisis mioclónicas - atónicas
 - 2.3 Sintomáticas
 - 2.3.1 Etiología no específica
 - Encefalopatía mioclónica temprana
 - Encefalopatía epiléptica temprana con brote – supresión
 - Otras epilepsias sintomáticas generalizadas
 - 2.3.2 Síndromes específicos
3. Epilepsia y síndromes indeterminados focales o generalizados
 - 3.1 Con crisis tanto generalizadas como focales (dependientes de la edad).
 - Crisis neonatales
 - Epilepsia mioclónica severa de la infancia
 - Epilepsia con punta – onda continua durante el sueño lento
 - Afasia epiléptica adquirida
 - Otras epilepsias indeterminadas
 - Signos inequívocos generalizados o focales
4. Síndromes especiales
 - 4.1 Condiciones relacionadas a situaciones específicas
 - Convulsiones febriles
 - Convulsiones que se presentan exclusivamente en un evento agudo tóxico o metabólico
 - 4.2 Convulsiones aisladas o estado epiléptico

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsy and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26: 268 – 78

Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389 – 99

APENDICE II
GUIA PARA LA PRESCRIPCION DE VIGABATRINA AÑO 1998

A continuación se presenta una guía para la prescripción de VGB en niños, realizada por un grupo experto.

1. Los defectos del campo visual parecen ser específicos: constricción periférica simétrica y bilateral con pérdida temporal que raras veces es grave. La incidencia en adultos se estima del 10 al 20%. No se conoce su fisiopatología, puede o no ser reversible. El defecto no se puede establecer por estudios de confrontación.
2. Si se sospecha la presencia de un defecto preexistente, se debe realizar una valoración perimétrica por un oftalmólogo, antes del inicio de la VGB.
3. Los niños que ya toman VGB y que tiene una edad cognitiva de 9 años o mayor, deben ser valorados por medio de perimetría por las técnicas de Goldman o Humphrey. En niños menores de 9 años no hay hasta el momento ningún método efectivo para establecer los efectos de la VGB sobre el CV.
4. Las pruebas estándar electrofisiológicas (PPV y ERG) no son de valor para establecer alteraciones del CV por VGB
5. Idealmente, se debe valorar el CV de los niños en tratamiento con VGB cada 6 a 12 meses.

El principal problema que se enfrenta al prescribir VGB es el riesgo sobre el beneficio, el riesgo potencial de desarrollar defectos de CV vs. el beneficio potencial del control de las crisis epilépticas, este punto debe ser discutido con la familia.

1. Los niños que ya están ciegos tienen un riesgo/beneficio alterado, a favor de la droga.
2. Los niños que están en riesgo de desarrollar defectos del CV no se les debe iniciar tratamiento con VGB.
3. Los niños que toman VGB y que sus crisis están bien controladas, no se debe suspender el medicamento de manera abrupta. Existe evidencia que sugiere que no se van a desarrollar defectos del CV si los resultados de la perimetría son normales después de dos años de tratamiento con VGB. De igual manera no se presenta progresión después de la suspensión del medicamento y pudiera ocurrir recuperación. Si se identifican alteraciones del CV la continuación de la VGB dependerá de las condiciones clínicas existentes.
4. La VGB continua siendo el tratamiento de elección para los espasmos infantiles. Algunos datos limitados sugieren que la VGB puede ser suspendida en niños en los que no han presentado espasmos por seis meses.
5. La VGB es la droga de primera elección en pacientes con crisis convulsivas por ET y es la droga de segunda o tercera elección en niños con otras epilepsias parciales sintomáticas o criptogénicas.

Appleton, RE. Guideline may be help in prescribing vigabatrin (Circle with right half black). *BMJ* 1998; 317: 1322

APENDICE III

GUIA PARA LE PRESECRIPCION DE VIGABATRINA EN NIÑOS

Vigabatrin Paediatric Advisory Group AÑO 2000

En el año de 1998 un grupo de expertos del Reino Unido publicó una guía para la prescripción de VGB en niños. Para el año 2000 se habían confirmado ya cinco casos de pacientes pediátricos con alteraciones del CV asociado al uso de VGB. La guía anterior se revisó y sustituyó con los lineamientos abajo descritos.

- El daño que se presenta es específico, una reducción concéntrica bilateral dentro de 30 grados del radio de fijación, que consiste en una pérdida de la visión nasal que se extiende sobre la línea media horizontal, con una pérdida relativa del CV temporal. Al parecer su etiología es el daño a los conos y células amácrinas de la retina. La prevalencia en adultos es del 30% y en niños aún no se conoce. La relación entre la duración de la exposición y el desarrollo del defecto del CV no se conoce, ni si existe progresión o recuperación al suspender el medicamento. La prueba por confrontación no identifica el defecto.
- Los niños con edad cognitiva mayor de nueve años pueden realizar examen de CV por medio de campimetría por la técnica de Goldman o de Humphrey antes de iniciar su tratamiento con VGB e idealmente cada seis meses, especialmente si continúan ingiriendo la droga.
- Para los niños menores de nueve años se ha evaluado la realización de PPV específicos para determinar la visión periférica en pacientes con epilepsia, pero este no se encuentra establecido de manera rutinaria.
- El ERG ha mostrado anomalías en la función de los conos en pacientes adultos y puede ser útil en niños.

La continuación de la prescripción de VGB sigue siendo un riesgo vs. beneficio – el riesgo potencial de desarrollar alteraciones del CV contra el beneficio de lograr el control de las crisis –

- Los niños que tienen o están en riesgo de desarrollar un defecto visual debido a otras causas (por ejemplo: cirugía), se debe prescribir VGB con precaución. Los pacientes que ya son ciegos presentan una relación riesgo/beneficio alterada, probablemente a favor de la droga. Si se identifica el daño, la continuación de VGB dependerá del estado clínico.
- Los niños que toman VGB y que sus crisis están bien controladas, no se les debe de suspender el medicamento automáticamente. Se tiene evidencia que sugiere que el defecto no progresará si la perimetría es normal después de tres años de tratamiento.
- La VGB sigue siendo la droga de elección para los espasmos infantiles. Algunos datos sugieren que la VGB se puede suspender después de seis meses sin presentar crisis.
- Otras indicaciones terapéuticas incluyen a los niños con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, cuando otras DAE's no han sido efectivas o el tratamiento ha sido poco mal tolerado por el paciente. La VGB parece ser especialmente efectiva en pacientes con crisis epilépticas debidas a ET.
- La VGB exacerba las crisis de ausencia típicas y las crisis mioclónicas y no debe ser indicada en las epilepsias idiopáticas generalizadas.

Vigabatrin Paediatric Advisory Group. Guideline for prescribing vigabatrin in children has been revised. *BMJ* 2000; 320: 1404

APÉNDICE IV
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Registro	Fecha		
Nombre			
No afiliación			
Teléfono			
Sexo	Masc. (1)	Fem (2)	
Edad	Meses		
Peso			
Diagnóstico 1			
Diagnóstico 2			
Diagnóstico 3			
Retraso psicomotor	SI	NO	
Tipo de crisis epilépticas			
Edad de inicio de epilepsia			
Tratamiento:			
Tx 1	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 2	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 3	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 4	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 5	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 6	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 7	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 8	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 9	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 10	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 11	Medicamento	Tiempo	NS
Tx 12	Medicamento	Tiempo	NS
Número de medicamentos utilizados hasta la fecha			
Fecha de inicio de VGB			
Tiempo de uso de VGB hasta revisión			
Indicación de inicio de VGB			
Mejoría inicial	No inicial	después de 1 mes	%
Mejoría actual	No inicial	después de 1 mes	%
Significativa Menos de 50%		Actual	
Sin cambios o peor		Actual	
Suspensión de VGB		SI	NO
Motivo			
Número de medicamentos utilizados actualmente			
Cuáles DAE actualmente.			
EEG			
TCC			