

Guía práctica clínica.

Tratamiento farmacológico del Síndrome de West

Juan E. González, Anahí Martínez, Marisol Avendaño, Maritza Carvajal, Javier Escobari, Juan Carlos Tapia, Silvia Schnitzler.

Unidad de Neurología. Servicio de Pediatría. Hospital Exequiel González Cortés

1. Concepto y definiciones

El Síndrome de West es una epilepsia generalizada sintomática o criptogénica, Clasificación de ILAE de 1989, caracterizada por su inicio en el período lactante menor, habitualmente entre los 6 a los 12 meses de vida, y por una tríada característica: crisis características (espasmos), un electroencefalograma típico (hipsarritmia) y un deterioro del desarrollo psicomotor.

Los espasmos son crisis que se caracterizan por contracción axial en flexión o extensión del tronco y extremidades, pudiendo ser simétricas o asimétricas, aisladas o más frecuentemente en salvas, ocasionalmente combinadas con fenómenos focales.

El electroencefalograma se caracteriza por una marcada desorganización de la actividad de base, ondas lentas, irregulares de muy alto voltaje y salvas breves de espigas, poliespigas y poliespiga onda, multifocales, las que pueden ser seguidas por períodos de atenuación de voltaje. Este tipo de trazado puede ser unilateral y/o alternante y se denomina Hipsarritmia. Presenta en el momento del diagnóstico retraso sicomotor.

El Síndrome de West se origina de variadas etiologías, pudiendo ser sintomática, criptogénica, es decir probablemente sintomática, o idiopática.

El pronóstico a largo plazo en general es malo y dependerá de la etiología y de la precocidad del inicio del tratamiento antiepiléptico.

2. Diagnóstico

El diagnóstico de Síndrome de West (SW) se hace clínicamente con la tríada característica: espasmos

infantiles, retardo sicomotor y un EEG con un patrón de Hipsarritmia.

Es necesario establecer si el SW es sintomático, criptogénico o idiopático, por las implicancias en el pronóstico y tratamiento. Se sabe que tanto la respuesta al tratamiento como el pronóstico es peor en las formas sintomáticas.

Las etiologías sintomáticas son variadas y se pueden agrupar en trastornos del desarrollo cerebral, agresiones en el período prenatal, perinatal o post natal, enfermedades metabólicas y otras.

La etiología específica de las formas sintomáticas orientarán el tratamiento en algunos casos como la Esclerosis tuberosa, por ejemplo, o en los casos de la dependencia a la piridoxina. Es por lo tanto imprescindible definir lo antes posible la etiología del SW, en lo posible antes de iniciar tratamiento.

3. Tratamiento

El Síndrome de West es un síndrome epiléptico de difícil manejo ya que no responde a los fármacos antiepilépticos convencionales. Existen fármacos que han probado ser útiles: ACTH, prednisona, hidrocortisona, vigabatrina, nitrazepam, ácido valproico(1) (Grado de recomendación A). Sin embargo, no existe consenso sobre cuál es el mejor fármaco, el mejor esquema terapéutico, en cuanto a eficacia y seguridad para el paciente.

Once estudios controlados randomizados que cumplieron los requisitos para ser incluidos en una reciente revisión de Cochrane (1), el cual concluyó que no se encontró ningún tratamiento que demostrara ser más eficaz en espasmos infantiles, que cualquiera de los otros, con excepción que el vigabatrin

en esclerosis tuberosa. En esta revisión se evidenció en el control de crisis e hirsarritmia que:

- 1) Dosis altas de ACTH no eran más efectivas que dosis bajas (Yanagaky 1999, Hrachovy 1994).
Grado de recomendación A
- 2) ACTH puede ser más eficaz que dosis bajas de prednisona.
(Baram 1996, Hrachovy 1983).
Grado de recomendación A
- 3) El ACTH y el Vigabatrin son tratamientos efectivos.
(Vigevano 1997)
Grado de recomendación A
- 4) El ACTH y Nitrazepam son efectivos (Dreifus 1986)
Grado de recomendación A
- 5) El Vigabatrin puede ser más eficaz que placebo (Appleton 1999)
Grado de recomendación A
- 6) El Vigabatrin en dosis altas es más efectivo que en dosis baja (Etermaun 2001)
Grado de recomendación A
- 7) El Vigabatrin es más eficaz que la Hidrocortisona a dosis baja en Síndrome de West en portadores de Esclerosis Tuberosa. (Chiron 1997)
Grado de recomendación A
- 8) Acido Valproico tiene eficacia comprobada versus placebo (Dicken 1985)
Grado de recomendación A

4. Propuesta de tratamiento para Síndrome de West Sintomático o Criptogénico

El objetivo del tratamiento es suspender espasmos y desaparición de Hirsarritmia en un período breve. En todos los pacientes se iniciará un esquema con ACTH, salvo casos descritos de segunda línea.

En caso de estar recibiendo sólo Vigabatrina o Acido valproico se mantiene fármaco. En caso contrario se suspenden otros fármacos (Fenobarbital, clonazepam por ejemplo)

4.1 Objetivo del tratamiento:

Lograr la suspensión de los espasmos y producir la desaparición de la Hirsarritmia en el menor tiempo posible.

4.2. Esquema de Tratamiento y manejo

A) *Fármaco primera línea: ACTH*

ampollas= 1 mg /1 ml (100 unidades)

Dosis, vía y frecuencia de administración

Dosis: 10 unidades en <5 Kg
20 unidades 5-10 Kg
30 unidades >10Kg
Vía: Intramuscular
Inicio: Una dosis diaria por 7 días=1ª semana
Una dosis cada 2 días por 3 veces =2ª semana
Una dosis semanal por 2 veces=3ª-4ª semana

Condiciones previas para iniciar tratamiento

No debe estar cursando un cuadro febril y no tiene que tener comorbilidad cardíaca o respiratoria importante previo al tratamiento con ACTH.

Se realizarán los siguientes exámenes previo al inicio de ACTH:
Hemograma, PCR, Electrolitos plasmáticos, Glicemia y Radiografía de Tórax.

Se dejará régimen hiposódico y se privilegiará leche materna o maternizada por su bajo contenido en sodio.

En caso de no poder iniciar tratamiento con ACTH al inicio, se iniciará esquema con Acido Valproico, habiéndose descartado contraindicaciones para su uso, por ejemplo en enfermedades metabólicas.

Controles de Enfermería

Frecuencia: Diaria con colocación de ACTH, luego más espaciada según el esquema de dosis parental.

Actividades: Registro de persistencia de espasmos, registro de Presión Arterial, registro de efectos adversos posibles (irritabilidad, Hipertensión arterial) y de presencia de fiebre u otros signos de infección.

Controles médico neurólogo:

Frecuencia : A los 17 días de tratamiento con el EEG y luego a los 30 días con el resultado del 2º EEG.
Objetivo: Evaluar la eficacia del tratamiento, la persistencia o supresión de espasmos y/o de hirsarritmia, Detectar y manejar los efectos adversos del ACTH (Hipertensión arterial, infecciones intercurrentes, trastornos hidroelectrolíticos), y decidir el cambio de fármaco en caso que no haya respondido al esquema, o la suspensión del fármaco por presentar efectos adversos graves.

Electroencefalograma: Se realizará EEG de control

a los 15 días del inicio del tratamiento y el día 30 de tratamiento, una vez terminado el esquema de ACTH.

Acido Valproico

Debe agregarse durante la cura con ACTH o se puede iniciar antes en caso de no poder iniciarse cura ACTH (por cuadro febril u otra causa), descartándose contraindicaciones.

Dosis, vía de administración y esquema:

Dosis inicial :30 mg/kg fraccionado en 3 dosis y reevaluar en 5 días. Esquema posterior: subir 10 m/Kg /día cada 5 días hasta llegar a 100 mg/kg/día y/o Nivel plasmático 100 ugimí, en caso de persistir crisis.

Control enfermería:

Registro de efectos adversos por ácido valproico (vómitos,dolor abdominal.somnolencia). Registro de crisis.

Control médico neurólogo:

Evaluando respuesta a tratamiento (crisis EEG), tolerancia al tratamiento. Pedir exámenes. Niveles plasmáticos, hemograma amonio, pruebas hepáticas.

El tratamiento de primera línea se hará en todos los SW, ya sean criptogénicos o sintomáticos, salvo las excepciones señaladas más abajo (Ver Flujogramas N° 1 y N° 2).

B) Fármaco de Segunda línea

VIGABATRINA Comprimidos 500 m

De primera línea en Esclerosis tuberosa y enfermedades metabólicas

Dosis, vía de admistración y esquema:

Dosis: a 100 mg/kg/día por 28 días

Si persisten espasmos e hipsarritmia a los 28 días se considera fracaso y se suspende tratamiento en 15 días. Se agrega un fármaco de tercera línea.

Si ceden espasmos/hipsarritmia se mantiene tratamiento a igual dosis por 3 meses.

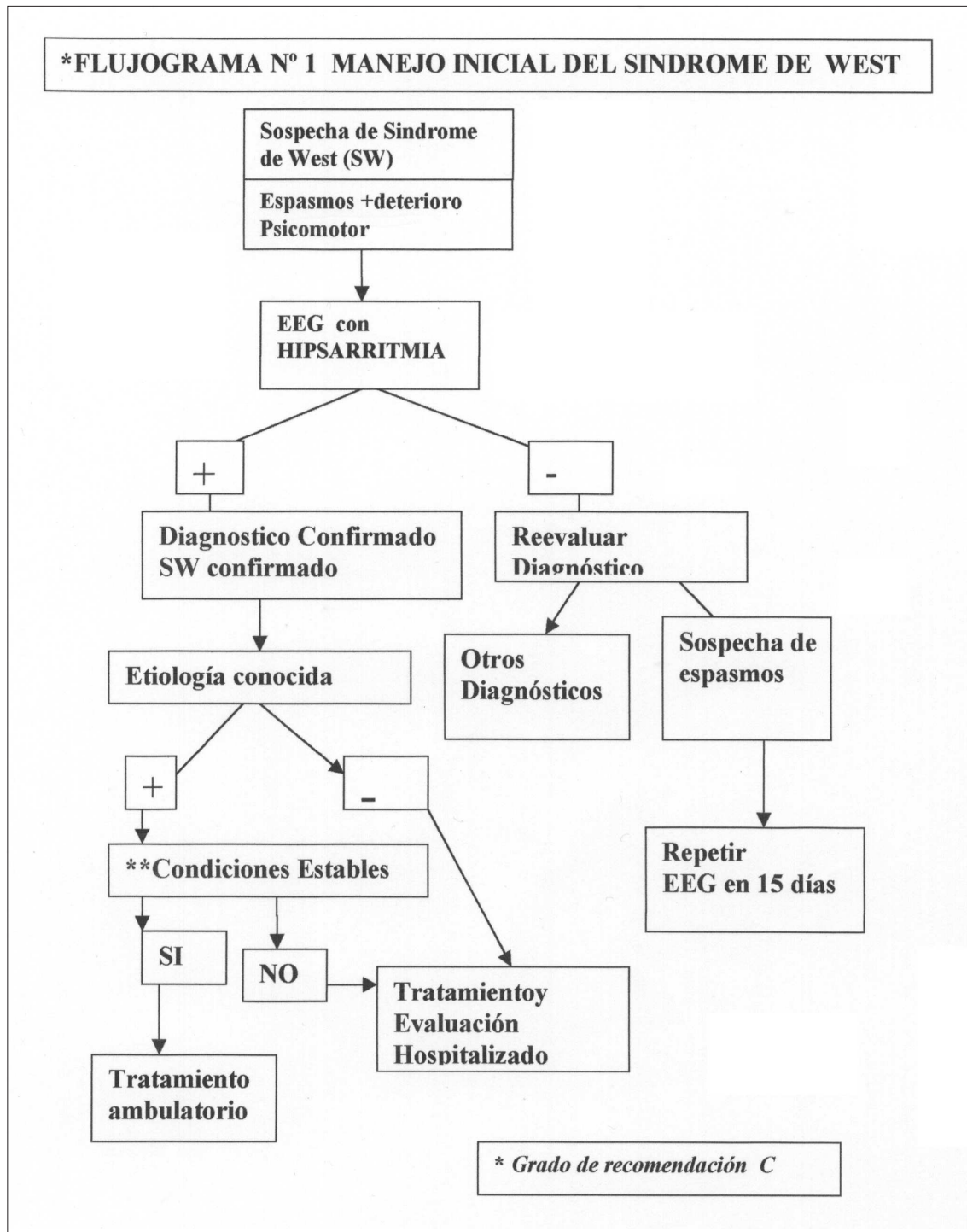
C) Fármacos de Tercera línea

Para ser agregado a tratamiento previo, por persistir con crisis. Especialmente en aquellos con crisis de espasmos asociados a otros tipos de crisis en SW sintomáticos. Benzodicepinas (Nitrazepam, Clo-

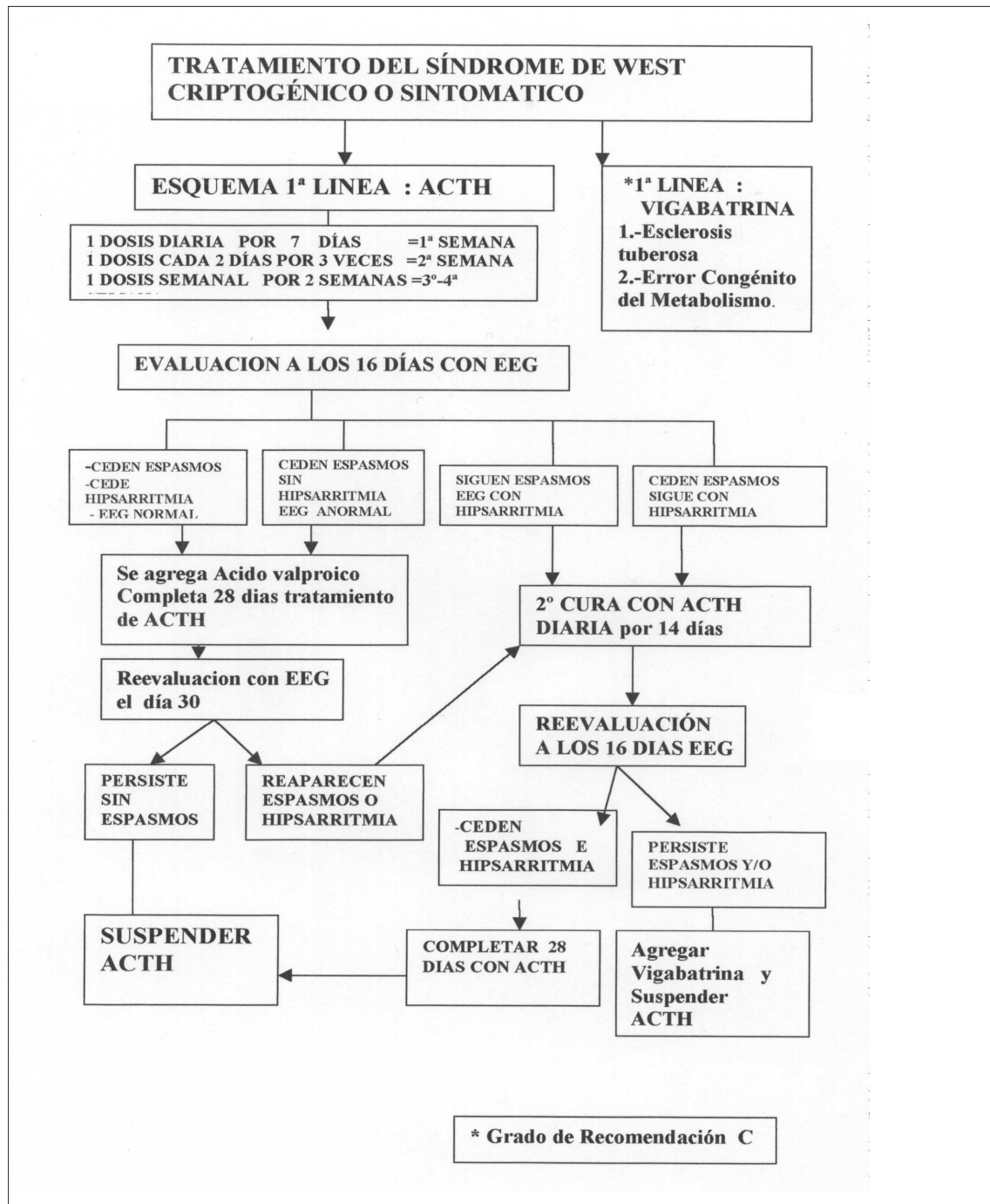
nazepam), Topiramato, Lamotrigina.

BIBLIOGRAFIA

1. Hancock E,Osborne J, Milner P.Treatment of infantile spams (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 3,2003. Oxford: Update Software.
2. Appleton RE, Peters ACB, Mumford JP, Shaw DE. Randomised, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1999; 40(11):1627-33.
3. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Carter-Snead O, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotrophin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomised, blinded study. *Pediatrics* 1996;97(3):375-9.
4. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research* 1997;26:389-95.
5. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G, Joseph C, Lockman L, Madsen J, et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotrophin. *Archives of Neurology* 1986;43:1 107-10.
6. Dyken PR, Durant RH, Batts Minden D, King DW. Short term effects of valproate on infantile spasms. *Pediatric Neurology* 1985; 1 (1):34-7.
7. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms. *Journal of Pediatrics* 1983; 103(4):641 -4.
8. Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG, Rose D. Treatment of infantile spasms with methysergide and alpha-methylparatyrosine. *Epilepsia* 1989;30(5):607-10.
9. Hrachovy RA, Frost JD, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short -duration corticotropin therapy for infantile spasms. *Journal of Pediatrics* 1994;124(5(1)):803-5.
10. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first line treatment for infantile spasms: a randomised prospective study. *Epilepsia* 1997;38(12):1270-4.
11. Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funatuka M, Tanaka T, et al. A comparative study of high-dose and low-dose ACTH therapy for West Syndrome. *Brain and Development* 1999;21(7):4
12. Mikati M, Lepejian G, Colnies G. Medical



** *Condiciones estables*: Que permiten un adecuado tratamiento por razones de Salud o factores que influyen en una adecuada adhesividad al tratamiento. Se excluyen: Comorbilidad asociada importante (Cardíaca, respiratoria, otra). Malas condiciones sociales o ruralidad extrema.



- treatment of Patients with infantile spasms. Clin Neuropharmacol, 2002 ;25(2): 61-70.
13. Hrachovi R, Frost J D. Infantile Epileptic Encephalopathy with Hipsarrhythmia (Infantile Spasms/ West Syndrome) Review J Clin Neurophysiol 2003 ; Vol 20(6): 408-425.
 14. Diagnosis and management of Epilepsies in Children and Young Peoples. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. (SIGN). 2003
 15. Plan y Políticas para la Epilepsia en Chile. Normas Técnicas y Administrativas MINSAL 2003.

Grado de recomendación

- A. Corresponde a un estudio controlado randomizado como parte importante en la literatura considerando la mantención de una adecuada calidad de vida y que corresponde a una recomendación específica y consistente.
(Evidencia niveles Ia, Ib)
- B. Corresponde a un estudio clínico bien diseñado pero no randomizado.
(Evidencia niveles IIa, lib, IH)
Puede ser extrapolado indirectamente a niveles I y II.
- C. Corresponde a evidencia obtenida por reportes de comité de expertos u opiniones y experiencias clínicas de autoridades reconocidas.
(Evidencia nivel IV).
Indica la ausencia de estudios clínicos en relación a calidad de vida. (Extrapolación de evidencia nivel I, II, o III).

Las definiciones del tipo de evidencia y el grado de recomendación usado corresponde a las guías recomendadas internacionalmente por US Agency for Health Care and Policy and Research.

RECOMENDACIONES SEGUN GRADO DE EVIDENCIA

Las definiciones del tipo de evidencia y el grado de recomendación usado en esta norma corresponde a las guías recomendadas internacionalmente por US Agency for Health Care Policy and Research.

Nivel. Tipo de Evidencia

- Ia: Evidencia obtenida por Meta-análisis de estudios y/o ensayos randomizados controlados.
- Ib: Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado y controlado.
- IIa: Evidencia obtenida por al menos un estudio bien diseñado pero no randomizado.
- III: Evidencia obtenida de estudios descriptivos bien diseñados no experimentales como estudios comparativos, estudios de correlación y estudio de casos.
- IV: Evidencia obtenida por reportes hechos por comité de expertos y/o experiencias clínicas de expertos reconocidos.

Grado de Recomendación

- A. Corresponde a un estudio controlado randomizado como parte importante en la literatura considerando el mantenimiento de una adecuada calidad de vida y que corresponde a una recomendación específica y consistente.
(Evidencia niveles Ia, Ib)
- B. Corresponde a un estudio clínico bien diseñado pero no randomizado.
(Evidencia niveles IIa, IIb, III) Puede ser extrapolado indirectamente a niveles I y II.
- C. Corresponde a evidencia obtenida por reportes de comité de expertos u opiniones y experiencias clínicas de autoridades reconocidas.
(Evidencia nivel IV)
Indica la ausencia de estudios clínicos en relación a calidad de vida.
(Extrapolación de evidencia nivel I, II, o III).