

## Actualización del Síndrome de West

Vanessa García, Sebastián Meneses, Perla David

Clinica Dávila, Universidad de los Andes, Universidad de Valparaíso, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Correo: vdgarcia89@gmail.com

### ABSTRACT

*West syndrome (WS) is a kind of catastrophic epilepsy in the first year of life, characterized by the electroclinical triad of clinical spasms, psychomotor retardation and EEG pattern of hypsarrhythmia. Its pathophysiology remains unknown and presents a wide range of etiologies, under which can be classified into: genetic, structural/metabolic and unknown cause (cryptogenic). Unlike another epilepsies, SW usually is refractory to conventional antiepileptic drugs, and the first line treatments are adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and vigabatrin, although there is no consensus regarding the optimal dose and duration of treatment. The prognosis is poor; 75-90% of patients have mental retardation, 50-60% have recurrent seizures at five years of age, while the mortality rate ranges from 3-33%. All of this things implies the SW like a therapeutic challenge that remains to the present, where new diagnostic modalities and treatment options are being studied to improve the morbidity and mortality of this disease.*

### RESUMEN

El Síndrome de West (SW) es un tipo de epilepsia catastrófica del primer año de vida, caracterizada por la tríada electroclínica: espasmos clínicos, retardo del desarrollo psicomotor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia. Su fisiopatología permanece desconocida y presenta una amplia gama de etiologías, según las cuales se puede clasificar en: genético, estructural/metabólica y de causa desconocida (criptogénico). El SW, a diferencia de otras epilepsias, suele ser refractario a los fármacos anti-epilépticos convencionales, siendo los tratamientos de primera línea la hormona corticotropina (ACTH) y la vigabatrina, aunque no hay consenso en cuanto a las dosis óptimas y la duración del tratamiento.

Recibido 2 de Dic. Aceptado 24 de Dic. 2014

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

El pronóstico es pobre; un 75-90% de los pacientes presentan retraso mental, un 50-60% presentan convulsiones recurrentes a los cinco años de edad, mientras que la tasa de mortalidad varía entre un 3-33%. Todo esto implica que el SW sea un desafío terapéutico que permanece hasta la actualidad, donde nuevas modalidades diagnósticas y opciones de tratamiento están en estudio para mejorar la morbi-mortalidad de esta patología.

### INTRODUCCIÓN

En el año 1841 un médico británico, el Dr. William West, describió por primera vez los espasmos infantiles, una forma severa de epilepsia de la primera infancia, que se caracteriza por la presencia de grupos o “racimos” de breves contracciones musculares axiales, asociadas a un patrón electroencefalográfico típico conocido como “hipsarritmia”, descrito en 1952 por Gibbs y Gibbs. En años posteriores se acuñó el término *Síndrome de West* (SW) para la tríada clásica de espasmos infantiles, hipsarritmia y detención o regresión del desarrollo psicomotor (1,2,3). Debido a esto último, sumado a su alta tasa de mortalidad y refractariedad a los fármacos anti-epilépticos convencionales, se le considera un tipo de “epilepsia catastrófica” (2,4).

Debido a que los espasmos infantiles son los signos más representativos del SW, muchos médicos no distinguen entre ambas entidades, considerándolos como sinónimos y utilizando sus nombres indistintamente. Sin embargo en la terminología actual se considera al SW un subtipo dentro del Síndrome de Espasmos Infantiles, un espectro de trastornos epilépticos que incluyen además otras variantes como espasmos únicos, espasmos sin hipsarritmia e hipsarritmia sin espasmos (1).

Los espasmos infantiles y el SW representan el tipo más frecuente de epilepsia en el primer año de vida. La incidencia varía de 2 a 5/10.000 nacidos vivos,

con inicio en el primer año de vida en el 90% de los afectados. Esto se traduce en aproximadamente 2.000 a 2.500 nuevos casos por año en los Estados Unidos (3). En Europa, la prevalencia al nacer estimada hasta la fecha es de 3,7/100.000 niños (5).

La edad peak de aparición es entre los 3 y 7 meses; es poco frecuente el inicio después de los 18 meses, aunque se ha reportado aparición en niños de hasta 4 años. En un 85% los espasmos cesan a los 5 años de edad, pero se pueden presentar otros tipos de crisis en hasta un 60% de los casos. El SW se presenta en niños de todos los grupos étnicos, siendo levemente predominante en hombres (3:2) (1,3).

### CLASIFICACIÓN

Tradicionalmente el SW se clasifica en sintomático y criptogénico. En el primer caso existe una etiología identificada y/o un significativo retraso en el desarrollo en el momento del inicio de los espasmos; mientras que en el segundo no se logra identificar una etiología precipitante (1,4). Posteriormente se agregó un grupo idiopático para incluir aquellos pacientes sin causa conocida y sin síntomas ni alteraciones neurológicas (4). Esta clasificación fue revisada el 2010 por la comisión ILAE sobre Clasificación y Terminología, sustituyendo los términos “idiopático”, “sintomático” y “criptogénico”, por “genético”, “estructural/metabólico” y “de causa desconocida”, respectivamente (6).

### ETIOLOGÍA

La etiología del SW es amplia y variada, reportándose en la literatura más de 200 posibles causas (7), lográndose identificar en un 60-90% de los casos (8). De acuerdo al estudio UKISS (United Kingdom Infantile Spasms Study) realizado el año 2010, las causas más comunes de espasmos infantiles en orden de frecuencia fueron la encefalopatía hipóxico-isquémica (10%), anomalías cromosómicas (8%), malformaciones (8%), accidente cerebrovascular perinatal (8%), complejo de esclerosis tuberosa (7%) y leucomalacia periventricular o hemorragia cerebral (5%) (9). Otras etiologías incluyen la displasia cortical, meningoencefalitis, trauma, otros trastornos neurocutáneos como nevo sebáceo lineal, incontinencia pigmentaria, síndrome de Ito y neurofibromatosis tipo I, infecciones congénitas (TORCH) y errores innatos del metabolismo (4). En los niños, el síndrome de West también puede

ser causado por mutaciones del gen ARX, a menudo asociado con genitales ambiguos (10). Como resultado del aumento en el uso de resonancia magnética y PET (Positron Emission Tomography), un menor número de espasmos (aproximadamente 10-15%) son etiquetados como criptogénicos y más son atribuidos a alguna anomalía cerebral subyacente no detectada previamente (2).

### PATOGÉNESIS

Pese a que han transcurrido más de 150 años desde el reconocimiento clínico de los espasmos infantiles, su base biológica aún no está completamente determinada. Se postula que son resultado de una injuria no específica en un punto crítico del desarrollo ontogenético del cerebro, donde varios factores etiopatogénicos, ya sean estructurales, metabólicos, genéticos, inflamatorios e incluso neuroinmunes, parecen estar implicados (4,8). El hecho de que este fenotipo específico de epilepsia se asocie a diversas etiologías apunta hacia una “vía inal común”, aunque históricamente no existe ningún modelo animal adecuado que lo explique (11).

Actualmente existe evidencia creciente de que el mecanismo subyacente sea debido a alteraciones en las vías claves de regulación genética del desarrollo del cerebro, específicamente la red genética reguladora del desarrollo dorsal-ventral del cerebro anterior GABAérgico y anomalías en el gen expresado en la sinapsis. Los niños con estas asociaciones genéticas también tienen fenotipos más allá de la epilepsia, incluyendo rasgos dismórficos, autismo, trastornos del movimiento y malformaciones sistémicas (1,10).

Sin embargo, la respuesta terapéutica a la ACTH y altas dosis de esteroides, así como informes clínicos ocasionales de anomalías de citoquinas o de etiologías infecciosas y autoinmunes, han planteado la posibilidad de que al menos en cierta cantidad de pacientes pudieran estar involucradas vías neuroinflamatorias. La vía de mTOR parece tener un papel central en la convergencia de varios mecanismos de señalización y puede representar una vía prometedora para futuras intervenciones terapéuticas (8).

### CLÍNICA

El SW se caracteriza por la tríada electroclínica de espasmos epilépticos, retardo del desarrollo psico-

motor y patrón electroencefalográfico de hipsarritmia.

El espasmo epiléptico o espasmo clínico, consiste en una breve contracción brusca de menos de 2 segundos de duración, seguida de una contracción tónica sostenida de menor intensidad, habitualmente de 2 a 10 segundos de duración, que involucra los grupos musculares del cuello, tronco y extremidades, habitualmente de forma simétrica y sincrónica, aunque pueden haber varios patrones clínicos (2,11,12). Con menor frecuencia la fase de contracción dura menos de 0,5 segundos y ocurre sin la fase tónica (12).

Los espasmos pueden ser de tipo lexor, extensor o mixto, sin que esto sugiera etiología ni inluya en el pronóstico, pudiendo presentarse más de uno en el mismo paciente. Sin embargo, cuando son asimétricos (5-25%) orientan a una anomalía estructural del cerebro (11).

Alrededor del 80% de los espasmos se presentan en grupos o "racimos" de varios minutos de duración, donde pueden presentarse de 2 a 125 en un episodio, con un promedio de 13 por minuto. Habitualmente se presentan previo al despertar o antes de dormir, con una frecuencia similar entre el día y la noche, aunque raramente ocurren durante el sueño (1,11,12). En general no se encuentra una circunstancia o estímulo precipitante evidente, aunque algunos factores que se postulan como inductores de crisis son la dificultad para conciliar el sueño y los despertares nocturnos, durante la manipulación del niño, los ruidos fuertes, la alimentación, infecciones, fiebre, emoción, hambre y temperaturas ambientales extremas (2,11).

Durante la convulsión se pueden observar varios fenómenos clínicos, tales como cambios conductuales, desviación de la mirada, nistagmus o cambios en el patrón respiratorio. Frecuentemente el niño puede presentar un grito o llanto posterior a la fase ictal, aunque no se consideran parte de la convulsión. Luego de la crisis puede haber irritabilidad o hiporreactividad transitoria. Además, en un 30-50% de los pacientes pueden presentarse otro tipo de convulsiones, como crisis parciales, mioclónicas, tónicas y tónico-clónicas (1,2,11,12).

El retardo o regresión en el neurodesarrollo habitualmente es severo, con manifestaciones motoras y

cognitivas evidentes en la mayoría de los pacientes, pudiendo incluir retraso mental y del habla, rasgos autistas y dispraxia visomotora. El retardo psicomotor puede preceder el inicio de los espasmos, pero también puede ocurrir simultáneamente o ser tardío (1,2,12).

### **Características electroencefalográficas**

El sello distintivo del EEG en SEI/SW es la hipsarritmia, un patrón interictal desorganizado que consiste en ondas lentas y puntas de alto voltaje, aleatorias, en todas las áreas corticales. Este patrón se observa mientras el niño está despierto y en sueño no-REM, mientras que durante el sueño REM hay una marcada disminución e incluso puede desaparecer. Además del patrón clásico ya descrito, se han descrito variantes de hipsarritmia que se han agrupado con el término de "hipsarritmia modificada" o "atípica", la que se caracteriza por una mayor sincronización hemisférica y simetría y se observa en alrededor de dos tercios de los pacientes. Estas variantes incluyen hipsarritmia con aumento de la sincronización interhemisférica, patrón asimétrico o unilateral, descargas anormales por anomalías focales, episodios de atenuación de la actividad y patrón de ondas lentas de alto voltaje sin puntas (2,11,12).

El patrón ictal más frecuente consiste en una onda lenta trifásica, positiva y de gran amplitud, que se correlaciona con el espasmo actual, seguida de un aplanamiento por una abrupta atenuación generalizada de la actividad. No existe correlación entre el patrón ictal y el tipo de espasmo (2,11). Se debe tener en cuenta que hallazgos focales o lateralizados al EEG pueden indicar la presencia de una lesión cerebral estructural (12).

### **Diagnóstico diferencial**

Los diagnósticos diferenciales del SW son aquellas patologías que se pueden confundir con los espasmos clínicos, tales como el reflujo gastroesofágico, cólicos, sobresaltos excesivos, relesos de Moro exagerados, mioclono neonatal benigno del sueño, convulsiones tónicas relejas de la primera infancia y epilepsias mioclónicas benignas y graves. Se debe tener en cuenta que estas condiciones también pueden ocurrir en pacientes que previamente han tenido o tienen actualmente SW (2,12).

### Enfoque diagnóstico

La evaluación inicial comienza con una historia clínica y examen físico detallados. El diagnóstico se realiza con un cuadro clínico compatible confirmado por EEG (2,12).

El método recomendado es realizar un video monitoreo EEG de 24 horas, para lograr capturar un evento ictal e incluir un ciclo de sueño-vigilia completo, aunque en algunos casos puede ser suficiente un estudio de dos o cuatro horas. En caso de que la evaluación inicial no sea diagnóstica se puede prolongar el monitoreo o repetirlo dentro de 1-2 semanas (11,12).

Una vez establecido el diagnóstico, la evaluación siguiente debe enfocarse en el estudio de la etiología subyacente, fundamental para determinar el tratamiento y el pronóstico. En este sentido, el estudio con neuroimagen es esencial, ya que permite confirmar la etiología en aproximadamente un 70% de los casos, siendo la técnica inicial de elección la resonancia magnética (RM), ya que permite detectar malformaciones cerebrales, atrofia cerebral, retraso en la mielinización y otras lesiones focales no visibles en la tomografía computada (TC). También puede proporcionar información sobre el pronóstico, especialmente en relación con el desarrollo motor; los pacientes con RM sin alteraciones tienen mejores resultados en comparación con aquellos con lesiones (2,11).

En casos donde el examen clínico o la neuroimagen permiten sospechar un trastorno genético, se recomienda realizar pruebas genéticas, por ejemplo en casos de síndrome de Down o lisencefalia. Si no se logra identificar una etiología luego de la evaluación clínica, EEG y RM, o en casos de espasmos de inicio temprano, asociación con otros tipos de convulsiones y retardo mental severo en el inicio, o un mal resultado después del control de los espasmos, se recomienda realizar un cribado metabólico; determinar niveles de transaminasas, lactato, piruvato, amoníaco, ácidos orgánicos en orina y aminoácidos séricos, así como análisis del líquido cefalorraquídeo para medir niveles de glucosa, proteínas, aminoácidos, lactato y piruvato. La combinación de resultados de estudio metabólico (suero y líquido cefalorraquídeo) con pruebas genéticas puede determinar la etiología en un 10 % adicional de los casos. Se debe considerar la detección de nuevas

anomalías genéticas (CDKL5 y ARX mutación, del 1p36 e inv dup) si los estudios de primera línea son negativos. Además, la RM puede repetirse después de los 2 años con el fin de detectar anomalías no diagnosticadas en la imagen inicial, como por ejemplo la displasia focal. (2,6,11,12).

Otro estudio recomendado es el PET, útil en la identificación de anomalías no detectadas en RM o TC, y considerado en casos médicamente intratables cuando la presencia de anomalías focales en el EEG o hallazgos al examen clínico sugieren posibles zonas epileptogénicas que pudieran ser susceptibles de resección quirúrgica (2,11).

Actualmente siguen en desarrollo nuevas pruebas diagnósticas, principalmente enfocadas en identificar los genes involucrados en la producción de SW, esto debido a su importancia tanto en el pronóstico de la enfermedad como por su implicancia en la consejería genética (6).

### Tratamiento

Hasta la fecha, el tratamiento del SW sigue siendo en gran medida empírico, lo que se atribuye principalmente a la mala comprensión de su fisiopatología (13) y a la resistencia a los fármacos antiepilépticos (FAE) convencionales. La estrategia terapéutica actual busca lograr un tratamiento efectivo del trastorno, definido como el cese completo de los espasmos más la abolición de la hipsarritmia (respuesta "todo o nada") (7).

#### 1) Terapias de primera línea.

En general el tratamiento se divide en dos grandes grupos; los niños portadores de esclerosis tuberosa (ET), donde el fármaco de preferencia es la vigabatrina, y los portadores de todas las otras etiologías, donde la terapia de elección es la hormona corticotropina (ACTH) (2,7,14).

Estudios recientes sugieren que la pronta iniciación del tratamiento, ya sea con terapia hormonal o vigabatrina, mejora los resultados cognitivos a largo plazo. Además, se ha observado que la ACTH es superior a la vigabatrina en cuanto al resultado cognitivo en grupos criptogénicos (7).

#### ACTH

Es el tratamiento más eficaz a corto plazo y de elec-

ción desde 1958 (7), pese a lo cual aún se desconoce su mecanismo de acción. Se postula un efecto anti-convulsivante directo por supresión de la hormona liberadora de ACTH (CRH), un neuropéptido endógeno que puede provocar convulsiones en el cerebro inmaduro, el cual sería liberado junto con otros mediadores como respuesta al estrés provocado por las diversas etiologías atribuidas al SW (15).

Aún no existe consenso entre los expertos con respecto a la dosis óptima y la duración del tratamiento. El espectro de dosificación varía entre 20 y 120 UI/L i.m o s.c., aunque estudios recientes han mostrado que las dosis bajas pueden ser tan eficaces como las dosis altas, con menores efectos adversos. Se desconoce la duración exacta del tratamiento hormonal, pero si el resultado es satisfactorio puede detenerse después de apenas 1 mes, ya que se logra un efecto permanente luego de 2-4 semanas de tratamiento (1,7). Existe acuerdo en cuanto a evitar tratamientos prolongados (como orientación, no más de 6 semanas), en razón de los severos efectos adversos y mortalidad observados con tratamientos de larga duración (14). Los efectos secundarios más frecuentemente observados son irritabilidad, aumento del apetito y características cushingoides, sin embargo pueden presentarse también hipertensión, hipokalemia, opacidades en la retina, trastornos del crecimiento y, en casos raros, infecciones fulminantes secundarias a la inmunosupresión (1,15). La recomendación de la Academia Americana de Neurología (AAN) en 2012 es que la terapia con dosis bajas de ACTH debe ser considerada como una alternativa a la dosis alta (Nivel B) (7).

En Chile, la ACTH también es la primera opción de tratamiento para pacientes con SW no portadores de ET. La dosificación recomendada es de 0,05 mg/kg/dosis i.m., día por medio por 2 semanas. En pacientes con SW de causa precisada y con estudio metabólico normal, se inicia simultáneamente ácido valproico como FAE de mantención, en dosis de 20 mg/kg/d, 3 dosis al día, cada 8 horas, hasta alcanzar los 50 mg/kg/d. Si en el control clínico y EEG a los 14 días se logra un tratamiento efectivo, se finaliza la cura con ACTH y se deja el ácido valproico de mantención; si la respuesta no es completa se recomienda realizar una segunda cura con ACTH de iguales características que la primera y controles semanales, manteniendo el ácido valproico. En caso de fracaso de tratamiento se continúa con la segunda opción; la vigabatrina. Como terceras opciones

se pueden considerar el uso de topiramato o levetiracetam y, por último, la dieta cetogénica como opción no farmacológica (14).

#### *Vigabatrina*

Es un FAE que actúa como inhibidor de la GABA-transaminasa (1). En general se considera como un tratamiento efectivo de primera línea, sin embargo en estudios comparativos con ACTH y prednisona, éstos demuestran mayor efectividad que la vigabatrina, con excepción de los pacientes portadores de ET. La dosis óptima y la duración del tratamiento tampoco están completamente definidos. En la actualidad, la dosificación típica consiste en una dosis inicial de 50 mg/kg/d, escalando hasta alcanzar los 100 a 150 mg/kg/d, donde habitualmente se alcanza la respuesta clínica, con evaluación de la eficacia a las dos semanas después del cambio de dosis. Con respecto a la duración, se sugiere que los pacientes que responden al tratamiento continúen el medicamento durante seis meses, con vigilancia continua por posibles efectos adversos secundarios a su toxicidad, que incluyen defectos del campo visual periférico y disfunción irreversible de la retina. Además, recientemente se han reportado anomalías estructurales en la RM cerebral de niños tratados con vigabatrina (7,15).

En Chile, la terapia con vigabatrina es de elección en los pacientes con SW portadores de ET, y su dosis es de 100 mg/kg/d cada 12 horas, con controles a los 7, 14 y 30 días. Si se logra un tratamiento efectivo en el primer control se mantiene el tratamiento hasta 6 meses, considerando los posibles daños retinianos; si persisten crisis y/o EEG alterado se aumenta la dosis a 150 mg/kg/d cada 12 hrs. Si en el segundo control aún no se logra una respuesta efectiva, se aumenta la dosis a 200 mg/kg/d cada 12 hrs. En caso de resistencia al tratamiento en el control de los 30 días se sugiere continuar con las otras opciones (topiramato, levetiracetam, dieta cetogénica) (14)

## **II) Terapias de segunda línea**

Diferentes corticosteroides y FAEs se pueden utilizar como alternativas de segunda línea cuando los medicamentos de primera línea son ineficaces o están contraindicados (7).

#### *Corticosteroides*

Incluyen hidrocortisona, prednisona, prednisolona

y dexametasona. Son un tipo de tratamiento hormonal menos costoso y más fácil de administrar que la ACTH, pero hasta la fecha no hay evidencia suficiente como para recomendar su uso como alternativa de primera línea. Los efectos adversos son generalmente similares a los de la ACTH, pero ésta tiene un menor efecto supresor sobre el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal (HHA) (7,15)

En Marzo de 2014 el grupo de Wanigasinghe et al. publicó el primer ensayo clínico aleatorizado realizado para mostrar la superioridad de la prednisolona oral sobre la ACTH en el SW. El estudio concluye que las dosis moderadas a altas de prednisolona oral parecen ser más efectivas que las dosis bajas a moderadas de ACTH para el tratamiento inicial del SW (13), sin embargo se debe tener en cuenta que los resultados fueron evaluados sólo desde la perspectiva de mejoría de la hipsarritmia.

#### *FAEs*

La evidencia de otros FAEs es muy limitada en comparación con la vigabatrina. Hay algunos estudios de fase IV de topiramato y ácido valproico, fase I de sultiamo y fase IV de zonisamida, piridoxina, nitrazepam, levetiracetam, lamotrigina y dieta cetogénica (7).

El topiramato es un tratamiento popular de segunda línea, que a menudo se utiliza como primera línea, especialmente donde no hay acceso a vigabatrina. Se ha reportado respuesta de alrededor de un 40%, y sus efectos adversos son somnolencia, oligohidrosis, síntomas gastrointestinales, cálculos renales, además de potenciales alteraciones cognitivas y del aprendizaje (7,15).

El ácido valproico se utiliza a menudo como tratamiento de segunda línea y ha sido usado como primera línea con 39% de respuesta completa o “buena” (7). Sin embargo, los reportes de tratamiento con ácido valproico tienen resultados inconsistentes, hasta un 40-70% de pacientes refractarios a ACTH pueden beneficiarse, pero la respuesta aparente puede relejar la historia natural del SW más que el efecto del tratamiento (15)

El sultiamo es un FAE que se ha probado en estudios pequeños y asociado a piridoxina, donde ha mostrado mejor resultado que el placebo, pero tiene varias desventajas; es una opción poco disponible fuera de E.E.U.U, sus efectos adversos pueden ser

severos y la eicacia a largo plazo es desconocida (7,15)

La zonisamida, un derivado de las sulfonamidas, ha mostrado cierta efectividad tanto como monoterapia como complemento a la piridoxina en series de casos de pacientes recientemente diagnosticados, aunque se observó recurrencia en algunos casos, y aquellos que no tuvieron respuesta permanecieron refractarios otros tratamientos, incluyendo ACTH y vigabatrina. Sus efectos adversos son similares a los del topiramato (7,15).

Otro fármaco, la piridoxina, no tiene ensayos controlados aleatorios donde se estudie su utilidad en el tratamiento del SW. El resultado a largo plazo en estudios abiertos parece ser favorable en los pacientes que responden a la piridoxina, sin embargo faltan estudios con mediciones objetivas (15).

Las benzodiazepinas, tales como nitrazepam, clonazepam y diazepam, se han utilizado anecdóticamente en el SW, sin embargo, no hay evidencia de que sean tan eicaces como ACTH o corticosteroides (15).

### **III) Otras alternativas terapéuticas**

#### *Ganaxolona*

Es un análogo sintético de neuroesteroides, modulador de los receptores GABA-A, que se ha postulado como alternativa en casos refractarios, por su similitud de acción con la vigabatrina. En modelos experimentales en animales se han observado resultados promisorios en los modelos criptogénicos (16). En un estudio realizado en niños refractarios al tratamiento convencional, la frecuencia de los espasmos se redujo al menos un 50% en el 33% de los pacientes (fase IV). El fármaco fue bien tolerado, pero sólo mostró una eicacia modesta y no significativa, y no se informó su efecto sobre la hipsarritmia (17)

#### *Dieta cetogénica*

Una dieta alta en grasa, adecuada en proteínas y baja en carbohidratos, que se utiliza como alternativa a los otros tratamientos, especialmente en casos resistentes a los tratamientos con FAEs. Estudios observacionales han mostrado reducción en la frecuencia de espasmos en casos refractarios, sin embargo no existe evidencia de que sea mejor que los compuestos mencionados anteriormente y ade-

más para los pacientes no es fácil de seguir, ya que a menudo presentan complicaciones como diarrea, hipovitaminosis, pérdida de peso y cálculos renales (1,7).

#### *Nuevas opciones*

Una opción prometedora para SW refractario a ACTH son los pulsos de rapamicina, un inhibidor de la vía mTOR; en un modelo de ratón refractario a ACTH se obtuvieron buenos resultados en el control de convulsiones, mientras que en otro modelo animal se observó mejoría en el resultado cognitivo (1,7).

Otras terapias nuevas incluyen; a) el uso de luna-zina, que podría tener efectos neuroprotectores en niños con SW sin etiología conocida, pero faltan estudios de largo plazo (18); b) el rol potencial del factor de crecimiento tipo insulina (IGF) -1, un factor esencial para el desarrollo sináptico, donde se han observado peores resultados cognitivos en pacientes con niveles bajos en el líquido cefalorraquídeo (19); c) los agonistas del receptor de melanocortina, que reducen la producción de agentes proinflamatorios en las células cerebrales luego de una injuria, y tendrían un rol en la neuroprotección (20); y d) la terapia de combinación de tratamiento hormonal con vigabatrina, que actualmente se está probando en el estudio ICISS (International Infantile Spasms Study), donde se postula que puede ser más efectiva y con mejores resultados en el neurodesarrollo que la terapia hormonal por sí sola (21).

En un futuro próximo el estándar de oro podría ser el desarrollo de nuevas terapias que se dirijan a las vías específicas de la patogénesis (1).

#### **IV) Tratamiento quirúrgico.**

Alrededor de un 25-40% de los pacientes siguen teniendo espasmos pese a la farmacoterapia intensiva, y expresan retraso psicomotor, de modo que podrían ser candidatos para cirugía (7). Las resecciones quirúrgicas corticales focales han dado como resultado el cese de los espasmos y la normalización del desarrollo. Se han realizado hemisferectomías funcionales exitosas en casos de anomalías hemisféricas graves, como el síndrome de Sturge Weber, hemimegalencefalia, o derrame cerebral hemisférico con hemiparesia asociada. Sin embargo no se considera la opción quirúrgica si la resección cortical puede crear un nuevo déficit neurológico

inaceptable, en casos de daño cerebral difuso o la presencia de alguna enfermedad degenerativa o metabólica (2,7,15).

#### *Pronóstico*

A pesar de los avances para lograr un diagnóstico precoz y tratamiento adecuado, el pronóstico del SW sigue siendo pobre; 75-90% de los pacientes presentan retraso mental y el 50-60% de los niños tienen convulsiones recurrentes a los cinco años de edad (6). Aproximadamente un 27-50% desarrollan el síndrome de Lennox-Gastaut, una forma severa de epilepsia. La tasa de mortalidad varía entre 3-33% (15).

Los factores pronósticos reportados como favorables incluyen etiología criptogénica, edad de inicio mayor de 4 meses, ausencia de espasmos atípicos y crisis parciales, ausencia de anomalías asimétricas en el EEG, inicio precoz del tratamiento, y una respuesta temprana y sostenida a éste. Pese a no haber evidencia suficiente como para concluir que el tratamiento exitoso efectivamente mejora el pronóstico a largo plazo, sí existen datos observacionales actuales que lo sugieren (15,22).

#### REFERENCIAS

1. Pavone P., Striano P., Falsaperla R., Pavone L., Ruggieri M. Infantile spasms syndrome, West syndrome and related phenotypes: What we know in 2013. *Brain & Development* 2014; 36: 739-751.
2. Werz M., Pita I. Infantile Spasms/West Syndrome. En: *Epilepsy Syndromes*, Chapter 6. Ed. Elsevier, 2011: 27-32
3. Wheless J., Gibson P., Rosbeck K., Hardin M., O'Dell C., et al. Infantile spasms (West syndrome): update and resources for pediatricians and providers to share with parents. *BMC Pediatrics* 2012; 12:108
4. Glaze D. Etiology and pathogenesis of infantile spasms. *UpToDate* 2014.
5. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data, Informes Periódicos de Orphanet, Serie Enfermedades Raras, Mayo 2014, Número 2: Lista por orden de prevalencia decreciente o por número de casos publicados. Disponible en: [http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia\\_de\\_las\\_enfermedades\\_raras\\_por\\_prevalencia\\_decreciente\\_o\\_casos.pdf](http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf)
6. Poulat A., Lesca G., Sanlaville D., Blanchard

- G., et al. A proposed diagnostic approach for infantile spasms based on a spectrum of variable aetiology. *European Journal of Paediatric Neurology* 2014; 18: 176-182
7. Riikonen R. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Infantile Spasms. *CNS Drugs* 2014; 28:279–290.
  8. Pardo C., Nabbout R., Galanopoulou A. Mechanisms of Epileptogenesis in Pediatric Epileptic Syndromes: Rasmussen Encephalitis, Infantile Spasms, and Febrile Infection-related Epilepsy Syndrome (FIRES). *Neurotherapeutics* 2014; 11: 297–310
  9. Osborne J., Lux A., Edwards S., Hancock E., Johnson A., et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia* 2010; 51(10): 2168–2174
  10. Kliegman R., Stanton B., Geme J., Schor N, Behrman R. Seizures in Childhood. En: *Nelson Textbook of Pediatrics*, Chapter 586. Ed. Elsevier, 2011: 2013-2039.
  11. Swaiman K., Ashwal S., Ferriero D., Schor N. Myoclonic Seizures and Infantile Spasms. En: *Swaiman's Pediatric Neurology: Principles and Practice*, Chapter 56. Ed. Elsevier, 2011: 774-789.
  12. Glaze D. Clinical features and diagnosis of infantile spasms. UpToDate 2014.
  13. Wanigasinghe J., Arambepola C., Ranganathan S., Sumanasena S. The Efficacy of Moderate-to-High Dose Oral Prednisolone versus Low-to-Moderate Dose Intramuscular Corticotropin for Improvement of Hypsarrhythmia in West Syndrome: A Randomized, Single-Blind, Parallel Clinical Trial. *Pediatric Neurology* 2014; 51: 24-30.
  14. Mesa T, López I, Förster J, Carvajal M, David P. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilepticos en algunos Síndromes Electroclínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc* 2011; 22(3):232-274.
  15. Glaze D. Management and prognosis of infantile spasms. UpToDate 2014.
  16. Yum M., Lee M., Ko T., Velisek L. A potential effect of ganaxolone in an animal model of infantile spasms. *Epilepsy Research* 2014; 108: 1492—1500.
  17. Kerrigan J., Shields W., Nelson T., Bluestone D., Dodson W., et al. Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter, open-label, add-on trial. *Epilepsy Res.* 2000; 42: 133–139.
  18. Bitton J., Sauerwein H., Weiss S., Donner E., Whiting S. A randomized controlled trial of lumenarizine as add-on therapy and effect on cognitive outcome in children with infantile spasms. *Epilepsia* 2012; 53(9):1570–1576.
  19. Riikonen R., Jaaskelainen J., Turpeinen U. Insulin-like growth factor-1 is associated with cognitive outcome in infantile spasms. *Epilepsia* 2010; 51(7):1283–1289.
  20. Catania A. Neuroprotective actions of melancortins: a therapeutic opportunity. *Trends Neurosci.* 2008; 31(7):353–360.
  21. ICISS (unpublished data only) International Collaboration Infantile Spasms Study. Ongoing study. May 2007. Disponible en: <http://www.controlled-trials.com/ISRCTN54363174>. Lee J., Lee J., Yu H., Lee M. Prognostic factors of infantile spasms: Role of treatment options including a ketogenic diet. *Brain & Development* 2013; 35: 821–826.
  22. Johannes R. Lemke, MD,1,2 Rik Hendrickx, BSc,3,4 Kirsten Geider, MSc,5, Bodo Laube, PhD,5 Michael Schwake, PhD,6 Robert J. Harvey, PhD GRIN2B Mutations in West Syndrome and Intellectual Disability with Focal Epilepsy. *West Syndrome Epilepsy Annal neurol* 2014, 75(1) 147.
  23. Ghasemi M, Schachter SC. The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy Behav* 2011;22:617–640.