

Tratamiento de los Espasmos Infantiles (Síndrome de West) con Clobazam y Valproato de Sodio.

Dr. Rigoberto Cuéllar Alvarenga, Dr. Marco Molinero'*

RESUMEN

En un estudio prospectivo, se tratan 18 pacientes con Síndrome de West utilizando en la mitad de ellos valproato de sodio y en el resto una benzodiazepina (1-5 benzodiazepina clobazam), después de un mínimo de tres meses de terapia, se obtuvo una respuesta BUENA (control total de las crisis) en 4 casos, REGULAR (control parcial) en 2 casos y MALA (ninguna respuesta) en 2 casos., en el grupo que tomaba valproato de sodio y una respuesta BUENA en 5 casos, REGULAR en un caso y MALA en dos casos en el grupo tratado con clobazam.

Dos pacientes no regresaron a control. Tres de los pacientes que obtuvieron una mala respuesta recibieron una combinación de clobazam y valproato de sodio logrando una respuesta REGULAR, sin lograr un control total de los espasmos. El trabajo corrobora la utilidad del valproato de sodio en el control parcial o total de las crisis del síndrome de West, obteniendo similares resultados a los

reportados en la literatura mundial, e introduce al clobazam como una nueva droga que puede ser utilizada en el manejo de este tipo de epilepsia.

PALABRAS CLAVES: Síndrome de West, Valproato de sodio, clobazam.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de West, fue descrito por el Dr. West desde 1841 en la revista Lancet⁽¹⁾ y lo hizo relatando las crisis convulsivas que presentaba su hijo a los 4 meses de edad.

Se presenta generalmente en el primer año de la vida, y se caracteriza por la presencia de crisis mioclónicas en forma de sacudidas masivas, deterioro mental en la mayor parte de los pacientes y un patrón electroencefalográfico característico llamado hipsarritmia.

Está actualmente incluido en la nueva clasificación de las epilepsias como uno de los "síndromes especiales" y es además una de las epilepsias de más difícil manejo aún para el neuropediatra más experimentado.

Neurólogo Pediatra, Jefe del Servicio de Medicina Pediátrica. Bloque Materno Infantil del Hospital Escuela. Neurólogo Pediatra, Médico de base del bloque Materno Infantil del Hospital Escuela.

Desde 1958 en que Sorel y Dusaucy ⁽²⁾ introdujeron la hormona adenocorticotrópica para el tratamiento de éste padecimiento, ha sido el manejo de elección junto a los esteroides, usándolos en forma conjunta o separadamente. La respuesta, dependiendo de diferentes autores ha variado de un 50 a un 80% Los reportes sobre los efectos adversos del empleo de estas hormonas en niños, que varían desde muertes, hasta atrofas cerebrales, infecciones secundarias, síndrome de Cushing iatrogénico, hipertensión Arterial, etc.⁽⁵⁾, ha llevado a los investigadores a intentar otro tipo de tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes que no provoquen las severas complicaciones mencionadas.

De estos anticonvulsivantes, el ácido valproico y algunas benzodiazepinas como el diazepam y sobre todo el nitrazepam han demostrado su efectividad. ⁽⁶⁻⁷⁾.

En nuestro medio no es posible obtener ACTH y el nitrazepam fue retirado de las farmacias de nuestro país por razones desconocidas desde hace ya casi 5 años.

Por tal motivo, realizamos un estudio prospectivo utilizando el valproato de sodio y una benzodiazepina que no se ha utilizado hasta el momento (1,5 benzodiazepina clobazam) para el manejo específico del síndrome de West, pero con actividad anticonvulsivante reconocida, con la ventaja de no producir de acuerdo a las publicaciones efectos colaterales como ser somnolencia, ataxia o relajación muscular, complicaciones reconocidas de las 1,4 benzodiazepinas (como el diazepam, el clonazepam y el nitrazepam(8,9,10).

Los resultados de nuestra experiencia con 18 casos de Síndrome de West en el lapso de un año, se exponen en este trabajo.

PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio fue realizado en la consulta externa de neurología pediátrica del bloque materno infantil del Hospital-Escuela, en donde se lograron detectar 18 pacientes con síndrome de West en el lapso de un año. Todos los pacientes fueron evaluados y seguidos por dos neuropediatras de la institución y el requisito principal para ingresar al estudio era la comprobación clínica por el médico, de los típicos espasmos infantiles que caracterizan a la enfermedad. Ninguno de los

pacientes había recibido terapia previa con anticonvulsivantes ni con hormonas.

10 pacientes pertenecían al sexo masculino y 8 al sexo femenino, y el rango de edad de tres meses a dos años, con 14 casos menores de un año y 4 casos mayores de un año. 11 de los 14 pacientes menores del año se encuentran en los primeros seis meses de la vida.

En 15 pacientes se logró documentar una causa orgánica como etiología de su epilepsia, como puede observarse en la tabla No. 1, y tres casos fueron criptogénicos.

TABLA 1

ETIOLOGIA DE LAS CRISIS

CAUSA	No. DE CASOS
Asfixia neonatal	6
Infecciones del Sistema Nervioso Central	3
Neurofibromatosis	2
Bajo peso al nacer	2
Kernicterus	1
Encefalopatía metabólica	1
TOTAL	15

A todos los pacientes se les practicó EEG, el cual mostró el patrón típico hipsarrítmico en 11 pacientes, hipsarritmia modificada en 4 casos y 3 de ellos con trazado paroxístico no hipsarrítmico de diverso tipo (espigas, poliespigas y espigas ondas lentas).

Los antecedentes de familiares cercanos con epilepsia solo se obtuvo en 4 pacientes .

Se les practicó a todos ellos examen neurológico, así como historia de su desarrollo psicomotor de acuerdo a la escala de Denver, documentando que todos presentaban al momento de su evaluación inicial un retardo psicomotor.

La historia clínica sin embargo pudo recabar la información de que en 6 pacientes el desarrollo del niño era completamente normal antes del inicio de su enfermedad y en 12 ya existía el retraso desde antes.

De estos 6 pacientes el deterioro de su desarrollo se debió a la aparición de una meningitis bacteriana en 3 de ellos.

Se inició tratamiento con clobazam o con valproato de sodio de acuerdo al orden de llegada a la consulta externa, en una forma alterna.

Las dosis de clobazam varió en un rango de 0.7 a 1mg/kg/día repartido en dos dosis y el valproato de sodio a una dosis de 20 a 40 mg/kg/día repartido en dos dosis.

Se iniciaba con la dosis más baja y se incrementaba en cada visita hasta lograr los mejores resultados, o signos de intoxicación. Las citas fueron semanales o quincenales dependiendo del lugar de procedencia del paciente.

Durante la consulta, se documentaba si el cuadro clínico permanecía igual, empeoraba o mejoraba de acuerdo al siguiente criterio:

RESPUESTA BUENA cuando las crisis desaparecieron completamente.

RESPUESTA REGULAR cuando hubo una disminución en la frecuencia e intensidad de las crisis.

RESPUESTA MALA cuando no hubo ninguna variación en el número e intensidad de los espasmos, o estos aumentaron.

Aquellos pacientes que tuvieran una respuesta mala al tratamiento, se les agregó al medicamento inicial, clobazam o valproato de sodio según el caso.

Para determinar ésta mala respuesta el paciente tenía que tomar su medicamento en forma adecuada por un tiempo no menor de tres meses. A todos los pacientes se les hizo seguimiento laboratorial con hemograma completo, transaminasas y conteo plaquetario. La evaluación final se realizó cuando los pacientes tenían como mínimo 6 meses de terapia.

De los 18 pacientes, dos no regresaron a control y en uno de ellos los padres rehusaron utilizar un segundo medicamento cuando su respuesta fue mala, por temor a efectos colaterales del mismo.

RESULTADOS

En el grupo de pacientes tratados con valproato de sodio obtuvimos una respuesta buena, en 4 casos, regular en 2 casos y mala en 2 casos, para un total de 8 pacientes.

En el grupo de pacientes tratados con clobazam, obtuvimos una respuesta buena en 5 pacientes, regular en un paciente y mala en 2 pacientes, para un total de 8 casos.

De los cuatro pacientes que no respondieron a la terapia, tres de ellos fueron sometidos a doble terapia (clobazam mas valproato de sodio) y en uno de ellos rehusaron sus padres administrar dos medicamentos.

La respuesta en éste grupo fue de mejoría (respuesta regular), pero en ninguno se logró control total de las crisis, (ver tabla 2).

TABLA 2

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Medicamento	No. Ptes.	Resp. Buena	Resp. Regular	Resp. Mala
VALPROATO DE SODIO	8	4	2	2
CLOBAZAM	8	5	1	2
VALPROATO DE SODIO + CLOBAZAM	3	0	3	0

No logramos documentar alteraciones significativas en las muestras de laboratorio tomadas, y los efectos secundarios fueron bastante escasos, siendo principalmente somnolencia en un paciente con el clobazam, y vómitos en otro paciente con el val proato de sodio; ambos problemas mejoraron en un lapso de dos semanas en el primer caso, y al disminuir la dosis en el segundo caso.

La respuesta BUENA obtenida en los 9 pacientes, se logro rápidamente en el transcurso de las siguientes dos semanas de manejo y dos casos que se encontraban con BUENA respuesta en la primera semana, recayeron y pasaron al grupo de respuesta **REGULAR**. Uno de ellos tomando clobazam y el otro val proato de sodio.

En el seguimiento clínico neurológico de los pacientes, nos llamo la atención que existió una relación directa entre la mejoría de sus crisis y la mejoría en su desarrollo psicomotor, aunque nunca se logro llegar a un desarrollo normal.

DISCUSIÓN

El Síndrome de West es uno de los síndromes especiales de más polémico manejo, sobre todo por el hecho de que en la mayor parte de las publicaciones los pacientes tratados con terapia hormonal mejoran de sus crisis, pero no el pronóstico de su desarrollo mental. Uno de los estudios más significativos es el de Chevrie en 1979^{m)}, que de 1290 casos, sólo el 17% logró quedar libre de retardo mental, por lo cual los investigadores se han preguntado si vale la pena utilizar terapia hormonal en estos pacientes, ya que los efectos colaterales son muy peligrosos, hasta el punto de provocar muertes. Por otro lado la introducción de las benzodiazepinas y del ácido valpróico más recientemente, han demostrado un control similar de las crisis, con las grandes ventajas de ser administradas por la vía oral y con pocos efectos colaterales^{12,13,14}.

En nuestro trabajo, se demuestra que hubo respuesta positiva al tratamiento, ya sea controlando totalmente las crisis o mejorándolas en un 75% de los casos, para cada uno de los medicamentos, y en tres casos en los cuales la respuesta fue mala, la asociación de los dos medicamentos mejoró, aunque no curó las crisis. Aunque la respuesta al valproato de sodio no es diferente a la obtenida en otros estudios, como el de Pavone en 1988¹²⁾. El valor de este trabajo, radica en la introducción de una benzodiazepina que no se ha utilizado hasta la fecha para el manejo de este síndrome, que demuestra una respuesta similar a la obtenida con el valproato de sodio y que tiene menos efectos colaterales.

De 108 pacientes tratados con clobazam, 5 respondieron con un control total de los espasmos, mientras que 4 del grupo tratado con valproato de sodio obtuvieron similar resultado. Esta diferencia favorable para el clobazam no tiene significado estadístico.

Desafortunadamente no logramos tratar ningún caso que llegara a la consulta neurológicamente íntegro y poder valorar si se mantenía esta integridad con el control total o parcial de las crisis, pero sí logramos detectar una mejoría en su desarrollo en la medida en

que se lograba disminuir o erradicar el cuadro clínico de su epilepsia. Por lo anterior, a todas luces es muy importante el manejo médico temprano en estos pacientes y así lograr en lo posible un mejor pronóstico en su desarrollo psicomotor.

REFERENCIAS

1. West W. J: On a peculiar form of infantile convulsions. Lancet 1841,1:724.
2. Sorel L. Dusoucy-Bouloye A. A propos. de 21 cas d'hyparythimie de Gibbs Son traitemen spectaculaire por l'ACTH Acta Neurol psychiatr Belgl958;58:130-141.
3. Jeavons P. M, Harper J. R, Bower B. D Long-term prognosis in infantile spasms; a follow-up report on 112 cases. Developmental medicine and child neurology. 1970; 12:413-421.
4. Jeavon P. M, Bower B. D, Dimitrakoudi M. Long-term prognosis of 150 cases of West syndrome. Epilepsia 1973,14:153-164.
5. Riikonen R, Donner M,: ACTH therapy in infantile spasms: side effects. Arch Dis Child 1980 55:664-672.
6. Gordon J, Ortiz W: Nitrazepam in myoclonic epilepsies. Amer J. Dis Child 1966; 112:242-248.
7. Markham C. H: Treatment of myoclonic seizures of infancy and childhood with LA1, Pediatric 1964; 34:511-5.
8. Chapman A. G, Horton R.W, Meldrum B. S. Anticonvulsant action of a 1,5 benzodiazepine clobazam, in reflex epilepsy. Epilepsia 1978; 19:293-299.
9. Shenoy A. K, Miyahara J. T, Swinyard E. A, Kupferberg H J, Comparative anticonvulsant activity and neurotoxicity of clobazam, diazepam, phenobarbital, and valproate in mice and rats. Epilepsia 1982; 23:399-408.
10. Gastaut H, Low M. D; Antiepileptic properties of clobazam 1,5 benzodiazepine, in man, Epilepsia 1979; 20:437-46.

11. Chevrie J. J; Traitement des spasmes infantiles parles corticosteroidees, revue critique de la litterature 1979; 5'eme Reunión Societe Neurologic Infantile Lisbon
12. Pavone L, Incorpora G, La Rosa M, Livolti S, MoIIica F. Treatment of infantile spasms with sodium dipropil acetic acid. Develó Med Child Neurol 1981; 23: 454-461
13. Dreifuss F E; et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepan and corlicotropin. Arch Neurol 1986;43:1107-III
14. Siemes H, Spohr H L, et al.. Therapy of Infantile spasms with valproate. Results of a prospective study. Epilepsia 1988 29:553-560

"La vida es eterno transformarse creerse ya hecho equivale a matarse",

•Heggel.