

# ENCEFALOPATÍA TÓXICA SECUNDARIA A VIGABATRINA: REPORTE DE CASO.

## RESUMEN

El síndrome de West es una encefalopatía epiléptica caracterizada por espasmos en flexión, hipsarritmia en el electroencefalograma y retraso en el neurodesarrollo. Reportamos el caso de una paciente de 11 meses con diagnóstico de Síndrome de West y encefalopatía tóxica secundaria al uso de vigabatrina.

## PALABRAS CLAVES:

Síndrome de West – encefalopatía tóxica - Vigabatrina

## ABSTRACT

West syndrome is an epileptic encephalopathy characterized by flexing spasms, hypsarrhythmia in the electroencephalogram and delayed neurodevelopment. We report an 11-month-old patient with a diagnosis of West syndrome and toxic encephalopathy secondary to the use of vigabatrin.

## KEYWORDS

West syndrome – toxic encephalopathy - Vigabatrin

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de West constituye un síndrome epiléptico que se presenta con mayor frecuencia en los menores de un año. Su manifestación clínica prin-

---

## AUTORES:

---

SASETA MD<sup>1</sup>, 

FERNÁNDEZ GAGO, G<sup>1</sup>, 

RISSO, MA<sup>1</sup>, 

DE BATISTA, M<sup>2</sup>, 

HERVERA L<sup>3</sup>, 

<sup>1</sup>Sala 16, Cuidados Intermedios Pediátricos.  
H.I.A.E.P "Sor María Ludovica"

<sup>2</sup>Servicio de Diagnóstico por Imágenes H.I.A.E.P  
"Sor María Ludovica"

<sup>3</sup>Servicio de Farmacia H.I.A.E.P "Sor María  
Ludovica"

Correspondencia: MARCELO ANDRES RISSO:  
rissomarclo@yahoo.com.ar

---

principal son los espasmos en flexión asociados a retraso global del neurodesarrollo. El hallazgo electroencefalográfico más característico es la hipsarritmia, aunque no se observa en todos los casos <sup>1</sup>. La vigabatrina es un fármaco altamente eficaz en el tratamiento de este síndrome, pero se han reportado casos de hallazgos anormales en las resonancias magnéticas (RM) cerebrales, especialmente en niños tratados con altas dosis <sup>2</sup>.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 11 meses con diagnóstico de Síndrome de West desde los 4 meses de vida, en tratamiento con dieta cetogénica, vigabatrina (145 mg/kg/día), oxcarbacepina (20 mg/kg/d) y levetiracetam (80 mg/kg/día). Ingresó a sala de terapia intermedia de lactantes por continuar con espasmos en flexión a pesar del tratamiento instaurado, motivo por el cual se solicitó RM de encéfalo. De los antecedentes personales se destacan que fue una recién nacida de término de 37 semanas con un peso de nacimiento de 2,900 kg, embarazo controlado, sin complicaciones, Apgar 9/10 y serologías maternas negativas, con vacunación completa para la edad. En el examen neurológico se constató hipotonía generalizada, sin sostén cefálico, falta de fijación y seguimiento con la mirada y ptosis palpebral izquierda, manifestaciones clínicas sin cambios en los últimos meses. Los estudios neurometabólicos resultaron normales. En la RM de encéfalo sin contraste endovenoso se visualizó: cuarto ventrículo de forma, tamaño y posición conservada. Estructuras de fosa posterior sin alteraciones. Configuración amplia del sistema supratentorial a predominio de ambas prolongaciones frontales. Cuerpo calloso presente con leve adelgazamiento difuso. Ambas cisuras silvianas prominentes con alteración en la sulcación que podría corresponder a polimicrogiria. Mielinización retardada para la edad. En secuencias de difusión (DWI) se observó restricción a nivel pontino posterior, mesencefálico, bitalámico y de ambos globos pálidos (FIGURAS 1 a 4). Estos hallazgos fueron sugestivos de encefalopatía tóxica secundaria a vigabatrina.

**FIGURA 1.** Restricción en DWI a nivel pontino posterior (imagen izquierda). Secuencia T2 (imagen derecha)

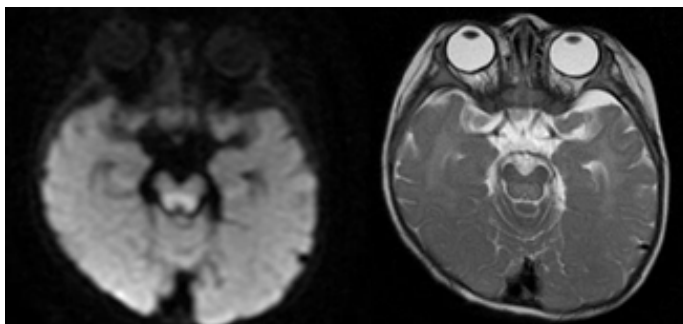


FIGURA 2. Restricción en DWI a nivel del mesencéfalo (imagen izquierda). Secuencia T2 (imagen derecha)

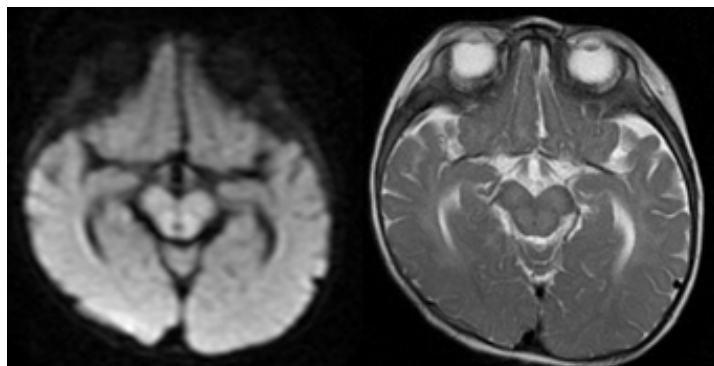


FIGURA 3. Restricción en DWI en ambos globos pálidos (imagen izquierda). Secuencia T2 (imagen derecha)

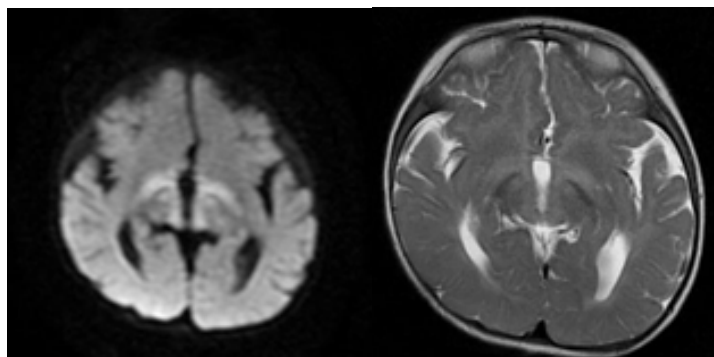
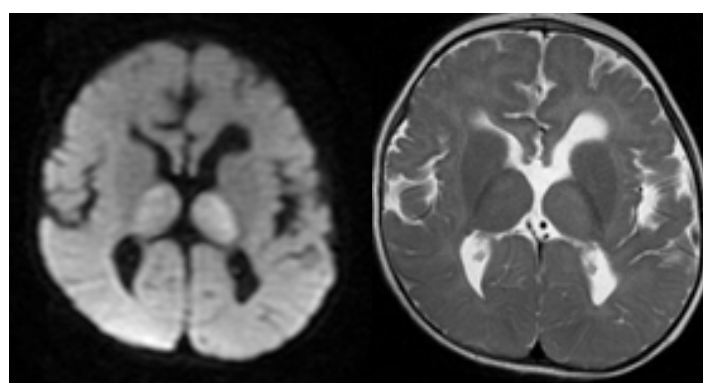


FIGURA 4. Restricción en DWI en ambos tálamos (imagen izquierda). Secuencia T2 (imagen derecha)



Para la ratificación de la sospecha diagnóstica se realizó el algoritmo de Naranjo <sup>3</sup>, herramienta que consiste en un cuestionario estandarizado para evaluar la relación de causalidad entre la administración de un fármaco y la generación de una reacción adversa al medicamento (RAM), obteniéndose un puntaje de 6, sugiriendo que la RAM es probablemente causada por el medicamento (TABLA 1). Así mismo la RAM se consideró de intensidad moderada,

ya que requirió la suspensión de la droga, y de tipo inevitable, ya que la indicación, dosis y administración resultaban las correctas. Se realizó el reporte a la Red Nacional de Farmacovigilancia.

**TABLA 1.** Evaluación de causalidad, algoritmo de Naranjo.

<b>Imputabilidad: Algoritmo de Naranjo (conteste las preguntas y ponga el puntaje en la última columna)</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>	<b>NS</b>	<b>Puntaje</b>
¿Hay informes previos concluyentes sobre esta reacción?	1	0	0	<b>1</b>
¿El evento adverso apareció cuando se administró el medicamento?	2	-1	0	<b>2</b>
¿La RAM mejoró cuando se suspendió el medicamento o se administró un antagonista específico?	1	0	0	<b>0</b>
¿Reapareció la RAM cuando se re-administró el medicamento?	2	-1	0	<b>0</b>
¿Hay causas alternativas (además del fármaco) que pudieron por sí solas causar la reacción?	-1	2	0	<b>2</b>
¿Reapareció la RAM cuando se readministró un placebo?	-1	1	0	<b>0</b>
¿El medicamento se detectó en la sangre (u otros flídos) en concentraciones tóxicas?	1	0	0	<b>0</b>
¿La reacción fué más severa cuando se aumentó la dosis o menos severa cuando se disminuyó?	1	0	0	<b>0</b>
¿El paciente ha tenido una reacción similar con el mismo medicamento u otros similares?	1	0	0	<b>0</b>
El evento adverso fue confirmado por medio de una evidencia objetiva	1	0	0	<b>1</b>
<b>RESULTADOS:</b> Probada>9, Probable: 5-8, Posible: 1-4, Dudosa:1-0	<b>Sumatoria</b>			<b>6</b>

NS: no sabe

Ante la confirmación de la sospecha diagnóstica, se inició el descenso paulatino de la vigabatrina hasta la suspensión de la misma continuando con el resto de la medicación habitual. La paciente permaneció clínicamente estable no realizándose RM de control debido a que el estudio no se encontraba disponible en ese momento.

## DISCUSIÓN

La vigabatrina constituye uno de los tratamientos de primera línea de los espasmos epilépticos infantiles. Es un fármaco que aumenta las concentraciones del neurotransmisor GABA en el sistema nervioso central (SNC) al disminuir su catabolismo, disminuyendo por lo tanto la propagación de descargas hipersincrónicas anormales y reduciendo la actividad convulsiva<sup>4</sup>.

Los reportes clínicos de anomalías en la RM potencialmente atribuibles a la vigabatrina son limitados aunque se estima que la incidencia de anomalías transitorias en la RM asociadas al tratamiento con vigabatrina es del 22-32%. La misma cursa generalmente en forma asintomática, es reversible y dosis-dependiente<sup>5,6</sup>.

En las imágenes de RM, los patrones de lesiones más comunes incluyen: el síndrome de encefalopatía reversible (PRES) y la leucoencefalopatía tóxica aguda (ATL). Las características típicas del PRES incluyen hiperintensidad T2/FLAIR que involucran sustancia blanca subcortical, cerebral posterior y corteza. En cambio ATL generalmente exhibe anomalías simétricas en la sustancia blanca periventricular con alta señal en T2/FLAIR y restricción en la difusión. Varios agentes no se ajustan a estos patrones amplios, y pueden comprometer estructuras centrales como los ganglios de la base o el tronco encefálico<sup>7</sup>. Estas anomalías se han descrito mayoritariamente en pacientes menores de 2 años siendo más frecuentes en los niños menores de 12 meses<sup>2,8</sup>.

Las altas dosis de vigabatrina y la edad temprana pueden ser factores de riesgo para la neurotoxicidad asociada a vigabatrina<sup>8,9</sup>. Una revisión mostró que, a dosis de 100 mg/kg/día los cambios son leves, llegando a ser más frecuentes y graves entre los 200 y 300 mg/kg/día<sup>3</sup>. Aunque las alteraciones dependen de la dosis, no tienen relación con la duración del tratamiento<sup>8</sup>.

Por otra parte, estos cambios son reversibles al discontinuar el tratamiento con vigabatrina. Un estudio realizado en el Hospital de Niños de Toronto, Canadá, entre 1997 y 2009 que incluyó 107 pacientes pediátricos con espasmos infantiles, concluyó que la vigabatrina se asocia con cambios reversibles en la intensidad de señal en las imágenes de RM, incluida la restricción de difusión reversible en la sustancia gris profunda y tronco encefálico. Casi un tercio de los pacientes sometidos a exploraciones durante el tratamiento con vigabatrina exhibieron una intensidad anormal de la señal en las imágenes de RM y/o DWI restringido. El sitio más común que demostró una señal anormal fue el globo pálido, seguido por el tronco cerebral, los núcleos dentados y el tálamo<sup>2</sup>. La fisiopatología de los cambios en la RM se desconocen, aunque se cree que el efecto farmacológico del aumento de las concentraciones de GABA puede conducir inadvertidamente a la excitotoxicidad neuronal debido a los efectos despolarizadores de GABA en el cerebro inmaduro. La explicación de las anomalías en las secuencias de difusión de la RM es probablemente un efecto tóxico debido a un fallo transitorio en la bomba de  $Na^+/K^+$  o posiblemente a vacuolización transitoria. La distribución dentro del tronco encefálico, cerebelo, tálamo y globo pálido probablemente refleja una vulnerabilidad glial o neuronal a la vigabatrina, basada en variaciones regionales del metabolismo del GABA<sup>5</sup>.

### CONCLUSIÓN

Si bien la encefalopatía tóxica por vigabatrina es un efecto adverso poco frecuente, el reconocimiento temprano de la misma en las imágenes de RM es de vital importancia, ya que permite un diagnóstico precoz y evita estudios complementarios innecesarios. La suspensión del tratamiento permite la recuperación clínica y radiológica de las lesiones.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Pozo Alonso AJ, Pozo Lauzán D, Pozo Alonso D. Síndrome de West: etiología, fisiopatología, aspectos clínicos y pronósticos. *Rev. Cubana Pediatr*, 2002; 74 (2):151-161.
2. Dracopoulos A, Widjaja E, Raybaud C, Westall CA, Snead C. Vigabatrin-associated reversible MRI signal changes in patients with infantile spasms. *Epilepsia*, 2010. 51(7): 1297–1304.
3. Naranjo C, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharm Ther*, 1981; 30: 239-245
4. 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 (6): 889-926.
5. Lubián-Gutiérrez M, Benavente-Fernández I, Zuazo-Ojeda A, Lubián-López SP. Alteraciones en resonancia magnética asociadas a tratamiento con vigabatrina. *Anales de Pediatría*, 2022; 96: 165-166.
6. Pearl PL, Vezina LG, Saneto RP, McCarter R, Molloy-Wells E, Heffron A, et al. Cerebral MRI abnormalities associated with vigabatrin therapy. *Epilepsia*, 2009; 50(2):184–194.
7. Iyer RS, Chaturvedi A, Pruthi S, Khanna PC, Ishak GE. Medication neurotoxicity in children. *Pediatr Radiol*, 2011;41(11):1455-1464.
8. Schonstedt V, Stecher X, Venegas V, Silva C. Vigabatrin-induced MRI changes associated with extrapyramidal symptoms in a child with infantile spasms. *The Neuroradiology Journal*, 2015; 28 (5). 1-4.
9. Sun LR, Bosemani T, Smith-Hicks CL. Neuroimaging Abnormalities in a Child With Infantile Spasms on High-Dose Vigabatrin. *Pediatric Neurology*, 2017; 69,109-110.