Tratamiento de espasmos masivos con ACTH sintético

Isabel López S.*¹; Mónica Troncoso Sch.²;
Ledia Troncoso A.²; Fernando Novoa S.²

Treatment of infantile spasms with synthetic ACTH

Ten infants with infantile spasms (IS) and hypsarrhythmic EEG, received 0.5 mg i.m. of synthetic ACTH, three times a week for 2 weeks. Six of them showed complete remission of seizures and dramatical EEG changes, and 3 cases resulted in a partial response. Spasms were controlled during the first week in 5/6 cases where treatment was successful. A significant relationship was observed between treatment precocity and favourable outcome (Fisher $p < 0.02$). Synthetic ACTH treatment did not produce severe side effects in any patient. During follow up ($\bar{X}$ 6.2 m) relapse occurred in one case, with 5 patients maintaining the initial positive response and a normal or mildly retarded psychomotor development. The other five patients show severe psychomotor retardation and intractable spasms and/or other seizures. Future research should focus on the efficacy of other treatment schedules, equilibrating success and side effects.

(Key words: Infantile spasms, treatment, ACTH.)

Los espasmos masivos (EM) son una forma severa de epilepsia del lactante, refractaria al tratamiento con los anticonvulsivantes habituales. Hace 30 años se descubrió la eficacia de la corticotropina (ACTH) para controlar las crisis y mejorar el trazado electroencefalográfico¹. Desde entonces se han empleado diferentes formas de tratamiento con ACTH y esteroides orales, obteniéndose una amplia variedad de resultados. Aunque en la actualidad el fármaco más ampliamente aceptado es el ACTH natural gel, ACTH de origen animal de efecto prolongado, existe confusión en cuanto a dosis, esquema y duración de tratamiento^{2, 3, 4}. Son factores claves en esta falta de consenso, una escasez de estudios prospectivos bien controlados y la diversidad de criterios empleados para evaluar la respuesta a tratamiento⁵.

Estudios bien controlados demuestran que al administrar ACTH gel por períodos de un mes, se logra control completo de las crisis en 70% de los casos⁶. Este planteamiento tiene

especial interés si se considera los serios efectos laterales que pueden presentarse, especialmente en curas prolongadas^{4, 7}, y apoya el uso de esquemas breves.

En nuestro medio no se dispone de ACTH natural gel, y los pacientes de EM son tratados con diferentes fármacos y esquemas, entre ellos betametasona y ACTH sintético de depósito⁸. Existen pocos antecedentes sobre el uso del ACTH sintético en EM. La mayoría de los autores lo desaconsejan porque produciría más efectos indeseables que el ACTH natural^{7, 9-11}. Sin embargo, en todos los trabajos aludidos se mencionan esquemas de administración diaria de 1 a 3 mg · dosis, sin considerar que los efectos laterales de ACTH son dosis dependientes y que los análogos sintéticos tienen un efecto más intenso y prolongado que el gel de ACTH, utilizando como criterio de apreciación la concentración de cortisol plasmático^{7, 12}.

A continuación presentamos los resultados de un estudio prospectivo cuyo propósito fue evaluar un esquema de tratamiento con ACTH sintético.

Pacientes y Método

Los criterios de selección de los pacientes fueron los siguientes: evidencia clínica de crisis de EM; patrón electroencefalográfico de hipsarritmia, hipsarritmia mo-

1. Unidad de Neuropsicología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

2. Servicio de Neuropsiquiatría Infantil, Hospital San Borja-Arriarán.

* Presentado por la primera autora como Trabajo de Ingreso a la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia en octubre de 1990.

dificada o patrones iciales de hirsaritmia, según criterios de Gibbs¹³ y Hrachovy¹⁴ (figura 1); no haber recibido tratamiento previo con ACTH.

Ingresaron al estudio 10 pacientes, 8 varones y 2 niñas, referidos al Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital San Borja-Arriarán (ex Hospital Paula Jaraquemada), entre julio 1989 y junio 1990. La edad al ingreso estaba entre 5 y 17 meses, 6 eran menores de 1 año ($\bar{X}$: 10,4; d.e.: 4,5 meses). Los EM aparecieron entre los 2 y 14 meses de edad, siendo 9 casos menores de 1 año ($\bar{X}$: 6,5; d.e.: 3,5 meses). Ocho pacientes recibieron tratamiento previo, 5 con fenobarbital, 5 con ácido valproico, uno con nitrazepan y 4 con betametazona.

Todos los pacientes fueron estudiados según protocolo de pesquisa etiológica que se comunica en otro artículo de este volumen, catalogándose ocho de ellos como sintomáticos, con un factor etiológico identificado en siete casos, y dos como criptogénicos (tabla 1). Se condicionó el comienzo del tratamiento con ACTH

a la ausencia de signos clínicos de infección, controles basales de presión arterial, radiografía de tórax, hemograma, sedimento urinario y electroencefalograma (EEG). Adicionalmente se retiraron paulatinamente otros medicamentos anticonvulsivantes, a excepción de ácido valproico.

Todos los pacientes recibieron un esquema de tratamiento consistente en ACTH sintético de depósito (análogo sintético de ACTH que corresponde a la secuencia aminoacídica 1-24 de la molécula original de ACTH de 39 aminoácidos, secuencia que posee la actividad biológica de la molécula. Esta sustancia se presenta en una suspensión con hidróxido de zinc, lo que determina su liberación lenta y efecto prolongado)¹⁵, en dosis de 0,5 mg i.m., tres veces por semana, correspondientes a 0,046 a 0,063 mg x kg x dosis, durante dos semanas. Durante este período se controló peso y presión arterial y se efectuó un EEG finalizando la primera y segunda semanas, todos informados por uno de los autores (L.T.) (tabla 1).

Figura 1: Trazado EEG durante el sueño, a) pre y b) postratamiento con ACTH sintético, observándose desaparición del patrón hirsaritmico (caso 4).

Tabla 1

Diagnóstico, oportunidad y respuesta a tratamiento con ACTH sintético en 10 pacientes con espasmos masivos

Factor etiológico		Lapso Inicio/Tratamiento	Respuesta a tratamiento
1.	Cristogenético	2 m	Completa
2.	Genopatía	12 m	Parcial
3.	Enf. orina olor a jarabe de arce variante	1 m	Completa
4.	Prematurez, hemorragia intraventricular	1 m	Completa
5.	No precisado	3 m	Parcial
6.	Esclerosis tuberosa	1 m	Completa
7.	Criptogenético	5 m	No responde
8.	Hiperlactatemia congénita	1 m	Completa
9.	Sepsis neonatal, microcefalia	14 m	Parcial
10.	Hemorragia intraparenquimatosa	2 sem	Completa

Se consideró respuesta completa, el cese de los espasmos masivos con desaparición del patrón alterado en EEG (figura 1) y como respuesta parcial a una reducción significativa de las crisis con cambios electroencefalográficos menos llamativos.

Los resultados se analizaron estadísticamente utilizando la prueba de probabilidades exactas de Fisher¹⁶.

Resultados

En la tabla 1 se resumen algunas características de los pacientes y su respuesta al tratamiento. Seis niños presentaron respuesta completa, tres parcial y en uno el trastorno no se modificó. Entre los que respondieron completamente, cinco lo hicieron durante la primera semana de tratamiento y uno durante la segunda semana. La disminución, y en especial la desaparición de crisis, se asoció a cambios conductuales significativos expresados en mejor contacto con el medio y recuperación de habilidades en todas las áreas de desarrollo. Cinco de los ocho pacientes sintomáticos y uno de los dos criptogenéticos respondieron en forma completa (N.S.). Se observó una tendencia que no alcanzó significación a una mejor respuesta en el grupo de niños cuyos EM comenzaron a los 7 meses o después que en los menores de esa edad, como asimismo en los que tenían mejor desarrollo inicial versus aquellos con retardo previo. Cuando el tiempo mediado entre el comienzo de EM y terapia con ACTH fue menor de un mes, todos los pacientes

respondieron completamente; en cambio cuando la demora fue mayor, en sólo uno de cinco cesaron ($p < 0,02$) (tabla 2).

Entre los efectos laterales de tratamiento se detectó ultrasonográficamente discreta dilatación ventricular en cuatro casos, que se reversionó en un plazo de 2 a 3 meses. En cinco pacientes se observó irritabilidad, manifestada por llanto frecuente y poca adaptación a rutinas, que cedió una vez finalizada la cura. No hubo casos de hipertensión arterial o infecciones.

Estos niños han sido seguidos por 6,2 meses en promedio con un margen de uno a doce meses, que en ocho de ellos es de cinco meses o más. Durante este tiempo en uno de los seis niños con respuesta completa el paciente portador de hiperlactatemia congénita, quien tiene un perfil evolutivo de deterioro, reaparecieron las crisis. Los cinco casos restantes han sido seguidos entre 1-11 meses, sin presentar nuevamente espasmos u otras crisis, con desarrollo normal o retardo leve en cuatro casos. Todos reciben ácido valproico como tratamiento de mantenimiento.

En tres casos con respuesta parcial, ésta se mantuvo por uno a tres meses pero posteriormente volvieron a reactivarse los espasmos. Todos estos pacientes tienen retardo severo del desarrollo. Por último, el paciente que no respondió ha sido también refractario a otros múltiples anticonvulsivantes y a dieta con triglicéridos de cadena mediana.

Tabla 2
 Respuesta a tratamiento con ACTH sintético, según algunos factores relevantes

	Completa	Parcial	s/Respuesta
ETIOLOGIA			
Criptogénico	1/2	0/2	1/2
Sintomático	5/8	3/8 (N.S.)	—
EDAD DE INICIO			
< 7 meses	2/5	3/5	—
> 6 meses	4/5	0/5	1/5
NIVEL DE DESARROLLO PREVIO			
Retraso severo	2/5	3/5	—
Retraso moderado, leve o normal	4/5	0/5 (N.S.)	1/5
OPORTUNIDAD DE TRATAMIENTO			
< 1 mes	5/5	—	—
> 1 mes	1/5	3/5	1/5
		(Fisher $p < 0,02$)	
TOTAL	6/10	3/10	1/10

Comentario

En este estudio se definió como éxito de tratamiento al cese completo de los espasmos masivos con desaparición del patrón electroencefalo-gráfico de hipsarritmia o formas modificadas de ella. Esta decisión se basó en la información obtenida en trabajos con monitoreo poligráfico y de video en que se demuestra que la respuesta a terapia hormonal, tanto al ACTH como esteroides orales, es del tipo "todo o nada"^{6, 17}, siendo este el criterio prevalente en la actualidad^{4, 5}. Seis de diez de nuestros pacientes presentaron respuesta completa a tratamiento, manteniéndose cinco de ellos libres de crisis hasta el momento ($\bar{X}$: 6,4 meses). Por el contrario, cuando se obtuvo una respuesta parcial, los pacientes volvieron a la situación inicial en dos meses. Nuestros resultados apoyan el criterio de respuesta "todo o nada", desaconsejando la definición de respuestas graduales.

El porcentaje de éxito de tratamiento alcanzado es semejante al de otras experiencias con administración de ACTH natural, sintético o esteroides orales en modalidades diversas²⁻⁶, si bien algo menor que en otros estudios en que se ha utilizado ACTH sintético en dosis y por

tiempo significativamente mayores que en nuestro esquema^{10, 11}.

Todos los pacientes de este estudio recibieron la misma dosis de ACTH sintético, lo que produjo ligeras variaciones con respecto a la dosis por peso, sin que se observara, dentro de este rango, un efecto dosis respuesta. Algunos autores señalan que la probabilidad de éxito aumenta significativamente al administrar dosis elevadas, del orden de $150 \text{ u} \times \text{m}^2 \times \text{día}$ ($3,75 \text{ mg} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{día}$ de ACTH sintético), pues producirían aumento sostenido del cortisol sérico^{12, 18}; sin embargo, otros estudios no han mostrado diferencias consistentes en cortisol sérico con dosis superiores a $20 \text{ u} \cdot \text{día}$ de ACTH, logrando buen éxito en 75% de los casos^{6, 17, 19}. A diferencia de otras experiencias con ACTH sintético, el tratamiento se aplicó en días alternos, en consideración a las características específicas de este fármaco, lo que disminuye la probabilidad de efectos laterales y reduce el número de inyecciones intramusculares, obteniéndose resultados comparables a otras series. Es necesario, tanto en el aspecto de dosis unitarias como el esquema de administración, generar experiencia en relación a la intensidad y duración del efecto de ACTH sintético en lactantes, a la vez que in-

cuir dosis y esquemas como variables independientes en futuros diseños.

Nuestro tratamiento es uno de los más breves de los comunicados y en su diseño se consideró la información referente a momento de respuesta y a los riesgos de tratamientos prolongados. Es conocido que las curas esteroidales prolongadas por meses implican un alto riesgo de severos efectos no deseados^{7, 10}. Existe, en cambio, consenso en torno a curas más breves, fundamentados en que la respuesta completa se obtiene en la mayoría de los pacientes en las dos primeras semanas^{6, 17}. Algunos autores insisten en efectuar un retiro gradual hasta completar un período total de tres meses de tratamiento¹⁷. Otros, en cambio, han observado que cuando la respuesta es completa ésta se mantiene aun suspendiendo la cura, como ocurrió en la mayoría de nuestros casos⁶. Es probable que el estudio de un mayor número de pacientes y su seguimiento a largo plazo entregue evidencias más sólidas en este sentido.

Las recaídas observadas no difieren de otras series que las describen en proporción de 30%, la mayor parte en los dos a tres primeros meses después del tratamiento. Se estima que entre 74 y 100% de estos casos responden a una nueva cura con ACTH^{2, 6, 17, 20}.

Diversos factores se han asociado a mayor probabilidad de éxito de tratamiento, entre ellos la etiología criptogénica, comienzo de los espasmos entre tres meses y un año de edad, indemnidad neurológica inicial y precocidad del tratamiento esteroide^{2-5, 17, 20}. En nuestros pacientes no observamos diferencias entre los grupos criptogénico y sintomático y sólo una tendencia a mejor respuesta en los casos de inicio más tardío o mejor nivel de desarrollo psicomotor inicial, lo que podría en parte atribuirse al pequeño tamaño de la muestra. En cambio, el tratamiento precoz fue significativamente más exitoso que el tardío. Esto podría deberse a mayor daño neurológico en los pacientes en que la enfermedad ha durado más tiempo, incidiendo en mayor refractariedad a tratamiento. Estos resultados apoyan la necesidad de emplear el ACTH precozmente.

Algunos estudios han señalado una incidencia relativamente alta de hipertensión arterial y dilatación del sistema ventricular como efectos no deseados de ACTH^{6, 21}. Otros han informado de 37% de efectos graves, entre ellos infecciones severas, hipertensión arterial, osteoporosis, altera-

ciones hidroelectrolíticas y un 4% de mortalidad⁷. La gravedad y frecuencia de ellos sería función de la dosis y duración del tratamiento, así como del uso de ACTH sintético, en razón de una alteración más intensa y permanente del eje hipotálamo-hipófisis; sin embargo, nosotros no observamos hipertensión arterial o infecciones, aunque hubo un efecto de dilatación ventricular que fue reversible y efectos conductuales menores. Estos resultados sugieren que la administración de ACTH sintético en dosis de 0,05 mg · kg · dosis en días alternos y por períodos breves produce efectos laterales discretos, comparables a lo descrito en buenas series con ACTH natural^{5, 6}.

En síntesis, el diagnóstico clínico y electroencefalográfico de espasmos masivos en un lactante debe acompañarse de una decisión de tratamiento esteroide en el corto plazo. El uso de ACTH sintético, disponible en nuestro país, en una cura breve y en días alternos, es efectivo en controlar completamente las crisis en aproximadamente la mitad de los casos. Este esquema, acompañado de un estrecho control clínico, produce escasos efectos laterales en los niños. El éxito de tratamiento se acompaña de un cambio conductual significativo y en algunos casos de recuperación de habilidades y destrezas psicomotoras. Esto hace obligatorio, a nuestro juicio, intentar la cura esteroide en todo paciente con EM.

Futuros estudios deberán aportar mayor información en torno a dosis mínima efectiva, esquema y duración de tratamiento, así como el impacto que éste tiene sobre el desarrollo neurológico y psicológico posterior de estos pacientes.

Resumen

Diez lactantes portadores de espasmos masivos (EM) e hipsarritmia recibieron un esquema de tratamiento con ACTH sintético 0,05 mg · kg · dosis 3 veces por semana por 2 semanas. En seis casos se obtuvo remisión completa de las crisis y cambios dramáticos en el electroencefalograma, en tres casos hubo una respuesta parcial. En cinco casos la respuesta completa ocurrió durante la primera semana de tratamiento. Se observó una relación significativa entre precocidad del tratamiento y respuesta favorable (Fisher $p < 0,02$). Este esquema de tratamiento no produjo efectos

laterales severos en paciente alguno. Durante el seguimiento ($\bar{X}$: 6,2 meses) se observó recaida en un caso de respuesta completa, en tanto que cinco pacientes mantienen su respuesta inicial con un desarrollo normal o levemente retardado. Los cinco pacientes restantes presentan un retardo severo y crisis de difícil tratamiento. Futuros estudios deberían abordar la eficacia de otros esquemas de tratamiento, balanceando éxito y efectos laterales.

(Palabras clave: Espasmos infantiles, tratamiento, ACTH.)

Agradecimientos

Agradecemos al personal técnico del Departamento de Electroencefalografía del Servicio de Neuropsiquiatría Infantil del Hospital San Borja-Arriarán por su colaboración en este estudio.

Referencias

1. Sorel L, Dusaucy Bauloye A: A propos de 21 cas d'hypsarrhythmia de Gibbs. Son traitement spectaculaire par l'ACTH. *Acta Neurol Psychiatr Belg* 1958; 58: 130-141.
2. Riihonen R: Infantile Spasms: modern practical aspects. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 1-12.
3. Jeavons PM: West Syndrome: Infantile Spasms. En: *Epileptic Syndromes in infancy, childhood and adolescence*, eds.: Dravet, Bureau, Dreifuss, Wolf. John Libbey, Eurotext, 1985; 42-50.
4. Aicardi J: Treatment of infantile spasms. En: *Intractable Epilepsy*. Eds. D Schmidt and PL Morselli. Raven Press. N.Y., 1985; 147-156.
5. Snead OC: Treatment of infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1990; 6: 147-150.
6. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE: Double blind study of ACTH vs prednisone therapy in infantile spasm. *J Pediatr* 1983; 103: 641-645.
7. Riihonen R, Donner M: ACTH therapy in infantile spasms: side effects. *Arch Dis Child* 1980; 55: 664-672.
8. Devilat M, Valdivieso A, Latorre M et al.: Encefalopatía mioclónica infantil con hipsarritmia. *Rev Med Chile* 1973; 101: 376-381.
9. Sorel L: 196 cases of infantile myoclonic encephalopathy with hypsarrhythmia treated with ACTH: danger of synthetic ACTH (Abstract). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972; 32: 576.
10. Lerman P, Kivity S: The efficacy of corticotropin in primary infantile spasms. *J. Pediatr* 1982; 101: 294-296.
11. Masatoshi I, Takeniko O, Tasuya F et al.: ACTH therapy in infantile spasms: Relationship between dose of ACTH and initial effect or long term prognosis. *Ped Neurol* 1990; 6: 240-244.
12. Synacthen Retard. Etat actuel de la therapeutique par l'ACTH. *Chimie et Pharmacologie du Synacthen et du Synacthen Retard*. Nov 1969. Archivos del Laboratorio CIBA-GEIGY.
13. Gibbs FA, Gibbs EL: Atlas of electroencephalography. Vol. II. Epilepsy. Addison Wesley, Cambridge, Mass 1952; 24-25.
14. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P: Hypsarrhythmia. Variation on the theme. *Epilepsia* 1984; 25: 317-325.
15. Irvine WJ, Wilson KS, Taft AD: Repercusiones hormonales de una terapéutica prolongada con preparado de ACTH sintético en: ACTH reseña práctica de conocimientos actuales. Ed. por R. Schuppli, Hans Huber, Berna. 1974; 46-60.
16. Siegel S: Estadística no paramétrica. Editorial Trillas, México. 1970; 120-130.
17. Hrachovy RA and Frost JD: Infantile Spasms. *Pediatr Clin North Am* 1989; 36: 311-329.
18. Snead OC, Bentone JW, Hosey LC et al.: Treatment of infantile spasms with high dose ACTH. *Neurology* 1989; 39: 1027-1031.
19. Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P and Zion P: Controlled study of ACTH therapy in infantile spasms. *Epilepsia* 1980; 21: 631-636.
20. Singer WD, Rabe EF, Haller JS: The effect of ACTH therapy upon infantile spasms. *J Pediatr* 1980; 96: 485-489.
21. Glaze DG, Hrachovy RA, Frost JD, Zion TE, Bryan N: Computed tomography in infantile spasms: Effects of hormonal therapy. *Pediatr Neurol* 1986; 2: 23-27.