

Estado del arte en el tratamiento del síndrome de West

Myriam Barbosa

RESUMEN

El síndrome de West hace parte de las encefalopatías de comienzo temprano en la lactancia y la niñez y se caracteriza por la tríada: espasmos, retraso psicomotor y electroencefalograma hipsarrítmico, ligado probablemente a factores del desarrollo neurológico. La prevalencia estimada es de 0.15 a 0.2 por 1000, en niños menores de diez años. Cuando las causas son prenatales los espasmos se presentan antes de los tres meses, los de causas postnatales entre los nueve meses y dos años de vida. Son contracciones breves en flexión, extensión o mixtas, generalmente son bilaterales, simétricas y bifásicas. La duración de cada espasmo varía de medio a dos segundos, al comienzo suelen ser aislados, pero posteriormente son salvas de hasta cien espasmos. Las crisis epilépticas son la primera manifestación del síndrome, pero el retraso psicomotor puede precederlas, al iniciar los espasmos hay regresión del desarrollo. No hay evidencia suficiente para determinar la dosis óptima de hormona adrenocorticotrópica (ACTH). Se ha demostrado que dosis tan altas de 80-120 UI no son más efectivas que las de 20-40 UI. Se tiene experiencia con prednisolona 2 mg/k/día, hidrocortisona 15 mg/k/día por un mes.

El vigabatrín es la medicación antiepiléptica, no hormonal, más utilizada en el tratamiento de los espasmos. Las crisis ceden en los primeros días de tratamiento, mientras que el patrón hipsarrítmico puede demorar 2-4 semanas. Cuando la causa del síndrome de West es un síndrome de Down, ha dado buen resultado la piridoxina. La extirpación quirúrgica de los focos epileptogénicos, como displasias corticales o tumores ha demostrado utilidad, pero no es fácil identificar las áreas epileptogénicas antes de los 18 meses aun con la tomografía con emisión de positrones.

PALABRAS CLAVE: síndrome de West, epilepsia, espasmos (*Acta Neurol Colomb 2006;22:153-158*).

SUMMARY

West syndrome is including in the spectrum of encephalopathies of early beginning in lactation and childhood and is characterized by: spasm, psychomotor delay and hypsarrhythmic electroencephalogram, probably bound to factors of neurological development. Its prevalence is about 0, 15 to 0, 2/1000, in children under ten years old. When the causes are prenatal the spasm appears in the first three months of life, and those of other cause between nine months and two years of age. They are characterized by brief contractions in flexion, extension or both, generally are bilateral, symmetrical and two-phase. The duration of spasm varies from an isolated two seconds crisis, in the beginning, to one hundred spasms save later. Epileptic seizures are the first manifestation of the syndrome, but the psychomotor delay can precede them, when initiating the spasms a development regression is evident.

There is no sufficient evidence to determine the optimal dose of ACTH. High doses of 80-120 UI are not more effective than those of 20-40 UI. Prednisolone 2 mg/k/d, and hydrocortisone 15 mg/k/d by a month have had good effects. Vigabatrin is the more used antiepileptic medication. The crises yield in the first days of treatment, whereas the hypsarrhythmic pattern can delay 2-4 weeks more. When Down's syndrome is the cause of the West syndrome pyridoxine has given good results. The surgical extirpation of epileptogenic focus, like cortical dysplasia, tumors, etc, has demonstrated utility, but it is not easy to identify epileptogenics areas before the 18 months even with positron emission tomography (PET).

KEY WORDS: West syndrome, epileps, spasms (*Acta Neurol Colomb 2006;22:153-158*).

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de West está incluido en el amplio espectro de encefalopatías de comienzo temprano en la lactancia y la niñez y se caracteriza por una tríada: espasmos, retraso psicomotor y

un electroencefalograma (EEG) hipsarrítmico, ligado probablemente a factores del desarrollo neurológico, que son importantes en su génesis (1,2). Hacia finales de 1960 se estimó una incidencia de 1/4000-6000 nacidos vivos (3-5), informes mas recientes señalan una incidencia de

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

Myriam Barbosa, Universidad de Cartagena. Hospital Napoleón Franco Pareja. Departamento de Pediatría. Profesor Titular.

Correspondencia: mirbar2001@yahoo.com

1/2000-4000, representando el 47 por ciento de las epilepsias del primer año (6). En 594 casos revisados, se encontró que en un 60 por ciento ocurrió en niños (7). La prevalencia estimada es de 0.15 a 0.2 por 1000, en niños menores de 10 años (8).

El 85-90 por ciento de los espasmos se presentan antes del año de edad (2, 8), el 50-77 por ciento ocurre entre los tres y seis meses de edad, se han descrito incluso en el primer mes de vida (9), con un pico a los cinco meses. Cuando las causas son prenatales los espasmos se presentan sobre los tres meses y los de causa pos-natal aparecen entre los nueve meses y dos años de edad (10,11).

Se caracterizan por contracciones breves en flexión o extensión o mixtas, estas últimas se han reportado como las más comunes; generalmente son bilaterales, simétricas y bifásicas. La duración de cada espasmo varía de medio a dos segundos, al comienzo suelen ser aislados, pero posteriormente son salvas de hasta cien espasmos (2,12). 34-42 por ciento son flexores, el cuerpo se dobla sobre la cintura como navaja de bolsillo y el niño parece abrazarse a si mismo; en ocasiones el único movimiento es de la cabeza, de arriba hacia abajo o los hombros se encogen (2). Los espasmos extensores ocurren en un 19-23 por ciento y se puede confundir con un reflejo de Moro (3) y los mixtos ocurren en un 42-50 por ciento, se pueden confirmar con el polígrafo. Los asimétricos son focales o multifocales, se pueden acompañar de nistagmus, fenómenos autonómicos, y representan el 1 por ciento (2,3). Pueden ser desencadenados por el tacto, la fiebre y rara vez ocurren durante el sueño, el 60 por ciento ocurren en vigilia, 27 por ciento el sueño NO REM y 13 por ciento en el despertar (13). Las crisis epilépticas son la primera manifestación del síndrome, pero el retraso psicomotor puede precederlas (3), al iniciar los espasmos hay regresión del desarrollo, algunos niños han seguido normales (14). Cuando el síndrome de West es sintomático puede ser difícil determinar el retraso psicomotor porque del 65-80 por ciento de los niños tienen un retraso previo, si este no se presenta el pronóstico es mejor (3, 7). Se pueden encontrar otros tipos de crisis, que preceden o acompañan este síndrome en un 12-42.3 por ciento y de ellas el 33 por ciento son focales y generalizadas en un 56 por ciento (3, 15). Estas

crisis pueden ser causadas por hipoxia o isquemia al nacer, o por factores causales antes de los nueve meses de edad (16).

Se considera una epilepsia centroencefálica, en la cual el tallo sería responsable de los eventos ictales, los hallazgos EEG y el deterioro mental, pero no explicaría las crisis focales. La tomografía con emisión de positrones ha evidenciado hipermetabolismo relativo en el tallo cerebral (3, 17). Algunas teorías proponen disfunción de neurotransmisores monoaminérgicos (18, 19), fracaso de los procesos normales del desarrollo (20) y retardo en el sistema inmunitario (21), estas teorías no se excluyen (2). Las investigaciones clínicas y básicas recientes señalan un rol importante a la hormona corticotrópica, al N-metil D-aspartato y a la kinurenina serotonina (22).

Gibbs y Gibbs definieron originalmente el trazado hipsarrítmico así “ondas y espigas al azar de alto voltaje. Estas espigas varían de un momento a otro, tanto en duración como en localización. A veces parecen ser focales y pocos segundos después parecen originarse de focos múltiples”. A veces la descarga de espigas se generaliza, pero nunca se manifiesta como patrón con repetición rítmica y muy organizado que podría confundirse con descarga del pequeño mal o del tipo variante de éste. La anomalía casi siempre es continua y en la mayoría de los enfermos es igual de clara en los registros obtenidos en vigilia y durante el sueño (2) “Este patrón es variable y dinámico (23) y se describen patrones de hipsarrítmia modificada que incluyen: sincronización interhemisférica aumentada, asimétrica o unilateral, como por ejemplo en agenesia del cuerpo caloso, porencefalia, hemimegalencefalia, síndrome de Aicardi (23, 25), foco constante de descarga anormal, episodios de atenuación generalizada, regional o focal, de voltaje, sin brote (2) y ondas lentas con asincronía bilateral y de alto voltaje (2).

En un estudio realizado por Hachrovy y cols, durante el período ictal (2), se observaron durante las crisis 11 patrones diferentes del EEG, solos o combinados (26). Asano y cols, realizaron un estudio sobre cambios ictales, encontrando que los espasmos fueron disparados por una descarga focal, si se presentaba una espiga focal, podía interpretarse como una zona epileptogénica de espasmos (27).

ETIOLOGÍA

Desde el punto de vista etiológico como se aprecia en las tablas 1 y 2 se ha clasificado en tres grandes grupos (1-3, 9, 28).

Las causas sintomáticas han sido clasificadas a su vez en tres grandes grupos (Tabla 2). Con el advenimiento de nuevas técnicas diagnósticas neuroimagingológicas, moleculares, se han podido identificar trastornos del desarrollo embriológico, enfermedades neurometabólicas, trastornos genéticos, que conllevan a síndrome de West, lo cual permite un tratamiento específico de acuerdo a la causa etiológica (1-3).

TRATAMIENTO

A pesar de contar, actualmente, con una gran variedad de fármacos antiepilépticos la observación de Sorel y Dusaucy-Bauloye (8), sobre la efectividad del ACTH en los espasmos, al disminuir o desaparecer estos, y mejoría del patrón hipsarrítmico aun sigue vigente. Se han practicado muchas revisiones sobre el tratamiento actual de los espasmos, basadas en la evidencia; probablemente las más importantes son los informes de la Academia de Neurología y de la Sociedad de Neurología Infantil (36) y el de Riikonen (37), quien también referencia el anterior.

ACTH: hay muchos trabajos sobre el uso de esta hormona ya sea en su forma natural o sintética; sin embargo el mecanismo de acción aún no está claro en el control de los espasmos, todavía no se comprende la evolución natural de estas crisis, en particular la remisión espontánea. En los diferentes trabajos se han utilizados esquemas diferentes de tratamientos, no hay consenso en cuanto a las dosis recomendadas, por lo cual los resultados obtenidos no son fáciles de aplicar. Son pocos los estudios prospectivos, asignados al azar y de doble ciego. Es necesario utilizar medios objetivos para determinar los efectos agudos de la hormonoterapia, generalmente se toma muy en cuenta la observación de los padres para determinar la frecuencia de las crisis, los cuales pueden subestimar esta frecuencia.

Las conclusiones del estudio de la Academia de Neurología y de la Sociedad de Neurología Infantil (36), indican que el ACTH es probablemente efectivo para tratamientos a corto plazo de los espasmos y para la desaparición de la hipsarrítmia. No hay evidencia suficiente para determinar la dosis óptima de ACTH. La corticotropina llamada ACTH natural actúa por 12-18 horas y su derivado sintético, tetracosactrin -Zn por 24-48 horas; 100 UI de corticotropina equivalen a 1mg de tetracosactrin, es probable que los efectos secundarios de éste, que son más severos, sean

TABLA 1. CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DEL SÍNDROME DE WEST.

Sintomático	<ul style="list-style-type: none">- 60 - 90%,- Tienen mal pronóstico, sin embargo se han publicado casos como el síndrome de Down, neurofibromatosis que tienen una mejor evolución.- Hay retraso psicomotor previo.- Generalmente no responden al tratamiento
Idiopático	<ul style="list-style-type: none">- 5-10%- Desarrollo psicomotor previo normal- Hipsarrítmia simétrica.- No hay lesiones cerebrales previa- Algunos se recuperan espontáneamente y no pierden el seguimiento visual- Después de 8 a 10 años de controladas las crisis, no se presentan otro tipo de crisis epilépticas
Criptogénico	<ul style="list-style-type: none">- No se ha podido determinar la causa etiológica, pero la sintomatología clínica, obliga a pensar en un trastorno que está por diagnosticarse.- Retraso psicomotor previo- EEG : No aparece hipsarrítmia entre espasmos.- Estos pacientes tienen mal pronóstico. Se ha diagnosticado epilepsia focal occipital o temporal a los 3 -4 años de desaparecer los espasmos en un 10-20 por ciento de los pacientes. Se relacionan con secuelas del neurodesarrollo como: autismo.

TABLA 2. CAUSAS SINTOMÁTICAS DEL SÍNDROME DE WEST.

Prenatales	<ul style="list-style-type: none"> - Síndromes neurocutaneos. (29) - Malformaciones cerebrales - Síndrome de Aicardi (30) - Síndrome de PEHO - Síndrome de Williams (31)- - Ligado al cromosoma X(mutación ARX) (32) - Metabólicas - Endocrinas (33) - Infecciosas, TORCHS
Postnatales	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatías perinatales : Hipoxia-isquemia : 15% (34) - Neuroinfecciones, Traumas - Tumores: puede manifestarse con espasmos e hipsarritmia simétrica,responden a los corticoides. Pueden ubicarse en los ganglios basales, gliomas ependimarios, entre otros. - Pos vacúnales (35)

debidos a que su acción es más prolongada. En Japón la dosis utilizada es de 3-14 UI/día, en Finlandia 18- 36 UI/día y en Estados Unidos 80 UI. No está muy claro porque los niños en Estados Unidos necesitan dosis más altas (37); se ha demostrado que dosis tan altas como 80-120 UI no son más efectivas que las de 20-40 UI. Algunos estudios han demostrado que dosis de ACTH sintético a 1 mg cada 48 horas, IM, por dos semanas, seguidas de prednisona oral, iniciándola tempranamente en los espasmos criptogénicos, dan muy buenos resultados (38). Se acepta que la ACTH reduce o desaparece las crisis en un 50 - 75 por ciento, en una semana o dos de iniciado el tratamiento (39). No podemos olvidar que los efectos secundarios son muy importantes, señalándose entre otros: hipertensión arterial, desequilibrio hidroelectrolítico, inmunosupresión, opacidades de los cristalinos, osteoporosis, trastornos gastrointestinales, pseudoatrofia cortical (2).

Corticoides: se tiene experiencia con prednisolona a 2 mg/k/día, hidrocortisona a 15 mg/k/día por un mes. Rara vez se ha utilizado dexametasona IV (39).No hay suficiente evidencia que los corticoides orales sean efectivos para control de los espasmos, (36), no obstante otros estudios señalan que no hay diferencia en los resultados obtenidos, al comparar con el ACTH y en otras investigaciones se ha demostrado la superioridad del ACTH (1, 2, 37-39).

Vigabatrin: es la medicación antiepiléptica, no hormonal, más utilizada en el tratamiento

farmacológico de los espasmos. Es efectiva en un 54 por ciento y en casos de esclerosis tuberosa es superior, se alcanza una efectividad de 74 por ciento. La dosis varía de 90 - 200 mg/k/d (1, 40) y se recomienda utilizarla en un período corto de tres meses, es mejor iniciar con dosis más pequeñas, de 50 mg/k/d e ir aumentando progresivamente, para posteriormente disminuirla. Las crisis ceden en los primeros días de tratamiento, mientras que el patrón hipsarritmico puede demorar 2-4 semanas (9). Esta medicación puede producir reducción concéntrica de los campos visuales, hay informes que señalan que esto es irreversible, pero otros plantean que se corrige al suspender la medicación (41, 42). Inicialmente el paciente puede estar asintomático, además no es fácil aplicar pruebas perimétricas de campos visuales en la niñez

Acido valproico: se recomienda una dosis de 20-60 mg/k/d, y se han utilizado hasta 100-200 mg/k/d (1, 9). Su efectividad varía de 40 - 73 por ciento (1, 36), y la respuesta se obtiene a las dos semanas, pero el 23 por ciento de los pacientes recaen. Puede producir hiperamonemia, en este caso se asocia carnitina. Si la causa etiológica es un error innato del metabolismo, se restringe su uso (9).

Piridoxina: cuando la causa del síndrome de West es debida a un síndrome de Down, ha dado buen resultado la piridoxina. Algunos autores recomiendan escogerla de primera línea si la etiología de los espasmos no se ha determinado (1, 43), en el Japón se la utiliza también como droga de elección (36).

Topiramato: se tiene experiencia con esta medicación, en algunas investigaciones. Campistol la propone como monoterapia, después de un curso de corticoides, a dosis de 3 mg/k/día e ir aumentando progresivamente hasta llegar a 24 mg/k/día (9, 44),

Otros fármacos: nitrazepam (1, 36), zonisamida a 10 mgs/kg/d, progresivamente (1, 45), leviteracetam (46). Otras alternativas con las cuales se ha reportado buenos resultados son: uso de inmunoglobulinas (47) y la dieta cetogénica (48).

Tratamiento quirúrgico: la extirpación quirúrgica de focos epileptogénicos, como displasias corticales o tumores ha demostrado utilidad, pero no es fácil identificar áreas epileptogénicas antes de los 18 meses aun con la tomografía con emisión de positrones (1, 49).

REFERENCIAS

1. **Ruggieri VL.** Epilepsias de comienzo en la lactancia y la infancia temprana. *Rev Neuro* 2004;39: 251-262.
2. **Hrachovy RY, Frost J.** Espasmos Infantiles. *Clin Pediatrica de Norte America*1989;2:337-356.
3. **Dulac O, Plouin P.** Infantile Spasms and West Syndrome. In: Wyllie EP, ed. *The Treatment of Epilepsy*. Pennsylvania. Lea & Febiger 1993: 464-491.
4. **Nelson K.** Discussion. In: Alter M, Hauser W A, eds. *The epidemiology of Epilepsy: A Workshop*. Washington DC: US. Government Printing Office; 1972:78Mono. Graph No 14
5. **Van der Berg BJ, Yerushalmy J.** Studies on convulsive disorders in young children. I. Incidence of febrile and non febrile convulsions by age and other fac-tors. *Pediatr Res* 1969; 3 :298-304.
6. **Caraballo R, Ceròsimo R, Galicchio S, Fejerman N.** Epilepsias en el primer año de vida. *Rev Neurol* 1997; 25:1521-1524.
7. **Lacy JR, Penry JK.** Infantile Spasms. New York, NY, Raven Press, 1976:169.
8. **Cowan L, Hudson L.** The epidemiology and natural history of infantile spasms. *J Child Neurol* 2001;6:355-364.
9. **Campistol J, García -Cazoaria A.** Síndrome de West. Analisis, factores etiológicos y opciones terapeuticas. *Rev Neurol* 2003:345-352.
10. **Velez A, Dulac O, Ploum P.** Prognosis for seizure control in infantile spasms preceed by others seizures. *Brain Dev* 1990; 12:306-309.
11. **Hrachovy RA, Frost JD, Gaspe SM, Glaze DC.** Infantile spasms following near-drowning. *Epilepsia* 1987 ;28:45-48
12. **Fusco L, Vigevano F.** Ictall clinical electroencephalographic finding of spasms in West syndrome. *Epilepsia* 1993;34 :671-678.
13. **Plouin P, Jalin C, Dulac O, Chiron C.** Enregistrement ambulatoire de l'EEG pendant 24 heures dans les spasms infantiles e'pileptiques. *Rev EEG Neurophysiol Clin* 1987;17:309-318.
14. **Jeavons PM, Bower BD, Dimitrakoudy M.** Long -Term prognosis of 150 cases of West Syndrome. *Epilepsia* 1973;14:153-164.
15. **Druckman R, Chao D.** Massive spasm in infancy and Childhood. *Epilepsia* 1955;4:61-72.
16. **Lombroso CT.** A Prospective study of infantile spasms: clinical and therapeutic correlations. *Epilepsia* 1983;24:135-158.
17. **Chugani HT, Mazziotta JC, Engel J, et al.** Positron emission tomography with 18 F-2-fluorodeoxyglucose in infantile spasms. *Ann Neurol* 1984 ;16:376.
18. **Nausuda PA, Braun A.** Long-term suppresion of central serotonergic activity by corticosteroides: A possible model of steroid responsive myoclonia disorders. *Neurology* 1982;32:772.
19. **Ross DL, Anderson G, Shaywitz B.** Changes in monoamine metabolites in CSF during ACTH treatment of infantile spasms. *Neurology* 1983;33(Sup2):75.
20. **Riikonen R.** Infantile spasms. Some new theoretical aspects-*Epilepsia* 1983;24:159.
21. **Reinskov T.** Demonstration of precipitating antibody to extract of brain tissue in patients with hysarrhythmia. *Acta Paediatr Scand* (Supp)1963;73:140-142.
22. **Rho JM.** Basic science behind the catastrophic epilepsies. *Epilepsia* 2004;Supp 5:5-11.
23. **Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P.** Hypsarrhythmia: Variations on the theme. *Epilepsia* 1984;25:317.
24. **Gastaut H, Roger J, Soulayrol R, et al.** L'Encephalopatye Myoclonique Infantiles avec Hypsarrhythmia (Syndrme of WEST). Paris-France Masson; 1964.
25. **Bour F, Chiron C, Dulac D, Ploum P.** Caracteres e'lectrocliniques des crisis dans le syndrome d'Aicardi. *Rev EEG Neurophysiol Clin*1986;16:341-353.
26. **Hrachovy RA, Frost JD Jr.** Infantile epileptic encephalopathy with hypsarrhythmia *J Clin Neurophysiol* 2003;20:408-425.
27. **Asano E, Juhasz C, Shah A, et al.** Origin and propagationof epileptic spasms delineated on electrocorticography. *Epilepsia* 2005;46:1086-1097.
28. **Singhi P, Ray M.** Profile of West syndrome in North Indian Children. *Brain Dev* 2005;27:135-140.
29. **Anisaya-Vasanth AV, Satsichandia P, Nagaraga D, et al.** Spectrum of epilepsy in tuberous sclerosis. *Neurol India* 2004;52:210-221.
30. **Lee SW, Kim KS, Cho S, Lee SJ.** An atypical case of Aicardi Syndrome with favorable outcome. *Korean. J Ophthalmic* 2004;18:79-83.
31. **Morimoto M, Ogami An B, Shin N.** Infantile spasms in a patient with sindrome and craniosynostosis. *Epilepsia* 2003;44:1459-1462.
32. **Kato M, Das S, Petras K, et al.** Polyalanine expansion of ARX associated with cryptogenic *West Syndrme*. *Neurology* 2003;61:267-268.
33. **Camurdan MD, Cinoz P, Serdaroghi A, et al.** Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia presenting with a rare complication. *J Pediatric Endocrinol Metab* 2004; 17:1465-1468.
34. **Aicardi J, Chevrie JJ.** Les spsms infantiles. *Arch Fr*

Pediatr 1978;35:1015-1023.

35. GeronDA, Gever MR. An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole cell pertussis and acellular pertussis vaccines. *Brain Dev* 2004;26:296-300.

36. Mackay MT, Weis SK, Adams W, et al. Practice Parameter Medical Treatment of infantile spasms. *Neurology* 2004;62:1668-1681.

37. Riikonen Rm. The lasted on infantile spasms. *Current Opinion in Neurology* 2005;18:91-95.

38. Kivity S, Lerman P, Ariel R. Long-term cognitive outcomes of a cohort of children with cryptogenic infantile spasms treated with high-dose adrenocorticotropic hormone. *Epilepsia* 2004;45:255-262.

39. Gupta R, Appleton R. Corticosteroides in the management of the paediatric epilepsies. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90:379-384.

40. Moraes MH, Montenegro M, Franzon R. Avaliação da eficácia e tolerabilidade da vigabatrina na síndrome de West. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:469-473.

41. Hammaudi DS, Lee SS, Madison A, et al. Reduced visual function associated with spasms in children on vigabatrin therapy. *Invest Ophthalmic Vis Sci* 2005;46:514-20.

42. Bergin A, Connolly M. Nuevos tratamientos

farmacológicos antiepilépticos. *Clin Neurol de NA* 2002;3:1057-1076.

43. Caraballo R, Ceròsimo R, Garro F, et al. Infantile spasms in Down syndrome: a good response to Vitamin B6. *J Pediatr Neurol* 2004;2:9-15.

44. Grosso S, Galimberti D, Farnetani M, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. *Seizure* 2005;14:183-189.

45. Yanagaki S, Oguni H, Yashii K, et al. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* 2005;27:286-290.

46. Lawlor KM, Devlin AM. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatric* 2005;9:19-22.

47. Williams F, Avanzini G. The use of immunoglobulins in the treatment of human epilepsy. *Neurol Sci* 2002;23:S33-37.

48. Rubenstein JE, Kossoff EH, Pyzik PL. Experience in the use of the ketogenic diet as early therapy. *J Child Neurol* 2005;20:31-34.

49. Terra-Bustamante UC, Fernández RM, Inuzuka LM. Surgically amenable epilepsies in children and adolescents: clinical, imaging, electrophysiological and post-surgical outcome data. *Childs Ner Sist* 2005;21:546-551.