

Revista Mexicana de Pediatría

Volumen
Volume **69**

Número
Number **4**

Julio-Agosto
July-August **2002**

Artículo:

Eficacia terapéutica con topiramato y valproato de magnesio en niños con síndrome de Lennox-Gastaut

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Pediatría, AC

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Eficacia terapéutica con topiramato y valproato de magnesio en niños con síndrome de Lennox-Gastaut

(Therapeutic effectiveness of topiramate and valproate of magnesium in children with Lennox-Gastaut syndrome)

Juvenal Gutiérrez Moctezuma,* Hilda Villegas Peña,** Juan Pedro Espinosa Zacarías***

RESUMEN

Objetivo. Conocer la eficacia del topiramato y valproato de magnesio en niños con el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG).

Sujetos. Se estudiaron 11 niños con SLG, cuatro mujeres y siete hombres, todos tratados durante seis meses con estos medicamentos. Se registró el tipo de crisis convulsivas y los efectos adversos al tratamiento. En cada niño se llevó control electroencefalográfico y de exámenes de laboratorio.

Resultados. La respuesta al tratamiento fue excelente en las tónico clónicas generalizadas y en las ausencias atípicas. En las crisis mioclónicas se obtuvo menor respuesta al tratamiento. Como efectos adversos se registraron en cinco niños (pérdida de peso, somnolencia, ataxia y trombocitopenia).

Conclusiones. El topiramato en combinación con valproato de magnesio es efectivo en el tratamiento de niños con el SLG de difícil control.

Palabras clave: Síndrome de Lennox-Gastaut, tratamiento de la epilepsia, topiramato, valproato de magnesio.

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) es un síndrome epiléptico de la infancia que se caracteriza por crisis tónicas, ausencias atípicas, crisis acinéticas (caídas súbitas), mioclónicas y con menos frecuencia crisis tónico clónicas generalizadas; retraso mental que aparece a lo largo de la evolución del síndrome y alteración electroencefalográfica que consiste en ritmo lento interictal y complejos de espiga onda lenta de 1.5 a 2 Hz. Constituye del 3% al

SUMMARY

Objective. To know the effectiveness of the topiramate and valproate of magnesium in children with the syndrome of Lennox-Gastaut (SLG).

Material and methods. Eleven children with SLG were studied; all were treated with these drugs for six months. It was registered the type of convulsive crisis and the adverse effects to the treatment. In each patient electroencephalographic studies for control were taken and laboratory studies.

Results. The effectiveness was excellent in the treatment of tonic-clonic widespread crisis and in atypical absences. In mioclonical crisis the outcome obtained was low. Adverse effects were registered in five children (loss of weight, drowsiness, ataxia and thrombocytopenia).

Conclusions. In the treatment of children with the SLG of difficult control, topiramate with valproate of magnesium are effective.

Key words: Syndrome of Lennox-Gastaut, epilepsy treatment, topiramate, valproate of magnesium.

10.7% de todas las epilepsias observadas en los niños y predomina entre los niños de 1 a 8 años de edad.¹⁻³

De acuerdo a su etiología se divide en sintomático, idiopático y criptogénico. Frecuentemente, los parientes afectados con este síndrome epiléptico no responden a los medicamentos tradicionales, a menudo tienen estados epilépticos convulsivos y no convulsivos. La introducción de nuevos fármacos con diferentes mecanismos de acción ha hecho posible que al emplearlos la evolución de estos pacientes se modifique positivamente. En base a esto, decidimos hacer un estudio abierto en casos que habían sido rebeldes a tratamiento y definir si el topiramato (TPM) es efectivo y favorece la mejoría de los pacientes.

Debido a que en muchos niños los distintos tipos de crisis responden de manera diferente, es común que se empleen combinaciones de medicamentos para tratar

* Jefe de Servicio.

** Neuróloga Pediátrica, Ex-Residente.

*** Médico adscrito.

este tipo particular de síndromes, sin embargo, la respuesta no siempre es favorable. La terapia convencional es muchas veces ineficaz, por lo que se utilizan nuevos medicamentos con el fin de lograr mejor control. En el manejo del SLG la lamotrigina y el felbamato han mostrado eficacia pero los efectos colaterales son frecuentes y muy serios.⁴⁻⁶

El TPM es un medicamento antiepileptico que tiene múltiples mecanismos de acción y ha demostrado su eficacia en el control de pacientes con crisis de inicio parcial y en el SLG frecuentemente resistente a otros fármacos antiepilepticos. Algunos estudios han mostrado que el TPM puede ser efectivo en epilepsias que se presentan en niños incluyendo al SLG, en epilepsia de inicio parcial y las crisis tónico clónicas generalizadas.⁷⁻¹⁰

La monoterapia con TPM ha sido efectiva para el manejo de diversas epilepsias incluyendo al SLG, sin embargo nosotros realizamos un estudio para evaluar la eficacia y seguridad del topiramato en combinación con valproato de magnesio para el control de las crisis en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que no tenían una adecuada respuesta a tratamientos previos.^{11,12}

El objetivo general del estudio fue conocer la eficacia del TPM asociado a valproato de magnesio y a otros medicamentos antiepilepticos, así como la evolución clínica y cambios electroencefalográficos en niños con síndrome de Lennox-Gastaut.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, y descriptivo en 11 pacientes de 2 a 14 años de edad, en un periodo de 1 año 2 meses, todos con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, de difícil control y habían estado en tratamiento con valproato de magnesio en combinación con otros antiepilepticos, con mala respuesta clínica. Los diagnósticos se establecieron basándose en la valoración clínica, electroencefalográfica y estudios de neuroimagen. Los pacientes fueron evaluados clínicamente a su ingreso y se hizo un registro del número y tipo de crisis que habían tenido en los últimos dos meses.

El estudio se dividió en tres fases: Fase I: Se agregó TPM a cada paciente con el régimen de los antiepilepticos establecidos y después de los primeros 30 días se hizo una reducción progresiva de los medicamentos asociados a la terapéutica a valproato de magnesio dejando sólo este último.

Fase II: Despues de dos semanas de haber iniciado el TPM a una dosis de 1 mg/kg/día, se incrementó cada semana a 3, 6 y finalmente 7 mg/kg/día de acuerdo a la respuesta clínica y electrofisiológica del paciente.

Fase III: El periodo de observación fue de 6 meses valorando los tipos de crisis (duración y frecuencia), etiología, electroencefalogramas y datos de laboratorio que incluyeron biometría hemática completa, química sanguínea, electrólitos séricos y pruebas de función hepática antes del tratamiento y a los 30, 90 y 180 días después de haberlo iniciado. Además se hizo un interrogatorio intencionado a cerca de los posibles efectos indeseables ya conocidos en las distintas evaluaciones del estudio.

Fase IV: Se evaluaron los resultados utilizando la t de Student y el análisis de varianza (ANOVA/MANOV). Los criterios de inclusión fueron pacientes en edades de 2 a 14 años sin importar sexo, con el diagnóstico de SLG de difícil control tratados con múltiples antiepilepticos sin que se lograra un adecuado control de crisis y cuyos padres o tutores aceptaran el manejo con este fármaco.

RESULTADOS

De los 11 pacientes, 7 fueron hombres y 4 mujeres. La edad media fue de 6 años. La dosis de inicio del medicamento fue de 1 mg por kilo de peso dividido en dos dosis al día, reajustándose de acuerdo a los requerimientos del paciente, con incremento semanal de 1 a 2 mg por kilo de peso y dosis máxima de 7 mg por kilo de peso, con una dosis promedio de 4 mg por kilogramo por día. De los pacientes que se incluyeron de acuerdo a su etiología, 8 fueron sintomáticos y 3 criptogénicos.

El diagnóstico se estableció previamente en base a su historia clínica, datos electroencefalográficos y estudios de neuroimagen. Los 11 casos, antes de la aplicación del medicamento, presentaron un total de 674 tipos diferentes de crisis convulsivas (tónico clónicas generalizadas, tónicas, clónicas, ausencias atípicas, mioclónicas, astáticas, gelásticas) con promedio de 61 crisis por día por paciente. Durante la primera fase del tratamiento, a los 30 días de iniciado éste, eran 115 crisis al día, con un promedio de 10 crisis por día por paciente, lo que representó una reducción del 83.3%. A los 90 días presentaron 99 crisis, con un promedio de 9 por día por paciente y una disminución de 88.3%. Finalmente, a los 180 días, presentaron 17 crisis con un promedio de una crisis por día por paciente. El comportamiento de las crisis se resume en el cuadro 1.

En forma global, la eficacia del medicamento respecto al tipo de crisis fue el siguiente: En las crisis tónico-clónicas generalizadas se presentó una reducción de 97.9%; las crisis tónicas disminuyeron 87.1%; las crisis astáticas se redujeron a 97.8%; las crisis de ausencia con reducción casi desaparecieron (99.8%), las mioclónicas tuvieron una reducción de 96.4% y las crisis gelásticas una de 92% (*Figura 1*).

Cuadro 1. Frecuencia y tipos de crisis convulsivas durante el tratamiento combinado topiramato y valproato de magnesio por 180 días, en 11 niños.

Tipo de crisis	Pretratamiento	A los 30 días	Total de crisis		Porcentaje de recuperación
			A los 90 días	A los 180 días	
TCG	49	11	5	1	97.9% ($p < 0.03$)*
Tónicas	39	31	11	5	87.1% ($p < 0.18$)
Astáticas	47	15	12	1	97.8% ($p < 0.08$)
Ausencias	316	7	42	1	99.8% ($p < 0.006$)*
Mioclónicas	198	29	23	7	96.4% ($p < 0.001$)*
Gelásticas	25	22	6	2	92% ($p < 0.006$)*

TCG: Tónico clónicas generalizadas.

* Cambio significativo.

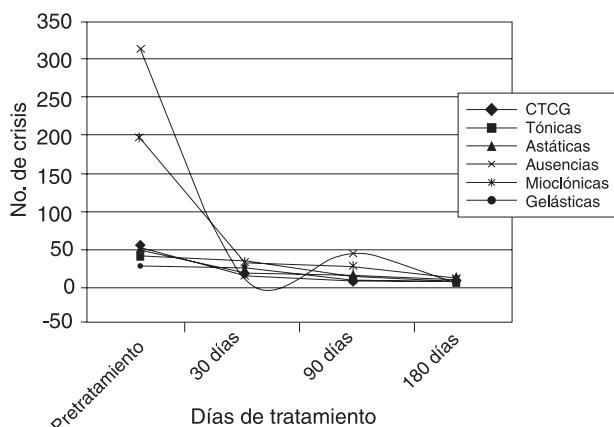


Figura 1. Total de crisis promedio durante el tratamiento con topiramato y valproato de magnesio en niños con síndrome de Lennox-Gastaut.

Los efectos adversos se dividieron de acuerdo al sistema afectado: el sistema nervioso central fue afectado en 3/11 pacientes (27.7%), de los cuales en dos fue por somnolencia y en uno por ataxia; el aparato gastrointestinal se afectó en 1/11 (9%) con pérdida de peso de 600 gramos. Alteraciones hematológicas se presentaron en 2/11 pacientes (18%) con trombocitopenia que se resolvieron de manera espontánea. En ningún paciente se encontraron alteraciones de los electrólitos séricos ni en las pruebas de función hepática.

Los cambios electroencefalográficos interictales iniciales (*Figura 2*), con patrón de SLG, se presentaron en 2/11 pacientes (18.1%); el electroencefalograma (EEG) mostró status eléctrico de ausencias y en 9/11 (81.8%) hubo un patrón de SLG. El EEG a los 30 días de tratamiento mostró en 3/11 (27.2%) ausencia de paroxismos,

con ritmo lento para la edad y en 8/11 (72.7%) persistencia del patrón del SLG. El EEG a los 90 y 180 días mostró en 3/11 (27.2%) ritmo lento para su edad, sin paroxismos y en uno 1/11, 9% el electroencefalograma mostró un foco de punta y ondas lentas en la región temporal derecha en 7/11 (63.6%), con persistencia de patrón de SLG.

DISCUSIÓN

El TPM es un fármaco antiepileptico que produce una adecuada respuesta clínica en el manejo de los niños con síndromes epilépticos, que no responden de manera favorable a los medicamentos acostumbrados. Los resultados indican que el tratamiento con TPM y valproato de magnesio puede ser efectivo y bien tolerado por los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut; la reducción de las crisis es importante después de los primeros 30 días de haberse iniciado el tratamiento, con una efectividad que varía entre 87.1% al 99.8%, incluyendo todos los tipos de crisis que se presentan en estos niños; esta respuesta es mejor que la reportada por otros autores.^{13,14} Por tipos de crisis se ha descrito que la terapia con TPM tiene una mejoría del 25% en las crisis mioclónicas, mientras en este estudio se observó mejoría en 96.4% al finalizar el periodo de observación con tratamiento combinado ($p < .001$).^{15,16} En los demás tipos de crisis los enfermos mostraron gran mejoría aunque las crisis que mejor se controlaron fueron las tónico clónicas generalizadas y las ausencias, con reducción del 99.8% ($p < 0.006$); esto contrasta con lo reportado por otros autores que han observado un mejor control de las crisis de inicio parcial secundariamente generalizadas, las crisis parciales complejas y



Figura 2. Electroencefalograma tomado en vigilia que muestra en la parte inicial ritmo de fondo lento y paroxismo generalizado de punta-onda lenta que se organiza de 2.5 a 3 ciclos por segundo (flechas).

las crisis tónicas.¹⁷⁻²¹ Es importante hacer notar que la mayoría de los pacientes (8/11) se encontraban libres de crisis después de 180 días de tratamiento, lo que traduce una adecuada respuesta al tratamiento combinado ($p < 0.005$).

En la primera fase del tratamiento al iniciarla con TPM hubo una reducción gradual de los demás medicamentos antiepilepticos para los que no había una adecuada respuesta en el manejo del SLG; en ellos se incluye el fenobarbital, la fenitoína, el clonazepam, la lamotrigina y la vigabatrina. Por eso únicamente fueron tratados con valproato y topiramato. La tolerancia a estos medicamentos, en general fue buena. Los efectos adversos fueron menores a los reportados ya que tan sólo cinco niños tuvieron efectos indeseables. A nivel del sistema nervioso central fue también en menor porcentaje a lo reportado en la literatura;^{18,19} un paciente presentó disminución de peso por hiporexia, lo cual pocas veces se informa en

la literatura. La terapia combinada permitió utilizar una menor dosis para control de las crisis, a diferencia de lo reportado por otros autores quienes usan, como promedio, hasta 9 miligramos por kilo por día.²²⁻²⁴

La única anomalía observada en los estudios de laboratorio (en dos niños) fue trombocitopenia transitoria que remitió en forma espontánea, efecto poco frecuente visto por otros autores.¹⁷

La mayoría de los pacientes no mostraron mejoría del electroencefalograma, ya que persistió el patrón eléctrico del SLG; sin embargo, cuatro mostraron modificación de su patrón eléctrico, después de 30 días de tratamiento: los registros no mostraron paroxismos ($p > 0.005$) y como ya se dijo, la eficacia del TPM es en el control de las crisis más que en la actividad eléctrica cerebral.²⁵

No se presentó ninguna interacción medicamentosa durante el estudio, habiéndose controlado la concentración en el suero de los antiepilepticos administrados;

pero no se hizo la determinación sérica del TPM por lo que el incremento de las dosis fue en base a la respuesta clínica de las crisis.^{22,23}

Por todo lo anterior, se puede decir que la combinación de topiramato con valproato de magnesio es efectiva para el control de las crisis que caracterizan al síndrome de Lennox-Gastaut, que no tienen una adecuada respuesta a otros medicamentos antiepilepticos. Con el tratamiento combinado, TPM y valproato, hubo mejor control de las crisis tónico clónicas generalizadas y las ausencias atípicas. Hubo menor respuesta sobre las crisis tónicas, pero ésta fue mejor a lo reportado por otros estudios. El topiramato fue bien tolerado, con pocos efectos colaterales; la mejoría electroencefalográfica fue menor en algunos niños. Como en otros estudios, se confirmó la eficacia del topiramato en el control de varios tipos de crisis. Sin embargo, es necesario determinar si la eficacia observada persiste con un tratamiento más prolongado y si la efectividad mostrada en esta pequeña muestra mejora al aumentar su tamaño.

REFERENCIAS

1. Baziel GM et al. Serologic HLA typing in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsy Research* 1997; 17: 43-47.
2. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsy* 1997; 38: 1275-82.
3. Commission on classification and terminology of the international league against epilepsy. Proposal for revised. Classification of epilepsies and epileptic syndromes: *Epilepsy* 1989; 30: 389-399.
4. Doose DR. Pharmacokinetic properties of topiramate. *Round Table Series* 1996; 39: 11-6.
5. Chadwick D, Marson T, Kadir Z. Clinical administration of new antiepileptic drugs: An overview of safety and efficacy. *Epilepsy* 1996; 37(Suppl. 6): S17-S22.
6. Marson AG, Kadir Z, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *British Medical Journal* 1996; 313: 1169-74.
7. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, Reife RA, Kramer LD, Pledger GW. Topiramate placebo controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200, 400 and 600 mg daily dosages. *Neurology* 1996; 46: 1685-1690.
8. Menachem E. Drug evaluation central & peripheral nervous systems. Topiramate: Current status and therapeutic potential. *Exp Opin Invest Drugs* 1997; 6: 1085-94.
9. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, Weber M, Reife R, Pledger G. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Research* 1996; 25: 217-224.
10. Rosenfeld WE, Liao S, Krammer LD, Anderson G, Palmer M, Levy R. Comparison of the steady-state pharmacokinetics of topiramate and valproate in patient with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsy* 1997; 38: 324-333.
11. Sachdeo RC, Sachdeo SK, Walker SA, Kramer LD, Nayak RK, Doose DR. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsy* 1996; 137(8): 774-780.
12. International symposium proceedings. *Topiramate: A promising new agent for the treatment of epilepsy*. Advances in AED therapy 1995; 1: 1-29.
13. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello J, Lim P, Pledger G. The topiramate YTC study group. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999; 52: 1330-37.
14. Glauser T. Preliminary observations on topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsy* 1997; 38(Suppl. 1): S37-S41.
15. Johannessen SI. Pharmacokinetics and interaction profile of topiramate: Review and comparison with other new antiepileptic drugs. *Epilepsy* 1997; 8(Suppl. 1): S18-S23.
16. Faught E. Efficacy of topiramate as adjunctive therapy in refractory partial seizures: United States trial experience. *Epilepsy* 1997; 8(Suppl. 1): S24-S27.
17. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Wu SC. The topiramate YP study group. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Neurology* 1999; 52: 1338-44.
18. Dreifuss F. Epilepsies with partial seizures in childhood. *J Child Neurol* 1997; 12(Suppl. 1): S19-S22.
19. Biton V. Preliminary open-label experience with topiramate in primary generalized seizures. *Epilepsy* 1997; 38(Suppl. 1): S42-S44.
20. Ben-Menachem E. Clinical efficacy of topiramate as add-on therapy in refractory partial epilepsy: The european experience. *Epilepsy* 1997; 38(Suppl. 1): S28-S30.
21. Rosenfeld WE, Sachdeo RC, Faught RE. Long-term experience with topiramate as adjunctive therapy and as monotherapy in patients with partial onset seizures: Retrospective survey of open-label treatment. *Epilepsy* 1997; 38(Suppl. 1): S34-S36.
22. Wilner A, Raymond K, Pollar R. Topiramate and metabolic acidosis. *Epilepsy* 1999; 40: 792-795.
23. Chadwick DW. An overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic drugs. *Epilepsy* 1997; 38(Suppl. 1): S59-S62.
24. Sachdeo R, Reife R, Lim P, Fledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsy* 1997; 38: 294-300.
25. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Riefe R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 1999; 52: 1882-87.

Correspondencia:

Juvenal Gutiérrez Moctezuma MD
Av. Félix Cuevas esquina
Av. Coyoacán, Col. Del Valle,
Delegación Benito Juárez
C.P. 03100, México D.F.
Tel. (5255) 5200-5003 extensión 4330
Correo electrónico: juvenal@adetel.net.mx