

Hospital Pediátrico Docente «Juan M. Márquez»

## **Epilepsia de difícil control en Pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas**

Dra. Ileana Valdivia Álvarez<sup>1</sup> y Dra. Gisela Abadal Borges<sup>2</sup>

### **RESUMEN**

Se realizó una revisión actualizada de la epilepsia resistente a drogas en los niños. Se precisaron los factores clínicos y electroencefalográficos de refractariedad. Se revisaron por orden cronológico los fármacos antiepilépticos de uso habitual y se describieron las características farmacológicas, mecanismos de acción, indicaciones y reacciones adversas fundamentales de las nuevas drogas antiepilépticas, que aparecieron en el mercado a partir de 1995 y que recientemente se comienzan a utilizar en nuestro país. Son estas, entre otras, la vigabatrina, gabapentina, topiramato y lamotrigina. Se concluyó que por sus características y experiencias internacionales, éstas representan una opción terapéutica de mucha utilidad en los niños con epilepsia refractaria.

*Palabras clave:* Epilepsia refractaria, epilepsia de difícil control, epilepsia fármaco-resistente, niños, vigabatrina, gabapentina, topiramato, lamotrigina.

La epilepsia se considera el evento paroxístico más frecuente en la infancia y ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurológicas, precedida solamente por la subnormalidad mental.<sup>1</sup> Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de esta oscila entre 1,5 y 10,8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año. En nuestro país la prevalencia se encuentra entre 6 y 8 por 1 000 habitantes.<sup>2,3</sup>

Este es un tema de constante revisión y actualización, entre otras razones por los múltiples factores causales y consecuencias que lo circundan y a que su manejo resulta muy costoso para los niños, la familia y la sociedad.<sup>4</sup>

Se plantea que el 80-85 % de los epilépticos se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos (FAE) clásicos y que 15-20 % requieren otra opción medicamentosa o procedimientos quirúrgicos.<sup>5</sup> Para algunos autores hasta el 30 % de las epilepsias tienen crisis intratables o efectos adversos secundarios a la medicación<sup>6</sup> y otros

consideran que solo el 5 a 10 % no pueden controlarse con los medicamentos conocidos, y se catalogan como epilepsias de difícil control, refractarias o intratables.<sup>7</sup>

A pesar de que solo un pequeño número de pacientes padece crisis de difícil control, las consecuencias sociales, económicas, médicas y familiares son muy importantes. Entre ellas, el hecho de tratarse de individuos sujetos a intoxicación medicamentosa por la politerapia que llevan, las frecuentes conductas anormales y el fallo escolar.<sup>7</sup> Existen factores clínicos y electroencefalográficos que se asocian a la epilepsia de difícil control.<sup>8,9</sup>

Factores clínicos:

- Inicio temprano de las crisis convulsivas (menor de 2,9 años).
- Crisis parciales simples.
- Crisis mioclónicas.
- Antecedentes de estados epilépticos.
- Origen sintomático de las crisis.
- Resonancia magnética cerebral anormal

Factores electroencefalográficos:

- Ritmo de fondo anormal (lentificación difusa, asimetría y amplitud).
- Presencia de espigas y ondas de alto voltaje.
- Actividad espiga-onda focal.

El tratamiento ideal de la epilepsia debe ser el control absoluto de las crisis. En la actualidad esto resulta más fácil que antes, pues se realizan diagnósticos más precisos de los síndromes epilépticos, han surgido nuevos fármacos anticonvulsivantes y la variante de cirugía de la epilepsia, de dieta cetogénica y de la estimulación del nervio vago.<sup>7</sup>

Durante la infancia, cada fármaco antiepiléptico tiene su indicación de acuerdo con el síndrome epiléptico que sufra el niño. El diagnóstico sindrómico tiene, durante los primeros años de vida, una importancia fundamental, que ya no es propia de la edad adulta. Cada síndrome epiléptico puede tener diferentes tipos de crisis, pero es el síndrome el que determina el pronóstico, la necesidad o no de tratamiento, la agresividad de este, la necesidad de estudios de neuroimagen, etc.<sup>10</sup> La ILAE es el organismo internacional encargado de la definición y clasificación de los diferentes tipos de crisis epilépticas<sup>11</sup> y de síndromes epilépticos.<sup>12,13</sup>

El primer producto utilizado como antiepiléptico fue el bromuro de potasio (1857).<sup>14</sup> Durante 55 años, no hubo otro fármaco con propiedades similares, hasta que en 1912 se sintetizó el fenobarbital (FB).<sup>14</sup> Desde entonces y hasta 1978 fueron poco a poco apareciendo la fenitoína (DFH), primidona (PRM), etosuximida (ESM), diazepam (DZP), clonacepam (CLZ), clobazam (CLB) y ácido valproico (VPA).<sup>10</sup>

La década de los 90 fue declarada como «la década del cerebro», por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia.

El primer fármaco antiepiléptico de esta nueva generación fue la vigabatrina (VB) en 1990,<sup>10</sup> pero la American Food and Drug Administration (FDA) retrasó su aprobación hasta 1998.<sup>10</sup> En 1993 se autorizó el felbamato (FBM), el cual se puso oficialmente en cuarentena un año más tarde por la aparición de casos con aplasia medular. A continuación aparecieron: gabapentina (GB) en 1993,<sup>7,10</sup> lamotrigina (LMT) en 1994,<sup>7,10</sup> topiramato (TP) en 1996<sup>7,10</sup> y tiagabina (TGB).<sup>10</sup> Entrados ya en el nuevo milenio, pudimos conocer de la oxcarbazepina (OXC) y el levetiracetam (LEV).<sup>10</sup>

Los nuevos fármacos antiepilépticos (NFAE) han sido desarrollados con el objetivo de evitar la aparición de nuevas crisis epilépticas. La paradoja actual es que, aún cuando lo consiguen (y lo hacen en el 70 % de los casos), no parece ser que modifiquen el pronóstico de la enfermedad salvo en circunstancias muy concretas. El ejemplo más evidente es la epilepsia resistente al tratamiento.

La evolución de una epilepsia hasta convertirse en un proceso refractario tiene que ver no solo con las alteraciones de los circuitos cerebrales reorganizados tras la lesión inicial o tras un estado convulsivo, sino también con las anomalías genéticas (mutaciones) y variaciones genéticas (polimorfismos) del individuo, que influyen en la manera de reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida, además de las de origen genético y multifactorial.<sup>10</sup>

## NUEVOS FÁRMACOS

### Vigabatrina

La vigabatrina es estructuralmente análogo al ácido gamma-amino-buúrico (GABA), el neurotransmisor inhibitorio primario del cerebro.<sup>15</sup> Produce inhibición de la GABA transaminasa (GABA-T) al incrementar los niveles cerebrales de GABA.<sup>15</sup> Es soluble en agua y se absorbe rápidamente por vía oral, con excreción urinaria en el 80 %. Su vida media es aproximadamente de 7 horas.<sup>15</sup> Los estudios realizados han demostrado que es efectiva en:

- Crisis parciales complejas.<sup>7,15-17</sup>
- Espasmos infantiles (síndrome de West)<sup>7,15-18</sup>
- Espasmos infantiles asociados a esclerosis tuberosa<sup>17,18</sup>

Esta droga ha demostrado ser efectiva con control total de las crisis hasta en el 50 % de los pacientes,<sup>7</sup> con dosis que fluctúan entre 40      200 mg/kg de peso por día.

Se ha limitado su uso por la comunicación de casos con disminución concéntrica del campo visual bilateral, reportado en el 30 % de los pacientes,<sup>7,15</sup> pero en una enfermedad tan seria como los espasmos epilépticos, este efecto es un módico precio que hay que pagar para lograr el control total de las convulsiones y una mejor calidad de vida.

## Gabapentina

La gabapentina (1-[aminomethyl]ciclohexane acetic acid) tiene un mecanismo de acción no muy bien conocido aunque se propone que participa de la siguiente forma:<sup>19</sup>

- Disminuye los niveles de glutamato a través de la aminotransferasa de aminoácidos de cadena ramificada.
- Induce la síntesis de GABA en el cerebro.
- Modula los canales de calcio o sodio.
- Induce el incremento en la producción de serotonina.

La GB es metabolizada en el riñón y excretada sin modificarse por la orina (80 %) y las heces (20 %).<sup>19</sup> Esta cualidad de no requerir metabolismo hepático, hace que no interaccione con otras drogas y tenga alta tolerabilidad a dosis altas.<sup>7</sup> Está indicada principalmente en crisis parciales simples o complejas<sup>7,19-21</sup> y en las tónico-clónicas generalizadas.<sup>20</sup>

La dosis propuesta en los niños es de 30 a 90 mg/kg de peso por día, pero se plantea que en casos refractarios puede llevarse hasta 50-100 mg/kg al día.<sup>21</sup> Sus efectos adversos más comunes son: somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y nistagmus.<sup>19,20,26</sup> También se ha reportado ganancia de peso e hiperactividad en menos del 10 % de los pacientes que reciben GB.<sup>26</sup>

## Lamotrigina

La lamotrigina (LMT) o 6-[2,3-diclorofenil] 1,2,3 triazina 3,5, amina, es una feniltriacina, sin relación estructural con el resto de los NFAE,<sup>27</sup> que ha demostrado su eficacia en:

- Síndrome de Lennox-Gastaut<sup>7,27-30</sup>
- Crisis parciales<sup>27-29</sup>
- Crisis generalizadas<sup>7,27,29,31</sup>

Posee acción inhibitoria en la liberación de aminoácidos excitatorios, fundamentalmente glutamato y en menor grado aspartato<sup>27,32</sup> y bloquea los canales de sodio al estabilizar las membranas neuronales.<sup>26,32</sup>

Tiene una absorción oral rápida y completa, moderada afinidad por las proteínas plasmáticas, metabolismo hepático con excreción predominantemente renal.<sup>32</sup> Cuando se usa en terapia combinada con ácido valproico (VP), prolonga la vida media del VP de 24 a 59,6 horas.<sup>32</sup>

La dosis depende de la combinación de drogas previas del paciente. Cuando el paciente recibe VP se comienza por 0,2 mg/kg al día con incrementos cada 2 semanas hasta 5 mg/kg. Si no utiliza VP, se comienza con 2 mg/kg diarios y se puede ajustar hasta 15 mg/kg.<sup>32</sup>

Los efectos adversos se han reportado en el 10 % de los pacientes y el más importante ha sido el rash cutáneo<sup>27,28,30,32,33</sup> de tipo maculopapular o eritematoso en el 12 % de los casos.<sup>27,33</sup> Se ha reportado síndrome de Stevens-Johnson en el 1 % de niños y 0,3 % de adultos,<sup>27,32,33</sup> cuando se administra en terapia combinada con ácido valproico. Ha sido utilizado también en otros procesos como la profilaxis de la migraña y los trastornos bipolares.<sup>32,33</sup>

## Topiramato

El topiramato (TP) es un monosacárido derivado del D-enanciómetro de la fructosa, con estructura química diferente a los otros antiepilépticos. Se plantean los mecanismos de acción siguientes:<sup>34</sup>

- Bloqueo de los canales de sodio voltaje-dependientes.
- Potencia los efectos mediados por el GABA.
- Antagonista del subtipo kainite del receptor de glutamato.
- Inhibe la anhidrasa carbónica del eritrocito.

Es rápidamente absorbido y tiene interacción mínima con otros anticonvulsivantes.<sup>34</sup> Está indicado en crisis parciales<sup>7,34</sup> y generalizadas.<sup>34</sup> Ha demostrado ser efectivo en el síndrome de Lennox-Gastaut, espasmos infantiles y en la epilepsia parcial refractaria en los niños.<sup>34</sup> Se utiliza en dosis inicial de 0,5-1 mg/kg diarios, con incrementos cada 2 semanas hasta 10 mg/kg al día.<sup>34,35</sup>

Las reacciones adversas más frecuentes son: somnolencia, fatiga, cefalea, diplopia, ataxia, dificultades de lenguaje, parestesias.<sup>34,35</sup> También puede producir pérdida de peso y favorece la formación de cálculos renales.<sup>34-37</sup>

Los nuevos fármacos antiepilépticos han pretendido alcanzar las características ideales: buena biodisponibilidad (excepto la gabapentina), nula o muy escasa unión a proteínas (vigabatrina, gabapentina, topiramato), ausencia de metabolismo hepático (vigabatrina, gabapentina, topiramato), buena tolerabilidad, mínimo porcentaje de reacciones idiosincrásicas (solo la lamotrigina), con escasa o nulas interacciones medicamentosas, lo que hace innecesarias las determinaciones de valores séricos y la forma de presentación es exclusivamente oral en todos ellos.<sup>10</sup>

Queremos enfatizar en la necesidad de que el beneficio terapéutico derivado de los nuevos productos farmacológicos sea accesible a la población infantil, con toda la responsabilidad que esto supone para la industria, las instituciones y la comunidad.

A partir de 2002, comenzamos a utilizar algunas de estas drogas antiepilépticas de nueva generación, inicialmente vigabatrina y más tarde lamotrigina, topiramato y gabapentina, gracias a un gran esfuerzo de nuestro sistema de salud, que ha garantizado su suministro de forma estable a pesar del costo elevado de estos medicamentos.

Hasta el momento no existen publicaciones en nuestro país que muestren los resultados del tratamiento con estas nuevas drogas antiepilépticas. Es precisamente esta garantía de acceso a los nuevos fármacos, lo que motiva a revisar sus características y el inicio de su aplicación en nuestro país, representa una nueva era en el tratamiento de la epilepsia de difícil control en pediatría y una opción terapéutica de gran utilidad en politerapia, con grandes esperanzas de que puedan ser utilizadas en monoterapia para disminuir los efectos adversos que la acompañan.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aicardi J. Epilepsy in brain injured children. *Development in medicine of the child. Neurology.* 1990; 33:191-202.
2. Palencia R. Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. *Rev Neurol.* 2000;30 (supl 1):1-4.
3. Cruz F, García R, Marrero P. Manual de Prácticas clínicas para la atención al adolescente. Ciudad de La Habana; 1999. pp. 257- 261.
4. Argumosa A, Herranz JL. Childhood epilepsy: a cortical review of costs of illness studies. *Epileptic Disor.* 2004; 6(1):31- 40.
5. López González M, Sosa Hernández JM. Nuevos fármacos contra la epilepsia. *Rev. Med IMSS.* 1996; 34 (1):75-79.
6. French JA. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory epilepsy. *Neurology.* 2004; 62:1261-73.
7. Cuéllar R, Molinera M. Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. *Rev Neurol.* 2003; 37(4):371-75.
8. Holmes GL. EEG and clinical predictor of medically intractable epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 1999; 110:1245-51.
9. Berg AT, Levy SR, Norohty EJ, Shinnar S. Predictor of intractable epilepsy in childhood. *Epilepsy.* 1996; 37:24-30.
10. Garaizar C, Villaverde Bello A, Pérez Concha T, Herrera Isasi M, Alvarez Ruiz A. Antiepileptic drugs used in childhood. New products and new concepts. *An Pediatr.* 2003; 58(2):136-45.
11. Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal of a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizure. *Epilepsia.* 1981; 22:489-501.
12. Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal of a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* 1989;30: 389-99.
13. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy. Report of the ILAE test force on classification and terminology. *Epilepsia.* 2001; 42:796-803.
14. Roussó T, Cordero A, Rodríguez Y, Suárez I, Alonso E. Aspectos históricos del tratamiento farmacológico de la epilepsia. *Rev Ecuat Neurol.* 2003; 12(1-2).
15. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la Vigabatrina. *Rev Neurol.* 2000; 30(supl 1):S115-20.

16. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM. Vigabatrine vs. Carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized controlled study. *Arch Neurol*. 1995; 52(10):986-96.
17. Herranz JL, Pellacruzado V. Nuevos antiepilépticos: vigabatrina, lamotrigina, felbamato. *Rev Mex Ped*. 1995; 62(2):63-70.
18. Rotta NT, Silva AR, Ohlweiler LR. Vigabatrina no tratamento da epilepsia de difícil controle em pacientes com Síndrome de West e esclerose tuberosa. *Arch Neuropsiquiatr*. 2003; 61(4):988-90.
19. Herranz JL. Datos actuales sobre la Gabapentina. *Rev Neurol*. 2000; 30(supl 1):S125-31.
20. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray JH, Garófalo EA, *et al*. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology*. 1998; 51(5):1282-88.
21. Beydoun A. Monotherapy trials with gabapentin for partial seizures. *Epilepsia*. 1999; 40 ( suppl6) S13-16.
22. Samkoff LM, Daras M, Tuchman AJ. Amelioration of refractory disesthetic limb pain in multiple sclerosis by gabapentin. *Neurology*. 1997; 3:250-53.
23. Houtchens MK, Richer JR, Sami A. Open label gabapentin treatment for pain in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*. 1997; 3:250-53.
24. Backonja NM. Gabapentin monotherapy for the sintomatic treatment of painful neuropathy: a multicenter double-blind-placebo-controlled trial in patients with diabetes mellitus. *Epilepsia*. 1999; 40(suppl 6):S57-S59.
25. Beydoun A. Postherpetic neuralgia: role of gabapentin and others treatments modalities. *Epilepsia*. 1999; 40 (suppl 6):S51-S56.
26. Morris GL. Gabapentin. *Epilepsy*. 1999; 40(suppl 5):S63-S70.
27. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la Lamotrigina. *Rev Neurol*. 2000; 30(supl 1):S115-20.
28. Barrow TF, Hunt SL, Hobar TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol*. 2000; 23(2):160-63.
29. Culy CR, Goa KI. Lamotrigine. A review of its use in children epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2000; 2(4):299-330.
30. Oliveira M, Roberto SP. Lamotrigine: Tratamento da epilepsia refractaria. *Rev Bras Neurol*. 1999; 35(5):127-29.
31. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, Barrera MN, Mullens EL, Mariasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *N Eng Med*. 1997; 337(25):1807-12.
32. Rufo-Campos M. Características e indicaciones de la Lamotrigina. *Rev Neurol*. 2002; 35(supl 1):S74-84.
33. Pilla E, Madke GR, Rosa G. Lamotrigina. Indicações terapêuticas e efeitos adversos. *Rev Bras Neurol*. 1998; 34(3):93-96.
34. Herranz SL. Datos actuales sobre el Topiramato. *Rev Neurol*. 2000; 30(supl 1):S132-6.
35. Gillian FG, Veloso F, Bomhof MA. A dose-comparisson trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology*. 2003; 60(2):196-202.
36. Rocha C, Brucki S. Topiramato. Una experiencia en niños con epilepsia parcial *Arch.Neuropsiquiat*. 2001; 59(3-B):768-71.

37. Waugh J, Goa KL. Topiramate as monotherapy in newly diagnosed epilepsy. CNS Drugs. 2003; 17(13):985-92.

Recibido: 31 de marzo de 2005. Aprobado: 18 de septiembre de 2005.

*Dra. Ileana Valdivia Álvarez.* Avenida 31 y 76, Marianao. Ciudad de La Habana.

Correo electrónico: [ileana.valdivia@infomed.sld.cu](mailto:ileana.valdivia@infomed.sld.cu)

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Pediatría. Neuropediatra. Profesor Asistente de Pediatría.

<sup>2</sup>Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Profesor Instructor.