

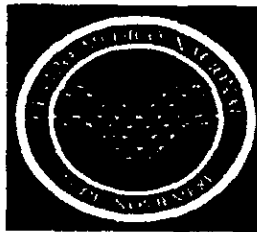
11 254

8

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de estudios de postgrado

CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
I.S.S.S.T.E



EFICACIA TERAPEUTICA CON EL USO DE TOPIRAMATO Y VALPROATO DE
MAGNESIO EN NIÑOS CON SINDROME DE LENNOX GASTAUT

276328

Tesis de Postgrado que para obtener el título de la subespecialidad en

NEUROLOGIA PEDIATRICA

Presenta:

DRA HILDA VILLEGAS PEÑA

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México



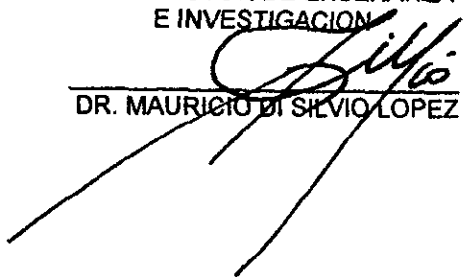
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION


DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ



PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
NEUROLOGIA PEDIATRICA.


DR. JUVENAL GUTIERREZ MOCTEZUMA



AUT. 28


DRA. HILDA VILLEGAS PEÑA

A Dios por estar siempre en vida
y permitirme brindar siempre lo mejor

Al Dr. Juvenal Gutiérrez por sus enseñanzas
su paciencia y por darme la oportunidad de
formarme como Neuropediatra.

A mis padres por su paciencia, amor y por estar
Siempre conmigo formando una parte
Esencial de mí.

A mis hermanos, por su incondicional
Apoyo, porque siempre están en mi corazón.

A Rita, una personita muy linda.

A Ramón por su paciencia, amor
Y por estar siempre conmigo

A los niños cuyo espíritu
Me ha enseñado a ser feliz

Para todas aquellas personas que
de alguna u otra manera
han hecho posible
mi realización.

Therapeutic efficacy using topiramate and magnesium valproate in children with Lennox Gastaut syndrome.

ABSTRACT.

Topiramate is a new antiepileptic drug with action through three mechanisms that contribute against antiepileptic activity with an outline that suggests a primary blockade on seizures spreading. The mechanisms include the sodium channels inhibition, increasing de GABA action, inducing the clorom flux and inhibition on excitatory impulses produced by Glutamate. In pediatric patients topiramate has proven efficacy controlling partial seizures in Lennox Gastaut syndrome, that exhibits resistance to other antiepileptic drugs frequently. The objective was to know the topiramate therapeutic efficacy as an attached therapy added to magnesium valproate and other antiepileptic drugs and to know the clinic assessment and electroencephalographic changes in pediatric patients with Lennox Gastaut syndrome. We included 11 patients from June 1998 to August 1999, with ages ranged between 2 and 14 years old, with Lennox Gastaut syndrome refractory to treatment with multiple antiepileptic drugs and who had a poor response to treatment. An agreement document was signed by parents or tutors patients. We observed the patients during 6 months with periodic pretreatment evaluations and also on 15, 90 y 180 days posttreatment. We also evaluated the type of seizures, the electroencephalographic pattern and laboratory tests (basic tests and serum levels) and the adverse effects. Results: we included 4 female (36%) and 7 male (64%), with 6 years age average. Eight patients were diagnosed with Lennox Gastaut syndrome (72.7%) and 3 patients (27.2%) with cryptogenic Lennox Gastaut syndrome. The treatment efficacy was assessed through the seizures remission and was as follows: the tonic-clonic generalized seizures showed 98% reduction, the tonic seizures had 87% reduction, the astatic seizures had 97.8% reduction, the absent seizures showed 99.6% reduction, the myoclonic seizures had an 96.4% reduction and gelastic seizures had 92% reduction. The adverse effects were related to loss weight 1/11 (9%), drowsiness 2/11 (18%) and trombocitopenia 1/11 (9%). These effects did not require treatment because of spontaneous resolution. The interictal electroencephalographic pattern showed the next results: 2/11 (18.1%) showed absent electric status and 9/11 (81.8%) showed Lennox Gastaut syndrome electroencephalographic pattern. The 30 days EEG showed 3/11 patients (27.2%) with persistent Lennox Gastaut syndrome pattern. At 90 and 180 days EEG showed in 3/11 patients (27.2%) slow background activity without paroxysms and 1/11 patient (9%) modified his EEG to temporal lobe epilepsy; in 7/11 patients (63.6%) we found persistent electroencephalographic. In spite of the concomitant use of topiramate and other antiepileptic drugs, topiramate was well tolerated, and we didn't find drug interactions.

Conclusions: The present study showed the topiramate efficacy as a new coadjuvant antiepileptic drug in patients with Lennox Gastaut syndrome. This preliminary study may be useful to use a new antiepileptic drug in pediatric patients with Lennox Gastaut syndrome.

Key word: Syndrome the Lennox Gastaut, Valproate de magnesio. Topiramate

EFICACIA TERAPEUTICA CON EL USO DE TOPIRAMATO Y VALPROATO DE MAGNESIO EN NIÑOS CON SINDROME DE LENNOX GASTAUT

RESUMEN

El Topiramato (TPM) es un nuevo fármaco antiepiléptico que actúa mediante tres mecanismos de acción que contribuyen a la actividad antiepiléptica con un perfil que sugiere un bloqueo primario en la propagación de las crisis, el mecanismo de acción incluye inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje, incrementa la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), induce el flujo del cloro e inhibe los impulsos excitatorios enviados por Glutamato. En Pediatría ha probado su eficacia en el control de pacientes con crisis parciales en el síndrome de Lennox Gastaut, frecuentemente resistente a otros fármacos antiepilépticos. El objetivo de este estudio fue conocer la eficacia terapéutica de Topiramato como terapia adjunta a valproato de magnesio y otros medicamentos antiepilépticos así como evaluación clínica y cambios electroencefalográficos en los niños con síndrome de Lennox Gastaut. Se estudiaron 11 pacientes de junio de 1998 a agosto de 1999, de 2 a 14 años de edad. El período de observación fue de seis meses realizándose evaluaciones pretratamiento y a los 30, 90 y 180 días postratamiento. Se evaluó el tipo de crisis, resultados de electroencefalograma y datos de laboratorio (exámenes básicos y niveles de anticonvulsivantes), así como efectos colaterales del medicamento. Resultados: se estudiaron 4 pacientes del sexo femenino (36%) y 7 del sexo masculino (64%), con edad media de 6 años. En cuanto al diagnóstico fueron síndrome de Lennox Gastaut sintomático en 8 pacientes (72.7%) y 3 pacientes (27.2%) con síndrome de Lennox Gastaut criptogénico. La eficacia del medicamento de acuerdo al control de crisis se presentó de la siguiente manera: En las tónico clónico generalizadas presentó una reducción de 99.9%, las crisis tónicas con reducción de 98.7%, las crisis astáticas con reducción de 99.7%, las crisis de ausencia con reducción del 99.6%, las crisis mioclónicas con reducción de 97.5% y crisis gelásticas con una reducción de 99.7%. Los efectos colaterales que se presentaron fueron pérdida de peso (9%), somnolencia (18%) y trombocitopenia (9%) que no requirieron de tratamiento específico resolviéndose de manera espontánea. El EEG realizado a los 30 días de tratamiento muestra en (27.2%) persistencia del patrón de SLG. El EEG a los 90 y 180 días mostró (27.2%) con ritmo lento para su edad, sin paroxismos y (9%) modifico su electroencefalograma a epilepsia del lóbulo temporal, en (63.6%) con persistencia de patrón electroencefalográfico de SLG. A pesar de la administración concomitante de Topiramato con otros antiepilépticos, el Topiramato es bien tolerado, sin encontrar interacciones medicamentosas.

Conclusión: El Resultado de este estudio demuestra una adecuada respuesta de Topiramato como nueva droga antiepiléptica adjunta a la terapéutica en pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut. Este estudio preliminar puede ser útil como nuevo antiepiléptico en pacientes pediátricos con Síndrome de Lennox Gastaut.

Palabras clave: Síndrome de Lennox Gastaut, Topiramato, valproato de magnesio.

INTRODUCCION

El Síndrome de Lennox Gastaut fue descrito en 1950 por Lennox y Davis al identificar los datos clínicos con la tríada sintomática a) retardo mental que aparece inevitablemente durante la evolución del síndrome (1,2,6,8,10,) b) patrón electroencefalográfico con descargas difusas que denominaron "variante de pequeño mal" por su semejanza a los brotes de punta-onda lenta de las ausencias, las características electroencefalográficas interictal con ritmo lento que se correlaciona con pobre función cognitiva, brotes de espiga onda lenta de 1.5 a 2Hz, simétricos o asimétricos principalmente en el vértex. y c) la presencia de tres tipos de crisis: crisis tónicas, ausencias atípicas, crisis acinéticas o astáticas (ataques de caída súbita), crisis mioclónicas, aunque también puede haber otro tipo de crisis (parciales simples motoras, tónico clónico generalizadas) (1,3,4,5,6,6,7).

Gastaut y cols. (1,4,6,7,9). Proponen en 1966, el término de Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) para designar una forma severa de epilepsia debido a la persistencia de crisis y retardo mental. Este síndrome constituye uno de los síndromes epilépticos de mayor importancia en la epilepsia infantil ya que en la etapa pediátrica se presenta con una frecuencia de 3 a 10.7% de todas las epilepsias (2,5).

La edad de presentación varía de 1 a 8 años de edad, con una mayor incidencia de 3 y 5 años (2,4,5). Existe un predominio en el sexo masculino 20 a 14 (2) y del 54 al 63% que muestran una proporción de 2:1.

De acuerdo a su origen etiológico se distinguen dos grupos de pacientes: aquellos en los que no se logró demostrar una causa específica, a los que denominó criptogénicos o idiopáticos, y aquellos con una causa demostrada, sintomático (4).

Los pobres resultados de tratamientos antiepilépticos incitan a evitar los aumentos incontrolados de dosis y la utilización de politerapias que son no solamente inútiles sino que pueden ser contraproducentes, debido a que producen somnolencia y enlentecimiento psíquico (1,2,3,5).

El Topiramato (TPM) es un medicamento antiepiléptico que ha demostrado su eficacia en el control de pacientes con crisis parciales en el SLG frecuentemente resistente a otros fármacos antiepilépticos. La estructura del TPM es 2,3,4,5 bis 0- (1 metiletildeno)-beta-D fructopirinasulfamato) sustituye monosacárido de sulfamato diferente a otros antiepilépticos, y esta combinación reciente de los medicamentos de acción que explique los efectos observados en crisis parciales y los potenciales efectos contra un amplio espectro de crisis. (9,10,11,12) En la epilepsia, el TPM inhibe efectivamente las crisis tónicas y crisis de ausencia y provee evidencia adicional de que el TPM es efectivo contra crisis generalizadas (7,8,9,13,15)

Son tres los mecanismos de acción que contribuyen a la actividad antiepiléptica con un perfil que sugiere un bloqueo en la propagación de las crisis, como son: inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje, incrementar la actividad del ácido gamma-aminobutírico (GABA), induce el flujo del cloro e inhibe los impulsos excitatorios enviados por Glutamato (9,10,11,12,13,14,15).

En estudios electrofisiológicos el TPM disminuyó la duración promedio de una descarga epiléptica y el número de los potenciales de acción generados por la descarga cuando las neuronas se sometieron a la sustancia despolarizante (16,17,18,19). El TPM incrementó las frecuencias de descarga de los canales de cloro asociados con los receptores GABA pero no incrementó la duración de la descarga o el cambio del tiempo de apertura. El TPM no actúa en el sitio de benzodiazepinas sobre los receptores GABA, pero puede actuar en un sitio único sobre el receptor (20,21,22,23)

La capacidad de TPM para bloquear la corriente interior de potencial evocado puede contribuir a esta actividad anticonvulsivante, y la interferencia del neurotransmisor de los receptores del subtipo de glutamato puede contribuir a la reducción total de la excitación neuronal por TPM, antagoniza un subtipo de receptor de glutamato, que es una propiedad no compartida con ninguno de los antiepilepticos convencionales (7,24,25,26) Actúa primariamente más que elevar el umbral convulsivo permite bloquear la propagación de la crisis. Reduce la duración de las descargas epileptiformes y el número de potenciales de acción generados dentro de cada descarga, probablemente al bloquear los canales de sodio (28,29,30)

El TPM es rápidamente absorbido por su farmacología lineal, su vida media es de 20 a 30 horas. Con una concentración plasmática máxima de 1.8 – 4.3 hora. La biovariabilidad de una dosis oral de 100mg fue de 81 a 95% (7,15). El TPM es rápidamente absorbido con bio-disponibilidad de 80%, esta biodisponibilidad no se afecta significativamente por los alimentos (8,31,32,33)

Su eliminación es renal; aproximadamente el 70% de la dosis administrada es excretada sin cambios en la orina.(8,9,15,24) La vida media de eliminación plasmática después de una o múltiples dosis es de 21 horas y éste fue reducido a 12-15 horas cuando se administra asociado a antiepilepticos inductores enzimáticos como fenitoína y carbamacepina (26,29,33). El TPM parece especialmente efectivo en el control de crisis parciales intratables. (8,16,24,32) En el paciente en edad pediátrica se ha iniciado su uso con dosis que van en promedio hasta 9mg/kg/día con una absorción por vía oral incluso mayor que a la del adulto, alcanzando una concentración plasmática a dosis similares a la del adulto por kilo de peso hasta un 33% en niños (16,18,22,30) El régimen recomendado es de dos dosis al día, se ha utilizado con incrementos semanales de 1mg/kg/día (7,12,13). El TPM al igual que la acetazolamida, inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica. Este efecto en el cerebro, mucho más débil que la acetazolamida no parece contribuir a la actividad anticonvulsiva de TPM (7,10,15,18)

Cuando el TPM es utilizado como monoterapia, cerca de 20% de la dosis administrada es metabolizada y es excretada sin cambios; sin embargo, con anticonvulsivos inductores hepáticos como fenitoína y carbamacepina el 50% de la dosis administrada es metabolizada(17,18,19) La co-administración de AVP causa clínicamente decremento de <20% en las concentraciones plasmática de TPM; el TPM incrementa ligeramente la depuración de AVP, sin embargo los efectos de AVP y las concentraciones de TPM son insignificantes clínicamente (8,15)

MATERIAL Y METODOS:

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, abierto y descriptivo en donde se estudiaron 11 pacientes de junio de 1998 a agosto de 1999, de 2 a 14 años de edad, con diagnóstico de Síndrome de Lennox Gastaut de difícil control que tuvieran tratamiento con valproato de magnesio en combinación con otros antiepilépticos, con mala respuesta clínica. Los diagnósticos se establecieron en base a la valoración clínica, electroencefalográfica y estudios de neuroimagen. Los pacientes fueron evaluados clínicamente a su ingreso y se realizó un registro del número y tipo de crisis que padeció en los últimos dos meses.

El objetivo general de este estudio fue conocer la eficacia de Topiramato asociado a valproato de magnesio y otros medicamentos antiepilépticos, así como evolución clínica y cambios electroencefalográficos en niños con Síndrome de Lennox Gastaut.

En la fase I: El Topiramato fue agregado a cada paciente con el régimen de los antiepilépticos establecidos y después de los primeros 30 días en una se hizo reducción progresiva de los medicamentos asociados a la terapéutica con valproato de magnesio. En la fase II después de dos semanas del período de valoración en que el Topiramato fue agregado a cada paciente con dosis inicial de 1mg/kg/día, se valoró el incremento semanal a 3, 6 y finalmente 9mg/kg/día de acuerdo a la respuesta clínica y electrofisiológica del paciente. En la fase III se evaluaron los resultados con asesoría del Departamento de Estadística del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Se utilizó el método estadístico Aplicación T-student y su generalización a través del análisis de varianza (ANOVA/MANOV). El período de observación fue de seis meses realizándose una evaluación en el período pretratamiento, una segunda evaluación al inicio del manejo con Topiramato realizada durante el ingreso del paciente, una tercera evaluación a los 90 días y una cuarta evaluación a los 180 días. Los datos de los pacientes se incluyeron en una hoja de captación de datos (tabla 1), que comprende datos generales, tipo de crisis (duración y frecuencia), diagnóstico, EEG y datos de laboratorio realizados durante la fase pretratamiento, a los 90 y 180 días. Los estudios de laboratorio que se realizaron fueron: biometría hemática completa, pruebas de funcionamiento hepático, química sanguínea, electrolitos séricos y niveles séricos de antiepilépticos. Se hizo interrogatorio intencionado acerca de los posibles efectos indeseables ya conocidos en las distintas fases del estudio.

Los criterios de inclusión fueron pacientes en edades de 2 a 14 años sin importar sexo, con el diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut de difícil control tratados con múltiples antiepilépticos sin que se lograra un adecuado control de crisis, y cuyos padres o tutores aceptaran el manejo con este fármaco.

Tiene una alta tasa de éxito como monoterapia después de la suspensión gradual de los antiepilépticos de base. Más del 50% de los pacientes pueden pasar exitosamente a monoterapia con Topiramato. El 46% de los pacientes con solo con Topiramato tienen una reducción de sus crisis de un 50 o mayor y el 13% permanecen libres de crisis (16,22,23,25)

En el síndrome de Lennox Gastaut se ha utilizado para disminuir las crisis tónico clónico primariamente generalizadas, así como las crisis de inicio parcial refractarias al tratamiento. Al tratar de un total de 18 pacientes con SLG con TPM el 75% presentaron reducción del 50% en las crisis tónico clónico primariamente generalizadas y ausencias atípicas; 25% en crisis mioclónicas. (11,12,16,17).

Tiene una alta tasa de éxito como monoterapia luego de la suspensión gradual de los antiepilépticos de base. Más del 50% de los pacientes pueden pasar exitosamente a monoterapia con Topiramato, el 46% de los pacientes en monoterapia con Topiramato tienen una reducción de sus crisis de un 50 a más y el 13% permanecen libres de crisis (16,19,25,23)

Los principales efectos colaterales reportados son náusea, ataxia, vértigo, fatiga, somnolencia, anormalidad en el pensamiento (alteraciones en la concentración), cefalea (9,10,11,12,13,14,15). Se observaron pocas evidencias de efectos adversos serios como depresión o psicosis en pacientes que recibieron TPM a largo plazo, en 3% con menor frecuencia que el 4.7 a 7% reportados en estudios epidemiológicos de pacientes con epilepsia; pérdida de peso con promedio de 1.1 Kg (1.5% de disminución) en pacientes que recibían 800mg/día (16,17,18,19,20) Como ocurre con otros inhibidores de anhidrasa carbónica TPM se ha asociado a nefrolitiasis, en un grupo de 1200 pacientes se reportaron 18 (1.5%) con incidencia anual resultante de litiasis (196 por 10,000 personas), es comparable a la descrita en la terapia con acetazolamida (235 por 10,000 personas), pero es aproximadamente diez veces mayor que en la población general y de los que desarrollaron litiasis todos fueron varones de 21 a 54 años decidiendo el 74% continuar con el tratamiento (22,23,24,26,32)

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 11 pacientes, de los cuales 7 correspondieron al sexo masculino (63.6%) y 4 al sexo femenino (36.3%). Las edades al inicio del manejo con Topiramato variaron entre los 2 y 14 años de edad, con una edad media de 6 años. La dosis de inicio del medicamento fue de 1mg 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, llegando a una dosis máxima de 7mg por kilo de peso. De los pacientes que se incluyeron de acuerdo a su etiología 8/11 (72.7%) fueron de síndrome de Lennox Gastaut sintomático y 3/11 (27.2%) fueron crigénicos.

Los diagnósticos se establecieron previamente en una base clínica, electroencefalográfica y estudios de neuroimagen. De los 11 pacientes previo a la aplicación del medicamento presentaron un total de 687 crisis convulsivas de diferentes tipos (tónico clónico generalizadas, tónicas, clónicas, ausencias atípicas, mioclónicas, astáticas, gelásticas) correspondiendo un promedio de 62.4 crisis convulsivas por día por paciente durante la primera fase del tratamiento se presentaron 110.33 crisis convulsivas al día, con un promedio de 10.3 crisis por día, a los 90 días se presentaron 80.22 crisis con un promedio 7.2 por día, finalmente a los 180 días se presentaron 6.97 crisis con un promedio de 10.63 crisis por día. (Gráfico 1). El comportamiento de las crisis se realizó de acuerdo a cada paciente de forma individual.

Las crisis tónico clónico generalizadas en la fase pretratamiento se presentaron en 6 pacientes con un total de 49 crisis correspondiendo a 4.4 crisis por día, a los 30 días se presentaron en 2 pacientes 10.03 crisis correspondiendo 0.91 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 3 pacientes 0.36 crisis correspondiendo 0.03 crisis por día. A los 180 días 1 crisis. El porcentaje de reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 99.9% ($p < 0.03390$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 2.

Las crisis tónicas en la fase pretratamiento se presentaron en 7 pacientes con un total de 39 crisis correspondiendo a 3.5 crisis por día. A los 30 días se presentaron en 7 pacientes con un total de 31 crisis correspondiendo a 1.57 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 5 pacientes con un total de 4.83 crisis correspondiendo 0.43 crisis por día. A los 180 días se presentaron en 4 pacientes con un total de 0.47 crisis correspondiendo a 0.03 crisis por día. El porcentaje de reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 98.7% ($p < 0.0088$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 3.

Las crisis astáticas en la fase de pretratamiento se presentaron en 5 pacientes con un total de 47 crisis correspondiendo a 4.2 crisis por día. A los 30 días se presentaron en 2 pacientes con un total de crisis de 15 correspondiendo a 1.3 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 2 pacientes con un total de 5 crisis correspondiendo a 0.45 crisis por día. A los 180 días se presentaron en 1 paciente con una crisis. El porcentaje de

reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 99.7% ($p < .0181$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 4.

Las crisis de ausencia en la fase pretratamiento se presentaron en 4 pacientes de los cuales 3 fue estatus eléctrico de ausencia con un total de 316 crisis correspondiendo a 28.7 crisis por día. A los 30 días se presentaron en 2 pacientes con un total de 7 crisis correspondiendo a 0.63 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 2 pacientes con un total de 42 crisis correspondiendo a 3.8 crisis por día. A los 180 días se presentaron en 1 paciente una crisis. El porcentaje de reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 99.6% ($p < .0065$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 5.

Las crisis mioclónicas en la fase pretratamiento se presentaron en 10 pacientes con un total de 211 crisis correspondiendo 19.1 crisis por día. A los 30 días se presentaron en 7 pacientes con un total de 40 crisis correspondiendo 3.6 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 3 pacientes con un total de 23 crisis correspondiendo 2 crisis por día. A los 180 días se presentaron en 3 pacientes con un total de 5.27 crisis correspondiendo 0.47 crisis por día. El porcentaje de reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 96.4% ($p < .00127$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 6.

Las crisis gelásticas en la fase pretratamiento se presentaron en 2 pacientes con un total de 24 crisis correspondiendo 2.8 crisis por día. A los 30 días se presentaron en 4 pacientes con un total de 22 crisis correspondiendo 2 crisis por día. A los 90 días se presentaron en 2 pacientes con un total de 5.03 crisis correspondiendo 0.45 crisis por día. A los 180 días se presentaron en 1 paciente dos crisis. El porcentaje de reducción de acuerdo al número total de crisis fue de 99.7% ($p < .0063$). El comportamiento de acuerdo al paciente se observa en la gráfica 7.

En forma global la eficacia del medicamento con respecto al tipo de crisis se presentó de la siguiente manera: En las crisis tónico clónico generalizadas presento una reducción de 99.9%, las crisis tónicas con reducción de 98.7%, las crisis astáticas con reducción de 99.7%; las crisis de ausencia con reducción de 99.6%, las crisis mioclónicas con reducción de 97.5% y las crisis gelásticas con reducción de 99.7% (Gráfica 8).

Los efectos adversos observados en estos pacientes se dividieron de acuerdo al sistema afectado, al nivel de SNC se encontró en 3/11 pacientes (27.7%): somnolencia en 2, ataxia en 1; como gastrointestinal 1/11 (9%) con pérdida de peso de 600gr. De las alteraciones hematológicas se presentaron en 2/11 pacientes (18%) con trombocitopenia que no requirieron tratamiento específico resolviéndose de manera espontánea. En ningún paciente se encontraron alteraciones en los electrolitos séricos ni en las pruebas de función hepática.

Los cambios electroencefalográficos interictales iniciales con patrón de SLG. En 2/11 pacientes (18.1%) el EEG mostró status eléctrico de ausencias y en 9/11 (81.8%) se presenta con el patrón electroencefalográfico de SLG. El EEG realizado a los 30 días de tratamiento muestra en 3/11 (27.2%) sin paroxismos, con ritmo lento para la edad y en 8/11 (72.7%) con persistencia del patrón del SLG. El EEG a los 90 y 180 días mostró 3/11 (27.2%) con ritmo lento para su edad, sin paroxismos y 1/11 (9%) modifico su electroencefalograma a epilepsia del lóbulo temporal, en 7/11 (63.6%) con persistencia de patrón electroencefalográfico de SLG. (ver apéndice 1)

En cuanto a la interacción medicamentosa en 5/11 pacientes (45.4%) se logró la administración de valproato de magnesio y TPM, en 2/11 pacientes (18.1%) a demás de valproato de magnesio se requirió manejo con clonacepam; en 1/11 paciente (9%) con la administración adjunta de fenobarbital, 1/11 pacientes (9%) requirió el manejo con lamotrigina, vigabatrina y clonacepam como terapéutica adicional al esquema de valproato de magnesio y Topiramato.

DISCUSION.

El Topiramato es un fármaco con una adecuada respuesta clínica en el manejo de niños con epilepsia de difícil control. En este estudio es mayor el porcentaje de reducción de las crisis de acuerdo a lo reportado en la literatura con una efectividad de 97.5% a 99.9% (1,2,3) en la que varían sus porcentajes de crisis tónico clónico generalizadas, atónicas, astáticas y ausencia de 50% contra 98% en nuestro estudio y se reporta tan sólo un control de las crisis mioclónicas en 25% cuando nosotros hemos obtenido una reducción de 97.5%. El tipo de crisis en las que se logró mayor efectividad fue las crisis tónico clónico generalizada (99.9%) a diferencia de lo que se reporta en la literatura. Otro tipo de crisis donde se logró una reducción importante fueron las de ausencias (99.6%), crisis astáticas (99.7%), crisis mioclónicas (97.5%) y crisis gelásticas (99.7%), en total 8/11 pacientes (72.7%) libre de crisis (20,21,24,25,26)

En general la tolerancia al medicamento fue buena. Los efectos adversos obtenidos en nuestro estudio son menores a los reportados en la literatura ya que tan solo 5 de nuestros pacientes se presentaron efectos adversos. Los efectos adversos a nivel del SNC (27.7%) somnolencia y ataxia, fueron en menor porcentaje a los reportados en la literatura (18,19), a nivel gastrointestinal un paciente presentó disminución de 600gr de peso, siendo menor a lo reportado en la literatura mundial. En nuestro estudio se utilizó dosis menor para el control de crisis a diferencia de lo reportada en la literatura (6,18,19,22).

La única anomalía encontrada en los estudios de laboratorio en dos de nuestros pacientes fue trombocitopenia transitoria que no requirió de un tratamiento específico, ya que remitió en forma espontánea, y con menor frecuencia, efecto ya reportado en la literatura (17,20,23,32).

En los EEG interictal en 4 pacientes se modificó el patrón de SLG persistiendo con ritmo lento para la edad y en un paciente con SLG autolimitado a epilepsia del Lóbulo temporal. Que traduce control tanto clínico como electroencefalográfico, que mejora la interacción del paciente con el medio ambiente y mejora su calidad de vida (2,5,8).

No se presentó ninguna interacción medicamentosa durante el estudio monitorizándose a través de niveles séricos de los antiepilépticos administrados conjuntamente, sin embargo en nuestro país no se cuenta con la determinación sérica de Topiramato por lo que debe realizarse indirectamente (16,15,17).

La administración simultánea de otros antiepilépticos administrada durante el estudio incluyó en los 11 pacientes la combinación con valproato de magnesio; Lamotrigina 1/11, Vigabatrina 1/11, Fenobarbital 1/11 y Acetazolamida 1/11 no presentándose variación en la concentración plasmática (14,16,18,23).

CONCLUSIONES

- La respuesta de Topiramato en este estudio fue con adecuada respuesta en el tratamiento del Síndrome de Lennox Gastaut con eficacia 99.9% para las crisis tónico clónico generalizadas, crisis astáticas y ausencia. El menor porcentaje fue en el control de crisis mioclónicas en 97.5%, pero aún mayor que lo reportado en la literatura.
- Los efectos indeseables se reportan con muy poca frecuencia a nivel del SNC: somnolencia y ataxia (27.7%) y en menor grado a nivel gastrointestinal.
- La mejoría clínica también se refleja en la mejoría electroencefalográfica.
- No observamos interacciones medicamentosas.
- Los resultados de este estudio demostraron que el Topiramato es efectivo en el tratamiento de Síndrome de Lennox Gastaut en crisis tónico clónico generalizadas, crisis tónicas generalizadas, crisis astáticas, crisis mioclónicas, crisis de ausencia.
- Este estudio preliminar puede ser útil como nuevo antiepiléptico en pacientes pediátricos con Síndrome de Lennox Gastaut. Sin embargo se requiere de la valoración con un grupo control para valorar mejor los resultados obtenidos.

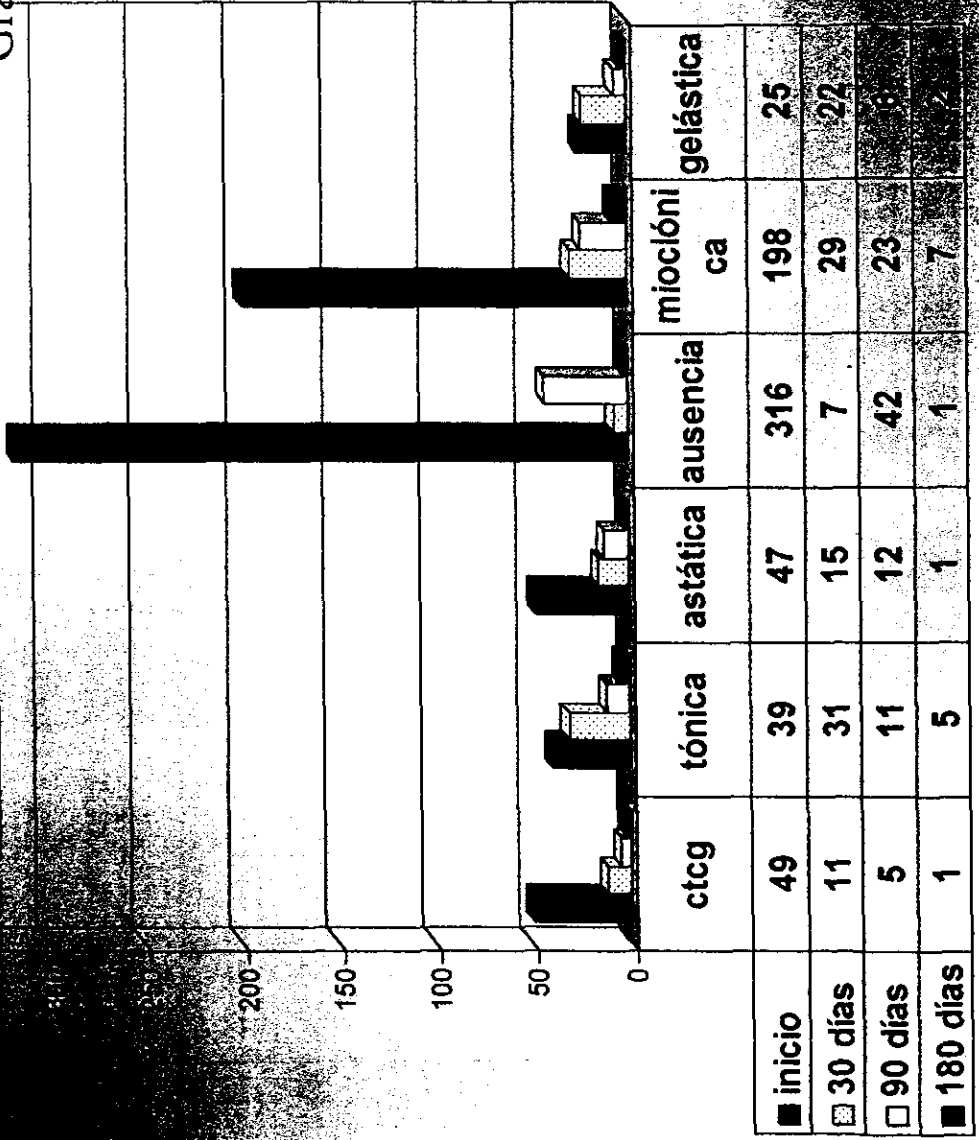
BIBLIOGRAFIA

1. O Dulac and T. N. Guyen. "The Lennox Gastaut syndrome". *Epilepsia* 1993. 34(Sup. 7): S7-S17.
2. Convulsiones en la infancia. Diagnóstico y tratamiento. Feejerman. 2da. Edición Reimpresión.
3. Baziel GM Van Engelen, Leo P. De Waal, Corry M:R. Weemaes, Willy O. Renier. "Serologic Hla typing in cryptogenic Lennox Gastaut syndrome". *Epilepsy Reseach*.1997;17:43-47.
4. K.J. Eriksson and M.J. Koivikko "Prevalence, classification, and severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children". *Epilepsia* 1997;38 (12): 1275-1282.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy "Proposal for revised. Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes": *Epilepsia* 1989;30(4):389-399
6. Elinor Ben Menachem. "Drug Evaluation, Central & Peripheral Nervous Systems. Topiramate: Current status and therapeutic potential": *Exp. Opin. Invest. Drugs* 1997; 6(8):1085-1094.
7. D.R. Dooze "Pharmacokinetic properties of Topiramae". Round Table series 1996;39:1-6
8. David W. Chadwick, Tony Marson, and Zakaria Kadir. "Clinical Administration of New Antiepileptic Drugs: An Overview of Safety and Efficacy". *Epilepsia* 1996; 37(Sup.6) S17-S22
9. A.G. Marson, Z.A. Kadir, D.W. Chadwick. "New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability". Reprinter from the *British Medical Journal* 1996 Nov 9, 313:1169-1174
10. E. Faught, MD; B.J. Wilder, MD; R.E. Ramsay, MD; R.A. Reife, MD; L.D. Kramer, MD; G.W. Pledger, PhD; et al. "Topiramate placebo controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200,400 and 600mg daily dosages". *Neurology* jun 1996;46:1685-1690.
11. M. Sharief, C. Viteri, E. Ben-Menachem, M. Weber, R. Reife, G. Pledger, R. Karim. "Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy". *Epilepsy Reseach* 1996;25:217-224.
12. W.E. Rosenfeld, S. Liao, L.D. Krammer, G. Anderson, M. Palmer, René H. Levy, and R.K.Nayak. "Comparison of the Steady-State Pharmacokinetics of Topiramate and Valproate in Patient with Epilepsy During Monotherapy and Concomitant Therapy". *Epilepsia* 1997;38(3):324-333.
13. Rajesh C. Sachdeo, S.K. Sachdeo, S.A. Walker, L.D. Kramer, R.K. Nayak, and D.R. Dooze. "Steady-State Pharmacokinetics of Topiramate and Carbamazepine in Patients with Epilepsy during Monotherapy and Concomitant Therapy". *Epilepsia* 1996;37(8):774-780.
14. International Symposium Proceedings. Topiramate: A promising New Agent for the Treatment of Epilepsy. *Advances in AED therapy* 1995;1(1):1-29.
15. Joyce AS. Cramer, Robert Fisher, Elinor Ben-Menachem, Jacqueline French, and Richard H. Mattson. "New Antierpileptic Drugs: Comparison of key Clinical Trials. *Epilepsia* 1999;45(5):590-600.
16. V. Biton, MD; G.D. Montouris; F. Ritter, MD; J.J. Riviello, MD;P. Lim, PhM; G. Pledger, PhD; and the Topiramate YTC Study Group. "A Randomized, placebo-controlled study of Topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology* 1999;52:1330-1337

17. Tracy A. Glauser. "Preliminary Observations on Topiramate in Pediatric Epilepsies. *Epilepsia* 1997;38 (Sup. 1):S37-S41.
18. S. I. Johannessen. "Pharmacokinetics and Interaction Profile of Topiramate: Review and Comparison with Other Newer Antiepileptic Drugs". *Epilepsia* 1997;8(Sup 1):S18-S23.
19. Edward Faught "Efficacy of Topiramate as Adjunctive Therapy in Refractory Partial Seizures: United States Trial Experience. *Epilepsia* 1997;8(Sup. 1) S24-S27.
20. R.D. Elterman, MD; T.A. Glauser, MD; E. Wyllie, MD; S.C. Wu, PhD; and the Topiramate YP Study Group. "A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children". *Neurology* 1999;52:1338-1344
21. Tracy A. Glauser, Michael V. Miles, Peter Tang, Peggy Clark, Kathy McGree, and Dennis R. Doose. *Epilepsia* 1999;40(6):788-791
22. Martin Lindberger, Torbjörn Tomson, Inger Ohman, Lars Wallstedt, and Lars Stahle. "Estimation of Topiramate in Subdural Cerebrospinal Fluid, Subcutaneous Extracellular Fluid, and Plasma: A single Case Microdialysis study. *Epilepsia* 1999;40(6):800-802.
23. Andrew Wilner, Kent Raymond, and Richard Pollar. "Topiramate and metabolic acidosis. *Epilepsia* 1999;40(6):792-795
24. Fritz E. Dreifuss, MB, FRCP, FRACP. "Epilepsies with partial seizures in childhood". *J. Child Neurol* 1997;12(Sup 1):S19-S22
25. Glauser TA. "Preliminary Observations on Topiramate in pediatric epilepsies. *Epilepsia* 1997,38:S37-S41
26. Biton Victor. "Preliminary Open-Label Experience with Topiramate in Primary Generalized Seizures. *Epilepsia* 1997;38(sup 1):S42-S44.
27. D.W. Chadwick. "An Overview of the efficacy and tolerability of new antiepileptic Drugs". *Epilepsia* 1997;38(Sup. 1):S59-S62.
28. Elinor Ben-Menachem. "Clinical efficacy of Topiramate as Add-On Therapy in refractory partial epilepsy: The European Experience. *Epilepsia* 1997; 38(Sup. 1):S28-S30.
29. W.E. Rosenfeld R.C. Sachdeo, R.E. Faught, and Privitera. "Long-Term Experience with Topiramate as Adjunctive Therapy and as monotherapy in patients with partial Onset Seizures: Retrospective survey of Open-Label treatment. *Epilepsia* 1997,38(Sup 1):S34-S36
30. Richard J. Cook, David L. Sackett. "The Number needed to Treat: a Clinically Useful Measure of Treatment Effect". *BMJ* 1995;310:452-454
31. R.A. Reife and G.W. Pledger. "Topiramate as adjunctive therapy in Refractory Partial Epilepsy: Pooled Analysis of Data from Five Double-Blind, Placebo-Controlled Trials
32. Rajesh C. Sachdeo, Ross A. Reife, Pilar Lim and Gordon Pledger. "Topiramate Monotherapy for Partial Onset Seizures". *Epilepsia* 1997;38(3):294-300.
33. Todd F. Barrow, MD; Sarah L. Hunt, MS, CRNP. "A Review of the Newer Antiepileptic Drugs and the Ketogenic Diet". *Clinical Pediatric* 1997;513-519.

EVOLUCION DE CRISIS

Gráfico 1



EVOLUCION DE LAS CRISIS TCG

($p < 0.03390$)

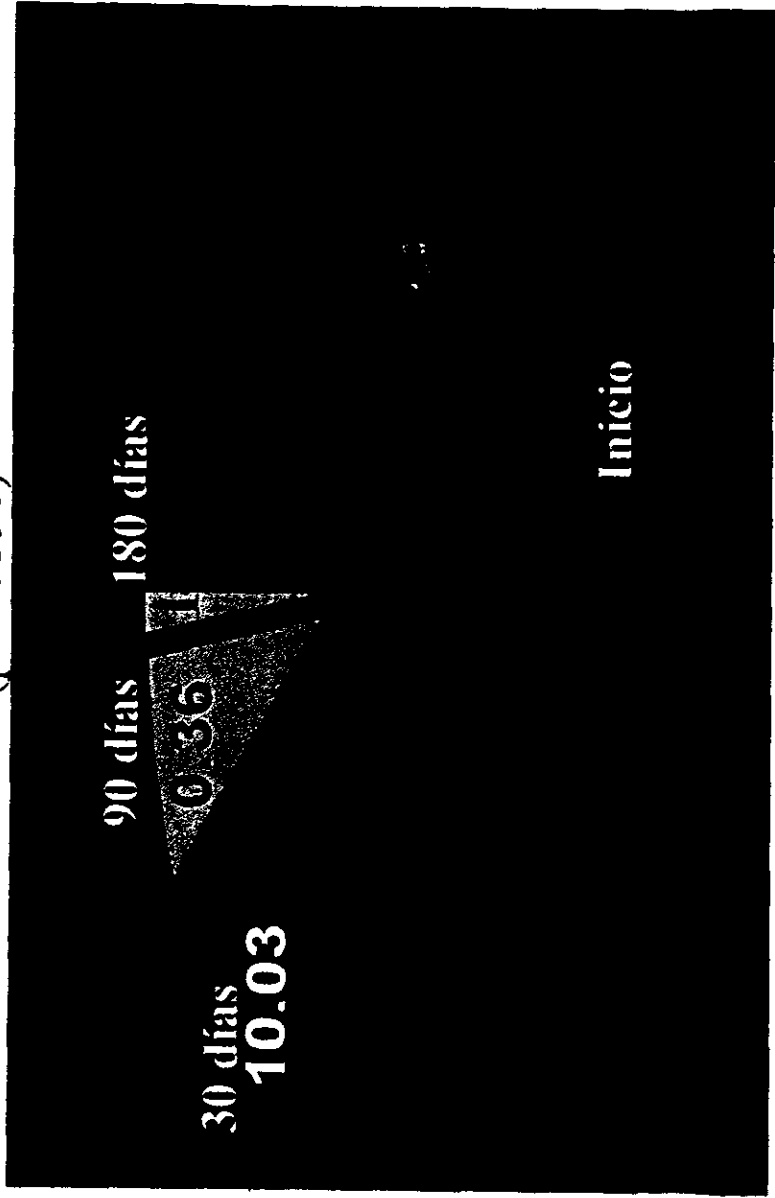
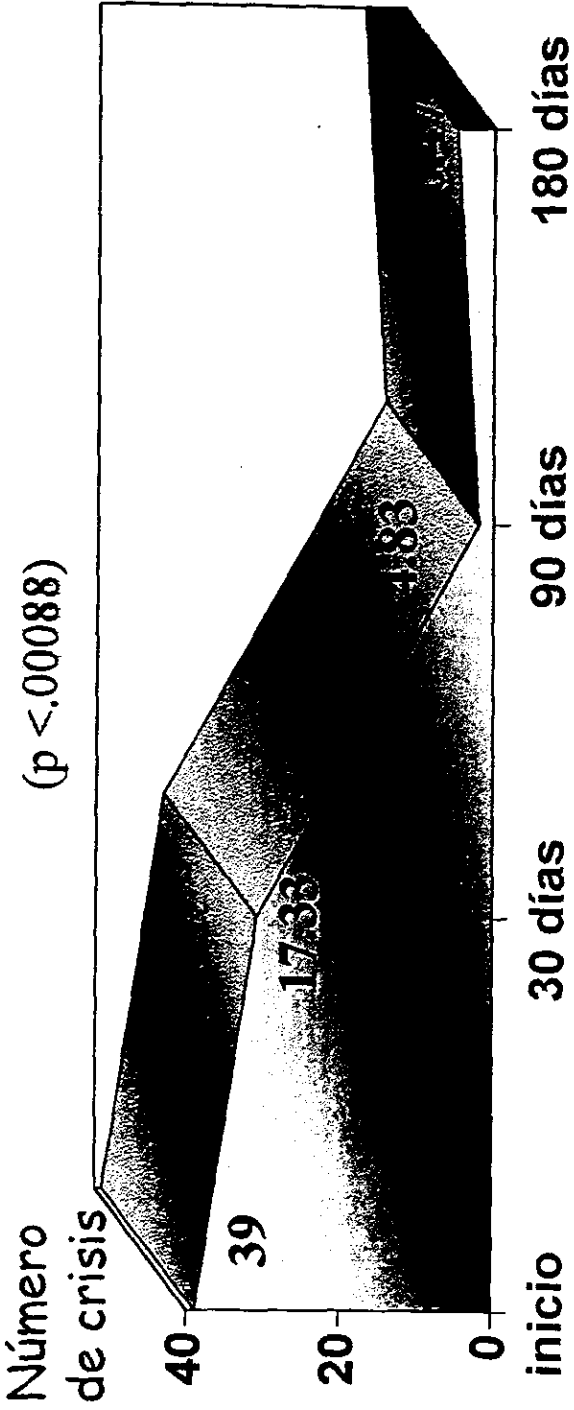


Gráfico 2

EVOLUCION DE CRISIS TONICAS

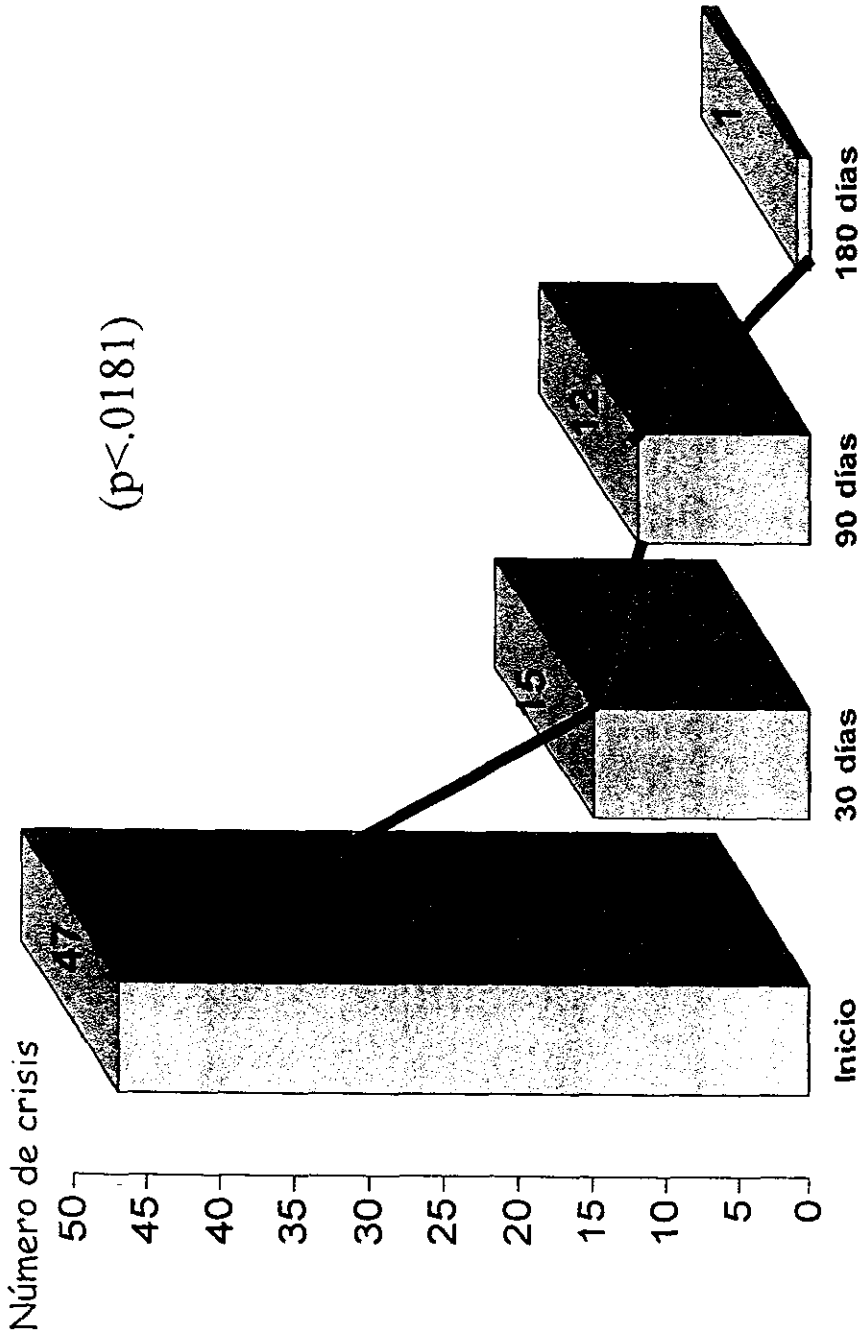


Evaluación en días

Gráfico 3

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

EVOLUCION DE LAS CRISIS ASTATICAS

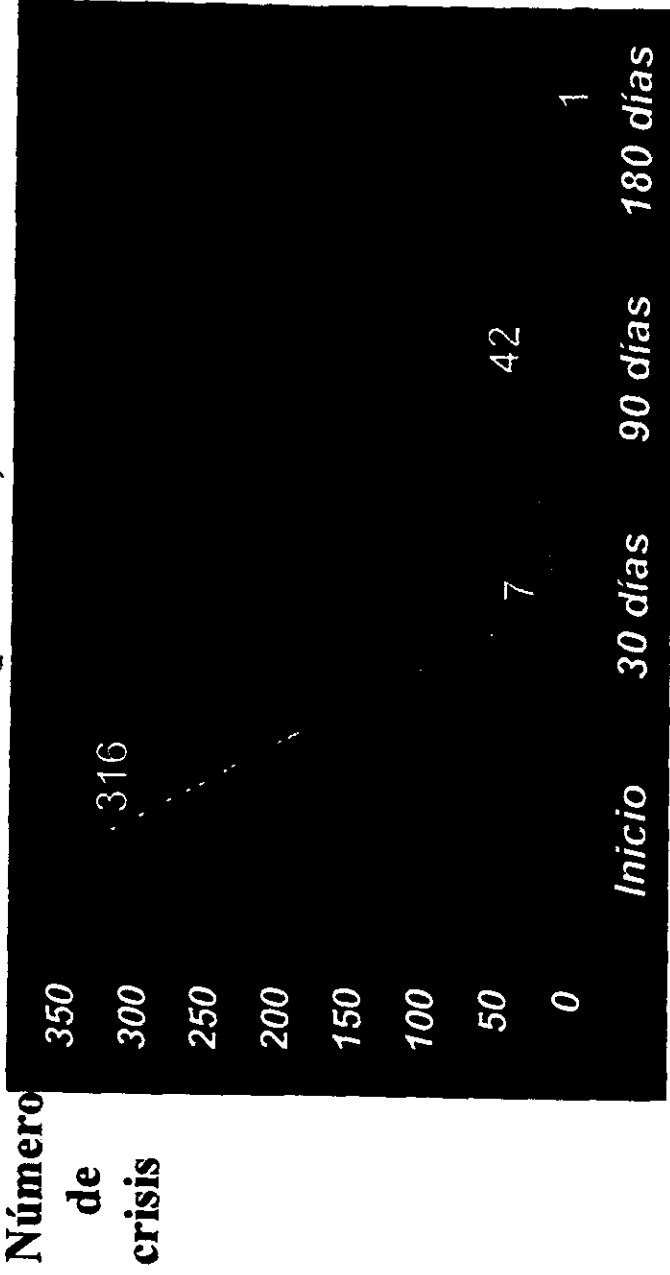


Evolución en días

Gráfica 4

EVOLUCION DE CRISIS DE AUSENCIA

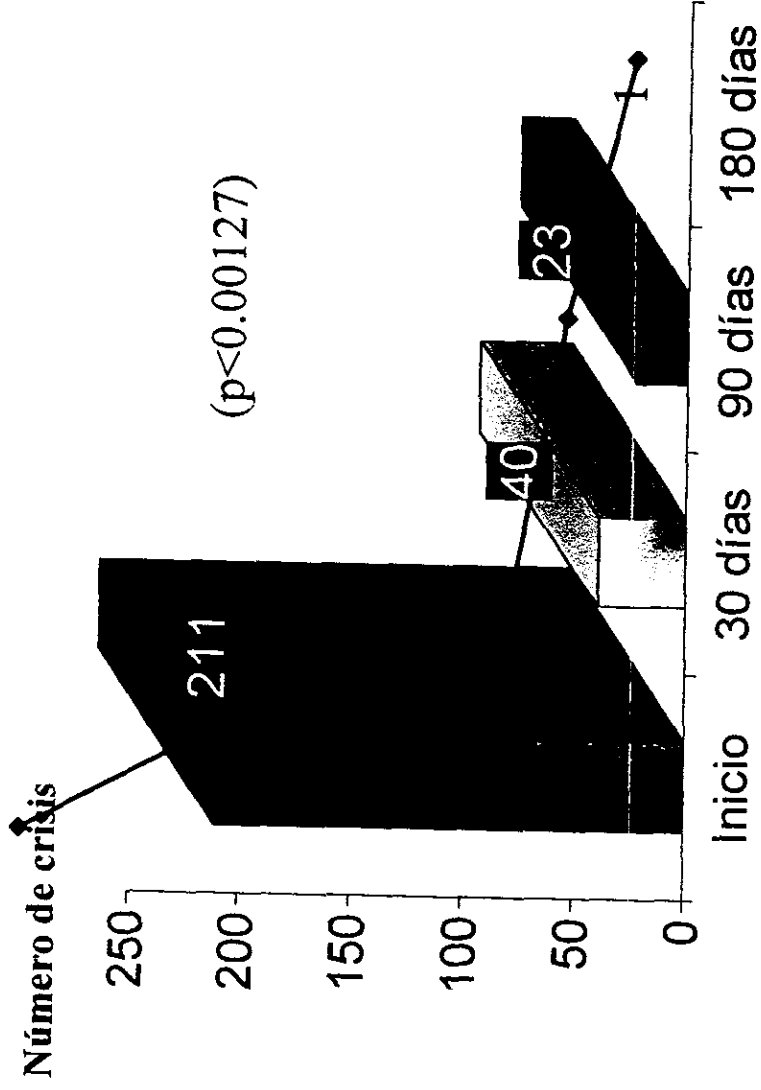
($p < 0.0065$)



Evolución en días

Gráfico 5

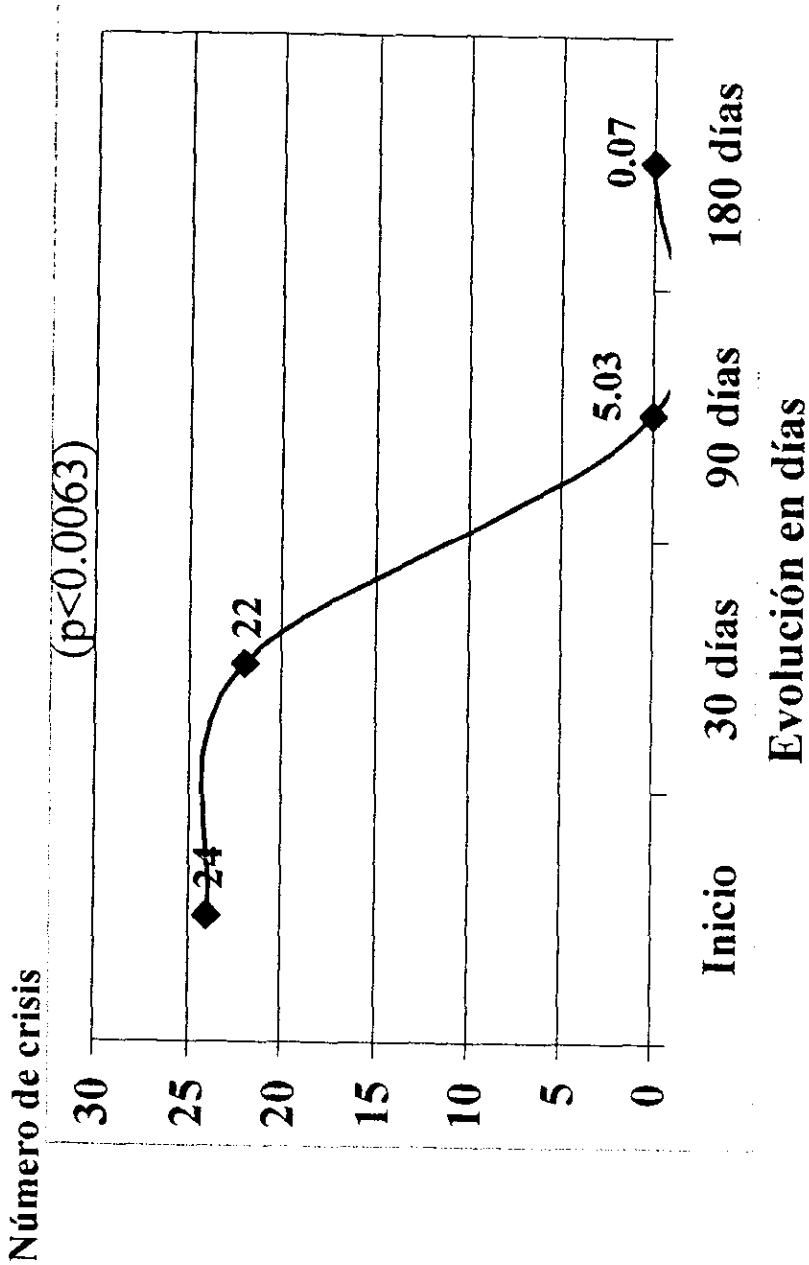
EVOLUCION DE LAS CRISIS MIOCLONICAS



Evolución en días

Gráfica 6

EVOLUCION DE LAS CRISIS GELASTICAS



Gráfica 7

EVOLUCION GENERAL DE CRISIS

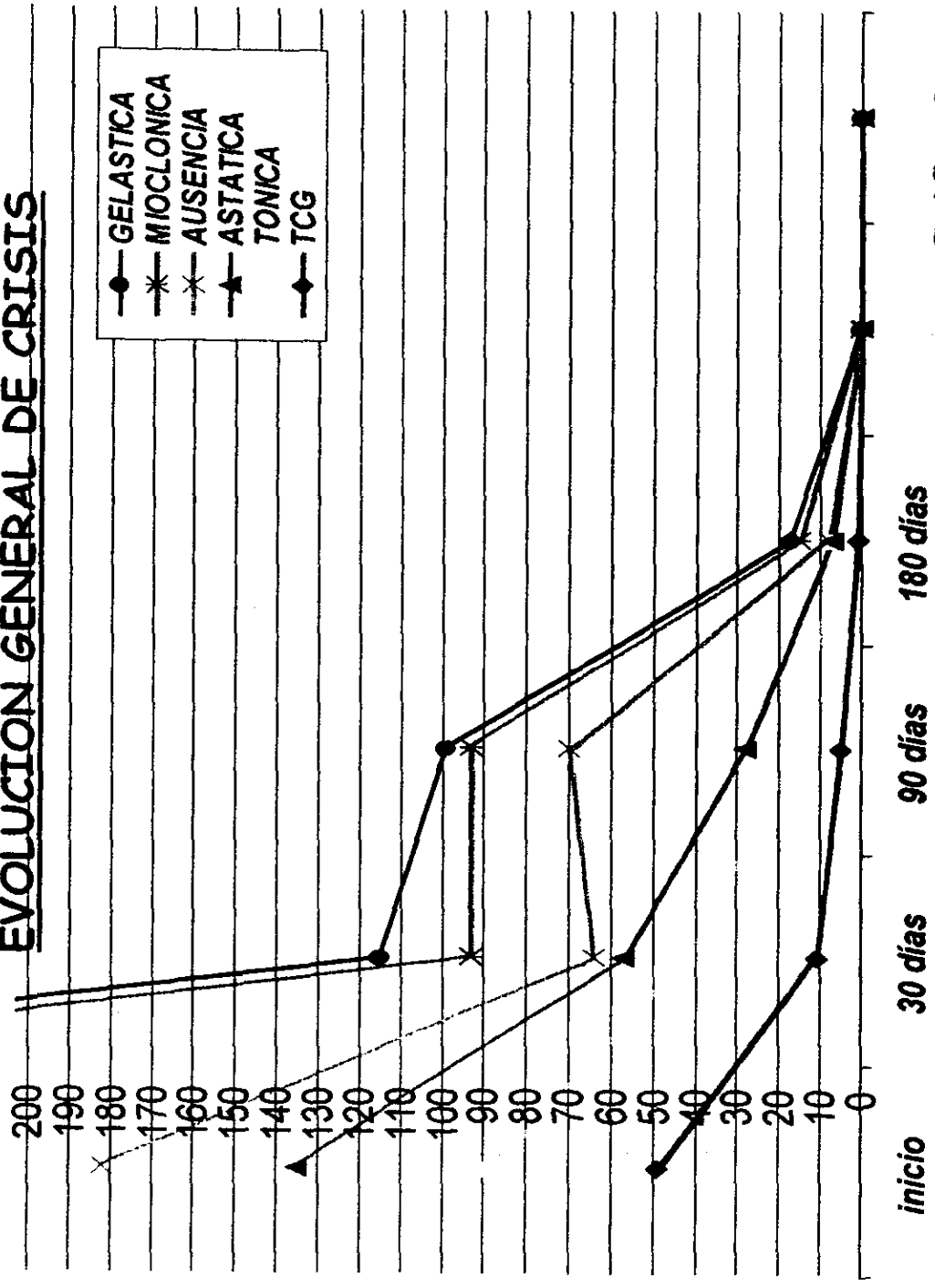
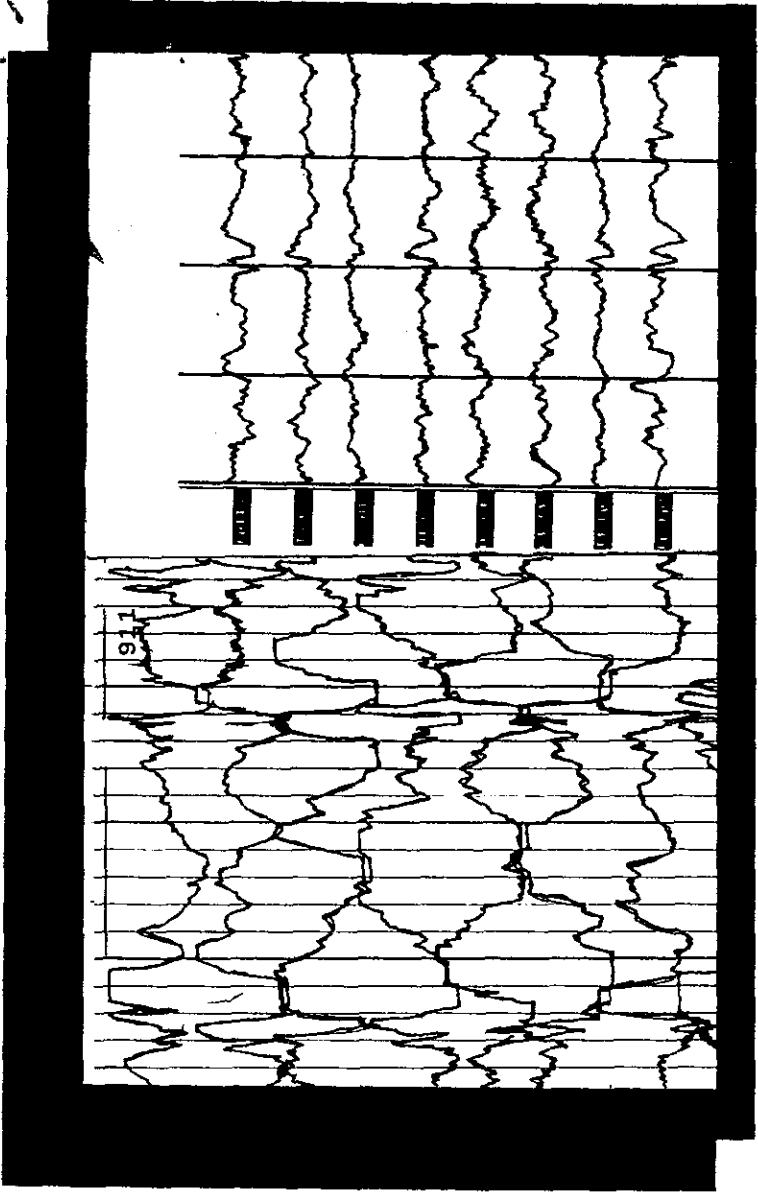


Gráfico 8

REGISTRO ELECTROENCEFALOGRAFICO

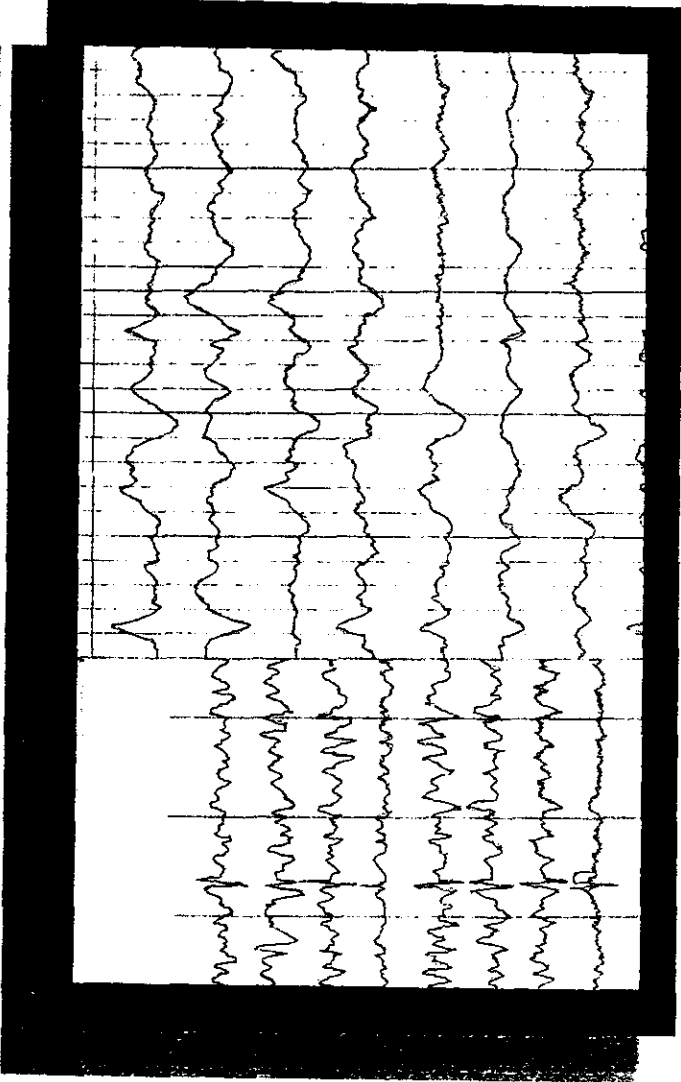


EEG PREVIO AL TRATAMIENTO CON PAROXISMOS DE PUNTA ONDA LENTA ORGANIZADOS EN 2.5Hz

EEG POSTERIOR AL TRATAMIENTO NO PAROXISTICO, LENTO PARA SU EDAD.

Paciente 3, masculino 2 años

REGISTROS ELECTROENCEFALOGRAFICO

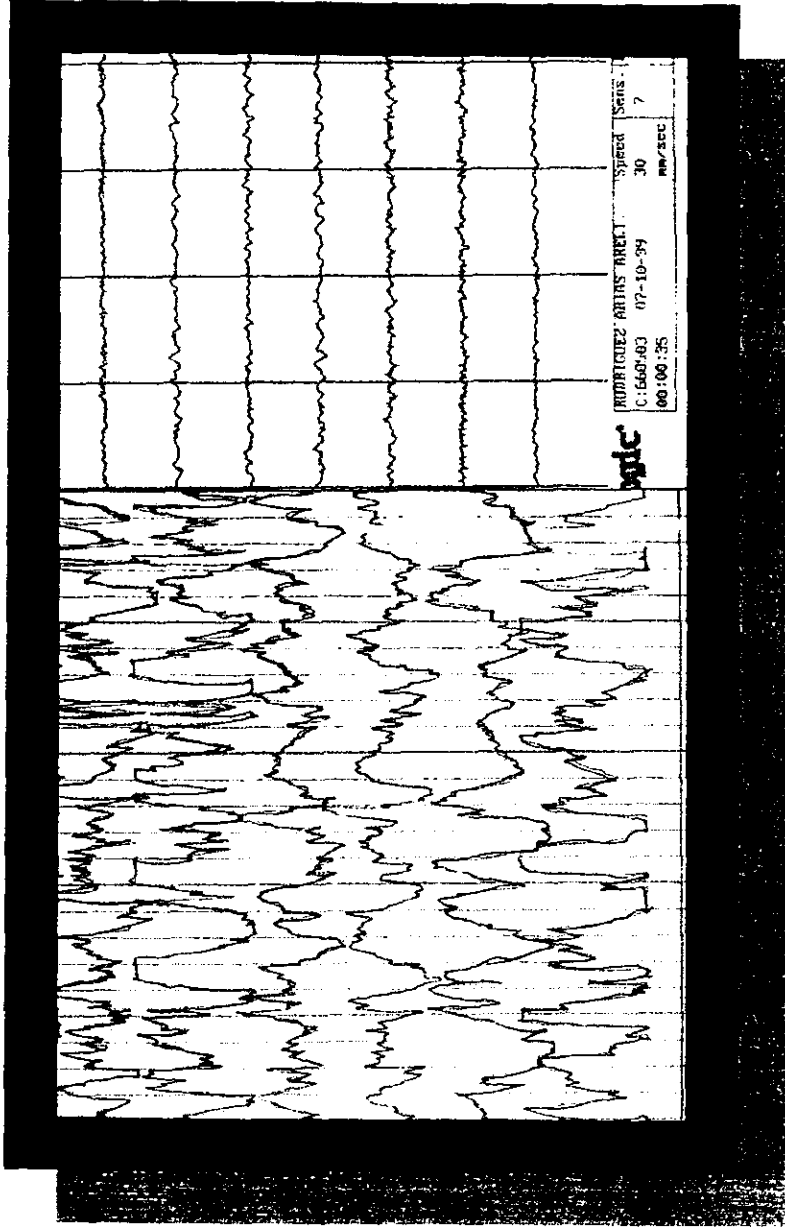


EEG PREVIO AL TRATAMIENTO
EN EL QUE SE OBSERVA PAROS-
XISMOS DE PUNTA Y ONDA
LENTA

EEG POSTERIOR AL TRATA-
MIENTO SIN EVIDENCIA DE
PAROXISMOS.

Paciente 8, masculino de 7 años

REGISTRO ELECTROENCEFALOGRAFICO



EEG PREVIO AL TRATAMIENTO EEG POSTERIOR AL TRATAMIENTO
EN EL QUE SE OBSERVAN PAROXISMOS CON RITMO LENTO
XISMOS DE PUNTA ONDA LENTA PARA LA EDAD

Paciente 2, femenino de 11 años