

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**EFFECTOS ADVERSOS DE ANTICOMICIALES COMO  
CAUSA DE INGRESO AL SERVICIO DE ESPECIALIDADES  
DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA  
ESPECIALIDAD EN:**

**PEDIATRÍA MÉDICA**

**P R E S E N T A**

**DRA. ROSANA HUERTA ALBARRÁN**

**TUTOR: DR. NELSON RAMON COISCOU DOMINGUEZ**

**MÉXICO, DF**

**2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**DR. LINO E. CARDIEL MARMOLEJO**  
Jefe del Servicio de Pediatría.  
Hospital General de México.

**DR. FRANCISCO MEJÍA COVARRUBIAS.**  
Profesor Titular del Curso de Posgrado de Pediatría Médica.  
Jefe de Servicio de Consulta Externa de Pediatría.  
Hospital General de México.

**DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMÍNGUEZ.**  
Coordinador de Enseñanza Médica en Pediatría.  
Hospital General de México.

**DR. NELSON RAMON COISCOU DOMÍNGUEZ**  
Neurólogo Pediatra.  
Consulta Externa.  
Hospital General de México.

## AGRADECIMIENTOS.

A mi asesor, Doctor *Nelson Ramon Coiscou* por la confianza tanto personal como profesional, además de la paciencia y orientación otorgada.

A las doctoras *Brenda Hernández, Lupita Mohedano, Lourdes Luis, Gabriela Hernández, Frank Camargo*, por la enseñanza, compañerismo y amistad otorgada. En especial a Ana y Karla por recordarme día a día el valor de ser un médico y la responsabilidad de cuidar a un niño como si fuera propio. A mis compañeros y amigos, Karol, Javier, Fernando, Karina, Carmen y Carolina por compartir tantas horas de nuestra vida y hacer de la residencia algo para recordar. A mis compañeros de guardia y grandes amigos, *Miriam y Oscar* por compartir la fuerza de realizar este anhelo y todos los sueños y vivencias en estos tres años; con quienes compartí desvelos, preocupaciones y alegrías.

A una familia que se formo en el camino, porque juntos hemos comprendido que esto sólo es parte de todo por lo que hay que luchar. A mis más que compañeros, amigos y hermanos, *Noè, Mayra, Deny, y Rosario* por la gran alegría de compartir esta etapa de nuestras vidas que nunca olvidare, por la oportunidad de compartir la nostalgia, el desvelo, ideales, anhelos; por ser el apoyo en momentos de debilidad, amigos con quienes he crecido y compartido esta meta.

A *Beto* por enseñarme a ver la vida de una forma diferente. A *Nain*, por crecer conmigo día a día, siendo un apoyo sin importar el tiempo ni la distancia desde el primer día que lo conocí. A Juan por darle una nueva alegría a mi vida.

A *mis hermanos* por su paciencia y apoyo en este camino. A *mis padres* por hacerme sentir el amor inexpresable, por saber de ese apoyo desmedido y por estar siempre a mi lado, aún en la distancia; por sufrir como propias mis angustias y darme aliento en los momentos más adversos. Por ser mi principal ejemplo de vida y bienestar, sin el cual no habría podido llegar hasta aquí. A mis abuelos, porque aún cuando no están aquí de alguna forma siempre me han acompañado.

A *Ana, Jessie, Fatima, Bettina, Ericka, Luis, Cinthya*, por ser mis amigos, hermanos, compañeros de sueños y de vida, por estar ahí siempre. A *Alicia, Dulce, Mireya. Jesús y Fabiola*, por que ese sueño que forjamos desde hace tantos años, lo hemos logrado y hemos estado juntos para compartirlo.

A *Dios* por darme la fortaleza de superar todos mis retos, por darme la lucidez de nunca truncar mi camino, ni mis ideales y otorgarme el tiempo de formar metas en mi vida; por poner en mi camino amistades verdaderamente leales; por darme una familia que nunca me ha dejado de apoyar y siempre ha estado a mi lado. Por dejarme tener todo en la vida, sin a veces darme cuenta.

## ÍNDICE.

---

Resumen	5
Marco Teórico.	7
Planteamiento del Problema.	26
Justificación.	26
Objetivos.	27
Hipótesis.	27
Metodología.	27
Consideraciones Éticas.	29
Resultados.	29
Discusión.	41
Conclusiones.	46
Bibliografía.	48

---

## RESUMEN.

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de 1973, se definió Epilepsia como la afección crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas) desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos paraclínicos (anormalidades electroencefalográficas) que se presentan de manera no provocada. Aproximadamente el 1% de la población mundial (50 millones) padecen epilepsia. Las causas más frecuentes en México son: sin causa evidente con una aparente causa genética (58.83%), neurocisticercosis (10.75%), trauma craneoencefálico (7.76%) y tumores (4.17%) La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE-1981)<sup>7</sup> divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales (comienzan en un área hemisférica específica) y en crisis generalizadas (comienzan en los dos hemisferios simultáneamente)

El fármaco anticomitial ideal, será aquel que supere la relación eficacia-toxicidad, con un buen control de las crisis convulsivas, de administración oral, con vida media larga con escasas posibilidades de metabolizarse sin unirse a las proteínas plasmáticas (por lo tanto con pocas posibilidades de interacción con otros fármacos) y que en lo posible se puedan determinar sus niveles plasmáticos. Igualmente es importante que su presentación sea apta para la administración a niños y su precio accesible. En búsqueda de ese fármaco van tres generaciones: Antiepilépticos clásicos 1ª generación: fenobarbital, fenitoína, etosuximida y primidona. Antiepilépticos clásicos 2ª generación: carbamazepina, valproato y benzodiazepinas. Nuevos antiepilépticos: felbamato, gabapentina, lamotrigina y vigabatrina, tiagabina, topiramato, zonisamida. Sin embargo, persisten los efectos adversos, algunos de ellos causantes de ingreso y de largas estancias hospitalarias, destacando el síndrome de Stevens Jonson asociado como efecto adverso por el uso principalmente de principalmente por fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico, siendo éstos dos últimos al usarse juntos un factor de riesgo mayor. Dentro de las opciones terapéuticas nuevas para el mismo es la inmunoglobulina intravenosa con buena respuesta, en tanto que el uso de esteroides continua siendo muy controvertido. La mortalidad puede ser del 10 % en la fase aguda, particularmente en los pacientes con afectación pulmonar.

En esta tesis se investigan las causas de ingreso por Diagnóstico de Crisis Convulsivas en el periodo comprendido del 01 de Agosto del 2004 al 31 de Julio del 2007 al servicio de Especialidades con la finalidad de identificar aquellos causados por efectos adversos de anticomiciales.

Se encuentran 46 casos de ingreso por Crisis convulsivas, 63% de los ingresos fueron del sexo masculino, mientras que el 37% del sexo femenino. El grupo etario predominante fue el de los lactantes en un 50%, seguido de los adolescentes en un 34.78% y posteriormente pre-escolares y escolares con un 8.69% y 6.52% respectivamente. Los días de estancia hospitalaria fueron en su mayoría de 3 a 7 días (34.78%), de 8 a 14 días en un 32.6%, más de 21 días en 15.21%, 15 a 21 días en un 13.04% y en menor proporción 4.38% un tiempo de estancia hospitalaria de 48 horas. En cuanto a las causas de ingreso en los pacientes con crisis convulsivas hubo predominio del descontrol de las mismas en un 50%, inicio de diagnóstico y estudio de las mismas en un 26.08%, seguido en la misma proporción cada una de 6.5% las siguientes causas: Traumatismo Cráneo Encefálico, neumonía y efectos adversos de anticomiciales, otras causas en un 4.34%.

Los ingresos en su mayoría recibían monoterapia 71.7% en tanto que un 28.6% recibía terapia combinada. El fármaco de mayor uso como monoterapia fue la fenitoína en un 47.8%, seguida del ácido valproico en un 10.86%; en cuanto a la combinación más empleada en los pacientes ingresados fue el DFH y el ácido valproico en un 8.69%, seguida del ácido valproico y lamotrigina en un 4.34%. Sólo se encontraron tres casos cuya causa de ingreso fueron los efectos adversos de los anticomiciales, dos de ellos fueron en mujeres que presentaron Síndrome de Stevens Johnson, de 9 y 15 años de edad secundario a uso de lamotrigina-ácido valproico y fenitoína respectivamente. El otro caso fue una lactante femenina de tres meses que presentó acidosis tubular secundaria al uso de topiramato. En ambos casos de SJ se emplearon esteroides sin complicaciones con remisión de las lesiones, así como antihistamínicos y en el segundo caso se agregó inmunoglobulina intravenosa con buena respuesta, sólo el segundo caso requirió antibioticoterapia, ambos sin complicaciones, sólo quedando como secuelas en el segundo caso alteraciones de la pigmentación.

Se deben conocer los efectos adversos de los anticomiciales para poder sospechar de ellos como causantes de ciertas presentaciones patológicas clínicas. Se debe vigilar que haya un incremento gradual de la dosis de los fármacos antiepilépticos, con controles de niveles séricos de los mismos y explicar al paciente la importancia al paciente de apego al tratamiento tanto en horario como en dosis, Se debe orientar al paciente sobre datos de alarma para suspender el medicamento ante el menor indicio de efecto adverso y asistir inmediatamente con su médico para ajustes en tratamiento y evitar riesgos de convulsiones por suspensión del mismo. El uso de topiramato como anticomicial es eficaz pero se debe de tener seguimiento de la bicarbonatemia por el riesgo de acidosis tubular renal.

## MARCO TEÓRICO.

### EPILEPSIA.

#### DEFINICION.

De acuerdo con la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Organización Mundial de la Salud (OMS), a partir de 1973, se definió Epilepsia como la afección crónica y recurrente de crisis paroxísticas (crisis epilépticas) desencadenadas por descargas eléctricas anormales que tienen manifestaciones clínicas variadas de origen multifactorial y que se asocian a trastornos paraclínicos (anormalidades electroencefalográficas) que se presentan de manera no provocada (1).

#### EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia de las crisis anualmente es de 50 por cada 100.000 habitantes. La incidencia va a cambiar con relación a la edad, así es mayor durante los primeros años de vida, volviendo a aumentar en la vejez. Se ha calculado que la probabilidad de sufrir una crisis epiléptica durante la vida, si viviésemos 80 años, sería del 10%6. (2) Su incidencia en los países desarrollados es muy alta, situándose entre 50-100 casos por 100.000/habitantes/año, con una prevalencia de 5-8 casos por 1.000. Aproximadamente el 1% de la población mundial (50 millones) padecen epilepsia. Además, su repercusión social y económica es muy importante, por lo que cualquier avance en su tratamiento despierta grandes expectativas.

Los datos más recientes disponibles en México calculan que 11.4 a 20.4 personas por cada 1000 habitantes están en riesgo de padecerla (3). Estudios anteriores de prevalencia refieren cifras entre 3.4 y 18.2 por cada 1000 (4,5).

#### ETIOLOGÍA.

Las causas más frecuentes en México son: sin causa evidente con una aparente causa genética (58.83%), neurocisticercosis (10.75%), trauma craneoencefálico (7.76%) y tumores (4.17%) (6).

#### FISIOPATOGENIA.

El hecho más característico es la descarga paroxística, hipsincrónica, incontrolada y excesiva de un grupo de neuronas (*crisis epilépticas*), que puede diseminarse a otras áreas cerebrales. Los síntomas dependen del sitio de la descarga primaria y las áreas afectadas por la diseminación, variando entre un breve lapso de atención hasta fenómenos convulsivos generalizados. Aunque las bases fisiopatológicas de la epilepsia no son totalmente conocidas, a partir de modelos experimentales, se acepta que en la génesis y propagación de las



descargas está implicado un desequilibrio entre los sistemas glutamatérgico (excitador) y gabaérgico (inhibidor). Los mecanismos celulares implicados requieren de una membrana inestable (¿defecto en la función de los canales para  $K^+$  o  $Na^+$ ?), lo cual suele ponerse de manifiesto por la aparición de una despolarización parcial, brusca y temporal de un grupo de neuronas que, a menudo, se acompaña de una serie de potenciales de acción (¿de origen glutamatérgico?).

## **CLASIFICACION DE LAS CRISIS EPILEPTICAS (ILAE 1981)**

La Clasificación Internacional de las Crisis Epilépticas (Comisión para la Clasificación y Terminología de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE-1981)<sup>7</sup> divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales (comienzan en un área hemisférica específica) y en crisis generalizadas (comienzan en los dos hemisferios simultáneamente) (tabla 1)(<sup>2</sup>)

### **TABLA 1. Clasificación internacional de las crisis epilépticas**

#### **1. Crisis parciales o focales**

##### **1. a. Crisis parciales simples:**

- 1. A.1. Con signos motores
- 1. A.2. Con síntomas somatomotores o sensoriales especiales
- 1. A.3. Con signos o síntomas autonómicos
- 1. A.4. Con síntomas psíquicos

##### **1. b. Crisis parciales complejas**

- 1. B.1. Crisis parciales simples seguidas de alteración de la conciencia
- 1. B.2. Con empeoramiento de la conciencia desde el inicio

##### **1. c. Crisis parciales con evolución secundaria hacia crisis generalizadas**

- 1. C.1. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis generalizadas
- 1. C.2. Crisis parciales complejas que evolucionan a crisis generalizadas
- 1. C.3. Crisis parciales simples que evolucionan a crisis parciales complejas y después a crisis generalizadas.

#### **2. Crisis generalizadas (convulsivas y no convulsivas)**

##### **2. A. Crisis de ausencia**

- 2. A.1. Ausencias típicas
- 2. A.2. Ausencias atípicas

##### **2. B. Crisis mioclónicas**

##### **2. C. Crisis clónicas**

##### **2. D. Crisis tónicas**

##### **2. E. Crisis tónico-clónicas**

##### **2. F. Crisis atónicas (crisis astáticas)**

#### **3. Crisis epilépticas inclasificables**

La Clasificación Internacional de Epilepsias y Síndromes Epilépticos de 1989 divide a los síndromes epilépticos en: 1) aquellos debidos a una disfunción cerebral epileptogénica hereditaria (epilepsia primaria o idiopática) y 2) aquellos debidos a anomalías estructurales específicas, las cuales pueden ser genéticas (esclerosis tuberosa) o adquiridas (epilepsia sintomática o adquirida). Cuando se cree que una enfermedad es una epilepsia secundaria pero todavía no se ha descubierto el sustrato anatomopatológico específico, se denomina epilepsia criptogénica (2).

## **TABLA 2. Clasificación internacional de los síndromes epilépticos y de las enfermedades relacionadas con crisis**

### **1. Relacionados con la localización.**

#### *1. A. Idiopática (primaria)*

- 1. A.1. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
- 1. A.2. Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
- 1. A.3. Epilepsia de la lectura primaria

#### *1. B. Sintomáticas (secundarias)*

- 1. B.1. Epilepsias del lóbulo temporal
- 1. B.2. Epilepsias del lóbulo frontal
- 1. B.3. Epilepsias del lóbulo parietal
- 1. B.4. Epilepsias del lóbulo occipital
- 1. B.5. Epilepsia progresiva parcial continua de la infancia caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación

#### *1. C. Criptogénicas definidas por:*

- 1. C.1. Tipo de crisis
- 1. C.2. Síntomas clínicos
- 1. C.3. Etiología
- 1. C.4. Localización anatómica

### **2. Generalizadas**

#### *2. A. Idiopáticas (primarias)*

- 2. A.1. Convulsiones neonatales benignas familiares
- 2. A.2. Convulsiones neonatales benignas
- 2. A.3. Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- 2. A.4. Epilepsia de ausencia de la infancia
- 2. A.5. Epilepsia de ausencia juvenil
- 2. A.6. Epilepsia mioclónica juvenil
- 2. A.7. Epilepsia con crisis tónico-clónicas al despertar
- 2. A.8. Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
- 2. A.9. Epilepsias con crisis precipitadas por modos específicos de activación

#### *2. B. Epilepsias criptogénicas o sintomáticas*

- 2. B.1. Síndrome de West
- 2. B.2. Síndrome de Lennox-Gastaut
- 2. B.3. Epilepsia con crisis mioclónicas-astáticas
- 2. B.4. Epilepsia con crisis de ausencia mioclónicas
- 2. C. *Epilepsias sintomáticas (secundarias)*
  - 2. C.1. De etiología inespecífica
    - 2. C.1.1. Encefalopatía mioclónica temprana
    - 2. C.1.2. Encefalopatía epiléptica temprana de la infancia con salvas de supresión en el EEG
    - 2. C.1.3. Otras epilepsias generalizadas sintomáticas
- 2. D. Síndromes específicos que entre sus síntomas tienen crisis epilépticas
- 3. *Epilepsias indeterminadas*
  - 3. A. Con crisis generalizadas y focales
    - 3. A.1. Crisis neonatales
    - 3. A.2. Epilepsia mioclónica severa en la infancia
    - 3. A.3. Epilepsia con actividad punta-onda continua durante la fase del sueño lento.
    - 3. A.4. Afasia epiléptica adquirida (S. de Landau-Kleffner)
    - 3. A.5. Otras epilepsias indeterminadas.
  - 3. B. Sin claras crisis focales o generalizadas
- 4. *Síndromes especiales*
  - 4. A. Crisis relacionadas con determinadas situaciones
    - 4. A.1. Convulsiones febriles
    - 4. A.2. Crisis aisladas o "status" epilépticos aislados
    - 4. A.3. Crisis que ocurren cuando hay un evento agudo tóxico (alcohol, drogas, eclampsia, hiperglucemia no cetósica, etc)

## **FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.**

Hoy en día son muchos los pacientes que persisten con crisis convulsivas y en ocasiones requieren de combinación de fármacos antiepilépticos para su control, y aún cuando se controlen, no dejan de tener efectos secundarios al uso de los mismos y en ocasiones estos síntomas son causa de poco apego a tratamiento. A continuación revisaremos varios fármacos antiepilépticos con sus efectos adversos, que día a día se investigan nuevas formas de disminuir estos efectos.

El fármaco ideal, será aquel que supere la relación eficacia-toxicidad, con un buen control de las crisis convulsivas, de administración oral, con vida media larga con escasas posibilidades de metabolizarse sin unirse a las proteínas plasmáticas (por lo tanto con pocas posibilidades de interacción con otros fármacos) y que en lo posible se puedan determinar sus niveles plasmáticos. Igualmente es importante que su presentación sea apta para la administración a niños y su precio accesible.

Hasta los años 50, el tratamiento de la epilepsia era a base de dos fármacos: el *fenobarbital* y las hidantoínas. En los siguientes 20 años aparece una segunda generación de anticonvulsivantes: *primidona*, *etosuximida*, *carbamazepina* y barbitúricos, y en 1967, el *valproato sódico*. En la década de los 90, se desarrollan nuevos fármacos: *vigabatrina*, *felbamato*, *gabapentina*, *lamotrigina*, *topiramato*, *tiagabina* (mercado español), *oxcarbamazepina*, *zonisamida*, *piracetam*, *eterobato*, *remacemida*, *rufinamida*, *estiripentol*, etc.

Los anticonvulsivantes antiguos actuaban como inhibidores de la excitación neuronal bloqueando los canales de Na<sup>+</sup> (*carbamazepina*, *fenitoína*, *valproato*), de Ca<sup>++</sup> (*etosuximida*, *valproato*) o potenciando la inhibición epileptógena por acción directa GABA-érgica (*fenobarbital*, *primidona*, *benzodiazepinas*). Sin duda, una de las principales virtudes de los nuevos FAE es la de haber sido diseñados de manera racional, siguiendo las nuevas hipótesis sobre los mecanismos básicos de la epilepsia. Estas hipótesis son fundamentalmente dos: una hipofunción del principal neurotransmisor inhibitorio cerebral -el ácido gammaaminobutírico (GABA)-, y una hiperfunción de los aminoácidos glutamato y aspartato, que son los neurotransmisores excitadores cerebrales más importantes.

### CLASIFICACION DE LOS ANTIEPILEPTICOS.

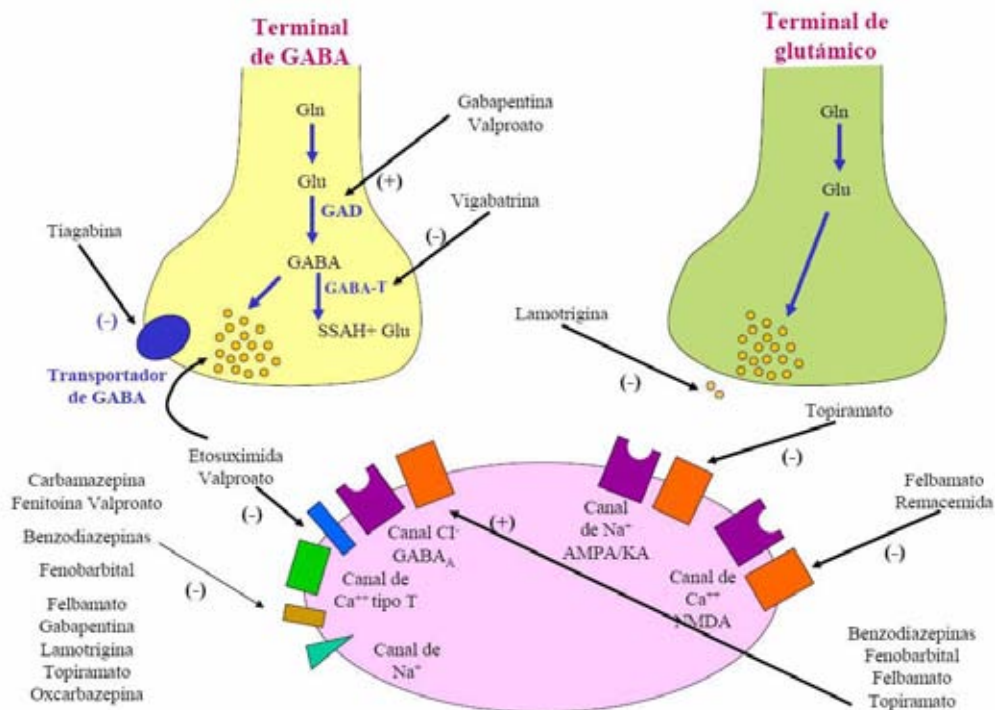
- a) Antiepilepticos clásicos 1ª generación: fenobarbital, fenitoína, etosuximida y primidona.
- b) Antiepilepticos clásicos 2ª generación: carbamazepina, valproato y benzodiazepinas.
- c) Nuevos antiepilepticos: felbamato, gabapentina, lamotrigina y vigabatrina, tiagabina, topiramato, zonisamida.

### MECANISMOS DE ACCIÓN DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS (Tabla 3) (7)

MECANISMO	BLOQUEO CANALES Na	POTENCIACION GABA	ANTAGONISMO GLUTAMATO	BLOQUEO CANALES CALCIO
Valproico	+++	++		+
Carbamazepina	++			
Felbamato	+++	++	+	
Fenitoína	+++			
Gabapentina	+++	++		
Lamotrigina	+++			
Tiagabina		++		
Topiramato	+++	+++	+++	++
Vigabatrina		+++		

La decisión de iniciar un tratamiento anticonvulsivante requiere analizar la probabilidad y los riesgos de continuar con crisis frente a los riesgos y beneficios de la medicación. La epilepsia, excluyendo las formas benignas de la infancia, es habitualmente una condición crónica que no remite espontáneamente y que requiere, por tanto, tratamiento. El riesgo global de recurrencia de crisis tras una primera inesperada es del 40%-50% en niños y del 30%-60% en adultos.

Después de una segunda crisis, el riesgo de padecer otras aumenta al 80%-90%. El tratamiento tras una primera crisis somete al paciente al riesgo de una medicación quizá innecesaria, y debe contrapesarse con el riesgo de crisis adicionales en ese sujeto. No cabe duda de que el riesgo de recurrencia no es uniforme entre todas las situaciones o síndromes epilépticos. Los factores fundamentales de riesgo de recurrencia de crisis son la situación neurológica previa, la presencia de crisis parciales y las descargas epileptiformes del electroencefalograma (EEG) intercrítico.



## PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

La probabilidad de conseguir un control de las crisis sin inducir toxicidad medicamentosa aumenta si se siguen los siguientes principios:

1. Usar un solo fármaco siempre que sea posible.

2. Aumentar la dosis hasta conseguir el control crítico o desencadenar toxicidad (si existe, disminuir la dosis).
3. Si un fármaco falla en el control crítico sin toxicidad, elegir otro apropiado, también aislado, y aumentar de nuevo su dosis hasta obtener control crítico o desencadenar toxicidad.
4. Recordar que el “rango terapéutico” es una guía posológica. Algunos pacientes alcanzan el control crítico por debajo del rango, y otros toleran concentraciones superiores sin toxicidad.
5. Usar dos fármacos sólo cuando haya fracasado la monoterapia. Algunos pacientes pueden tener más crisis con dos fármacos que con uno debido a las interacciones medicamentosas.
6. Ser consciente de que la capacidad de metabolizar los anticonvulsivos varía en el paciente joven, el anciano, la gestante y en los pacientes con enfermedades crónicas, especialmente las renales o hepáticas, comparados con los adultos sanos no gestantes.

## **FENOBARBITAL.**

Barbitúrico de acción prolongada, utilizado casi exclusivamente por su efecto anticonvulsivo. Su utilidad clínica es prácticamente superponible a la de la fenitoína aunque, en general, se prefiere esta última por no producir sedación.

**Mecanismo de acción.** Actividad sedante, hipnótica y analgésica, aunque la actividad antiepiléptica se consigue con grados tolerables de sedación. A concentraciones terapéuticas facilita la acción del GABA, uniéndose al receptor GABA<sub>A</sub>. Esta unión a un sitio específico diferente al de las BDZ, prolonga el tiempo de apertura del canal abierto por el GABA. A concentraciones superiores, sólo alcanzables a veces en el tratamiento del status epiléptico, inhibe el canal de Na<sup>+</sup> y los canales de Ca<sup>++</sup> tipo L y N presinápticos, deprimiendo la propagación de descargas paroxísticas y la actividad de ciertos focos epilépticos.

**Farmacocinética.** Buena absorción oral y relación directa entre dosis y niveles plasmáticos. Eliminación lenta (t<sub>1/2</sub> 50-140 h). La alcalinización de la orina facilita su eliminación. Se liga moderadamente a las proteínas e induce a enzimas hepáticas, lo que ocasiona interacciones significativas con el metabolismo de otros fármacos.

**Efectos adversos.** La principal es la sedación (incluso dentro del rango terapéutico). Tolerancia parcial a este efecto con el tiempo. Anemia megaloblástica (similar a fenitoína), reacciones de hipersensibilidad y osteomalacia. No debe utilizarse en individuos con porfiria. En sobredosis, como todos los barbitúricos, produce coma, parada respiratoria y colapso circulatorio. Puede disminuir el CI en niños, en ocasiones genera hiperactividad e irritabilidad.

**Indicaciones.** En niños sus efectos cognitivos, psicomotor y sobre el rendimiento escolar lo han relegado tras carbamazepina o valproato. De elección en convulsiones neonatales. Como 2<sup>a</sup>-3<sup>a</sup> opción en convulsiones tónico-clónicas generalizadas, epilepsias parciales, convulsiones febriles, convulsiones alcohólicas y status epiléptico.

## **FENITOÍNA.**

Relacionada estructuralmente con los barbitúricos. A causa de sus efectos secundarios y comportamiento cinético impredecible, se considera un fármaco de segunda elección para ciertos tipos de epilepsias parciales y generalizadas.

**Mecanismo de acción.** Bloquea los canales de Na<sup>+</sup>, impidiendo selectivamente las descargas de alta frecuencia. No tiene efecto sedante.

**Farmacocinética.** Buena absorción oral (> 95%), pero lenta y errática. Elevada fijación a la albúmina (80-90%) inhibida por salicilatos, fenilbutazona o valproato. Se metaboliza a través del sistema de oxidasa mixto P-450 hepático. Las enzimas catabólicas de la fenitoína son saturables, lo que ocasiona una cinética de rango 0: en el punto de saturación un pequeño incremento de la dosis produce grandes cambios en la concentración sérica. La fenitoína se liga mucho a las proteínas, por lo que enfermedades sistémicas y la interacción con otros fármacos pueden cambiar la concentración de su fracción libre. Tiene una vida media larga, de 18-30 horas, permitiendo la dosificación en una dosis diaria en los adultos y dos veces al día en los niños.

**Efectos adversos.** Es el antiepiléptico que presenta una gama más amplia de efectos adversos. Comienzan a aparecer en el límite máximo de sus niveles terapéuticos óptimos (10-20 mg/L). Progresivamente, en relación con los niveles plasmáticos, puede aparecer: nistagmo, disartria, leve incoordinación motora, ataxia, visión borrosa, diplopía, náuseas, vómitos, somnolencia, alteraciones mentales, imposibilidad para deambular, alteraciones cerebelosas, coma y convulsiones. No relacionadas con los niveles: hipertricosis, hiperplasia gingival, hipocalcemia, anemia megaloblástica, reacciones de hipersensibilidad. En administración i.v. puede producir flebitis, hipotensión y alteraciones cardíacas. Riesgo de síndrome fetal por antiepilépticos (labio leporino, paladar hendido, etc.). Síndrome de Stevens Jhonson. La fenitoína causa hipocalcemia en pacientes no ambulantes, alterando la absorción de vitamina D

**Indicaciones.** De segunda elección en las epilepsias parciales, convulsiones neonatales y status epiléptico. La gran variabilidad interindividual obliga a monitorizar niveles plasmáticos y utilizar nomogramas especiales.

## **PRIMIDONA.**

Está relacionada estructuralmente con los barbituratos y se metaboliza a fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA). La actividad antiepiléptica se debe al fenobarbital, la primidona, y el PEMA. Esto permite una actividad anticonvulsiva con niveles más bajos de fenobarbital, sin embargo, el uso simultáneo de otros fármacos puede aumentar la velocidad de conversión a fenobarbital.

## **BENZODIAZEPINAS.**

Se derivan de compuestos heterocíclicos. La mayoría de las benzodiazepinas con usos clínicos son benzo-1,4-diazepinas, excepto el clobazam, que es una benzo-1,5-diazepina.

**Mecanismo de acción.** El mecanismo primario de acción anticóncil de estos fármacos parece deberse a la ligadura de un lugar modulador del receptor GABA. Las benzodiazepinas mejoran el transporte del cloruro dependiente de GABA, hiperpolarizando la neurona, lo que produce inhibición. Las alteraciones en la estructura del anillo benzodiazepínico modifica las propiedades farmacocinéticas. Un factor importante es la solubilidad lipídica de los distintos compuestos. El diazepam es muy lipofílico, por lo que alcanza el cerebro rápidamente, y tiene una duración relativamente corta, por su redistribución. El clonazepam es menos lipofílico, pero su volumen de distribución es menor, por lo que su duración de acción es mayor.

**Indicaciones.** La indicación principal de las benzodiazepinas en la epilepsia es en el tratamiento del estatus epiléptico. El efecto adverso fundamental de su administración intravenosa es la depresión respiratoria. Las benzodiazepinas también pueden usarse en tratamientos crónicos. El clonazepam y el nitrazepam son eficaces en varios tipos de crisis, pero se usan habitualmente en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut, en las epilepsias mioclónicas y en los espasmos infantiles. Se utilizan en combinación con otros fármacos, sobre todo con el ácido valproico. El clorazepato, usualmente es ineficaz por sí solo y se usa como terapia coadyuvante. El clobazam es menos sedante que otras benzodiazepinas, pero tampoco es tan eficaz como éstas.

**Efectos adversos:** Somnolencia, ataxia, diplopía y visión borrosa, cambios de personalidad, irritabilidad, alteraciones de memoria, hipotonía e hipersecreción en niños. Además puede desarrollarse tolerancia a los efectos anticonvulsivos, así como a los efectos secundarios. Puede haber tolerancia cruzada entre distintas benzodiazepinas. Finalmente existe dependencia y la suspensión abrupta de benzodiazepinas puede causar síntomas de privación y crisis.



## **CARBAMAZEPINA.**

La carbamazepina está relacionada estructuralmente con los antidepresivos tricíclicos y su actividad antiepiléptica está bien establecida en el uso clínico.

**Metabolismo.** La absorción desde el aparato digestivo es curvilínea, con pequeños incrementos con las dosis mayores. La carbamazepina induce su propio metabolismo hepático, por lo que la vida media inicial de 24-45 horas cae casi a la mitad en los primeros 20-30 días de tratamiento. A menudo son precisos incrementos en la dosis después del primer mes para mantener el efecto terapéutico. La carbamazepina se metaboliza a un metabolito epóxido, que también tiene actividad anticósmica. Además de la autoinducción de su propio metabolismo, la carbamazepina tiene interacciones significativas, complejas y a menudo impredecibles, no solo con otras medicaciones anticósmicas, sino también con un amplio espectro de otros fármacos, que incluyen los corticosteroides, la teofilina, el haloperidol y la warfarina. Además, algunos fármacos inhiben el metabolismo de la carbamazepina, y su administración simultánea puede desencadenar toxicidad por carbamazepina dependiente de dosis. Esto ocurre fundamentalmente con la cimetidina, danazol, dextropropoxifeno, diltiazem, eritromicina, isoniazida, verapamilo y viloxacina.

**Indicaciones.** La carbamazepina es eficaz en las crisis parciales, así como en las crisis primarias generalizadas tónico-clónicas.

**Efectos secundarios:** Del sistema nervioso central (SNC), dosis-dependientes incluyen: diplopía, mioclonías, vértigo, cefalea, náusea y somnolencia. Esta neurotoxicidad puede ocurrir al inicio del tratamiento a menos que se comience con dosis bajas, que se vayan aumentando en días o semanas. Otros efectos secundarios son un rash morbiliforme, alérgico, la estimulación de la liberación de vasopresina que ocasiona retención de líquidos e hiponatremia, y leucopenia ligera. Son raras discrasias sanguíneas idiosincrásicas severas y no pueden predecirse por análisis rutinario de sangre.

## **ETOSUCCIMIDA.**

**Indicaciones.** Se usa primariamente en el tratamiento de las crisis de ausencia. o es eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas, que pueden acompañar a las crisis de ausencia, y en tales casos se prefiere el uso de ácido valproico.

**Efectos secundarios:** Náuseas, vómitos, dolor abdominal, letargia, vértigo, ataxia y psicosis.

## ÁCIDO VALPROICO.

Es un antiepiléptico de amplio espectro, siendo efectivo en muchos tipos de epilepsia y, particularmente, en ciertos tipos de epilepsia infantil, donde se usa ampliamente por su baja toxicidad y carencia de efectos sedantes.

**Mecanismo de acción:** Probablemente actúe por muy diversos mecanismos: ↑ la concentración cerebral de GABA y ↓ la de aspartato; inhibe, aunque débilmente, dos enzimas inactivadoras del GABA (GABA-transaminasa y succínico deshidrogenasa); inhibe los canales de Na<sup>+</sup> (afectando de forma directa la excitabilidad de la membrana).

**Farmacocinética.** El ácido valproico es un ácido graso de cadena ramificada, que se absorbe rápidamente en el aparato digestivo y tiene una vida media de 10-16 horas. Se metaboliza en el hígado, pero no produce inducción enzimática. Se une en gran proporción a las proteínas y tiene interacciones complejas con otros anticonvulsivantes. En general, las concentraciones sanguíneas de valproico a igual dosis son menores cuando se usa en monoterapia que cuando se utiliza en politerapia.

**Indicaciones.** El valproato es un fármaco versátil, con eficacia demostrada contra crisis primarias generalizadas, tónico-clónicas, de ausencia, y mioclónicas. Se utiliza como un agente de segunda línea contra crisis parciales.

**Efectos secundarios:** El temblor, la ganancia de peso, hinchazón de tobillos y fragilidad del cabello. Puede existir sedación bien al inicio del tratamiento o con dosis altas. Reacciones más severas incluyen: pancreatitis, supresión de médula ósea y hepatotoxicidad. La hepatotoxicidad es rara en adultos, pero puede ser vista en uno de cada 700 casos en niños menores de dos años. Sus rasgos clínicos son similares a los del síndrome de Reye. Los factores principales de riesgo de hepatotoxicidad son la administración simultánea de otros fármacos metabolizados en el hígado y la presencia de errores innatos del metabolismo. Son frecuentes elevaciones ligeras de las enzimas hepáticas, y no indican hepatotoxicidad severa. El ácido valproico interfiere con el ciclo de la urea y causa un aumento de la concentración de amonio sérico ligero o moderado. También puede suprimir la médula ósea y alterar la función plaquetaria.

## FELBAMATO.

Fármaco de amplio espectro terapéutico, cuyo mecanismo de acción es doble al potenciar el GABA, inhibir los canales del sodio y es un aceptable inhibidor del sistema glutaminérgico. Se absorbe rápidamente por vía oral y se elimina por hígado y riñón, con una vida media de 20 horas.

**Indicaciones.** Síndrome de Leenox-Gastaut refractario, crisis parciales, con generalización secundaria, ausencias, mioclonias y crisis generalizadas.

No se debe administrar a niños menores de 4 años.

**Interacciones:** con otros antiepilépticos como es el fenobarbital, carbamacepina y valproato.

**Dosis:** Inicio a 7-15 mg/kg/día en dos tomas, aumentando semanalmente 7.5 mg/kg hasta llegar a un máximo de 45 mg/kg/día. Dosis máxima al día 3.600 mg. Es necesario reducir las dosis de carbamacepina, fenitoina y valproato en un 20-30% dada las interacciones.

**Efectos secundarios:** Anorexia, pérdida de peso, insomnio, vómitos, cansancio, dolor abdominal, anemia aplásica. (mayor porcentaje si se usa asociado a otros FAE)

**Presentación:** Comprimidos de 400 y 600 mg. Suspensión oral con 600mg/5ml.

**Nombre Comercial:** TALOXÁ.

## **GABAPENTINA.**

Fármaco que aumenta la síntesis del GABA en el cerebro y produce una liberación del mismo durante los episodios convulsivos. Es igualmente bloqueador de los canales de sodio, actuando en el interior del citosol de la célula cerebral. Se absorbe por vía oral entre un 50-70% de la dosis administrada, eliminándose por vía digestiva la fracción no absorbida. La vida media es de 5-7 horas.

**Indicaciones:** Crisis parciales, y secundariamente generalizadas, crisis generalizadas y en la epilepsia infantil con puntas centro temporales. No usar en ausencias, pues pueden empeorar tras su administración.

Aceptado su uso en niños menores de 2 años.

**Interacciones:** No presenta interacciones con otros fármacos.

**Dosis:** 30-60 mg/kg/día, si bien en el niño se pueden administrar dosis hasta de 3600-4200 mg/día. Tres tomas al día.

**Efectos secundarios:** Escasos y leves. Mareos, somnolencia, cansancio, cefaleas, temblor y nistagmus. Ocasionalmente aumento de peso.

**Presentación:** Cápsulas de 100, 300 y 400 mg. Próxima presentación en suspensión.

**Nombre Comercial:** NEURONTIN.

## **LAMOTRIGINA.**

Este fármaco actúa reduciendo la liberación de neurotransmisores excitadores y estabiliza la membrana neuronal presináptica por bloqueo de los canales de sodio. Se absorbe totalmente por vía oral, y se elimina preferentemente por vía hepática y algo por vía renal. La vida media es de 30 horas.

**Indicaciones:** Crisis parciales refractarias, ausencias atípicas, crisis mioclónicas y atónicas. Es igualmente eficaz en crisis generalizadas, estando especialmente indicado en el Síndrome de Leenox-Gastaut y en las epilepsias sintomáticas.

**Interacciones:** Aumenta su vida media si se asocia al valproato, por lo que es necesario una estrategia especial de dosificación si se administra asociada a este.

**Dosis:** Varía según se administre en monoterapia o asociada.

Uso en monoterapia: 1 mg/kg/día e ir aumentando 2-3 mg/kg/día cada 2-3 semanas hasta llegar a los 5-10 mg/kg/día, sin sobrepasar los 400 mg/día.

Si se utiliza asociada a Valproato: 0.2 mg/kg/día para ir aumentando al mismo ritmo que en monoterapia pero a dosis de 0.5 mg/kg/día hasta llegar a 1-5 mg/kg/día sin sobrepasar los 200 mg por día. Dos tomas al día. En ocasiones y en epilepsias refractarias puede ser necesario repartir la dosis diaria en tres tomas.

**Efectos secundarios:** Exantema máculo-papuloso o rash cutáneo de características alérgicas cuando se introduce de forma rápida, y cuando se asocia a valproato; cansancio, cefaleas, irritabilidad, mareos, ataxia y diplopia de aparición esporádica y de carácter leve. A veces conduce a la aparición de un síndrome de Steven-Jhonson.

**Presentación:** Comprimidos dispersables de 5 y 25 mg. Comprimidos de 50, 100 y 200 mg.

**Nombre Comercial:** LAMICTAL y LABILENO.

## **OXCARBACEPINA**

La Oxcarbacepina es un 10-keto análogo de la Carbamacepina (CBZ), pero con un perfil farmacocinético diferente. En contraste con el metabolismo oxidativo de la CBZ, la Oxcarbacepina es rápidamente reducida por su metabolismo activo: la 10,11dihidro-10, hidroxí-carbamacepina, por esta razón, es casi nula la inducción hepática producida por el metabolismo oxidativo, a través del sistema citocromo P450. Así al no formarse el metabolito epóxido de la CBZ, se disminuyen los efectos adversos, en particular, las alteraciones hematológicas.

**Mecanismo de acción.** Inactivación prolongada de los canales de sodio sensibles al voltaje, causando una supresión neuronal de alta frecuencia. Otros efectos diversos sobre la función sináptica son: la activación de los receptores GABA B, potenciación de los receptores GABA A, bloqueo de refuerzo de la respuesta noradrenérgica y modulación de los receptores nicotínicos. También se han reportado estudios que refieren que actúa bloqueando canales de potasio. Se absorbe con rapidez y alcanza concentraciones plasmáticas en la primera hora de su ingesta. Su vida media es de 14 a 30 horas.

**Indicaciones:** Las mismas que para la Carbamacepina (crisis parciales simples y complejas y secundariamente generalizadas).

**Dosis:** 10-30 mg /kg/día. Dos tomas diarias.

**Efectos secundarios:** Mareo, ataxia, somnolencia, cefaleas, diplopia y nistagmus, que suelen ser de intensidad leve y raros en su aparición. A nivel gastrointestinal diarrea, vómitos o anorexia, reacciones alérgicas cutáneas, trastornos del sueño e hiponatremia. Este último efecto secundario se ha asociado a altas dosis del fármaco.

**Presentación:** Comprimidos de 300 y 600 mg.

## **TIAGABINA**

Es un inhibidor de la recaptación del GABA, produciendo un incremento de los niveles extracelulares del GABA, sin afectar a los neurotransmisores. Se absorbe rápidamente por vía oral y alcanza concentraciones máximas a la hora de su ingesta. Se elimina por riñón y heces.

**Indicaciones:** Crisis parciales complejas, menos eficaz para las simples, y reduce en un 60% las crisis parciales secundariamente generalizadas.

**Interacciones:** Se reduce su vida media si se asocia a otros fármacos inductores enzimáticos, como es la fenitoina, fenobarbital y carbamacepina.

**Dosis:** 0.25-1.5 mg/kg/día en niños mayores de 2 años. Tres o incluso cuatro tomas diarias.

**Efectos secundarios:** De carácter leve mareo, cansancio, cefalea, y somnolencia.

**Presentación:** comprimidos de 5, 10 y 15 mg.

**Nombre Comercial:** GABITRIL.

## **TOPIRAMATO**

El topiramato es un nuevo agente antiepiléptico clasificado como un monosacárido sulfamato sustituido. Se desconoce el mecanismo exacto, por el cual ejerce su acción anticonvulsivante. Sin embargo, se han planteado varias hipótesis, parece ejercer su acción a través del bloqueo de los canales de sodio estado-dependientes. También aumenta la actividad del gamma-aminobutirato en los receptores GABA A, e intensifica la capacidad inhibitoria del neurotransmisor GABA. Además inhibe algunas isoenzimas de la anhidrasa carbónica.

Se absorbe muy bien por vía oral y su vida media es de 19-23 horas. Se elimina por riñón casi con exclusividad. Administrado en monoterapia se alcanzan niveles plasmáticos máximos.

**Indicaciones:** Crisis parciales simples, complejas y secundariamente generalizadas. Síndrome de Leenox-Gastaut y crisis generalizadas. Solo en niños mayores de 2 años.

**Interacciones:** Escasa o nula con otros antiepilépticos.

**Dosis:** 0.5-1 mg/kg/día la primera semana (una toma nocturna), con incrementos de 1 mg/k/día cada 1-2 semanas hasta llegar a 200-400 mg /día según la respuesta clínica. Dos tomas diarias.

**Efectos secundarios:** Los principales efectos adversos reportados son a nivel del SNC, tales como: pérdida de concentración, ataxia, somnolencia, parestesias distales, astenia, mareo, ataxia, diplopía o nistagmus, e incluso episodios psicóticos. Con riesgo de urolitiasis, anorexia, pérdida de peso.

**Presentación:** comprimidos de 25, 50, 100 y 200 mg.

**Nombre comercial:** TOPAMAX.

## **VIGABATRINA.**

Potente inhibidor de la Gaba- transaminasa, aumentando por tanto el tono gabaérgico. Se absorbe rápidamente por vía oral y se elimina por riñón. Vida media de 5-7 horas.

**Indicaciones:** Crisis parciales simples y complejas. Especialmente indicado en el Síndrome de West secundario y en los espasmos infantiles de la esclerosis tuberosa. No recomendable en las ausencias y en las miclonias, pues pueden empeorar tras su administración.

**Interacciones:** Escasa o nula con los demás antiepilépticos. Asociado a valproato se produce una interacción positiva.

**Dosis:** 40-50mg/kg/día, si bien se pueden usar dosis mayores de 75-100-150 mg/kg/día según respuesta y tolerancia.

**Efectos secundarios:** Irritabilidad, hiperactividad o somnolencia, aumento del apetito y de peso. En ocasiones se han descrito reacciones psicóticas.

**Presentación:** Comprimidos y sobres de 500 mg.

**Nombre comercial:** SABRILEX

## SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON (SSJ)

El síndrome de Stevens-Johnson (ectodermosis erosiva plurifocalis, erythema multiforme exudatorum, erythema bullosum malignus), es una enfermedad grave, a menudo fatal. Ha sido considerada como un tipo de eritema multiforme. Fue descrito por Hebra y Brain hace más de 100 años (6).

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) para muchos autores constituyen la misma enfermedad con diferentes estadios de severidad, de modo que se ha propuesto su unificación bajo el término de necrosis epidérmica aguda diseminada o necrólisis exantemática (7). Se presentan como las reacciones cutáneas más graves en pediatría con una morbilidad y mortalidad considerables siendo hasta en un 30 % en la NET (8) . La incidencia global en Estados Unidos se estima entre 1,5 y 2 casos por millón por año en la población general (9). Se considera que puede ocurrir en todos los grupos de edades y afecta a todas las razas, aunque la edad media de presentación para la NET se encuentra entre 46 y 63 años, y alrededor de 25 años para el SSJ(10). Varios factores etiológicos han sido implicados principalmente agentes infecciosos, fármacos, enfermedades sistémicas, agentes físicos y alimentos, dentro de éstos los fármacos son los más comunes (11).

Considerando que el área de superficie corporal afectada tiene implicación pronóstica, se le utilizó para la clasificación, así tenemos que corresponde a SSJ si el área de superficie corporal es menor al 10 % y a NET si es mayor al 30 %, los casos con superficie corporal afectada entre 10 y 30 % se consideran como superposición SSJ-NET(16).

## **ETIOLOGÍA.**

Las infecciones y los medicamentos originan casi la totalidad de casos de SSJ. Los antibióticos (sobre todo sulfamidas y beta-lactámicos), los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y los anticomiciales constituyen los fármacos implicados con mayor frecuencia

## **FISIOPATOGENIA.**

Aunque la patogenia de ambas entidades (SSJ-NET) aún no es totalmente comprendida, se acepta que reacciones inmunológicas a antígenos extraños intervienen en el desarrollo de la enfermedad con un mecanismo final de apoptosis de los queratinocitos (12).

Además se ha encontrado en epidermis de pacientes enfermos macrófagos y linfocitos CD8, y en pacientes con reacciones cutáneas a fármacos se han aislado clones de CD8 que reaccionan al fármaco desencadenante, por lo que se piensa que la epidermis puede sufrir una reacción citotóxica en donde el fármaco que ocasionó la reacción o alguno de sus metabolitos se une a la membrana de los queratinocitos convirtiéndolos en blanco de ataque celular. Considerando esto se propuso el uso de IGIV y es en 1992 cuando se utiliza por primera vez en una niña con SSJ. Posteriormente en un estudio realizado por Viard et al se explica el mecanismo inmunológico que llevaría a la muerte celular programada, a través de un receptor Fas (CD95) que en condiciones normales expresan los queratinocitos de la piel, el cual es un receptor de transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis celular(17).

La IGIV actúa a nivel del receptor de Fas bloqueando de este modo su unión con el LFas e impidiendo la apoptosis de los queratinocitos. Por otro lado la IGIV posee otros efectos adicionales que apoyarían su utilización en SSJ, ya que puede disminuir las complicaciones infecciosas por sus propiedades antiinfecciosas, así como disminuye la pérdida de fluidos a través de la piel denudada, y posee efectos inmunomoduladores que contribuyen a beneficios en el tratamiento (17).

## **CUADRO CLÍNICO.**

El cuadro clínico es indistinguible en ambas condiciones aunque la afección extensa de la piel sin compromiso de mucosas es más característica de NET(11), comprende un período prodrómico con malestar, fiebre (39 o 40° C), odinofagia, cefalea, rinorrea, tos, seguido de aparición súbita de lesiones cutáneas eritematosas maculopapulares con rápida evolución a formación de flictenas por desprendimiento de la epidermis de la piel, aunque se describen lesiones en forma de " tiro al blanco" características en el SSJ, es una lesión



cutánea papular eritematosa, que se agranda por expansión periférica y normalmente desarrolla una vesícula central. La afección de membranas mucosas se presenta entre 92 a 100 %, con afección a nivel conjuntival, bucal y afectación sistémica gastrointestinal, laringotraqueal y genitourinario cuya presentación varía entre 8 y 61,5 %.

Al examen físico puede encontrarse el signo de Nikolsky que corresponde al desprendimiento de la piel con ligera presión o roce.

Muy pronto los síntomas constitucionales se agravan, con pulso débil y acelerado, respiraciones rápidas, postración y dolores articulares. La estomatitis es un síntoma precoz, con vesículas sobre los labios, lengua y mucosa bucal, se agrava con pseudomembranas, pérdida de sangre, salivación y ulceraciones que hacen difícil la alimentación e ingestión de bebidas. Se desarrolla una conjuntivitis bilateral, úlceras en las córneas. Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa. También aparece epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies están invadidos por una erupción hemorrágica, vesícula-ampollar o petequial, con inflamación de algunos o todos los orificios, boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Se muestran lesiones diseminadas por el cuerpo. Las vaginitis erosivas pueden ser graves (6).

No es raro que se desarrolle una neumonía. Pueden existir trastornos gastrointestinales asociados. Estos pacientes están realmente enfermos de extrema gravedad, y pueden sufrir además, artritis, convulsiones, coma, arritmias cardíacas y pericarditis. Son frecuentes por otra parte: la miositis, hepatopatías y sepsis generalizadas.(6)

## **DIAGNÓSTICO.**

La diferenciación entre estos dos cuadros es clínico-evolutiva, aunque existen casos mixtos en los que coexisten o se suceden los dos patrones de lesiones. El diagnóstico diferencial puede establecerse clínicamente, valorando la edad del paciente, los pródromos, la afectación mucosa, el estado general y el tipo de denudamiento; sin embargo la confirmación histológica es obligada.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento convencional consiste en cuidados de soporte y tratamiento de las complicaciones. Aunque se menciona el uso de esteroides, éstos no han mostrado eficacia en todos los estudios, por el contrario hay comunicaciones de incremento en la predisposición a infecciones así como en la morbilidad y mortalidad (13,14). Considerando la base inmunológica del SSJ-NET se ha propuesto el uso de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) como parte del tratamiento y en la población pediátrica particularmente se presentan varios estudios con resultados exitosos(15,17)

### *Tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson*

- Ingreso en UCIP.
- Identificación del fármaco responsable y eliminación
- Tratamiento sintomático.
  - Líquidos intravenosos, soporte nutricional.
  - Analgésicos.
  - Cama especial.
  - Si infección cutánea, urinaria o sospecha de bacteriemia: antibióticos sistémicos (ya que la infección es la principal causa de muerte). Antibióticos tópicos: mupirocina 2 % para la piel y nariz; cloranfenicol o eritromicina para los ojos.
  - Compresas de suero salino fisiológico (SSF) o de Burow, gasas de parafina o geles para las áreas desnudas; compresas salinas para los párpados, labios o nariz.
- Uso controvertido de corticoides.
- Consulta ocular obligatoria, por el riesgo de secuela ocular.
- Consulta dermatológica.

El tratamiento del SSJ extenso debe realizarse en una unidad de quemados hospitalaria. El manejo es similar al de un gran quemado: monitorización de constantes, reposición hidroelectrolítica y expansión de volumen. Metry et al <sup>(17)</sup> publicaron 7 casos en los que se utiliza IGIV con éxito y realizan una revisión de la literatura especializada con respecto al uso de IGIV para SSJ y NET. Comunican que las mejores respuestas se obtuvieron con dosis de 0,5-1,0 g/kg/día administrado en 3-4 días con resultados dentro de los primeros 2 a 3 días después del inicio, en cuanto al uso concomitante de esteroides se determinó que prolonga el tiempo de respuesta con respecto al uso de IGIV sola.

### **PRONÓSTICO.**

La mortalidad puede ser del 10 % en la fase aguda, particularmente en los pacientes con afectación pulmonar. En los casos extensos alta mortalidad (25-50 %). La principal causa de muerte es la sepsis. Son de mal pronóstico la edad avanzada, la extensión del despegamiento superior al 10%, la elevación de la creatinina y la leucopenia. (6)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

De los pacientes ingresados al Servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría Médica con diagnóstico de Crisis Convulsivas en el periodo comprendido de Agosto del 2004 a Julio del 2007 reportar los casos en los que la causa de ingreso fuera secundaria a Efectos Adversos de Anticomiciales.

## JUSTIFICACIÓN.

Debido a la elevada incidencia de epilepsia a nivel mundial, y a la falta de respuesta a tratamiento de un porcentaje de dicha población persistiendo con crisis convulsivas, se ha continuado la investigación de nuevos anticomiciales, con la finalidad de disminuir al máximo el número de pacientes con crisis convulsivas descontroladas, así como los efectos adversos secundarios al uso de anticomiciales, que en ocasiones con la causa de que el paciente suspenda tratamiento.

Con el advenimiento de fármacos epilépticos de nueva generación (tercera generación) existen aún incógnitas sobre el mecanismo de acción y por lo tanto de los efectos adversos.

De ahí la importancia de documentar aquellos efectos adversos que originen ingreso hospitalario y deterioro de la calidad de vida del paciente e incluso en ocasiones la muerte, para que con ello se traten de encontrar factores de riesgo para estas situaciones clínicas o características del paciente que no lo hagan candidato a dicho fármaco tratando de prevenir en un futuro la presentación de nuevos casos o tener en cuenta la existencia de los mismos para poder darle una orientación adecuada al paciente acerca de los datos de alarma y de la importancia de apego a la dosis terapéutica, indicaciones de incremento de la misma y control de niveles séricos del medicamento.

## OBJETIVOS.

### OBJETIVOS GENERALES.

Detectar efectos adversos de anticomiciales que causen ingreso hospitalario al servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México.

### OBJETIVOS PARTICULARES.

Identificar factores de riesgo ya sea en la forma de prescripción del fármaco antiepiléptico, el incremento de la dosis, apego a indicaciones médicas o en características del paciente, para la presentación de dichos factores adversos.

Describir tratamiento a efecto adverso del anticomicial y respuesta al mismo.

## HIPÓTESIS.

No es necesaria, ya que se trata de un estudio descriptivo.

## METODOLOGÍA.

### DISEÑO DE ESTUDIO.

El tipo de estudio es observacional. retrospectivo, descriptivo. El tipo de investigación es epidemiológico.

### UNIVERSO DE TRABAJO.

Los casos incluidos en este trabajo fueron obtenidos del universo de pacientes con crisis convulsivas que ingresaron al Servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD.

**Límite de Espacio.** Pacientes ingresados al Servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD con diagnóstico de Crisis Convulsivas.

**Límite de Tiempo.** Pacientes ingresados durante el periodo de Agosto del 2004 a Julio del 2007.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes ingresados al Servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México OD en el periodo comprendido del 01 de Agosto del 2004 al 31 Julio del 2007.
- Pacientes con diagnósticos de crisis convulsivas, pero ingresados a Especialidades secundario a un efecto adverso generado por el uso de anticomicial.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes ingresados con diagnóstico de crisis convulsivas pero por otra causa diferente a un efecto adverso generado por el uso de anticomicial.
- Pacientes no ingresados al servicio de Especialidades.
- Expedientes incompletos.
- Pacientes que no cuenten con número de expediente registrado en la libreta de ingresos y egresos de Especialidades.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Se revisará en libreta de ingresos y egresos del Servicio de Especialidades las causas de ingreso por Diagnóstico de Crisis Convulsivas en el periodo comprendido del 01 de Agosto del 2004 al 31 de Julio del 2007 anotando los números de expediente correspondientes. Se buscará en archivo clínico de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México los números de expediente encontrados compatibles con los criterios de inclusión y exclusión comentados.

Se identificarán causas de ingreso por crisis convulsivas diferenciando por grupos de edad (Lactantes, Pre-escolares, Escolares, Adolescentes) y género (masculino-femenino), tiempo de estancia hospitalaria (Periodos de 1-2 días, 3 a 7 días, 8 a 14 días, 15 a 21 días, 22 o más días) incluyendo terapia al ingreso (Monoterapia: DFH, Ácido Valproico, Fenobarbital, Lamotrigina, Topiramato, Oxcarbamazepina, Terapia combinada: Oxcarbamazepina - Clonazepam, Carbamazepina-DFH , DFH – Acido Valproico, Lamotrigina – Clonazepam, Acido Valproico- Lamotrigina) y causas de ingreso: Inicio de tratamiento a crisis convulsivas, crisis convulsivas descontroladas, neumonía, Traumatismo Cráneo Encefálico, niveles subterapéuticos del medicamento, efectos adversos a medicamentos anticomiciales, otros. Se seleccionaran los casos clínicos encontrados como causa de ingreso secundaria a efecto adverso de anticomicial y se hará resumen del caso.

## CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los ingresos hospitalarios, y procedimientos de alto riesgo, así como transfusiones se realizan bajo consentimiento informado de los padres o responsable legal del paciente.



## RESULTADOS.

Se encontraron 50 casos con diagnóstico de crisis convulsivas reportados en la Libreta de Ingresos y Egresos del Servicio de Especialidades de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, no contando 4 de ellos con número de expediente por lo que se excluyeron del estudio.

En cuanto al género, el 63% de los ingresos fueron del sexo masculino, mientras que el 37% restante fueron del sexo femenino. El grupo etario predominante fue el de los lactantes en un 50%, seguido de los adolescentes en un 34.78% y posteriormente preescolares y escolares con un 8.69% y 6.52% respectivamente. (Ver Gráfica 1 y 2, Tabla 4 )

**Tabla 4. Frecuencia por género de los ingresos a Especialidades por Crisis Convulsivas en el periodo de 01 de Agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.**

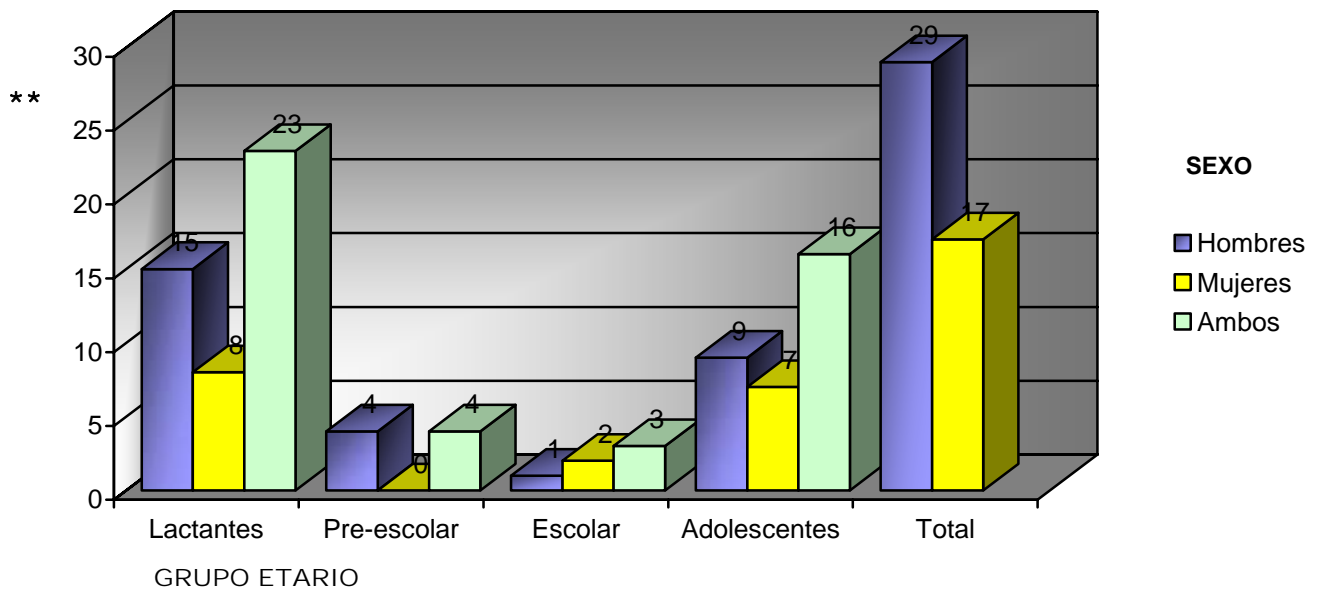
	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
LACTANTES	15	8	50%
PRE-ESCOLARES	4	0	8.69%
ESCOLARES	1	2	6.52%
ADOLESCENTES	9	7	34.78%
	29 (63%)	17 (37%)	100%

Los días de estancia hospitalaria fueron en su mayoría de 3 a 7 días (34.78%), de 8 a 14 días en un 32.6%, más de 21 días en 15.21%, 15 a 21 días en un 13.04% y en menor proporción 4.38% un tiempo de estancia hospitalaria de 48 horas. (Ver tabla 5, Gráfica 3).

**Tabla 5. Días de estancia por género de los ingresos a Especialidades por Crisis Convulsivas en el periodo de 01 de Agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.**

	<b>HOMBRES</b>	<b>MUJERES</b>	<b>PORCENTAJE</b>
0 a 2 días	0	2	4.38%
3 a 7 días	10	6	34.78%
8 a 14 días	9	6	32.61%
15 a 21 días	6	0	13.04%
Más de 21 días	4	3	15.21%
	29	17	100%

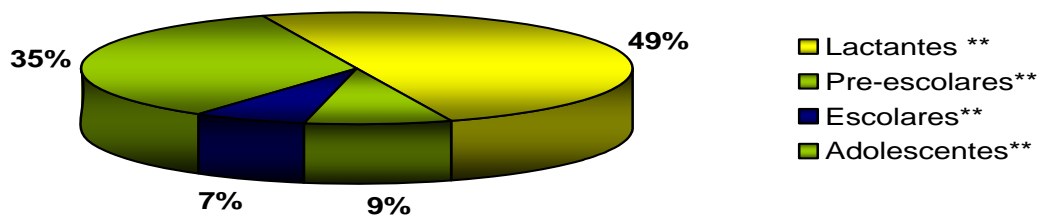
GRAFICA 1.  
FRECUCENCIA DE INGRESOS POR CRISIS CONVULSIVAS \*



\* Servicio de Especialidades, Pediatría. Hospital General de México.  
01 de agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.

Hospital General de México. Pediatría Médica. Especialidades. 2007.

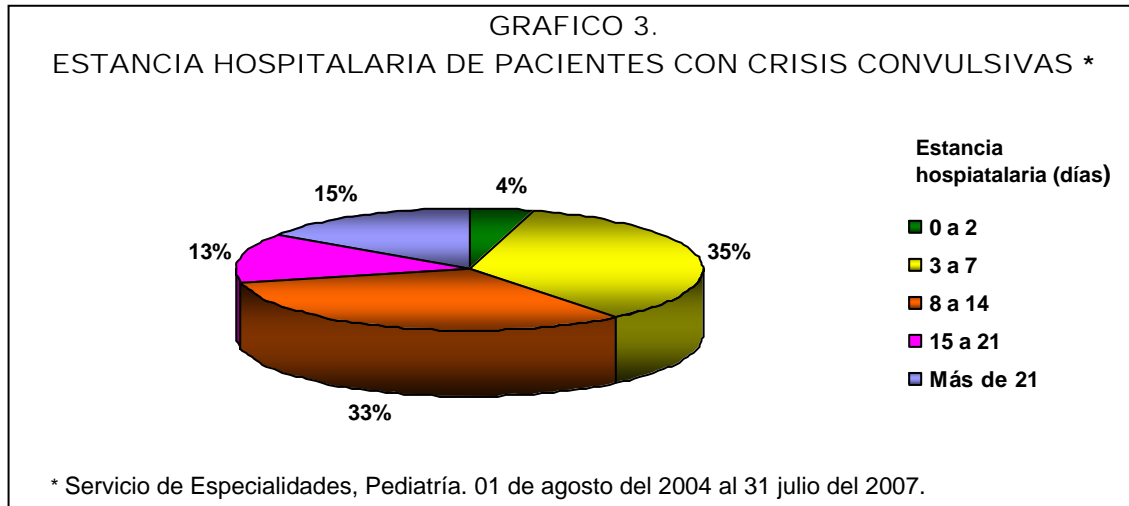
GRAFICA 2.  
INCIDENCIA POR GRUPO ETARIO DE INGRESOS  
POR CRISIS CONVULSIVAS \*



\* Servicio de Especialidades, Pediatría. Hospital General de México.  
01 de agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.  
\*\* Grupo etario

Hospital General de México. Pediatría Médica. 2007.

En cuanto a las causas de ingreso en los pacientes con crisis convulsivas hubo predominio del descontrol de las mismas en un 50%, inicio de diagnóstico y estudio de las mismas en un 26.08%, seguido en la misma proporción cada una de 6.5% las siguientes causas: Traumatismo Cráneo Encefálico, neumonía y efectos adversos de anticomieles, otras causas en un 4.34%. (Gráfica 4, Tabla 6)



Hospital General de México. Pediatría Médica. Especialidades. 2007.

Los ingresos en su mayoría recibían monoterapia 71.7% en tanto que un 28.6% recibía terapia combinada. El fármaco de mayor uso como monoterapia fue la fenitoína en un 47.8%, seguida del ácido valproico en un 10.86%, posteriormente fenobarbital en un 6.52%, topiramato en un 4.34% y oxcarbazepina en un 2.17%. En cuanto a la combinación más empleada en los pacientes ingresados fue el DFH y el ácido valproico en un 8.69%, seguida del ácido valproico y lamotrigina en un 4.34%, mismo porcentaje para la asociación oxcarbazepina y clonazepam, seguidos de las siguientes combinaciones en el mismo porcentaje de 2.17% cada una: Acido Valproico y Carbamazepina, Lamotrigina y clonazepam, DFH y Carbamazepina, Acido Valproico y Fenobarbital, Topiramato y Acido Valproico.

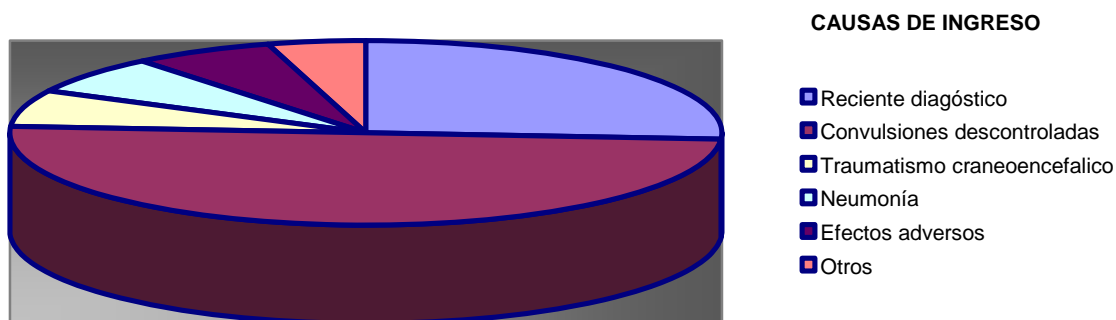
Sólo se encontraron tres casos cuya causa de ingreso fueron los efectos adversos de los anticomieles, dos de ellos fueron en mujeres que presentaron Síndrome de Stevens Jhonson, de 9 y 15 años de edad secundario a uso de lamotrigina-ácido valproico y fenitoína respectivamente. El otro caso fue una lactante femenina de tres meses que presentó acidosis tubular secundaria al uso de topiramato.

**Tabla 6. Causas de ingreso por género y grupo etario de los ingresos a Especialidades por Crisis Convulsivas en el periodo de 01 de Agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.**

CAUSAS	INICIO DE DX		CSCE DesCx		TCE		NEUM		EFECT ADV		OTROS	
	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M	H	M
<b>GRUPO ETARIO</b>												
<b>LACTANTES</b>	5	5	8	1	0	0	2	1	0	1	0	0
<b>PRE-ESCOLARES</b>	0	0	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>ESCOLARES</b>	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0
<b>ADOLESCENTES</b>	0	2	7	2	1	1	0	0	0	1	1	1
<b>TOTAL</b>	5	7	20	3	1	2	2	1	0	3	1	1
<b>PORCENTAJE(%)</b>	26.08 %		50%		6.5%		6.5%		6.5%		4.34%	

Dx: Diagnóstico, CsCs: Crisis Convulsivas, TCE: Traumatismo Craneoencefálico, NEUM: Neumonía, EFECT ADV: Efectos Adversos. H: Hombre, M: Mujer.

**GRAFICA 4**  
CAUSAS DE INGRESO DE PACIENTES CON CRISIS CONVULSIVAS.\*



\* Servicio de Especialidades, Pediatría. Hospital General de México. 01 de agosto del 2004 al 31 de julio del 2007.

Hospital General de México. Servicio de Especialidades 2007.

## **CASO CLÍNICO 1.**

BAL.

EDAD : 9 años.

SEXO : Femenino.

FECHA DE NACIMIENTO: 23 de octubre de 1997.

LUGAR DE NACIMIENTO; México, DF.

TIPO DE NACIMIENTO: Eutócico.

HORA DE NACIMIENTO: 03:00hrs.

PESO AL NACIMIENTO: 3,300G.

TALLA AL NACIMIENTO : Lo ignora.

APGAR : Lo ignora (Lloró y respiró al nacer)

CAPURRO : 40 SDG.

IDX: ESCOLAR FEMENINO HIPERTROFICO.

EPILEPSIA PARCIAL COMPLEJA.

RETRASO MENTAL MODERADO.

STEVENS JHONSON SECUNDARIO A LAMOTRIGINA.

CONJUNTIVITIS.

### **ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES.**

Abuela paterna con Diabetes Mellitus tipo 2, prima materna con Síndrome de Down y crisis convulsivas, resto interrogado y negativos. Madre de 29 años de edad, aparentemente sana, dedicada al hogar, escolaridad secundaria completa, religión católica, grupo sanguíneo O positivo toxicomanías negativas, casada. Padre de 34 años de edad, empleado, religión católica, escolaridad secundaria terminada, grupo sanguíneo desconocido, hábito tabáquico positivo a expensas de dos cigarrillos al día, hábito alcohólico positivo ocasional, con DM II en tratamiento con glibenclamida y metformina de 2 años 6 meses de evolución. Hermana de 8 años de edad, aparentemente sana

### **ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS.**

Habita casa prestada tipo urbana que cuenta con todos los servicios intra y extradomiciliarios, con hacinamiento positivo (15 personas en una habitación), convivencia con animales negativa, COMBE negativo, hábitos higiénico adecuados. Hábitos dietéticos: Recibió seno materno hasta el sexto mes de edad, con leche de seguimiento hasta el año de edad, ablactación a los 7 meses, actualmente alimentación regular en calidad y cantidad, esquema de inmunizaciones completo para su edad.

### **ANTECEDENTES PERINATALES:**

Producto de la primera gesta de madre de 19 años de edad al nacimiento, con control prenatal a base de 15 consultas, con amenaza de aborto en el primer trimestre y amenaza de parto pretérmino en el séptimo mes de embarazo, cursó con cervicovaginitis en el cuarto y sexto mes de embarazo tratada con óvulos no especificados y remitida, con infección de vías urinarias en el último mes de

embarazo sin tratamiento, con diagnóstico en el mismo tiempo de gestación de leiomioma, inicia trabajo de parto espontáneo sin ruptura prematura de membranas, acudiendo a Hospital Venados, donde se obtiene vía vaginal producto único femenino que llora y respira al nacer, egresándose el binomio sin complicaciones.

#### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS:

Bronquitis a los tres meses de edad, hospitalizada por un día. A los 6 meses de edad con crisis convulsivas siendo controlada desde entonces en UMF 30 IMSS por 5 años por neurología, con EEG con resultados compatibles a crisis convulsivas, resonancia magnética normal, en tratamiento con ácido valproico y lamotrigina. Varicela a los 8 años de edad.

#### DESARROLLO PSICOMOTOR.

Sonrisa social a los dos meses, sostén cefálico a los 6 meses, sedestación a los 15 meses, bipedestación a los 18 meses, deambulación a los 2 años, control de esfínteres a los 3 años.

#### PADECIMIENTO ACTUAL:

Inició el viernes por la mañana, con dermatosis localizada a mejillas y antebrazo a expensas de ronchas, acude a clínica del IMSS donde prescriben eritromicina, paracetamol (en caso de fiebre), difenhidramina, neomicina, polimixina, sin mejoría observando eritema facial, ronchas, prurito, descamación, agregándose úlceras en cavidad oral con intolerancia a la vía oral, generalizándose posteriormente lesiones dérmicas. Antecedente de crisis convulsivas manejado con ácido valproico 15mg-Kg-día, en reducción por elevación de enzimas hepáticas por lo que se agrega lamotrigina 50mg diarios.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS. Interrogado y negativo.

#### EXPLORACIÓN FÍSICA.

PESO: 44Kg. Se observa dermatosis generalizada que respeta palmas y plantas a expensas de eritema, pápulas, predominando en tronco y cara, zonas de descamación, con cavidad oral con presencia de úlceras en paladar duro y carrillos, así como costras hemáticas en carrillos. Secreción verdosa conjuntival. Resto de exploración, incluyendo neurológica normal.

#### EVOLUCIÓN.

Presencia de fiebre, pero con BH sin datos de sepsis, QS y ES normales, enzimas hepáticas elevadas. Neurológicamente íntegra. Es valorada por neurología pediátrica quien solicita valoración por dermatología, agrega prednisona dosis bajas (0.5mg-kg-día), así como Keppra (levetiracetam) 30mg-kg-día 2 veces al día continuando con AVP en vigilancia de enzimas hepáticas y posteriormente disminuir, se suspende lamotrigina considerándolo desencadenante de Stevens Jhonson. Con manejo de conjuntivitis oftálmica con cloramfenicol. Las lesiones en boca en manejo con colutorios de solución rosa y

agua bicarbonatada, poca tolerancia a vía oral requiriendo manejo de líquidos por gasto calórico. Valorada por dermatología, quien sugiere inicio de esteroide (prednisona 1mg-kg-día), con protección de mucosa gástrica (hidróxido de aluminio y magnesio) y secante (fomentos de manzanilla en labios). Con disminución gradual en una semana de ácido valproico, a 10mg-kg-día hasta su suspensión, USG Hepático se realiza por riesgo de esteatosis a este nivel, no presenta durante su estancia crisis convulsivas, con mejoría en lesiones y mejoría en tolerancia a vía oral al remitir las mismas, iniciando con dieta en papilla. Se agrega loratadina al manejo. Paulatinamente con tolerancia adecuada a la vía oral, suspendiendo soluciones de base, disminución de lesiones dérmicas en localización y quedando con máculas eritematosas residuales en cara, con manchas café rojizas residuales en tronco y brazos, con costras hemáticas en cavidad oral. Neurológicamente con retraso mental moderado, pero sin crisis convulsivas al manejarse con piracetam, en reducción de dosis de ácido valproico por elevación de enzimas hepáticas. USG del 200707 con esteatosis hepática, Stevens Jhonson secundario a uso de lamotrigina, en remisión de lesiones, así como con dosis de reducción de esteroide hasta suspensión, ya sin antihistamínico, sin lesiones orales, no ha presentado desde su ingreso crisis convulsivas. Hemodinámico durante su estancia hospitalaria con frecuencias cardíacas, llenado capilar, tensiones arteriales y densidades urinarias normales, función renal normal del 83.9% (por aclaramiento). Ventilatoriamente sin dificultad respiratoria, nunca requirió de oxígeno suplementario, frecuencias respiratorias normales para su edad. Nutricional tolera vía oral sin distensión con uresis y evacuaciones presentes, en manejo por consulta externa por gastroenterología. Metabólico ya con enzimas hepáticas normales, glucemias normales, electrolitos séricos normales. Infectológico afebril, examen general de orina y biometrías hemáticas sin datos de sepsis, conjuntivitis remitida, no ameritó antibiótico sistémico. Hematológico sin anemia, ni datos de sangrado. Tiempo de estancia hospitalaria 11 días.

## **CASO CLÍNICO 2.**

PERG.

SEXO: Femenino.

EDAD: 15 años.

FECHA DE NACIMIENTO: 02 de enero de 1992.

HORA DE NACIMIENTO: 15:45 Hrs.

LUGAR DE NACIMIENTO: México, DF.

TIPO DE NACIMIENTO: Eutócico.

PESO AL NACIMIENTO: 3,680 G.

TALLA AL NACIMIENTO: 51CM.

APGAR: Ignora.

SA : Ignora.

CAPURRO: Ignora.

ESCOLARIDAD: Segundo de secundaria. (Promedio 6).

RELIGIÓN: Católica.

GRUPO SANGUÍNEO: O positivo.

IDX: ADOLESCENTE HIPOTROFICA.

TALLA BAJA.

DESHIDRATACIÓN LEVE.

CRISIS CONVULSIVAS EN TRATAMIENTO.

SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON SECUNDARIO A DFH .

HIPERAMONEMIA.

RINOSINUSITIS.

LEPTOSPIROSIS EN TRATAMIENTO,

ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

Abuelo paterno con DM de 15 años de evolución en tratamiento, abuelo materno finado por EVC, abuela materna con Hipertensión de 10 años de evolución en tratamiento, resto interrogado y negativo. Madre de 38 años de edad, ocupación hogar, escolaridad tercer año de secundaria, religión católica, casada, grupo O positivo, toxicomanías negativas, portadora de obesidad, DM tipo 2 de 10 años de evolución, en control. Padre de 37 años de edad, albañil, escolaridad primaria completa, religión católica, casado, grupo O positivo, toxicomanías negativas, aparentemente sano. Con tres hermanos de 13, 11 (gemelos), aparentemente sanos (dos), uno de 11 años con luxación congénita de cadera.

ANTECEDENTES PERSONALES NO PATOLÓGICOS.

Habita casa prestada, elaborada a base de materiales perdurables con todos los servicios intra y extradomiciliarios, convivencia con animales negativa, hábitos higiénicos adecuados, hábitos dietéticos regular en cantidad y calidad. Inmunizaciones completas. COMBE negativo.



#### ANTECEDENTES GINECO-OBSTETRICOS.

Menarca a los 11 años, eumenorreica, ritmo 30x5, regular, núbil.

#### ANTECEDENTES PERINATALES.

Producto de primera gesta de madre de 22 años de edad al nacimiento, con control prenatal a base de 7 consultas en medio particular, con ingesta de vitaminas y aplicación de Td, con amenaza de parto pretérmino desde segundo trimestre, sin antecedentes infecciosos u otra patología durante la gestación, inicia trabajo de parto espontáneo, con ruptura de membranas a la expulsión, llora y respira al nacer, requiriendo maniobras básicas de reanimación egresándose el binomio sin complicaciones. Seno materno exclusivo hasta los 8 meses, posteriormente leche entera, ablactación a los 8 meses, integrándose a la dieta familiar al año de edad.

#### DESARROLLO PSICOMOTOR.

Sostén cefálico a los 6 meses, pinza gruesa a los 4 meses, no gateo, deambulación a los dos años de edad, monosílabos al año de edad.

#### ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS.

Fractura de tabique nasal a los 6 años tratada con férula de yeso sin complicaciones. Varicela a los 8 años sin complicaciones tratada con medidas generales. Hospitalización un mes previo a su ingreso por 72 horas por probable apendicitis. Crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas desde el 24 de marzo de este año en control con DFH.

#### PADECIMIENTO ACTUAL.

Inicia dos días previos a su ingreso con dermatosis localizada a cara a expensas de eritema, descamación, prurito, que se ha extendido a tronco; fiebre, anorexia, astenia, adinamia, vómito de aspecto gástrico, diarrea en 8 ocasiones con evacuaciones fétidas sin moco ni sangre, dolor abdominal tipo cólico generalizado, secundario a probable asociación con DFH.

INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS. Tos productiva de 15 días de evolución no disneizante ni cianozante ni emetizante,

#### EXPLORACIÓN FÍSICA.

Cavidad nasal con secreción amarillenta espesa, no fétida, regular hidratación, cara con eritema peribucal, eritema facial con descamación, mismas lesiones en cuello y dorso del tronco, así como en parte anterior del mismo, abdomen y extremidades. Abdomen globoso a expensas de panículo adiposo, doloroso a la palpación de marco cólico con predominio en hipogastrio, sin visceromegalias, peristalsis aumentada. Genitales con mucosa vaginal hiperémica con secreción vaginal moderada color café no fétida.

## EVOLUCIÓN.

Ingresa a urgencias para vigilancia y corrección de deshidratación hiponatémica, hipokalemia, hipocalcemia e hipoalbuminemia, al estabilizarse se traslada al servicio de especialidades.

Neurológicamente durante su estancia sin crisis convulsivas, se suspendió DFH por Síndrome de Stevens Johnson, se inició ácido valproico a 15mg-Kg-día, teniendo niveles terapéuticos con esta dosis, las lesiones dérmicas remitieron durante su estancia, las lesiones de cavidad oral se manejaron con colutorios de agua bicarbonatada, clorhexidina (valorada por odontopediatría) remitiendo, así como manejo con levoceritizina y esteroide (dexametasona) disminuyéndose paulatinamente al haber mejoría de las lesiones, manejo con gotas oftálmicas lubricantes por oclusión palpebral incompleta. EEG con reporte de irritabilidad cortical (punta onda aguda) frontotemporal bilateral de predominio izquierdo y TAC de cráneo simple con atrofia cortical frontotemporal bilateral. A su ingreso Glasgow de 14 a 15, pero durante su estancia presenta deterioro a expensas de somnolencia, pérdida de control de esfínteres, por lo que se piensa en neuroinfección, se toma citoquímico con 12 células y glucosa de 30, cultivos de LCR negativos, se piensa en intoxicación por ácido valproico y se solicitan niveles séricos del mismo y de amonio, pero niveles séricos terapéuticos aunque amonio elevado de etiología a determinar, posteriormente recupera Glasgow a 15.RM con reporte de atrofia frontal y cambios compatibles a vasculitis.

Valorada por psicología con edad mental de 5 años 7 meses, retraso psicomotor, se interconsulta a ginecología para método anticonceptivo por factores de riesgo al ser adolescente. Hemodinámicamente a su ingreso con deshidratación hiponatémica remitida, mejorando tensiones arteriales, llenado capilar y frecuencias cardíacas actuales normales, adecuado estado de hidratación. Ventilatoriamente sin datos de dificultad respiratoria, frecuencias respiratorias normales, no ameritó oxígeno suplementario. Nutricionalmente con dieta líquida por lesiones de cavidad oral, pero llegó a requerir NPT por poca tolerancia a la misma, colocándose para ello catéter central, coprológicos normales, gastroenteritis remite.

Metabólicamente con hiponatremia, hipocalcemia, hipokalemia e hipoalbuminemia remitida, con hiperamonemia manejada con medidas antiamonio; lactulax y neomicina, continuándose posteriormente con benzoato de sodio. Infectológicamente con neutropenia, leucopenia y plaquetopenia, febril, esquema a base de ceftriaxone – amikacina 6 días, aspirado de médula ósea no concluyente; radiografías de senos paranasales compatibles a sinusitis por lo que se suspenden antibióticos previos y se inicia amoxicilina-ácido clavulánico a 4 días, pero persiste con fiebre y neutropenia se suspende y se agrega imipenem a 14días, leptospira en sangre y orina positivo se da manejo con PGSC, virus de Epstein Barr negativo para infección activa, PPD negativo, TORCH negativo, examen general de orina, sólo en una ocasión patológico,

posteriormente normal, hemocultivos, urocultivos y mielocultivos normales, actualmente afebril, con biometría hemática sin datos de sepsis, ya sin leucopenia ni neutropenia, sin bandas. Hematológicamente con síndrome anémico que ameritó transfusión, actualmente no descompensado, tiempos de coagulación prolongados que requirieron transfusión de plasma fresco congelado y administración de vitamina K, corrigiendo, plaquetopenia que ameritó transfusión de concentrados plaquetarios, actualmente niveles normales. Inmunológicamente con IgM disminuida, por leucopenia y neutropenia a su ingreso se considera secundaria a proceso séptico, se maneja con inmunoglobulinas. Valoración por genética por características fenotípicas similares a Síndrome de Turner, y talla baja pero ellos lo descartan, cariotipo, perfil tiroideo, prolactina sérica y tamiz metabólico ampliado normal.

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA: 27 días.

### **CASO CLÍNICO 3**

Femenino de 3 meses de edad, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Producto de la primera gesta de madre de 31 años de edad, sana, obtenido por cesárea bajo bloqueo peridural por oligohidramnios, hipertensión arterial materna e hipomotilidad fetal, al nacimiento llora y respira al nacer requiriendo maniobras básicas de reanimación, con apgar 7/9, SA: 1, P: 2740grs, T: 50 cm, PC: 34 cm, Capurro: 41.1 SDG, pie equino varo bilateral.

En el primer día de vida extrauterina con dificultad respiratoria, dificultad para alimentación, ictericia, cianosis generalizada y crisis neonatales sutiles (desviación de la mirada y nistagmus), iniciando DFH en el segundo día de vida, (7mg/kg/día), antibioticoterapia por probable neuroinfección; por la persistencia de crisis neonatales se inicia al día 10 de vida, Ácido valproico (15mg/kg/día), con incrementos hasta 45mg/k/día. TAC de cráneo con variante de Dandy Walker con comunicación de cisterna magna, polisomnográfico con apnea central moderada y trazo discontinuo con brote supresión, integrándose el diagnóstico de Encefalopatía epiléptica temprana con brote - supresión por lo que se agrega al 15<sup>a</sup> día manejo con aminofilina (6mg/kg/día) y por persistencia de las crisis topiramato 5mg/kg/día (20días de vida) y suspensión del DFH; con control de crisis. A los 28 días se realiza IRM cerebral la cual confirma la variante de Dandy Walker e hipoplasia del cuerpo caloso; y se descarta la neuroinfección (citoquímico, citológico normales).

Reingresa a los dos meses por deshidratación moderada, hipokalemia, succión - deglución deficiente y gasometría: pH 7.43 PCO<sub>2</sub> 20.5 PCO<sub>2</sub> 64.8 EB 6.7 HCO<sub>3</sub> 14.8 y EGO con pH 8.5 albúmina huellas, células escasas, leucocitos 4-6 x campo, cilindros granulados escasos, nitritos negativos, electrolitos séricos normales; anión GAP normal, manejo hídrico y corrección de dismetabolias egresándose asintomática.

Reingresa nuevamente una semana posterior con evacuaciones disminuidas de consistencia, vómito, apnea y crisis epilépticas generalizadas (tónicas y mioclonias), hipoactiva, hiporreactiva, con hipotonía central, débil respuesta al estímulo visual y sonoro, presión palmar y plantar deficientes y sin alteraciones dermatológicas. Se instala manejo con topiramato 3mg/kg/día, ácido valproico 45mg/kg/día y aminofilina 6mg/kg/día, manejo antimicrobiano por sepsis, requirió ventilación mecánica asistida por 24 horas, gasometría arterial de ingreso pH 7.35 PCO<sub>2</sub> 13.2 PO<sub>2</sub> 65.5 sat 92.6 HB 13.9 EB -14.3 HCO<sub>3</sub> 7.5 , y se inicia terapéutica con bicarbonato, corrección por déficit de base y mantenimiento a 9meq/kg/día; a la suspensión de bicarbonato oral, descenso de bicarbonato sérico, se sospecha en acidosis tubular renal; se suplementa con citrato de sodio vía oral hasta bicarbonatemia de 23mmol(8meq/kg/día) y fracción excretada de bicarbonato de 44, depuración de creatinina en orina de 24 hrs: 3.1ml/1.73m<sup>2</sup>sc/min, y se confirma el diagnóstico; niveles séricos de topiramato en 1.6mcgr /ml, ácido valproico 66 ug / ml. Con control de crisis epilépticas.

Las determinaciones de pH urinario al 10<sup>a</sup> día de VEU de 6.0 y las determinaciones de bicarbonato sérico antes del empleo de antiepilépticos de 23mmol. Cariotipo normal, tamiz metabólico ampliado al mes de vida normal. USG renal ectasia pielocalicial en ambos riñones. Gammagrama renal con riñón derecho con deterioro moderado de la secreción tubular , riñón izquierdo con leve deterioro de la función (pieloectasia transitoria y datos sugestivos de reflujo) riñón derecho 45.3% riñón izquierdo 54.3%. Cistouretrografía normal.; A los 90 días de vida, L – 2 DS, Peso -3.3 DS, retardo en núcleos de osificación fig 5, en vigilancia de crecimiento y desarrollo, recibe suplementación con citrato de sodio vía oral, a sus 3 semanas de administración ganancia ponderal de 1000grs, y mejora patrón succión.

## DISCUSIÓN.

La lamotrigina (LTG) es un antiepiléptico de amplio espectro, del tipo de las feniltriacinas que actúa inhibiendo la liberación excesiva de los neurotransmisores excitadores glutamato y aspartato. Como todo antiepiléptico, puede provocar una reacción de hipersensibilidad. Se reportan casos que incluso simulan mononucleosis infecciosa, con remisión de los síntomas al suspender el fármaco.

El síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos es una reacción adversa grave, que puede cursar con distintas manifestaciones clínicas y suele definirse por la presencia de fiebre, erupción cutánea y afección de uno o más órganos internos. La LTG es un antiepiléptico de amplio espectro, con efecto ante las crisis generalizadas, entre ellas las ausencias y las mioclonías, y las crisis parciales. Su farmacocinética se ve alterada cuando se asocia a otros anticonvulsivos. Los que tienen capacidad de inducción enzimática disminuyen su semivida y los que tienen un efecto inhibitorio, como el VPA, la prolongan. En casos graves se ha llegado a producir un síndrome de Stevens-Johnson y recientemente se ha descrito un síndrome de Lyell.

En un reporte de 15 casos de SSJ y NET del Hospital Infantil Federico Gómez en un periodo de 10 años se encontró que 11 (73,3 %) tuvieron SSJ, tres (20 %) NET y uno (6,6 %) SSJ/NET, de estos seis (40 %) correspondieron al sexo femenino y ocho (60 %) al sexo masculino. El promedio de edad fue de 5,2 años (rango de 9 meses a 10 años). Los medicamentos fueron la primera causa desencadenante en 13 pacientes (86,6 %) dentro de los cuales correspondieron a anticonvulsivos 7 casos (53,8 %) (2 por fenitoína, 3 por carbamazepina y 2 por lamotrigina); antibióticos 5 casos (38,4 %) (4 por trimetoprima-sulfametoxazol y uno por penicilina) y un caso (7,6 %) a analgésico (metamizol), se identificó agente infeccioso únicamente en tres de los casos (23 %) con administración de medicamentos, no logrando delimitar si la causa estaba relacionada al medicamento o a la infección; en 2 casos (13,3 %) la causa fue desconocida. (17).

En nuestro reporte de tres años encontramos la incidencia de dos casos, lo cual es elevado, destacando que ambas eran de sexo femenino, una del grupo etario escolar y la otra adolescente, la primera secundaria al uso de fenitoína y la segunda a una asociación de ácido valproico – lamotrigina, ya que la idea era suprimir paulatinamente el primero, pero como hemos visto la asociación de éstos dos antiepilépticos incrementa la vida media de la lamotrigina, lo que pudo haber ocasionado en el segundo caso clínico la presencia de SSJ. De tal forma que debemos prestar especial importancia cuando tengamos esta asociación en el manejo de las dosis de ambos para en un futuro evitar dichas complicaciones.

Por otra parte para el primer caso clínico, la paciente llevaba ya cuatro meses con el mismo anticomicial (fenitoína) y a la misma dosis sin embargo no existieron indicios de que pudiera presentar este efecto adverso, algunos artículos comentan que cuando se presentará la hipersensibilidad será en las primeras 8 semanas de uso del fármaco, sin embargo, en este caso no fue así, por lo que vemos que no hay una constante y que influye mucho la sensibilidad de cada individuo a cada fármaco, de ahí la importancia de un control adecuado de la posología y en el incremento de la misma orientando al paciente sobre los datos de alarma y la suspensión del medicamento ante el mínimo indicio de efecto adverso acudiendo inmediatamente a control médico para ajuste en tratamiento anticomicial.

En cuanto al tratamiento, diversos artículos debaten el uso de esteroide argumentando que predispone a infecciones, sin embargo, en ambos casos se empleó sin alguna complicación, para el caso uno no había datos de sepsis y no se favoreció la existencia de la misma, ya que durante todo su internamiento estuvo afebril, con biometrías hemáticas sin datos de sepsis y sin esquema antimicrobiano. En tanto que en el caso dos pese a la leptospirosis no empeoró el cuadro con el uso de esteroide, pero en este último caso si fue necesario el uso de gammaglobulinas para favorecer la inmunidad del paciente ya que estaba con leucopenia, neutropenia, plaquetopenia y anemia, con buena respuesta quedando la serie leucocitaria en parámetros normales. Como se comentó previamente la probable fisiopatogenia del Síndrome de Stevens Johnson se asocia a apoptosis de los queratinocitos, la cual se favorece por la unión del receptor Fas con el LFas, lo cual impide la inmunoglobulina intravenosa que actúa sobre el receptor de Fas, además disminuye complicaciones infecciosas, así como la pérdida de fluidos a través de la piel denudada, y posee efectos inmunomoduladores que contribuyen a beneficios en el tratamiento (17). Este tratamiento se ha estado empleando recientemente con resultados favorables, la limitante del uso de inmunoglobulina es el costo, pero habrá que valorar el costo-beneficio.

De cualquier forma no debemos olvidar la importancia de las medidas generales: Aislamiento, aporte de requerimientos parenterales y de ser el ayuno prolongado debido a las características de las lesiones iniciar NPT como en el segundo caso, en el primero no fue necesario ya que mejoraron rápidamente las lesiones permitiendo iniciar la vía oral. Las cremas secantes en sitio de lesión, algunos autores recomiendan preparado con: óxido de zinc 10 g, glicerina 20 ml, talco 40 g, agua 100 mls. El uso de antibiótico oftálmico y sistémico es recomendado por la inmunosupresión generada por esteroides o por riesgo de infecciones agregadas por las características de las lesiones, en el primer caso pese a las lesiones no había ningún dato de sepsis clínico o hematológico por lo que se maneja sin esquema antimicrobiano sin complicaciones, en el Segundo desde su ingreso paciente inmunodeprimida y con proceso séptico activo secundario a leptospirosis, el resto de cultivos en sangre, orina, heces, LCR y medula ósea negativos, siendo en esta paciente de gran utilidad de

gammaglobulina, sin observar deterioro ante el uso de esteroides, pero fue necesario el uso de esquema antimicrobiano inicialmente con ceftriaxona–amikacina, posteriormente con amoxicilina–ácido clavulánico, y finalmente con imipenem asociado a PGSC, con buena respuesta clínica y hematológica.

Algunos autores también sugieren el uso de los antihistamínicos, empleados en ambos casos, así como aseos bucales con agua bicarbonatada, y clorhexidina observando mejoría en las lesiones, algunos artículos recomiendan solución a base de difenhidramina, xilocaína, subsalicilato de bismuto (17).

El tiempo de hospitalización fue de 11 días en el primer caso y de 27 días en el segundo, en algunas series pese a casos graves reportan un rango de 4 a 29 días, pero también reportan defunciones (17); afortunadamente ambos casos presentados en nuestro hospital con sobrevida, quedando como secuelas alteraciones de la pigmentación en sitios de lesión sólo en el segundo caso clínico.

La etiología no difirió de lo comunicado, siendo los anticonvulsivos responsables de los casos de Stevens Jhonson, tanto para fenitoína como para lamotrigina.

En cuanto al tratamiento aceptado universalmente es de soporte y comprende tratamiento sintomático y de las complicaciones que se presentan, pese a que la extensión en ambos era mayor del 30% el tipo de lesión y la evolución y respuesta del paciente a tratamiento no ameritó internamiento en Terapia Intensiva. Dentro de las medidas iniciales se retiró el agente causal, con respuesta favorable. Es importante cuidar mucosas, en ambos casos se afectó mucosa oral con manejo comentado y oftálmica en el segundo caso siendo necesario el uso de gotas de metilcelulosa como lubricante, esa es otra región frecuentemente afectada en Síndrome de Steven Jhonson.

El tercer caso fue de un lactante menor con encefalopatía epiléptica temprana con brote-supresión secundaria a variante de Dandy Walker que desarrollo acidosis tubular renal secundaria al uso de ácido valproico y topiramato. Las crisis epilépticas en el recién nacido asociadas a malformaciones cerebrales tiene un espectro severo y de difícil control por lo que en muchas ocasiones es necesario la adición de medicamentos antiepilépticos de nueva generación que controlan adecuadamente las crisis, sin embargo aún hay poca experiencia en relación a sus efectos secundarios en esta etapa de la vida.

La acidosis tubular renal (ATR) es un defecto en la reabsorción del bicarbonato filtrado, con etiología endógena o exógena, (nutricional, vías urinarias o derivados de mecanismos tóxicos). Presentamos el caso de una lactante femenina con encefalopatía epiléptica temprana, y crisis convulsivas de difícil control, que desarrolla ATR proximal, secundaria al uso de antiepilépticos:

topiramato. Probablemente mediada por la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica (IV).

Las tubulopatías definidas como entidades clínicas cuyo denominador resulta de una alteración de la función tubular renal, sin apenas de la filtración glomerular. Presentadas clínicamente como desequilibrio osmótico, ácido-base, homeostasis del LEC y metabolismo mineral; pueden representar una anomalía primitiva tubular, o ser la consecuencia de otras alteraciones renales o extrarenales (nutricionales, congénitas renales, y de las vías urinarias, renales adquiridas o derivadas de un mecanismo tóxico), en caso de nuestro paciente por estado clínico y paraclínicos se descarta patologías, primaria hereditaria y agregadas, considerando secundaria a ingesta de fármacos: ácido valproico y al topiramato; clasificándose en las siguientes categorías tubular proximal, (tipo II y III); b) tubular distal (tipo I); acidosis tubular renal hipercaliémica (tipo IV). Clasificándolo a nuestra paciente como ATR proximal; acidosis metabólica hiperclorémica con anión gap normal en plasma, debida a un defecto en la reabsorción de bicarbonato filtrado, en ellas la fracción de bicarbonato excretada es mayor del 15%, cuando existen niveles plasmáticos de 22mmol/l en el lactante, el anión gap urinario es negativo y la excreción de bicarbonato en orina está elevada. El túbulo distal funciona normalmente, siendo capaz de disminuir el pH urinario a menos de 5.5 cuando la bicarbonatemia cae por debajo de un cierto nivel o umbral, consiguiéndose una adecuada excreción de iones H<sup>+</sup> y de NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Puede relacionarse con bloqueo de anhidrasa carbónica inducida por topiramato. La terapéutica requiere administración de altas dosis de bicarbonato (5-20mmol/kg/día) con el fin de mantener una bicarbonatemia de al menos de 20mmol/l, la carga distal sódica puede causar otros problemas, principalmente poliuria, en cuyo caso las cifras de 18 mmol/l se deben considera satisfactorias.

Las tubulopatías son alteraciones de reabsorción, trastornos de secreción y alteraciones de transporte hormonodependientes, con función glomerular normal o comparativamente menos afectada que la tubular, presentadas como desequilibrio osmótico, ácido - base, hídrico extracelular o en el metabolismo mineral. En el túbulo proximal con reabsorción isosmótica del 60-80% del agua y sodio filtrados, prácticamente la totalidad de la glucosa, aminoácidos, proteínas de bajo peso molecular, potasio, citratos y bicarbonato (90%) éste último, por intercambio de sodio e hidrógeno, (contra transportador Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> en la membrana luminal y cotransportador Na<sup>+</sup>/HCO<sub>3</sub> en la membrana basolateral). La anhidrasa carbónica (AC) de acción luminal es fundamental para el funcionamiento paralelo de estos dos transportadores. La paciente clasificada como ATR proximal; relacionada con bloqueo de la AC, por topiramato (inhibe las isoenzimas de la AC (CA-II y CA-IV, que se encuentra en el cerebro principalmente en las células gliales, mantiene el pH catalizando por hidratación y deshidratación de dióxido de carbono; la inhibición de esta enzima conduce a la retención de bióxido de carbono el cual disminuye la excitabilidad neuronal). La monitorización de los niveles de bicarbonato antes y durante la terapia con topiramato está indicada, especialmente en condiciones que predisponen a



acidosis: enfermedad respiratoria, enfermedad renal, infecciones severas frecuentes y sepsis, enfermedades gastrointestinales con deshidratación recurrente, errores innatos del metabolismo o tratados con dieta cetogénica. Reportamos la experiencia clínica de ATR, como efecto adverso a considerarse en los pacientes neonatales en los cuales se adiciona terapia con topiramato. La encefalopatía epiléptica temprana con brote-supresión presenta un origen variado. El comienzo de las manifestaciones clínicas ocurre en la mayoría en la etapa neonatal. Los espasmos agrupados en series o esporádicos constituyen la forma más frecuente de presentación, y en un tercio de los casos se pueden presentar crisis parciales motoras. El electroencefalograma (EEG) con patrón periódico, es característico. Los pacientes presentan retardo severo en el neurodesarrollo. Es frecuente la evolución hacia síndrome West alrededor de 4-6 meses. Por lo general el pronóstico es grave, las crisis convulsivas son difíciles de controlar, por lo que es necesario en muchos casos la terapia de adición de medicamentos antiepilépticos de nueva generación, sin embargo, aún hay poca experiencia en relación a sus efectos adversos en esta etapa de la vida.

## CONCLUSIÓN.

- Se deben conocer los efectos adversos de los anticomiciales para poder sospechar de ellos como causantes de ciertas presentaciones patológicas clínicas.
- De ahí la importancia de un interrogatorio y exploración física adecuada.
- Vigilar que haya un incremento gradual de la dosis de los fármacos antiepilépticos, con controles de niveles séricos de los mismos y explicar al paciente la importancia al paciente de apego al tratamiento tanto en horario como en dosis,
- Se debe orientar al paciente sobre datos de alarma para suspender el medicamento ante el menor indicio de efecto adverso y asistir inmediatamente con su médico para ajustes en tratamiento y evitar riesgos de convulsiones por suspensión del mismo.
- El porcentaje de ingresos a Especialidades por efectos adversos de anticomiciales en un periodo de tres años fue de 6.5%, sin embargo, dos de éstos casos fueron por Síndrome de Stevens Jhonson, siendo una incidencia elevada.
- El desconocimiento parcial del mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos, aún cuando existen diversas teorías moleculares sobre éstos, no explican completamente todos sus efectos sistémicos e interacciones medicamentosas.
- Necesitamos un antiepiléptico ideal, inocuo y eficaz para todo tipo de convulsiones.
- Las principales ventajas de los nuevos fármacos antiepilépticos sobre los clásicos se deben a su perfil de tolerabilidad y características farmacocinéticas aparte de menor necesidad de monitorización de parámetros hematológicos, bioquímicos o determinación de niveles. Han mostrado similar eficacia en el control de las crisis parciales y, en algunos casos, también generalizadas.
- Aún no existen suficientes estudios comparativos entre los nuevos anticomiciales, su coste es superior al de los fármacos clásicos y no hay suficiente experiencia en cuanto a efectos adversos a largo plazo.
- Los nuevos antiepilépticos han sido creados para los pacientes con epilepsias refractarias y para reducir efectos secundarios.
- Entre las drogas antiepilépticas relacionadas con síndrome de SJ están la fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina y ácido valproico.

- La asociación de lamotrigina con ácido valproico es un factor de riesgo agregado, ya que aumenta el porcentaje de efectos adversos del 5 al 33%.
- La mayoría de los pacientes comienzan la sintomatología dos semanas después de haber iniciado la medicación, lo que coincide con el tiempo que demora la sensibilización inmune, sin embargo, algunos autores sostienen que se da hasta 8 semanas posteriores a tratamiento, lo cual no corroboramos en esta ocasión, siendo la sensibilidad de cada paciente aún muy importante para la hipersensibilidad a los medicamentos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against epilepsy. Proposal for Revised clinical and Electroencephalographic Classification of epileptic Seizures. *Epilepsia* 1981;22: 489-501
2. A. Yusta Izquierdo. Crisis convulsivas. Concepto, clasificación y etiología. *Emergencias* 2005;17:S68-S73.
3. Programa Prioritario de Epilepsia (2006): Frecuencia en Mexico. [www.palaciopostal.gob.mx/wb2/eMex/eMex\\_Programa\\_Prioritario\\_de\\_Epilepsia](http://www.palaciopostal.gob.mx/wb2/eMex/eMex_Programa_Prioritario_de_Epilepsia) Accessed: 22 Feb 2006.
4. Márquez L, Olivares L. Epilepsia en México. Estudio epidemiológico de una comunidad rural. *Salud Pública de México* 1979; 51: 487–495.
5. Gutiérrez-Avila JH. Prevalencia de epilepsia infantil en una población rural de México. *Salud Pública de México* 1980; 22: 269–273.
6. Pacheco ALM, Sánchez SMA, Sánchez PDL. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de un caso. *Rev Cubana Pediatr* 2001;73 (4).
7. Lyell A. Requiem for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1990;122:837-8.
8. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;351: 1417-20.
9. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331:1272-85.
10. Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN, Daoud YJ, Ahmed AR, Foster CS. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94:419-36.
11. Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol.* 1997;24:726-9.
12. Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, et al. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol.* 1996;134:710-4.
13. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, Finklestein JL, Shires GT. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg.* 1986; 204:503-12.
14. Esterly NB. Corticosteroids for erythema multiforme? *Pediatr Dermatol.* 1989;6:229-50.
15. Metry DW, Jung P, Levy ML. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Seven cases and review of the literature. *Pediatrics.* 2003;112:1430-6.
16. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.

17. Kühn-Córdova D, Ramírez-Bouchan JD, Gamboa-Marrufo . Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67: 68 – 73.
18. Ohtahara S, Ishida T, Oka E, Yamatogi Y, Inoue H. The early-infantile epileptic encefalopathy with supresión-burst. *No-To-Hattatsu (Tokyo)* 1976;8:270-280.
19. Pozo A, Pozo D, Pozo D, A propósito del síndrome de Ohtahara. *Revista cubana de pediatría* 2003; 75:531-534.
20. González LD, García FM. Tubulopatías: Clasificación, Etiopatogenia, Manifestaciones Clínicas, Diagnóstico y Tratamiento. *Medicine* 2003; 8: 5986-5997.
21. Gordillo PG, Exeni KA, De la Cruz J. *Nefrología pediátrica*, España, 1995, 2da edición.
22. Wilner A, Raymond K, Pollard R. Topiramate and Metabolic acidosis. *Epilepsia*, 1999;40:792-795.
23. Curtis MR, Alkali Therapy in renal tubular acidosis: Who Needs It? *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2186-2188.
24. Burmeister EJ, Pereira RR, Hartke EM, Kreuz M. Topiramate and severe metabolic acidosis: case report. *Ar. Neuro-Psiquiatr.* 2005;63: 417-430.
25. Takeoka M, Holmes GL, Thiele E, Bourgeois B, Helmers S, Duffy F, Riviello J. Topiramate and metabolic acidosis in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2001;42: 387-392.
26. Zhou Y, Zhao J, Bouyer P, Boron WF. Evidence from renal proximal tubules that HCO<sub>3</sub> and solute reabsorption are acutely regulated not by pH by basolateral HCO<sub>3</sub> and CO<sub>2</sub>. *Proc Natl Acad Sci.* 2005; 102: 3875-3880
27. Smith D, Baker G, Davis G, Dewey M, Chadwick DB. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:312-322.
28. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 Update. *Epilepsia* 1997; 38:1261-1264.
29. Oommen K, Penry JK, Riela A et al. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43:2292-2298.
30. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia* 1996; 37:87-90.
31. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. *Arch Neurol* 1997; 54:595-601.
32. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:1324-1328.
33. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(suppl. 2):S1-S3.
34. Shorvon S, Stefan H. Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 1):S45-S51.

35. Wallker MC, Sander JW. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996; 46:912-914.
36. J. Quiralte Enríquez Diagnóstico de la alergia a fármacos en niños. *Alergol Inmunol Clin* 2002; 17 (Extraordinario Núm. 2): 160-163.
37. Casas-Fernández C. Datos actuales sobre la lamotrigina. *Rev Neurol* 2000; 30 (Supl 1): 120-125.
38. Durán M, Danés I. Síndrome de hipersensibilidad por antiepilépticos. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 155-156.
39. Campistol J, Geli M, Listosella E, Molins J, Llobet M. Síndrome de Stevens-Johnson tras la introducción de lamotrigina. *Rev Neurol* 1995; 23: 1236-1238.
40. González Ruiz A, Bernal Ruiz AI, García Muñoz M, Miranda Romero A, Castrodeza Sanz J. Urgencias dermatológicas en un hospital de referencia. *Actas Dermosifilogr* 2001; 92:342-348.
41. JJ Lalanza E Pasamón JL Parajua Hypersensitivity to lamotrigine. *Aten Primaria* 2001; 28: 213 – 214
42. Privitera MD. Topiramate: a new anti-epileptic drug. *Ann Pharmacoter* 1997;31:1164-73.
43. Salazar-Zúñiga A, Ramos-Díaz E, Aguilar-Hipólito R, Hernández-Pedraza J. Incidencia de Epilepsia en el Hospital Central Militar de 1996 a 2001. Estudio retrospectivo de revisión. *Neurol Neurocir Psiquiat* 2004; 37: 19–24.
44. Marti HM, Cabrera LJC. Nuevos fármacos antiepilépticos. *Canarias Pediátrica*, Enero- Abril, 2000;24 (1) 23-29.
45. Bourgeois BF: Antiepileptic drugs in pediatric practice. *Epilepsia* 1995; 36 suppl 2:S34-45.
46. E. Vieta, A. Martínez-Arán, F. Colom, A. Benabarre, C. Gastó. Nuevos antiepilépticos: ¿Nuevos eutimizantes? *REVISTA ELECTRÓNICA DE PSIQUIATRÍA* 1998; 2(1).
47. Pellock, JM: Managing pediatric epilepsy syndromes with new antiepileptic drugs. *Pediatrics* 1999; 104:1106-1116.
48. Herranz JL: Ventajas e inconvenientes de los nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol* 1996; 24: 1426-1434.
49. McDonald RL, Kelly KM: Antiepileptic drugs mechanisms of action. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 2: 2-12.
50. Rubio FD, et al. Las nuevas propuestas para la clasificación de las crisis epilépticas y las epilepsias. *Revista Mexicana de Neurociencia* 2001; 2(2): 109-111.
51. Navarro JC, Morales R y Cañabate A. Perfil terapéutico de los nuevos antiepilépticos. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2002;29(3):177-180.
52. Dickinson RG, Hooper WD, Pendlebury SC, Moses MJ. Further clinical and pharmacokinetic observations on the new anticonvulsant, oxcarbazepine. *Clinical and Experimental Neurology* 1988;25:127-33.

53. Langtry HD, Gills JC, Davis R. Topiramate : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997;54:752-73.
54. Pendlebury SC, Moses DK, Eadie MJ. Hyponatremia during oxcarbazepine therapy. *Human toxicology* 1989;8:337-44.
55. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela J, Rascón-Alcantar A. Síndrome de StevensJohnson. Informe de 7 casos. *Bol med Hosp Infant Mex.* 2005;62:25-32.
56. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4 + and CD8 + cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol.* 1995;155:462-72.
57. Mateos BF. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 1999; 23(4),
58. González ME y López EP. Crisis epilépticas. *Terapéutica. Medicine* 1998; 7(92): 4278-4282
59. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: A prospective study. *Pediatrics* 1990; 85: 1.076-1.085
60. Bourgeois BFD. New antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1998; 55:1181-1183.
61. Chadwick D. Do new antiepileptic drugs justify their expense?. *Arch Neurol* 1998; 55:1140-1142.
62. Jallon P. The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia* 1997;38(suppl. 9):S37-S42.
63. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997;38:859-880.
64. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38:1270-1274.
65. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* 1997; 38:68-73.