



112413  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA 2  
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

SEGURIDAD DE LA ETOSUXIMIDA PRODUCCION  
NACIONAL EN MONOTERAPIA O EN TERAPIA DE  
ADICION EN EL MANEJO DE EPILEPSIA

TRABAJO DE INVESTIGACION  
QUE PRESENTA EL  
DR. MARIO ESTUARDO LOPEZ HERNANDEZ  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:  
ESPECIALISTA EN  
NEUROLOGIA PEDIATRICA



INP

MEXICO, D. F.

2001

290664



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

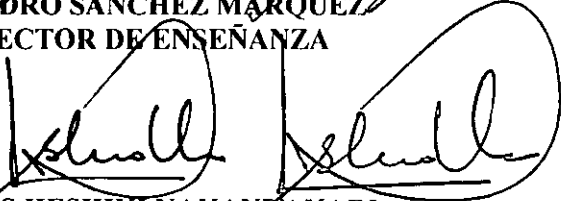
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

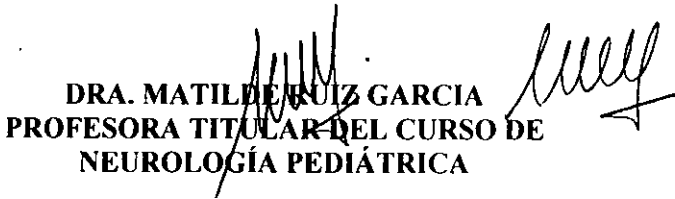
SEGURIDAD DE LA ETOSUXIMIDA PRODUCCIÓN NACIONAL EN  
MONOTERAPIA O EN TERAPIA DE ADICIÓN EN EL MANEJO DE  
EPILEPSIA



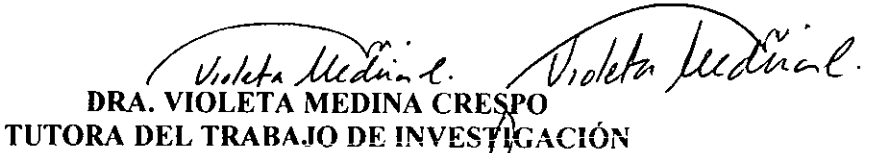
DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



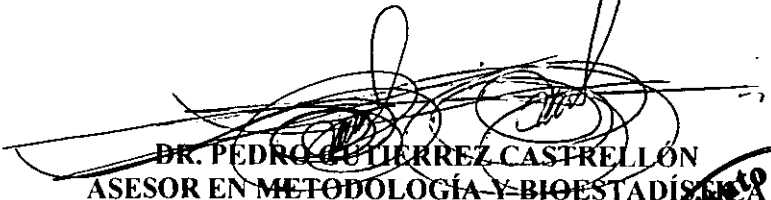
DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUIZ GARCIA  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE  
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA



DRA. VIOLETA MEDINA CRESPO  
TUTORA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



DR. PEDRO GUTIÉRREZ CASTRELLÓN  
ASESOR EN METODOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA



## DEDICATORIA

A las personas que inculcaron en mí los buenos principios

Abuelito "Lencho"

Abuelito "Onofre"

Abuelita "Guillerma"

A la persona que no desfalleció a pesar de los más grandes desafíos

Mi madre....

A quien le debo el continuar mejorando día con día

Mi esposa: Tania, con amor....

A quienes fueron, han sido y serán la razón para continuar dando lo mejor de mí

Arlyn Stefani y Jorge Estuardo, mi tesoro más preciado.

**Seguridad de la Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría**

**INDICE**

<b>Resumen .....</b>	<b>1</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>3</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>4</b>
<b>Objetivo .....</b>	<b>4</b>
<b>Hipótesis .....</b>	<b>4</b>
<b>Material y métodos .....</b>	<b>5</b>
<b>Resultados .....</b>	<b>9</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>18</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>20</b>
<b>Referencias bibliográficas .....</b>	<b>21</b>
<b>Anexos .....</b>	<b>23</b>

**Seguridad de la Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría**

**RESUMEN**

**Objetivo:** Describir la seguridad de la etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en pacientes con epilepsia.

**Diseño:** Estudio prolectivo, longitudinal y descriptivo.

**Material y métodos:** Se seleccionaron pacientes de ambos géneros, con diagnóstico de epilepsia idiopática o sintomática, en descontrol con o sin tratamiento antiepiléptico, asociada a patrón electroencefalográfico de punta onda, procedentes de la consulta externa de neurología y clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de abril a diciembre del 2000. A todos se les realizó historia clínica completa, con énfasis en los antecedentes personales que pudieran contraindicar el uso de etosuximida; controles basal y mensual de: evolución de crisis a través de interrogatorio materno; exploración física; niveles séricos de los otros antiepilépticos utilizados; biometría hemática; pruebas de funcionamiento hepático y examen general de orina. Posteriormente se procedió a colocár los datos obtenidos en cuadros y gráficas, para ser referidos a través de frecuencias, medias y porcentajes.

**Resultados:** En los 11 pacientes seleccionados no se observó predominio de género, sus edades variaron entre 3 a 10.5 años (media 7.28), nueve tenían diagnóstico de epilepsia idiopática. El tiempo de inicio de las crisis previo a utilizar etosuximida osciló entre 3 a 115 meses (media 40.6). En ocho pacientes la etosuximida se empleó como terapia de adición, principalmente asociada a ácido valproico. La concentración sérica de etosuximida osciló entre 29 a 123 microgramos por mililitro (media 72). La frecuencia basal de crisis disminuyó en más del 50% en 9 pacientes. De los efectos adversos, los principales fueron los dosis relacionados (gástricos) que afectaron a toda la población en por lo menos una ocasión durante su seguimiento, siendo en todas las ocasiones transitorios. Las alteraciones en las pruebas hematológicas y de función hepática mostraron un comportamiento similar en siete pacientes.

**Conclusión:** La seguridad de Etosuximida Valdecasas es aceptable, sus efectos adversos dosis y no dosis relacionados son similares a los ya previamente reportados, principalmente transitorios y que no llegan a repercutir en el bienestar clínico de los pacientes.

**The ethosuximide of national production's safety in monotherapy or combined therapy in the patients with epilepsy at Instituto Nacional de Pediatría**

**SUMMARY**

**Objective:** To evaluate the ethosuximide of national production's safety for the management in patients with epilepsy.

**Design:** Prolective, longitudinal and descriptive study.

**Material and methods:** Male and female patients were recluted if they have diagnosis of symptomatic or idiopathic epilepsy uncontrolled with or without antiepileptic drugs treatment, with spike-wave in electroencephalographic trace. All they were seen at the external consult of neurology and at the clinics of epilepsy in the Instituto Nacional de Pediatría, from April to December 2000. In all the patients a clinical history was made emphasizing on personal history that could have contraindicate ethosuximide administration; a follow-up testing was made on baseline and monthly according to clinical evaluation: interview with the child's mother; physical evaluation, serum levels of antiepileptic drugs previously administrated, blood cells counts, hepatic testing and urine testing. After that the obtained data was placed graphically, using median, frequencies and percentage.

**Results:** In the 11 patients recluted neither sex predominated, their ages range between 3 to 10.5 years old (median 7.28), nine of them have diagnosis of idiopathic epilepsy. The seizures evolution before starting ethosuximide ranged between 3 to 115 months (median 40.6 months). Eight patients received ethosuximide as an add therapy, mainly associated to valproate (6 patients). Serum levels of ethosuximide ranged between 29 to 123 ug/ml (median 72). The baseline rate of seizures decreased in more than 50% in 9 patients after ethosuximide administration. The mainly side effects were the dose-related, they were seen in all the patients in al least one time mainly referred to the gastrointestinal system, they were transitories in all cases. The alterations in hepatic and haematological testing were transitories in seven patients, and in one to be associated to inespecific viral infection.

**Conclusion:** The Ethosuximide Valdecasas' safety is appropriate, its dose related or non-dose related side effects are similars to previous reports, they were transitories and milds.

## INTRODUCCIÓN

Desde que se introdujo la etosuximida en 1958 dentro del armamento farmacológico para el control de la epilepsia, se demostró su eficacia en pacientes que muestran patrón electroencefalográfico de punta onda, así como en algunos con anomalías estructurales en el sistema nervioso central<sup>(1,2,3,4,5,6,7,8,9,10)</sup>. Actualmente su eficacia en el control de epilepsia generalizada variedad ausencias aún no ha sido superada<sup>(11,12,13)</sup>.

El perfil farmacológico de la etosuximida se ha referido ampliamente en la literatura, y posee una tolerancia del 70%<sup>(1,2,4,7,14)</sup>. Los efectos colaterales, conocidos como dosis y no dosis relacionados, se presentan en 20 a 40% de los pacientes. Dos de sus efectos más notables, en las primeras semanas de su administración son la intolerancia gástrica y la somnolencia, que en ocasiones llegan a ameritar la modificación en la dosis para incrementar la tolerancia al fármaco<sup>(3,4,7)</sup>.

Se han referido casos fatales con alteración hematológica, que puede ser una respuesta idiosincrásica al medicamento por lo que es muy importante efectuar monitoreo muy estrecho a través de análisis hematológico periódico<sup>(2,4,6,7,11,12,14,15,16)</sup>.

La cinética del medicamento es referida como lineal, sin embargo al utilizar dosis altas puede tornarse a no lineal, por lo que es importante realizar monitoreo continuo de las concentraciones séricas y en base a ellas realizar los ajustes necesarios<sup>(9,17)</sup>.

En la actualidad por motivos mercadotécnicos no está disponible en México, por lo que decidimos evaluar la seguridad de la nueva presentación del fármaco y de producción nacional producida por los Laboratorios Valdecasas S.A.



## **JUSTIFICACIÓN**

La etosuximida es un antiepiléptico que no está disponible en el mercado mexicano, su eficacia en algunos tipos de epilepsia está comprobada internacionalmente<sup>(1,2,3,4,6,7,11,17,18)</sup>.

Si bien existen otras alternativas con los nuevos antiepilépticos, éstos son muy costosos y no tan efectivos para ausencias y epilepsia de difícil control con patrón de punta onda típica o atípica en el electroencefalograma<sup>(19)</sup>. La nueva introducción de etosuximida en México producida por el Laboratorio Valdecasas, S.A., permitirá el acceso nacional a este fármaco para el control de los tipos de epilepsia mencionados.

En la literatura mundial, se ha descrito la seguridad de la etosuximida; sin embargo, es necesario conocer estos aspectos en forma sistematizada de su nueva presentación en México.

El Doctor Luis Alberto Martínez Rossier, director de Control de Medicamentos de la Secretaría de Salud, autorizó la donación de etosuximida fabricada por los Laboratorios Valdecasas, S.A. para apoyar a los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que requieran del fármaco bajo la supervisión y responsabilidad de un protocolo longitudinal en el Servicio de Neurología y Clínica de Epilepsia.

## **OBJETIVO**

Describir la seguridad de la etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en pacientes con epilepsia.

## **HIPOTESIS**

La seguridad de la etosuximida producción nacional es del 70%.

## MATERIAL Y METODOS

Se realizó estudio prolectivo, longitudinal y descriptivo en 11 pacientes con edades de 3 a 10.5 años, procedentes de la consulta externa de neurología y clínica de epilepsia del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido de abril a diciembre del 2000. Se siguieron los criterios de inclusión:

- 1) Menores de 18 años, de cualquier género con expediente en el INP.
- 2) Diagnóstico de epilepsia en descontrol con o sin tratamiento antiepiléptico
  - 2.1) Niveles terapéuticos de ácido valproico y/o fenobarbital por un lapso mínimo de un mes,
  - 2.2) Dosis terapéutica máxima de clonacepam y/o lamotrigina por un lapso mínimo de un mes.

El estudio contó con la aprobación de la comisión de investigación de la institución, así como del consentimiento de la persona a cargo del paciente.

A todos los pacientes se les realizó historia clínica completa, con énfasis en los siguientes antecedentes personales patológicos, con sus respectivas definiciones operacionales:

- a) **Hiporexia:** Disminución en la ingesta alimenticia por más de 24 horas, sin causa médica subyacente que la justifique.
- b) **Epigastralgia:** Dolor localizado en epigastrio por más de 72 horas, sin causa médica subyacente que lo justifique.
- c) **Náusea:** Sensación desagradable de vómito inminente.
- d) **Vómito:** Expulsión forzada del contenido gástrico a través de la boca.
- e) **Vómito recurrente:** Presencia de vómitos en dos o tres ocasiones al día, a pesar de haber recibido manejo médico con ranitidina a 4 mg/kg/día, dividida en tres dosis, durante 48 horas.
- f) **Cefalea:** Dolor de cabeza.
- g) **Somnolencia:** Estado de sueño o adormecimiento con adecuado ciclo de sueño.
- h) **Mareo:** Sensación experimentada por el enfermo de girar sobre su eje.

- i) Enfermedad ácido-péptica:** Persistencia de distensión y/o dolor en epigastrio, eructos, náuseas y/o vómitos secundarios a la acción del ácido clorhídrico y la pepsina, evaluada a través de trago de bario o de endoscopia.
- j) Reflujo Gastroesofágico:** Conjunto de síntomas o lesiones histopatológicas del esófago causados por el retorno del contenido gástrico o gastroduodenal hacia el esófago, evaluado a través de esofagograma, endoscopia y/o pH-metría.
- k) Hepatitis:** Inflamación hepática, documentada por el incremento en la concentración sérica de bilirrubina a expensas de la fracción directa (mayor de 2 mg/decilitro) y de las enzimas de funcionamiento hepático (AST por arriba de 42 UI/litro, ALT por arriba de 30 UI/litro, GGT por arriba de 22 UI/litro) y/o marcadores virales positivos.
- l) Alteraciones conductuales:** Pacientes con antecedentes de ansiedad, depresión, psicosis diagnosticados en base al DSM-IV.
- m) Hiperamonemia:** Incremento de la concentración sérica de amonio por arriba de 70 microgramos por decilitro.
- n) Anemia:** Disminución de la concentración de hemoglobina sanguínea por debajo de 12 gramos/decilitro.
- o) Leucopenia:** Recuento leucocitario por debajo de 5,000/mililitro
- p) Neutropenia:** Recuento de neutrófilos por debajo de 1,500/mililitro.
- q) Eosinofilia:** Recuento de eosinófilos por arriba de 500/mililitro.
- r) Plaquetopenia:** Recuento plaquetario por debajo de 150,000/mililitro.
- s) Alérgicos:** Presencia de erupción polimorfa de piel y/o mucosas, con formación de máculas, pápulas, nódulos, vesículas, bulas y/o lesiones en forma de diana asociadas a la exposición de alimentos, fármacos o a factores ambientales.
- t) Síndrome Nefrótico:** Entidad médica constituida por la presencia de edema, hipoalbuminemia (menos de 2.5 g/dl) y proteinuria (más de 40 mg/m<sup>2</sup>/día).
- u) Síndrome lúpico:** Anticuerpos antinucleares; enfermedad lúpica clásica con rash malar, fotosensibilidad, artralgias, adenopatía, serositis, miocarditis, tiroiditis autoinmune.

Los pacientes fueron catalogados como portadores de epilepsia idiopática, aquellos sin causa definida; o sintomática, aquellos que a través de estudio de imagen de resonancia magnética cerebral sin medio de contraste paramagnético, con equipo Toshiba de 1.5 Teslas, se les identificó alguna alteración estructural en sistema nervioso central.

Se especificaron al inicio y en el seguimiento clínico mensual, durante seis meses:

- 1) Evolución de la epilepsia,
- 2) Dosis y/o niveles séricos, según fuera el caso, de fenobarbital, ácido valproico, clonacepam, lamotrigina, vigabatrina, con equipo Opus-plus de Date-Behring, mediante film multicapa,
- 3) Biometría hemática; en búsqueda de leucopenia, neutropenia, eosinofilia, anemia y/o trombocitopenia; procesada en equipo STKS o JT de Coulter,
- 4) Pruebas de funcionamiento hepático; en búsqueda de hipertransaminasemia y/o incremento de la gamma glutamil transferasa; procesadas en equipo CX9 delta,
- 5) Concentración sérica de amonio, procesada en equipo Synchron CX7 delta de Beckman-Coulter, por detección colorimétrica,
- 6) Examen general de orina, en búsqueda de proteinuria,
- 7) Interrogatorio a la madre y exploración física para identificar los efectos adversos, dosis y no dosis relacionados.

La evolución de las crisis se evaluó de la siguiente forma:

- a) Igual: sin reducción o reducción menor del 50% en la frecuencia basal de crisis.
- b) Mejor: reducción mayor del 50% en la frecuencia basal de crisis.
- c) Peor: incremento mayor del 50% en la frecuencia basal de crisis.

El fármaco se inició a 5 miligramos por kilogramo por día, fraccionado en tres dosis, con incrementos de 5 miligramos por kilogramo cada semana, hasta alcanzar niveles séricos terapéuticos.

Se excluyeron del estudio pacientes con:

- a) Discrasias sanguíneas conocidas (anemia, leucopenia, plaquetopenia),
- b) Síndrome nefrótico,
- c) Lupus eritematoso sistémico,
- d) Alergia y/o intolerancia gástrica conocida a la etosuximida,
- e) Sospecha clínica de enfermedad ácido-péptica,
- f) Elevación por arriba del intervalo de referencia de amonio, aspartato-amino transferasa, alanino-amino transferasa, gamma glutamil transferasa, bilirrubina.

Se suspendieron del estudio los pacientes que durante el seguimiento clínico mensual presentaron:

- a) Anemia, leucopenia, eosinofilia y/o plaquetopenia sin otra causa que los explicara,
- b) Elevación de la concentración sérica de AST, ALT y/o GGT tres veces por arriba del límite superior de referencia, asociadas a manifestaciones clínicas;
- c) Hiperamonemia, asociada a manifestaciones clínicas,
- d) Vómitos recurrentes,
- e) Aquellos con dos o más de los siguientes síntomas y/o signos: anorexia, cefalea, mareo, somnolencia, psicosis, trastornos del movimiento,
- f) Presencia de eritema alérgico asociado a la etosuximida;
- g) Presencia de lupus eritematoso sistémico y/o síndrome nefrótico, sin documentarse otra posible etiología,
- h) Peor evolución de las crisis,
- i) Pacientes que suspendieron por más de 72 horas la etosuximida;
- J) Los que no completaron los estudios de laboratorio de control.

Los datos obtenidos se distribuyeron en cuadros y gráficas, para posteriormente referirlos en forma descriptiva por medio de frecuencias, medias y porcentajes.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 11 pacientes, 6 masculinos (54.5%) y 5 femeninos (45.5%), con edades comprendidas entre los 3 y 10.5 años (media de 7.28); todos con patrón electroencefalográfico de punta y onda, generalizado en 7/11 casos (63.6%) y focal en 4/11. De los de tipo focal, tres tenían epilepsia mioclónica y uno esclerosis tuberosa.

En 9/11 pacientes (81.8%) la etiología de la epilepsia fue idiopática; mientras en los otros fue sintomática, la cual fue documentada a través de imagen de resonancia magnética cerebral.

El tiempo de evolución de la epilepsia tuvo una media de 40.6 meses, con intervalo de 3 a 115 meses.

En 4/11 pacientes (36.4%) se documentaron antecedentes personales patológicos, siendo los más frecuentes hiporexia en cuatro pacientes, alergia a fármacos en tres, alteraciones conductuales en dos.

En la población estudiada 8/11 pacientes recibieron etosuximida Valdecasas como terapia de adición, principalmente asociada a ácido valproico (6/11), los cuales mantuvieron niveles séricos que oscilaron dentro de límites terapéuticos durante todo el seguimiento (media de 90.6 microgramos por mililitro), siendo posible suspenderlo en un caso debido a la adecuada respuesta en la frecuencia de sus crisis. En 4/11 pacientes (36.4%) se utilizó asociada a otros fármacos: clonacepam en tres pacientes, lamotrigina en dos, vigabatrina en uno y fenobarbital en uno.

Siempre se procuró mantener concentraciones séricas terapéuticas de los otros antiepilépticos utilizados, a excepción de un caso, el cual recibía dentro de su esquema fenobarbital, y que al final del seguimiento debido a su adecuada respuesta, éste ya se encontraba en dosis de reducción.

La concentración sérica de etosuximida osciló entre 29 y 123 microgramos por mililitro (media de 72), sin preferencia a mostrar las mayores concentraciones ninguno de los dos grupos tratados (monoterapia, terapia de adición).

La frecuencia de eventos paroxísticos mostró reducción del más del 50% en 9/11 de los casos; empeorando únicamente en un caso (9.1%).

Los efectos adversos gástricos, dosis relacionados predominaron en toda la población durante el seguimiento mensual. En orden de frecuencia se presentaron en por lo menos una ocasión los siguientes síntomas: hiporexia, epigastralgia, náusea y vómito, los cuales variaron en severidad. La hiporexia fue el síntoma más frecuente y constante.

Durante el seguimiento los efectos gástricos referidos disminuyeron en intensidad y frecuencia, siendo en algunos casos necesario el añadir tratamiento para la dispepsia.

Los efectos adversos no dosis relacionados fueron, en orden de frecuencia: hematológicos, hepáticos y gástricos.

La alteración hematológica se presentó en 7/11 pacientes, siendo más frecuente la leucopenia, cuyo límite inferior fue mayor de 2,000 células por mililitro; y en todos los casos fueron transitorias.

La alteración hepática se presentó en 6/11 pacientes, siendo la más frecuente la hiperamonemia, con límite superior menor a 110 microgramos por mililitro, la cual únicamente en un paciente se asoció a somnolencia y bradicinesia. Dicho paciente se encontraba en el grupo bajo terapia de adición, y recibía concomitantemente ácido valproico y clonacepam.

El incremento en la concentración sérica de GGT se observó en 5/11 de los casos, con límite superior menor a 80 UI por litro, pero sin asociarse a compromiso clínico, y fue persistente en 4 casos que recibían etosuximida como terapia de adición.

En las exploraciones físicas realizadas durante el seguimiento, todas se encontraron dentro de la normalidad, a excepción del caso que se asoció a hiperamonemia.

En ningún caso se documentaron reacciones adversas serias y/o inusuales asociadas a etosuximida, tales como: reacciones alérgicas, síndrome lúpico, síndrome nefrótico, síntomas extrapiramidales ni trastornos de tipo psiquiátrico (ansiedad, depresión, ideas de persecución, psicosis).

Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

**Distribución por género y edad**

GÉNERO	FRECUENCIA		EDAD		MONOTERAPIA	TERAPIA DE ADICIÓN
	N = 11	(%)	INTERVALO	MEDIA		
Masculino	6	54.5	6.2 – 6.8 años	6.5 años	0	6
Femenino	5	45.5	3 – 10.5 años	7.5 años	3	2



Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

**Etiología de la epilepsia y patrón electroencefalográfico**

ETIOLOGÍA	FRECUENCIA		ELECTROENCEFALOGRAMA PATRÓN PUNTA-ONDA	
	N = 11	%	FOCAL	GENERALIZADO
IDIOPÁTICA	9	81.8	3	6
SINTOMÁTICA Esclerosis tuberosa 1 Disgenesia Cerebral 1	2	18.2	1	1

Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

**Niveles séricos de fármacos concomitantes**

ESTADO BASAL N = 11			ESTADO FINAL N = 10		
FÁRMACO	NIVEL SÉRICO (media)	FRECUENCIA (%)	NIVEL SÉRICO (media)	FRECUENCIA (%)	
Valproato (ug/ml)	90.66	6 (54.5%)	72.08	4	(36.4%)
Fenobarbital (ug/ml)	32.1	1 (9.1%)	8.2	1	(10.0%)

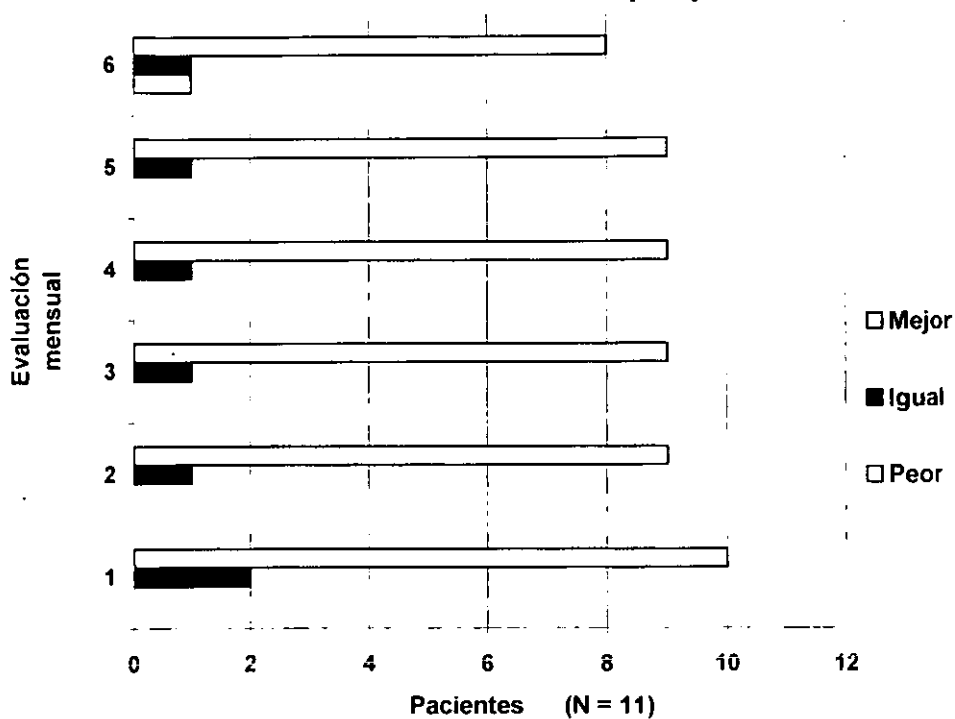
Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

### Dosis ponderal de fármacos concomitantes

ESTADO BASAL N = 11			ESTADO FINAL N = 10		
FÁRMACO	DOSIS (media)	FRECUENCIA (%)	DOSIS (media)	FRECUENCIA (%)	
Clonacepam (mg/kg/día)	0.12	3 (27.3%)	0.12	3 (30.0%)	
Lamotrigina (mg/kg/día)	7.0	2 (18.2%)	10.0	1 (10.0%)	
Vigabatrina (mg/kg/día)	99.0	1 (9.1%)	80.0	1 (10.0%)	

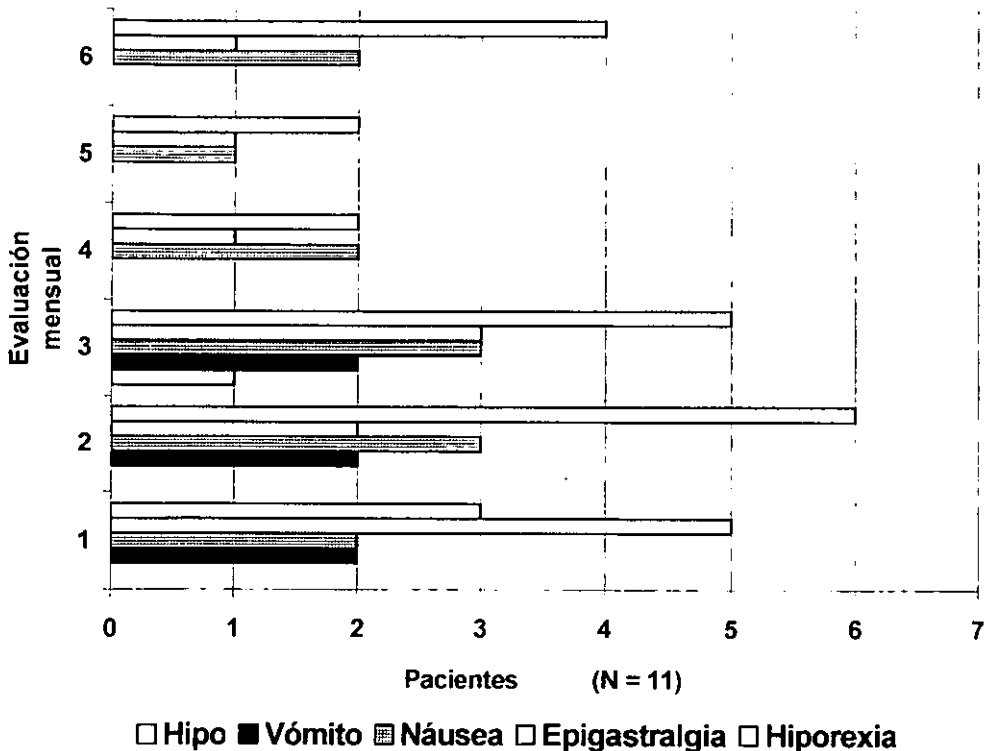
Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

Evolución de eventos epilépticos



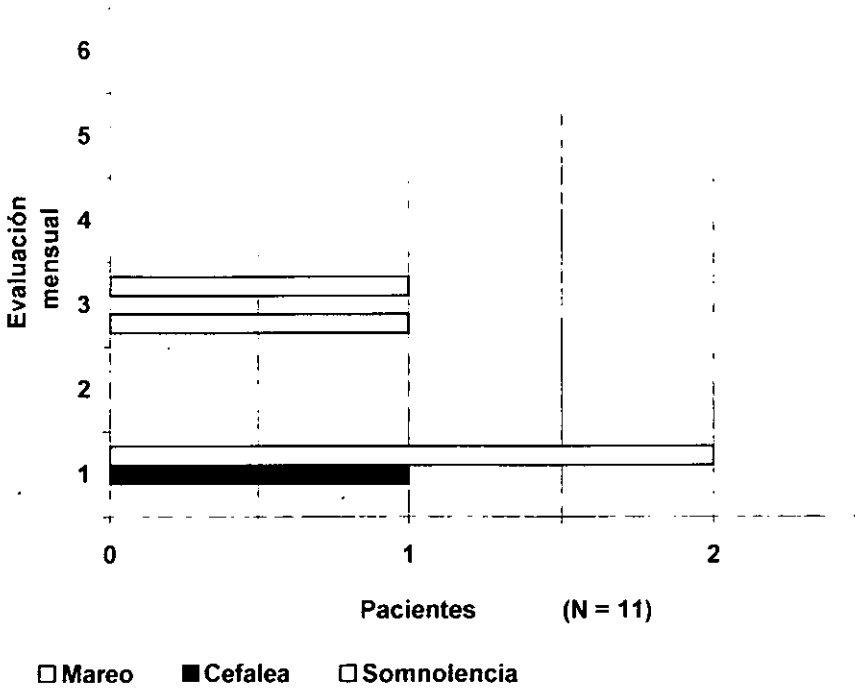
**Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría**

**Efectos Gastrointestinales**



Seguridad de Etosuximida producción nacional en monoterapia o en terapia de adición en el manejo de pacientes con epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría

Efectos en sistema nervioso



## DISCUSIÓN

Desde la década de los cincuentas en que se inició el uso clínico de etosuximida para el manejo de la epilepsia asociada a patrón electroencefalográfico de punta-onda, en monoterapia o en terapia de adición, su eficacia ha permanecido claramente comprobada, y aún actualmente a pesar de tener accesibles nuevos y novedosos fármacos, continua siendo la primera opción para tratar a pacientes con epilepsia generalizada variedad ausencias<sup>(1,2,3,4,6,10,13,14,17,18,19,20)</sup>

Sherwin y Kiorboe reportaron previamente una adecuada respuesta en el control de crisis en los pacientes que presentan epilepsia de tipo mioclónico, de los cuales en este estudio incluimos tres, pero asociados a patrón electroencefalográfico de punta-onda focal, y quienes a pesar de haber recibido varios fármacos antiepilépticos previamente, incluyendo algunos costosos y de reciente aparición, aún persistían en descontrol de crisis, en los cuales posterior al inicio de etosuximida Valdecasas como terapia de adición observamos una satisfactoria mejoría en la frecuencia basal de sus crisis. Durante el seguimiento únicamente uno de ellos retornó a la frecuencia basal de sus crisis, sin embargo, esto probablemente estuvo en relación a la modificación del esquema antiepiléptico sin autorización médica por parte de los familiares<sup>(2,3)</sup>.

Browne en su reporte de 1975 de 39 pacientes comentó una adecuada evolución de las crisis epilépticas tras el uso de etosuximida en los pacientes que tenían compromiso estructural en sistema nervioso central, sin embargo, esto era más evidente en los pacientes que no habían recibido fármacos antiepilépticos previamente<sup>(4)</sup>. En nuestra serie un paciente tenía ausencias atípicas con patrón electroencefalográfico de punta onda generalizado, secundarias a la presencia de disgenesia cerebral, el cual previamente ya había recibido tratamiento con ácido valproico y clonacepam sin lograr una respuesta adecuada, tras el inicio de etosuximida producción nacional como terapia de adición, éste experimentó mejoría en la frecuencia basal de sus crisis, sin embargo, ésta se acompañó de efectos adversos dosis y no dosis relacionados que no fueron de gravedad, pero que si llegaron a condicionar la suspensión del fármaco en estudio.

Siempre se procuró mantener concentraciones séricas y/o dosis terapéuticas de los otros antiepilépticos utilizados, las cuales en tres pacientes fue posible modificarlas debido a la buena respuesta en la frecuencia basal de sus crisis, lográndose en un caso el retiro de lamotrigina y en otro una notable disminución en la dosificación de fenobarbital<sup>(9,12,17)</sup>.

Los efectos adversos gástricos, dosis relacionados, han sido los más frecuentemente mencionados en estudios previos, siendo en la presente serie predominantes en toda la población, llegando a presentarse en alguna ocasión durante su seguimiento mensual, principalmente en aquellos del grupo en terapia de adición, siendo en la mayoría de los veces transitorios y sin llegar a comprometer la estabilidad clínica del paciente, requiriendo en algunos casos el uso de bloqueadores H2 y en los que fueron persistentes bloqueadores de la bomba de protones, tras lo cual la sintomatología tendió a mejorar<sup>(1,2,3,4,7,14)</sup>. En todos los casos estudiados no fue necesario el realizar exploración endoscópica.

Los datos de laboratorio han sido reportados anormales tras el uso de etosuximida, principalmente a nivel hepático y hematológico, con un comportamiento variable y que en ocasiones puede incluso llegar a ser fatal<sup>(1,2,4,6,7,11,12,15,16)</sup>. De las pruebas realizadas durante nuestro seguimiento, las anteriormente mencionadas mostraron variaciones fuera del intervalo de referencia en alguna ocasión durante el seguimiento en siete pacientes; notándose únicamente en un paciente del grupo bajo terapia de adición, la presencia de hiperamonemia asociada a somnolencia y bradicinesia que condicionaron su retiro del estudio. En el resto de las ocasiones fueron leves y transitorias, observándose en el caso con leucopenia más importante (2000 por mililitro) por medio de frote de sangre periférica datos indirectos de una respuesta celular dirigida contra un proceso infeccioso, presumiblemente de tipo viral y cuya etiología no llegó a definirse.

La presente serie comprendió una muestra de pacientes que no nos permite realizar planteamientos con trascendencia estadística, sin embargo, nos proporciona bases para poder emprender otro estudio con un mayor número de pacientes y con un período de observación más prolongado, para corroborar o refutar los datos previamente mencionados.



## **CONCLUSIONES**

1.- La seguridad de Etosuximida Valdecasas es aceptable, sus efectos adversos dosis y no dosis relacionados son similares a los ya previamente reportados, principalmente transitorios y sin llegar a repercutir en el bienestar clínico de los pacientes.

2.- Este es un estudio descriptivo preliminar que brinda las bases para poder realizar otro donde se incluya un mayor número de pacientes y así poder obtener mayor confiabilidad en los resultados obtenidos.

## Referencias Bibliográficas

- 1.- Dreifuss, Fritz E. Ethosuximide: toxicity. En Levy, R.H., Matson, R.H. y Meldrum, B.S. (eds): Antiepileptic Drugs. Fourth edition. New York, Raven Press 1995, pp 675-78.
- 2.- Sherwin, Allan L. Ethosuximide. En Wyllie, E. (eds): The treatment of epilepsy: principles and practices. Lea & Febiger 1993, pp 923-31.
- 3.- Zimmerman, F., Burgemeister, B. A new drug for petit mal epilepsy. Neurology 1958; 8:769-76.
- 4.- Browne, T.R., Dreifus, F.E., Dyken, P.R., et al: Ethosuximide in the treatment of absence seizure. Neurology 1975 Jun; 25:515-24.
- 5.- Livingston, S., Torres, I., Pauli, L. Petit Mal Epilepsy: results of a prolonged follow-up study of 117 patients. JAMA 1965 Oct; 194(3):227-32.
- 6.- Kiorboe, E. Ethosuximide in the treatment of petit mal and related disorders. Epilepsia 1964; 5:83-89.
- 7.- Weinstein, A., Allen, R., Arbor, A. Ethosuximide treatment of petit mal seizures. Amer J Dis Child 1966 Jan; 111:63-67.
- 8.- Holowach, J., Thurston, D., O'leary, J. Petit mal epilepsy. Pediatrics 1962 Dec; 893-901.
- 9.- Sherwin, A., Preston, J., Lechter, M. Improved control of epilepsy by monitoring plasma ethosuximide. Arch Neurol 1973 March; 28:178-81.
- 10.- Englander. R., Johnson, R., Brickley, J. Effects of antiepileptic drugs on thalamocortical excitability. Neurology 1977 Dec; 27:1134-39.
- 11.- Sato, S., White, B., Penry, K., Dreifuss, F. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. Neurology 1982 Feb; 32:157-63.
- 12.- Wallace, S. J. Use of ethosuximide an valproate in the treatment of epilepsy. Neurologic clinics 1986 Aug; 4(3):601-16.

13.- Challaghan, N., O'Hare, J., Driscoll, D.: Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizure. *Dev Med Child Neurol* 1982; 24:830-6.

14.- Kenneth, W., Heathfield, G., Jewesbury, O. Treatment of petit mal with ethosuximide. *Br Med J* 1961 Aug; 26:565-67.

15.- Massey, G.V. Aplastic anemia following therapy for absence seizures with ethosuximide. *Pediatr Neurol* 1994 Jul; 11(1):59-61.

16.- Koutsoulieris, E. Granulopenia and thrombocytopenia after ethosuximide. *Lancet* 1967 Aug; 5:310-11.

17.- Blomquist, K., Zetterlund, B. Evaluation of treatment in typical absence seizures: the roles of long-term EEG monitoring and ethosuximide. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74:409-15.

18.- Dieterich, E., Baier, W., Doose, H. Long-term follow-up of childhood epilepsy with absences. *Neuropediatrics* 1985; 16:149-54.

19.- Hosford, D.A., Wang, Y. Utility of the lethargic (lh/lh) mouse model for absence seizures in predicting the effects of lamotrigine, vigabatrin, tiagabina, gabapentin and topiramate against human absence seizures. *Epilepsia* 1997; 38(4):408-14.

20.- Coulter, D.L. Ethosuximide-induced liver dysfunction. *Arch Neurol* 1983 Jun; 40(6):393-4.

21.- Heathfield, G, Kenneth, W. Treatment of petit mal with ethosuximide: follow-up report. *Br Med J* 1964 Sep; 5:616-17.

22.- Mattson, R.H., Cramer, J.A. Valproic acid and ethosuximide interaction. *Ann Neurol* 1980 Jun; 7:583-4.

# ANEXO I

## HOJA DE RECOPIACIÓN DE DATOS

Folio:

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Registro:

### 1.-Género

1= Masculino

2= Femenino

### 2.-Tiempo de evolución de la epilepsia

(meses)

### 3.-Etiología

1= Idiopática

2= Sintomática

3= Se desconoce

Iniciales:

Folio:

Registro:

**4.-Antecedentes personales patológicos**

0= No

1= Si

4.1= Hiporexia

4.2= Epigastralgia

4.3= Náuseas

4.4= Vómito

4.5= Enfermedad ácido-péptica

4.6= Reflujo gastroesofágico

4.7= Hepatitis

4.8= Alteraciones conductuales

4.9= Hiperamonemia

4.10= Enfermedades sistémicas concomitantes

**5.-Antecedentes alérgicos**

0= No

1= Si

5.1= Fármacos

5.2= Alimentos

5.3= Tópicos

5.4= Ambientales

Iniciales:

Folio:

Registro:

**6.-Niveles y/o dosis de los antiepilépticos asociados**

1= NO    2= SI    3= No valorable    4= Desconocido

	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
6.1= Ácido valproico (ug/ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.2= Fenobarbital (ug/ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.3= Clonacepam (mg/kg/día)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.4= Lamotrigina (mg/kg/día)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.5= Etosuximida (ug/ml)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.6= Vigabatrina (mg/kg/día)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**7.-Evolución de crisis epilépticas**

1= Igual    2= Mejor    3= Peor

1ª.	2ª.	3ª.	4ª.	5ª.	6ª.
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Iniciales:

Folio:

Registro:

**8.-Sintomatología dosis relacionada**

0= No

1= Si

	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
8.1= Hiporexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.2= Epigastralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.3= Náusea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.4= Vómito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.5= Hipo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.6= Somnolencia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.7= Mareo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.8= Euforia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.9= Cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Iniciales:

Folio:

Registro:

**9.-Sintomatología no dosis relacionada**

0= No

1= Si

	1a.	2a.	3a.	4a.	5a.	6a.
9.1= Epigastralgia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.2= Regurgitación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.3= Acolia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.4= Coluria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.5= Ictericia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.6= Rash _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.7= Sangrado _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.8= Edema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.9= Eritema malar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.10= Artralgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.11= Trastorno del movimiento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Iniciales:

Folio:

Registro:

**10.-Exploración Física General**

0= No

1= Si

1a.

2a.

3a.

4a.

5a.

6a.

10.1= Rash

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.2= Eritema malar

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.3= Ictericia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.4= Púrpura

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.5= Adenopatía

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.6= Edema

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.7= Epigastralgia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.8= Hepatomegalia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.9= Esplenomegalia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.10= Somnolencia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.11= Acatisia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.12= Bradicinesia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

10.13= Psicosis

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

Iniciales:

Folio:

Registro:

**11.-Electroencefalograma con patrón punta-onda**

1= Generalizado

2= Focal

3= Se desconoce

**12.-Pruebas de laboratorio**

1ª. 2ª. 3ª. 4ª. 5ª. 6ª.

12.1 Leucocitos (células/ml)

12.2 Eosinófilos (células/ml)

12.3 Neutrófilos (células/ml)

12.4 Hemoglobina (g/dl)

12.5 Plaquetas (células/ml)

12.6 Amonio (ug/ml)

12.7 AST (UI/L)

12.8 ALT (UI/L)

12.9 GGT (UI/L)

12.10 Albúmina (g/dl)

12.11 Proteninuria (24 horas, mg/m<sup>2</sup>/día)

12.12 Anticuerpos Antinucleares

1= No

2= Si

3= No valorable

1ª. 2ª. 3ª. 4ª. 5ª. 6ª.

**ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA** 29