

Eficacia del Sultiamo en la Epilepsia Mioclónica-Atónica en Pediatría

Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina;
y otros centros participantes

Epilepsy & Behavior 131:1-6, Jun 2022

Comentario científico

Dr. Roberto Caraballo



La epilepsia con crisis mioclónica-atónicas o síndrome de Doose se presenta, por lo general, en un niño previamente normal entre los 18 y 60 meses, con un pico de mayor presentación a los 36 meses, y se caracteriza por crisis múltiples tales como crisis mioclónica-atónicas, mioclónicas, atónicas y ausencias, crisis tónico-clónicas y rara vez crisis tónicas. **Los niños presentan episodios de caídas que pueden deberse a diferentes tipos de crisis, y en esta forma de epilepsia, las crisis mioclónica-atónicas son las más representativas de las caídas.** Este síndrome forma parte de las encefalopatías epilépticas debido a que el fenómeno epiléptico lleva a deterioro neurológico. En este estudio retrospectivo se evaluaron 35 pacientes con epilepsia con crisis mioclónica-atónicas, con crisis farmacorresistentes, tratados con sultiamo como fármaco agregado. Veintiuno de 35 pacientes (60%) tuvieron una reducción de las crisis mayor del 50%. Los efectos adversos fueron leves y transitorios.

Consideramos necesarios nuevos estudios, principalmente prospectivos, con el propósito de corroborar o no los resultados obtenidos en la investigación precedente.

Dr. Roberto Caraballo

Jefe del Servicio de Neurología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan

Eficacia del Sultiamo en la Epilepsia Mioclónica-Atónica en Pediatría

Se evaluó el sultiamo como adyuvante al tratamiento en niños con epilepsia mioclónica-atónica. Los autores concluyen que el sultiamo redujo la frecuencia de las convulsiones en niños y adolescentes con esta afección.

Introducción

La epilepsia mioclónica-atónica (EMA), también conocida como epilepsia con convulsiones mioclónica-atónicas o síndrome de Doose, entre otros, fue descrita en 1970. Es un síndrome epiléptico raro con inicio en la niñez temprana, entre los 2 y 6 años de edad. Aproximadamente en dos tercios de los casos el desarrollo es normal hasta el inicio de las convulsiones, aunque el 25% tiene antecedentes de convulsiones febriles. Esta epilepsia representa alrededor del 2% de las epilepsias de inicio en pacientes pediátricos; tiene una relación hombre:mujer de 2:1.

Las características del síndrome son las convulsiones mioclónico-atónicas y atónicas. Esta primera forma consiste en movimientos mioclónicos breves de los músculos proximales, que se asocian frecuentemente con una pequeña vocalización, seguido de un componente muy corto de tipo atónico que puede ser sutil y manifestarse como cabeceo, o ser notorio, con caídas abruptas. Las convulsiones atónicas carecen del componente mioclónico en el inicio y se caracterizan por una pérdida breve del tono axial, con cabeceo o caída abrupta. Otros

tipos frecuentes de convulsión son las mioclonías, ausencias o formas tónico-clónicas generalizadas. Pueden llegar a presentarse episodios recurrentes de estado epiléptico, tanto no convulsivo como generalizado. Aproximadamente en dos tercios de los niños, la forma generalizada tónico-clónica, con o sin fiebre, es la que precede a las convulsiones mioclónicas-atónicas y atónicas. El pronóstico es variable y puede presentarse con capacidad cognitiva conservada o con incapacidad intelectual moderada, que podría manifestarse entre el 34% y el 60% de los casos.

La forma de epilepsia mioclónica atónica puede evolucionar a una forma transitoria o a largo plazo de encefalopatía epiléptica. Estos casos en general son refractarios al tratamiento, especialmente durante el período "tormentoso". Las convulsiones se asocian con trastorno del desarrollo o regresión, trastornos de la conducta como hiperactividad y agresión, ataxia y alteraciones del sueño. Los pacientes mejoran una vez que se logra el control de las convulsiones. En la mayoría de los casos existiría un patrón hereditario de tipo poligénico.

Distintos fármacos anticonvulsivos, como ácido valproico, levetiracetam, lamotrigina, etosuximida y topiramato, entre otros, han demostrado ser beneficiosos. Se observó una alta frecuencia de respuesta en pacientes con EMA atónica que consumen dieta cetogénica. El cannabidiol también ha demostrado ser eficaz como adyuvante en estos pacientes.

El sultiamo es un inhibidor de la anhidrasa carbónica con permeabilidad de membrana, con un efecto beneficioso sobre la actividad epileptiforme, lo que resultaría, al menos parcialmente, de la acidosis moderada intracelular a nivel de las neuronas, además de tener un efecto inhibidor de los canales de sodio dependientes del voltaje.

Desde los años 1950 se utilizó este fármaco como anticonvulsivo, aunque a partir de informes sobre interacciones farmacológicas con fenitoína y preocupación sobre efectos adversos, su uso pasó a ser más esporádico.

Al considerar que un número importante de niños con EMA es resistente a tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, se empleó el sultiamo en pacientes con convulsiones mioclónicas resistentes a medicación anticonvulsiva convencional.

El propósito de este estudio retrospectivo, no aleatorizado, fue la evaluación de la eficacia y la tolerabilidad del sultiamo como adyuvante para el tratamiento de 35 pacientes con EMA que fueran resistentes a otras medicaciones anticonvulsivas, a otros tratamientos no farmacológicos, principalmente la dieta cetogénica, o a ambos.

Material y métodos

Se analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas de 35 pacientes con EMA con tratamiento adyuvante con sultiamo, en 7 servicios de neurología pediátrica en Argentina, entre marzo de 2011 y julio de 2020.

Los criterios de inclusión fueron desarrollo y cognición normales o anormales antes del inicio de la epilepsia, inicio de la epilepsia entre los 6 meses y los 6 años de edad, y el requisito obligatorio de haber presentado convulsiones mioclónicas-atónicas, entre otros. Los criterios de exclusión fueron otros síndromes epilépticos mioclónicos y otras encefalopatías, como síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet, entre otros.

Se evaluaron los cambios en los electroencefalogramas por parte del neurólogo tratante; se definió la mejoría como una reducción igual o mayor del 50% de las anomalías en este estudio a nivel interictal.

Se evaluó la frecuencia de convulsiones antes y luego del inicio del tratamiento con sultiamo para evaluar la eficacia.

Todos los pacientes habían recibido más de 5 anticonvulsivos antes de agregar sultiamo al tratamiento, en dosis de 10 a 30 mg/kg/día. Se

augmentó la dosis de sultiamo durante un período de 3 a 8 semanas, con una dosis inicial de 150 mg/día y hasta un máximo de 900 mg/día.

Se realizaron tomografías computarizadas de cerebro y resonancia magnética en todos los participantes.

Resultados

Se evaluaron 35 pacientes (23 niños y 12 niñas) de entre 11 y 57 meses de edad, con un promedio y mediana de 30 y 25 meses, respectivamente. La duración promedio del tratamiento fue de 30 meses. Se halló antecedentes familiares de convulsiones febriles y epilepsia en 12 y 10 pacientes, respectivamente.

Todos los niños habrían recibido más de 4 anticonvulsivos antes de añadir sultiamo al tratamiento. Se utilizó ácido valproico en el 80% de los casos, levetiracetam en el 71%, clobazam en el 34%, topiramato en el 44%, entre otros. La dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago fueron empleados de manera concomitante en 10 y 5 pacientes, respectivamente.

Veintiuno de los 35 pacientes (60%) que recibieron sultiamo como adyuvante presentaron una disminución de las convulsiones mayor del 50%, luego de un promedio de seguimiento de 30 meses. Dos pacientes (5.8%) no volvieron a tener convulsiones, mientras que 14 niños tuvieron una reducción de entre el 25% y el 50% en los episodios convulsivos. El tiempo promedio de respuesta fue de 4.5 meses. No hubo diferencias significativas en cuanto a la eficacia en los meses 12, 18, 24, 36, 48 y 60.

No hubo diferencias estadísticas entre los pacientes que respondieron favorablemente y aquellos que no respondieron, en relación con la edad de inicio, la duración de la epilepsia y la edad al comienzo del tratamiento con sultiamo.

Se observaron efectos adversos en 11 pacientes. La hiperpnea y la disnea se presentaron en 5 participantes, mientras que la disminución del apetito en 2, entre otros eventos. Todos los eventos adversos fueron leves y transitorios.

Luego de un promedio de seguimiento de 30 meses, la eficacia del sultiamo se mantuvo en 21 de los 35 pacientes que habían presentado más del 50% de disminución en las convulsiones.

Los dos pacientes que se mantuvieron libres de convulsiones no presentaron episodios durante el seguimiento.

Tabla 1. Efecto del sultiamo sobre los tipos de convulsiones en la serie de pacientes del estudio.

Tipo de convulsiones	Reducción de convulsiones $\geq 50\%$	Número de pacientes	Porcentaje	Mejora del EEG	Número de anticonvulsivos antes del sultiamo	Número de anticonvulsivos durante el tratamiento con sultiamo
Ataque tipo caída (mioclónico-atónico o atónico-mioclónico)	±	16/21	76.3%	50%-80%	Mediana 4 (Rango 3-6)	Mediana 3 (Rango 2-5)
Convulsión tónico-clónica generalizada	±	17/21	62.9%			
Ausencia atípica	±	9/21	33.1%			
Convulsión tónica	±	6/21	28.6%			

EEG, electroencefalograma.

Discusión

En este estudio retrospectivo no aleatorizado, el sultiamo tuvo buena eficacia y tolerabilidad a largo plazo en 35 pacientes con EMA refractaria al menos a 5 otros anticonvulsivos y a tratamiento no farmacológico. La frecuencia general de convulsiones se redujo en más del 50% para el 60% de los pacientes. Las caídas, además de las ausencias atípicas, las convulsiones tónico-clónicas y las convulsiones tónicas, respondieron bien al medicamento. El presente estudio halló resultados similares a los verificados en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Dos de los participantes no volvieron a presentar convulsiones. En el resto de los 19 pacientes que tuvieron reducción de las convulsiones mayor del 50%, el electroencefalograma demostró mejoría. No se ha informado al momento ningún evento adverso grave asociado con el sultiamo; en el presente estudio se observaron eventos adversos leves y transitorios en el 31.4% de los pacientes. Actualmente no hay guías clínicas de tratamiento para la EMA, y la resistencia al tratamiento que lleva a la polifarmacia es frecuente. Los anticonvulsivos de uso más frecuente son el ácido valproico, la etosuximida y el clobazam, aunque otros fármacos como el levetiracetam, la lamotrigina y la hormona adrenocorticotropa (ACTH), entre otros, se han informado como eficaces. La dieta cetogénica habría demostrado ser eficaz en niños con EMA. Un estudio señaló que la respuesta a las tres primeras medicaciones utilizadas fue del 26%, mientras que la dieta cetogénica habría sido eficaz en el

79% de los casos, más allá del momento de su indicación, lo que sugeriría que esta intervención debería ser considerada tempranamente. Una de las limitaciones del estudio es su naturaleza multicéntrica y retrospectiva, lo que puede llevar a datos heterogéneos e imprecisos, entre otras limitantes.

Conclusión

Según los autores, el sultiamo redujo la frecuencia de convulsiones en niños y adolescentes con EMA, principalmente de las convulsiones mioclónicas-atónicas y mioclónicas. Además, consideran que este fármaco fue eficaz frente a ausencias atípicas y convulsiones tónico-clónicas, con buena tolerabilidad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en siicalud



Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.sic.info/dato/resic.php/170518

Título original: Use of Sulthiame as Add-on Therapy in Children with Myoclonic Atonic Epilepsy: A Study of 35 Patients

Autores: Caraballo R, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Espeche A, Gamboni B, Bautista C, Cachia P, Semprino M, Gallo A y Galicchio S

Institución: Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires; Hospital del Niño Jesús, Tucumán; Hospital Público Materno Infantil, Salta; Hospital Pediátrico Humberto H Notti, Mendoza; Hospital de Niños San Roque, Paraná; Hospital de Niños Víctor J Vilela. Rosario, Santa Fe; Clínica San Lucas, Neuquén Argentina

Fuente: Epilepsy & Behavior 131:1-6, Jun 2022