

Eficacia y Tolerabilidad del Agregado de Sultiamo al Tratamiento Antiepiléptico en Niños con Síndrome de Lennox-Gastaut Refractario

Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan,
Ciudad de Buenos Aires, Argentina;
Hospital Pediátrico Alexander Fleming,
Mendoza, Argentina

Seizure 62:55-58, Nov 2018

Comentario científico

Dr. Roberto Caraballo

El **síndrome de Lennox-Gastaut** es una encefalopatía epiléptica fármacorresistente. Se caracteriza por un progresivo deterioro cognitivo y de conducta, y múltiples crisis convulsivas (de caída, tónicas y ausencias atípicas). En este análisis retrospectivo se estudiaron una serie de casos, en donde se incluye el sultiamo como agregado a la terapia de 44 pacientes pediátricos con **síndrome de Lennox-Gastaut**. Se encontró una disminución de más del 50% de las crisis preexistentes en el 61% de los pacientes. Las crisis que mejor respondieron a esta medicación fueron las crisis de caídas y las tónicas. Se describió muy buena tolerancia, con pocos y leves efectos adversos. **Futuros estudios, con mayor número de casos e idealmente con un diseño prospectivo, podrán clarificar esta idea.**

Dr. Roberto Caraballo

Jefe del Servicio de Neurología del Hospital de Pediatría Garrahan

Eficacia y Tolerabilidad del Agregado de Sultiamo al Tratamiento Antiepiléptico en Niños con Síndrome de Lennox-Gastaut Refractario

Según este análisis retrospectivo, el agregado de sultiamo al tratamiento habitual del síndrome de Lennox-Gastaut refractario resultó bien tolerado y beneficioso en términos de la reducción de la frecuencia de las convulsiones.

Introducción

En Pediatría, el síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) se caracteriza por la presencia de alteraciones en el electroencefalograma (EEG), múltiples tipos de crisis epilépticas y trastornos intelectuales. El tratamiento de primera línea para los casos primarios (*de novo*) es el ácido valproico; si esta terapéutica no resulta eficaz se puede agregar lamotrigina, clobazam o rufinamida como adyuvante, aunque el SLG es particularmente refractario a los fármacos antiepilépticos (FAE) o a los tratamientos no farmacológicos (como la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago o la callostomía). El sultiamo, un fármaco inhibidor de la enzima anhidrasa carbónica, atenua la actividad epileptiforme mediante la inducción de una acidosis leve en las neuronas centrales, y también inhibe los canales de sodio dependientes del voltaje. Basados en la eficacia para el tratamiento de las convulsiones focales, entre otros tipos, en 2010 los autores comenzaron a utilizar el sultiamo en pacientes con SLG refractario.

El presente estudio retrospectivo evaluó la eficacia y la tolerabilidad del sultiamo como agregado al tratamiento de 44 niños con SLG refractario a los FAE, a las terapias no farmacológicas o a ambos.

Material y métodos

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de SLG según la clasificación de la *International League against Epilepsy*, tratados con el agregado de sultiamo y atendidos en 6 centros argentinos de neurología pediátrica entre mayo de 2015 y marzo de 2018. La edad de los participantes fue de 4 años o más; tenían diagnóstico de SLG refractario al tratamiento con al menos 4 FAE previos, administrados en forma combinada o no, sin alteraciones en los análisis de laboratorio y sin diagnóstico de otras formas de encefalopatía epiléptica, enfermedades sistémicas o neurológicas progresivas.

Luego del agregado de sultiamo en una dosis inicial de 100 mg diarios, el fármaco pudo titularse hasta un máximo de 800 mg/día en 3 a 8 semanas, según la respuesta clínica y electroencefalográfica inicial y la tolerabilidad. Una vez iniciado el tratamiento con sultiamo, no se agregaron ni modificaron los FAE utilizados en forma concomitante.

La eficacia se evaluó mediante la comparación de la frecuencia de las convulsiones antes y luego del

comienzo del tratamiento con sultiamo, mientras que la respuesta al tratamiento se definió por la ausencia de episodios convulsivos, la reducción entre 25% y 50% y entre 50% y 99% de su frecuencia, su incremento o la ausencia de cambios. En todos los casos se realizaron tomografías computarizadas y resonancias magnéticas, mientras que los EEG se efectuaron varias veces al año según la evolución clínica.

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas exactas de Fisher y la prueba de suma de clasificación de Wilcoxon. El valor de $p < 0.05$ se consideró significativo.

Resultados

Se evaluaron 28 niños y 16 niñas de 4 a 16 años, con una mediana de edad de 3 años al inicio de los episodios convulsivos. Los pacientes recibieron tratamiento con el agente estudiado durante una media de 20 meses (intervalo entre 12 y 60 meses). El tratamiento concomitante incluyó ácido valproico (80% de los pacientes), levetiracetam (66%), clobazam (34%), topiramato (34%), rufinamida (34%) y lamotrigina (23%). El 36% de los niños recibía estimulación del nervio vago y el 9%, una dieta cetogénica. Previo al uso de sultiamo se había utilizado una media de 8.5 FAE. La media del número de FAE utilizados concomitantemente fue de 2.

En 29 casos, la etiología del SLG fue estructural e incluyó, entre otras, malformaciones del desarrollo cortical, atrofia cerebral y esclerosis tuberosa, mientras que en 15 niños la etiología resultó desconocida.

En términos de eficacia, se observó que, al cabo de una media de seguimiento de 20 meses, 27 (61%) de los 44 pacientes que recibieron sultiamo como agregado al tratamiento presentaron un descenso $> 50\%$ de las convulsiones; en 4 (9%) participantes, la disminución fue entre el 25% y 50% y en 1 (2%), con etiología desconocida del SLG, las convulsiones no se repitieron. En 11 niños no se observaron cambios en la frecuencia de los episodios convulsivos, mientras que en un paciente se incrementaron. Veintiuno (78%) de los 27 pacientes que respondieron al agregado de sultiamo presentaron una disminución $> 50\%$ de las caídas

repentinas por pérdida de la fuerza muscular, sin alteración de la conciencia (*drop attacks*), en tanto que en 17 (63%), 9 (33%), 6 (27%) y 6 (27%) se detectó una reducción $> 50\%$ en las convulsiones tónicas, en las crisis atípicas de ausencia y en las convulsiones focales y tónico clónicas generalizadas, respectivamente.

Al evaluar a los pacientes con un descenso $> 50\%$ en la frecuencia de los episodios convulsivos, no se determinaron diferencias en términos de si la etiología de la SLG era estructural o desconocida; entre estos últimos, si bien se observó un mejor control en los *drop attacks*, la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

No se verificaron diferencias estadísticas en variables como la edad al inicio de las convulsiones, la duración de la epilepsia ni la edad al comienzo de la terapéutica con sultiamo en la comparación realizada entre los sujetos que respondieron al tratamiento y aquellos que no lo hicieron.

Según los parámetros del EEG, en todos los casos que presentaron un descenso $> 50\%$ en las convulsiones, se detectaron mejorías en los picos y las ondas lentas, en los ritmos rápidos difusos y en los picos o espigas multifocales en el EEG interictal superiores al 70%, 65%, y 60%, respectivamente, mientras que el trazado se normalizó en el paciente con SLG de etiología desconocida, en el que las convulsiones no se repitieron.

Se observaron efectos adversos en 10 pacientes, como hiperpnea, disnea, somnolencia y disminución del apetito, entre otros, que fueron transitorios y no requirieron la discontinuación del sultiamo. Los análisis de laboratorio resultaron normales en todos los casos, a excepción de la presencia de alcalosis metabólica leve en los niños que informaron hiperpnea, trastorno que remitió con la disminución de la dosis del fármaco, mientras que la concentración en sangre de los FAE concomitantes no se alteró con el agregado del agente estudiado.

Discusión y conclusión

Según los autores, este estudio retrospectivo informó el mayor número de pacientes con SLG tratados con el agregado de sultiamo luego de no responder al empleo de otros FAE ni a otras estrategias no farmacológicas. Este trastorno es una encefalopatía

grave, resistente al tratamiento, con elevada frecuencia de episodios convulsivos y *drop attacks*, con riesgo consiguiente de traumatismos, que afecta la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

En esta serie, la frecuencia general de convulsiones se redujo > 50% en el 61% de los pacientes con el agregado de sultiamo, previamente refractarios a por lo menos 4 FAE. Según añaden los investigadores, las mejores respuestas se observaron en la disminución de la frecuencia de *drop attacks* y de las convulsiones tónicas y, en menor grado, de las crisis atípicas de ausencia y de las convulsiones focales y tónico clónicas. En el paciente con SLG de etiología desconocida en el que no se repitieron los episodios convulsivos se observó la normalización del EEG, en tanto que en aquellos que presentaron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de las convulsiones, las alteraciones electroencefalográficas mejoraron significativamente.

En un ensayo previo, controlado con placebo, que evaluó el efecto de la administración de sultiamo en el EEG en niños con epilepsia benigna con picos centrotemporales (BECTS [*benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*]) se observó el descenso marcado en la actividad epileptiforme interictal. Además, en otro estudio aleatorizado y controlado, que incluyó a 43 niños con BECTS tratados con sultiamo o levetiracetam, se halló una respuesta sostenida, rápida y estadísticamente significativa sobre los trazados del EEG; la persistencia de las alteraciones se asoció con el fracaso del tratamiento.

En el 22% de los casos estudiados en este ensayo se informaron efectos adversos probablemente relacionados con el empleo de sultiamo y, aunque no provocaron la suspensión del fármaco, los investigadores consideran que la muestra analizada resultó demasiado pequeña para aportar conclusiones definitivas.

Una opinión de expertos publicada en 2017 sobre el tratamiento del SLG propuso un algoritmo terapéutico, que considera el tratamiento farmacológico de primera línea, la terapia adyuvante, la terapia adyuvante de segunda línea y las terapéuticas adyuvantes posteriores

compuestas por FAE no aprobados para este síndrome, así como terapia no farmacológica. Si bien el sultiamo no está autorizado para el tratamiento de esta enfermedad, los autores de este estudio estiman que su empleo debería considerarse como parte del esquema terapéutico.

Dado que en la actualidad no existen datos firmes sobre las estrategias terapéuticas para esta encefalopatía, los expertos consideran que se necesitan estudios de observación basados en las características individuales de los pacientes. Además, los resultados del presente trabajo podrían resultar de utilidad, dada la relativa escasez de información sobre el empleo de sultiamo en el SLG. Los autores concluyen que, de acuerdo con la información aportada por este estudio, el sultiamo fue bien tolerado y se asoció con la reducción de la frecuencia de los episodios convulsivos en niños y adolescentes con SLG, en particular en las convulsiones mioclónicas atónicas y las de carácter tónico. Las convulsiones mioclónicas, focales, las crisis atípicas de ausencia y las crisis tónico clónico generalizadas también disminuyeron. Así, se justifican experiencias adicionales con este fármaco para una mayor comprensión de su eficacia cuando se administra durante un período prolongado de seguimiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/160202

Título original: Sultihame Add-on Therapy in Children with Lennox-Gastaut Syndrome: A Study of 44 Patients

Autores: Caraballo R, Flesler S, Reyes Valenzuela G, Fortini S, Chacón S, Ross L, Noli D

Institución: Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina; Hospital Pediátrico Alexander Fleming, Mendoza, Argentina

Fuente: Seizure 62:55-58, Nov 2018