

## PAPEL DE LA MONOTERAPIA CON NUEVOS FARMACOS ANTIEPILEPTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA INFANTIL

IGNACIO VALENCIA, AGUSTIN LEGIDO

*Sección de Neurología, Departamento de Pediatría, St. Christopher's Hospital for Children, Drexel University College of Medicine, Philadelphia PA, USA*

**Resumen** En este trabajo se revisa la información actual sobre el uso de los nuevos fármacos antiepilépticos (FAEs) en monoterapia en niños, resaltando nuestra experiencia personal. Específicamente, se incluyen los siguientes FAEs: lamotrigina (Lamictal®), topiramato (Topamax®), zonisamida (Zonegran®), levetiracetam (Keppra®), y oxcarbacepina (Trileptal®). Todos estos FAEs tienen un amplio espectro de acción en el tratamiento de crisis epilépticas parciales y generalizadas, excepto la oxcarbacepina, que es eficaz exclusivamente en crisis parciales. No está claro si la monoterapia con estos FAEs, en comparación con los FAEs clásicos (fenobarbital, fenitoína, carbamacepina, valproato sódico), proporciona una mayor eficacia y/o causa menos efectos secundarios y, si por lo tanto, mejora significativamente la calidad de vida de los niños con epilepsia. Se necesitan más estudios para poder contestar estas preguntas.

**Palabras clave:** epilepsia, niños, monoterapia, fármacos antiepilépticos

**Abstract** *Role of monotherapy with new antiepileptic drugs in the treatment of childhood epilepsy.* In this paper we review the current information regarding the use of new antiepileptic drugs (AEDs) used as monotherapy in children. We specifically include the following AEDs: lamotrigine (Lamictal®), topiramate (Topamax®), zonisamide (Zonegran®), levetiracetam (Keppra®), and oxcarbazepine (Trileptal®). All of these AEDs have a broad spectrum of action in the treatment of partial and generalized seizures, except Oxcarbazepine, which is effective only in partial seizures. It is unclear whether or not monotherapy with the new AEDs offers higher efficacy and/or lower side effects compared to classic AEDs (phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, or valproate) thereby significantly improving the quality of life in children with epilepsy. More studies are needed to answer these questions.

**Key words:** epilepsy, children, monotherapy, antiepileptic drugs

El desarrollo de fármacos antiepilépticos (FAEs) ha aumentado exponencialmente en los últimos 15 años, revolucionado el tratamiento de la epilepsia. Dado que las investigaciones clínicas con los nuevos FAEs se hacen primero en pacientes adultos para obtener la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*, de USA), su uso en pediatría no está tan extendido y en el caso concreto de su aplicación en monoterapia, la experiencia en niños es limitada.

El tratamiento de la epilepsia con FAEs en monoterapia disminuye la toxicidad, las interacciones medicamentosas y los efectos teratogénicos e incrementa la adhesión al tratamiento<sup>1</sup>. También, en muchos casos la

conversión de politerapia a monoterapia mejora el control de las crisis epilépticas<sup>2</sup>. Los nuevos FAEs ofrecen además la ventaja de tener varios mecanismos de acción.

Un FAE ideal sería aquél que se distribuye rápida y selectivamente en el sistema nervioso central, con un buen efecto antiepiléptico y sin efectos secundarios. Desafortunadamente, tal fármaco todavía no se ha descubierto. Desde un punto de vista clínico, el factor más importante en la selección de un tratamiento anticonvulsivante sigue siendo el tipo de crisis y de síndrome epiléptico, cuando pueden definirse. Esta selección también debe tener en cuenta la tolerabilidad y los efectos secundarios de cada FAE específico.

En este trabajo se revisa la información actual sobre el uso de los nuevos FAEs en monoterapia en niños, resaltando nuestra experiencia personal. Específicamente, se incluyen los siguientes FAEs: lamotrigina (Lamictal®), topiramato (Topamax®), zonisamida (Zonegran®), levetiracetam (Keppra®), y oxcarbacepina (Trileptal®).

---

**Dirección postal:** Dr. Ignacio Valencia, Section of Neurology, St. Christopher's Hospital for Children, Erie Avenue At Front Street, Philadelphia, PA 19134 USA

Fax: (001) 215 427 4393 e-mail: ignacio.valencia@drexelmed.edu

## Lamotrigina

La lamotrigina (3,5-diamino-6-(2,3-diclorofenil)-as-triazina) es uno de los primeros FAEs nuevos y en Estados Unidos fue aprobada por la FDA en 1994. Sus mecanismos de acción le confieren un amplio espectro y comprenden el bloqueo de los canales de sodio sensitivos al voltaje, la inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores, principalmente el glutamato, y el bloqueo de los canales de calcio<sup>3,4</sup>.

La lamotrigina ha sido aprobada en Estados Unidos para uso en niños como coadyuvante de otros FAEs en pacientes mayores de 2 años con epilepsia focal o generalizada del tipo del síndrome de Lennox-Gastaut y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Los estudios clínicos muestran que la lamotrigina es un FAE de amplio espectro, con eficacia demostrada tanto en epilepsia parcial como generalizada, pero en ocasiones puede empeorar las crisis mioclónicas<sup>5-9</sup>.

La lamotrigina se dosifica de acuerdo a la presencia de medicaciones concomitantes inhibidoras o estimuladoras de la función hepática. En general, se inicia a una dosis de 1 mg/kg/día aumentando cada 2 semanas, usualmente hasta un máximo de 15 mg/kg/día. El efecto secundario más frecuente y temido de la lamotrigina es la erupción alérgica de la piel, que se presenta hasta en un 10% de pacientes, pero es grave sólo en un 0.6-1.2% pudiendo evolucionar a un síndrome de Stevens-Johnson. Otros efectos secundarios son mareo, cefalea, visión doble, insomnio y náusea.

Barron y col.<sup>5</sup> publicaron, en el año 2000, un estudio retrospectivo de 83 pacientes pediátricos con epilepsia tratados con lamotrigina en monoterapia. Un total de 36 eran niños y 47 niñas, de una edad media de 8.7 años. La dosis promedio utilizada fue 6 mg/kg/día en el grupo de pacientes sin crisis y 12 mg/kg/día en el grupo con persistencia de crisis; la dosis máxima fue 28 mg/kg/día. Treinta y dos pacientes (38%) tenían epilepsia generalizada, 43 (52%) epilepsia focal, y no se la pudo clasificar en 8 pacientes. El seguimiento clínico se hizo durante una media de 8.9 meses (rango 1-24 meses). El 45% de los pacientes se mantuvo sin crisis. No hubo diferencia en el control del 100% de las convulsiones entre los pacientes con epilepsia generalizada (36%) y con epilepsia focal (44%). Los efectos secundarios más frecuentes fueron erupción cutánea (6%), irritabilidad (5%) y ataxia (4%).

Buchanan y col.<sup>10</sup> en una observación prospectiva de 12 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, de edad media 29 años, encontraron que 6 de ellos no tuvo crisis con monoterapia de lamotrigina. Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 1.5 años (rango 1-2 años) y tratados con una dosis media de 5 mg/kg/día (rango 2.6-6.9 mg/kg/día). Ninguno de ellos desarrolló erupción cutánea.

Nosotros revisamos nuestra experiencia con el uso de lamotrigina en monoterapia en un estudio retrospectivo de 72 pacientes, 39 niños y 33 niñas, de edad media 12.1 años (rango 3.5-19 años)<sup>11</sup>. La dosis promedio utilizada fue 5.5 mg/kg/día (rango 1.1-13.7 mg/kg/día). Treinta pacientes tenían una epilepsia generalizada, 17 focal idiopática, 11 focal sintomática y 14 generalizada sintomática. Los pacientes fueron seguidos durante una media de 33 meses (rango 1-138 meses). En general, el 71% de los pacientes en monoterapia con lamotrigina tuvo al menos un 50% de reducción de las convulsiones y 42% se mantuvieron sin crisis. Los pacientes con epilepsias focales tuvieron una mejor respuesta: el 45% de ellos consiguió un control completo de las convulsiones, en comparación con el 31% de aquéllos con epilepsias generalizadas. Se detectaron efectos secundarios en 6 (8%) pacientes, del tipo de erupción cutánea en cuatro, neutropenia en uno y sedación en otro. No hubo casos de síndrome de Stevens-Johnson.

## Topiramato

El topiramato (2,3:4,5-di-*o*-isopropilideno- $\beta$ -D-fructopiranosulfamato) es un nuevo FAE de amplio espectro, aprobado por la FDA en Estados Unidos en 1996. Tiene varios mecanismos de acción como el bloqueo de los canales de sodio, la acción GABA-érgica mediada por los canales de cloro, el efecto inhibitor de la enzima anhidrasa carbónica y el bloqueo de los receptores del glutamato tipo kainato y AMPA<sup>12</sup>.

La dosificación del topiramato se inicia a 1 mg/kg/día, incrementándose cada 1-2 semanas hasta 5-9 mg/kg/día divididos generalmente en dos dosis. En niños menores de 2 años y en espasmos infantiles se pueden utilizar dosis mayores, de hasta 20 mg/kg/día. En Estados Unidos el topiramato se ha aprobado para niños mayores de 10 años en crisis de inicio parcial o tónico-clónico generalizadas y para niños y adolescentes de 2 a 16 años con síndrome de Lennox-Gastaut. El topiramato se puede utilizar en epilepsias generalizadas del tipo de ausencias y epilepsia mioclónica juvenil.

Los efectos secundarios más frecuentes son déficits cognitivos, problemas de concentración, sedación, fatiga, ataxia, mareo, anorexia, glaucoma, urolitiasis, pérdida de peso, acidosis metabólica y anhidrosis.

Glauser y col.<sup>13</sup> evaluaron prospectivamente durante dos años la eficacia de la monoterapia del topiramato en 151 niños, de 12 años de edad media (rango: 6-15 años), tratados con dosis alta (400 mg/día, dosis promedio 9 mg/kg/día) o baja (50 mg/día, dosis promedio 1.1 mg/kg/día). El 54% de los pacientes tenía crisis de inicio parcial y el 47% de comienzo generalizado. Se encontró que la dosis alta fue más eficaz pero con mayor incidencia de efectos secundarios (14% vs. 4% la dosis baja). La res-

puesta de crisis parciales y generalizadas fue similar, de manera que el 81% y el 88% de los pacientes, respectivamente, permaneció sin crisis al año de seguimiento. Los efectos secundarios relacionados con la dosis fueron pérdida de peso, parestesias y efectos cognitivos.

El topiramato también ha sido utilizado en monoterapia en casos de espasmos infantiles. Kwon y col.<sup>14</sup> encontraron en 20 pacientes (17 niños y 3 niñas de edad media 6.5 meses), seguidos durante 15.7 meses, que el 30% de ellos alcanzó un control total de las crisis; la respuesta fue mejor en pacientes con espasmos de etiología idiopática. Los efectos secundarios encontrados fueron problemas de sueño e irritabilidad en 4 (20%) pacientes.

Otra utilización del topiramato en monoterapia ha sido en el tratamiento de ausencias infantiles. Cross y col.<sup>15</sup> siguieron durante 6 semanas a 5 pacientes con ausencias infantiles, 2 niños y 3 niñas de 6 a 10 años de edad. Dos (40%) de ellos lograron un control completo de las crisis y uno (20%) tuvo una disminución de más del 50% de las ausencias.

Nosotros revisamos nuestra experiencia con el uso del topiramato en monoterapia en un estudio retrospectivo de 42 pacientes con epilepsia, 21 niños y 21 niñas, con una media de edad de 9.7 años (rango 6 meses-23 años)<sup>16</sup>. El 71% de ellos tenía epilepsia focal y el 17% epilepsia generalizada primaria. La dosis promedio fue 6 mg/kg/día (rango 1-19 mg/kg/día). El 76% de los pacientes mostró una reducción de más del 50% de las crisis. El 71% de los pacientes con epilepsia generalizada idiopática y el 60% de los pacientes con epilepsia parcial consiguió estar sin crisis. Se detectaron efectos secundarios en 7% de los niños, del tipo de pérdida de peso, sedación y dificultades con la memoria.

En otro estudio nosotros analizamos retrospectivamente la respuesta de 13 niños menores de 2 años (edad media 9.7 meses) con distintos tipos de epilepsia tratada con topiramato, en 7 de ellos en monoterapia<sup>17</sup>. La dosis media utilizada fue 8.8 mg/kg/día y la dosis máxima 18 mg/kg/día. Los 7 (100%) pacientes tratados en monoterapia tuvieron una buena respuesta, con más del 50% de disminución de las crisis y 2 de ellos tuvieron un control completo de las mismas. Específicamente, un 75% de pacientes con espasmos infantiles respondió con más del 75% del control de las crisis. Encontramos efectos secundarios del tipo de letargia, hipertermia y/o anorexia en dos niños.

## Zonisamida

La zonisamida (zonisamida, 1,2-benzisoxazole-3-metano-sulfonamida) es un FAE nuevo de amplio espectro desarrollado en Japón y aprobado por la FDA en Estados Unidos en el año 2000. Sus mecanismos de acción comprenden el bloqueo de los canales de sodio y de los

canales tipo T de calcio, la inhibición del glutamato y el efecto inhibitorio de la enzima anhidrasa carbónica<sup>18, 19</sup>.

La dosificación de la zonisamida se inicia a 1 mg/kg/día, aumentando cada 1-2 semanas hasta una dosis promedio de 5-6 mg/kg/día. Debido a su vida media prolongada (63 horas) se puede administrar una vez al día.

La zonisamida tiene un efecto antiepiléptico frente a crisis parciales, y generalizadas. Su uso en epilepsia mioclónica progresiva ha sido resaltado en algunas publicaciones<sup>20,21</sup>. En Estados Unidos está aprobada como terapia co-adyuvante en crisis parciales en adultos. La zonisamida no presenta interacciones medicamentosas importantes, pero por tener un anillo sulfa, puede tener reacciones alérgicas cruzadas con las sulfonamidas. Otros efectos secundarios son somnolencia, ataxia, anorexia, urolitiasis, acidosis metabólica, efectos cognitivos y fiebre.

Ohtahara y col.<sup>22</sup> estudiaron los efectos secundarios de la zonisamida en un estudio de seguimiento durante 3 años de 900 pacientes epilépticos, 339 de ellos tratados con monoterapia, en 23 centros hospitalarios. Los efectos secundarios fueron más frecuentes en adultos (40%) que en niños (26%) y más frecuentes en politerapia (30%) que en monoterapia (19%). Los autores recomendaron incrementar la dosis lentamente hasta un máximo de 10 mg/kg/día. Los efectos secundarios más frecuentes fueron déficits cognitivos, de motivación o de volición, e hipohidrosis. La incidencia de cálculos renales fue del 0.13%.

Kim y col.<sup>23</sup> estudiaron retrospectivamente 16 niños epilépticos, de 2 a 18 años de edad, tratados con monoterapia de zonisamida. La dosis mediana fue de 8 mg/kg/día con un seguimiento de 11 meses. Ocho (50%) pacientes alcanzaron un control completo de las crisis. Los efectos secundarios más frecuentes fueron cambios del comportamiento y alteraciones psiquiátricas, presentes en el 23% de pacientes.

Newmark y col.<sup>24</sup> estudiaron retrospectivamente un grupo de 54 pacientes adultos y niños con diversos tipos de convulsiones, tratados con zonisamida en monoterapia; 15 de ellos no habían recibido antes ningún FAE y 38 sí. Las dosis de mantenimiento fueron 193 mg/día y 218 mg/día, respectivamente. Un total de 24 (44%) pacientes consiguieron estar sin crisis. Los autores no encontraron efectos secundarios importantes.

Varios estudios también evaluaron la utilidad de la monoterapia de zonisamida en espasmos infantiles<sup>25-31</sup>. La dosis utilizada fue de hasta 20 mg/kg/día, con una respuesta del 20% al 38% de disminución de las crisis.

Seki y col.<sup>32</sup> estudiaron prospectivamente la eficacia de la zonisamida en monoterapia en 77 niños, de 8 meses a 15 años. Cuarenta y ocho de ellos tenían crisis parciales y 20 generalizadas; 9 pacientes fueron excluidos del análisis de eficacia debido a efectos secundarios. Los autores consiguieron un control completo de las convul-

siones en el 89%-91% de pacientes con epilepsias generalizadas y el 82%-100% de aquéllos con epilepsias parciales. La incidencia de efectos secundarios fue del 39%, incluyendo somnolencia, disminución de la espontaneidad, anorexia y erupción cutánea.

Nosotros revisamos nuestra experiencia con el uso de zonisamida en monoterapia en un estudio retrospectivo de 69 pacientes, 19 niños y 50 niñas, de una edad media de 13.2 años<sup>33</sup>. La dosis promedio utilizada fue 5 mg/kg/día (rango: 2-13 mg/kg/día). Cuarenta y dos pacientes tenían epilepsia generalizada primaria y 24 epilepsia parcial. El seguimiento clínico medio fue de 22 meses. El 46% de los pacientes con epilepsia generalizada y el 63% con epilepsia parcial no tuvo convulsiones y el 75% tuvo una mejoría de más del 50% de las mismas. El 26% desarrolló efectos secundarios del tipo de pérdida de peso, sedación y mareo.

En otro estudio retrospectivo examinamos la eficacia y tolerabilidad de la zonisamida en el tratamiento específico de la epilepsia mioclónica juvenil<sup>34</sup>. Trece pacientes, 11 niñas y 2 niños, de 11 a 20 años de edad, fueron tratados con monoterapia a una dosis de 200 a 500 mg/día (2-8.5 mg/kg/día). El seguimiento clínico promedio fue de un año. El 80% de los pacientes alcanzó un 50% o más de reducción de la frecuencia de crisis epilépticas. Tres pacientes presentaron efectos secundarios como pérdida de peso, mareo y cefalea.

## Levetiracetam

El levetiracetam (2S)-2-(2-oxopirrolidin-1) butanamida es un FAE nuevo, de amplio espectro, aprobado por la FDA en Estados Unidos en el año 2000. Su mecanismo de acción no está bien definido, si bien se sabe que reduce las corrientes de potasio y se une en el cerebro a la vesícula sináptica 2 (SV2) que bloquea la liberación de neurotransmisores excitadores<sup>35, 36</sup>.

El tratamiento se inicia con una dosis de 10 mg/kg/día aumentando cada 1-2 semanas hasta 40-70 mg/kg/día.

El levetiracetam es eficaz tanto en crisis de origen parcial como generalizado. En Estados Unidos, se aprobó para uso en terapia co-adyuvante en crisis parciales en adultos y niños mayores de 4 años, como co-adyuvante en epilepsia mioclónica juvenil en niños mayores de 12 años, y como co-adyuvante para crisis tónico-clónico generalizadas en niños mayores de 6 años.

El levetiracetam no tiene interacciones medicamentosas. Sus efectos secundarios más frecuentes son sedación y cambios del comportamiento y de la personalidad.

El levetiracetam se ha usado en monoterapia en pacientes con epilepsia rolándica benigna. Kossoff y col.<sup>37</sup> publicaron un estudio prospectivo de seguimiento de 1 año con levetiracetam en monoterapia (dosis de 40 mg/

kg/día) en 6 niños (4 niños, y 2 niñas, de 6 a 11 años) con este tipo de epilepsia. Los resultados sugirieron que este FAE puede mejorar la capacidad cognitiva-verbal de estos pacientes. Cuatro de ellos alcanzaron un control total de las crisis. Un paciente presentó alteraciones del comportamiento.

Igualmente, Verrotti y col.<sup>38</sup> realizaron un estudio multicéntrico prospectivo con seguimiento de 1 año de 21 pacientes (15 niños, 6 niñas) con epilepsia rolándica benigna tratados con levetiracetam en monoterapia. Un total de 17 (81%) niños consiguió un 100% de control de las crisis. Dos (9.5%) pacientes presentaron irritabilidad y sedación como efectos secundarios.

Kossoff y col.<sup>39</sup> sugirieron que el levetiracetam en monoterapia puede ser útil en el tratamiento del síndrome de Landau-Kleffner.

El levetiracetam se ha utilizado también en monoterapia en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil. Sharpe y cols.<sup>40</sup> estudiaron 30 pacientes, 10 varones y 20 mujeres, de edad media de 17.5 años (rango 8 a 23), con este diagnóstico tratados con levetiracetam, 16 de ellos como primer FAE de elección y 14 como sustitución de previos tratamientos. El seguimiento clínico fue de un año. La dosis terapéutica final osciló entre 12 y 50 mg/kg/día. Veinticuatro (80%) pacientes consiguieron un control completo de las crisis y dos mostraron mejoría de las convulsiones. La respuesta fue independiente del tratamiento previo o no con valproato sódico. Dos pacientes desarrollaron problemas de comportamiento; requirió la suspensión del tratamiento en uno de ellos.

Verrotti y col.<sup>41</sup> siguieron durante un año 32 pacientes, 20 varones y 12 mujeres, de edad media 13.2 años con epilepsia mioclónica juvenil tratados con levetiracetam, al comienzo de las convulsiones. Un total de 29 (91%) pacientes llegaron a estar sin crisis y los 3 pacientes restantes tuvieron una disminución de más del 50% de convulsiones. Ningún paciente desarrolló efectos secundarios.

Varios estudios han evaluado también la utilidad de la monoterapia de levetiracetam en espasmos infantiles<sup>42-44</sup>. La dosis utilizada ha variado entre 15 y 86 mg/kg/día, con una respuesta del 20% al 100% de disminución de las crisis.

Nosotros revisamos nuestra experiencia con el uso de levetiracetam en monoterapia en un estudio retrospectivo de 18 pacientes, 10 niños y 8 niñas, de edad promedio 9.6 años (rango 2.5-18 años)<sup>45</sup>. Se utilizaron dosis entre 14 y 65 mg/kg/día (promedio 25 mg/kg/día). Los pacientes fueron seguidos por una media de 10.4 meses. Catorce pacientes tenían epilepsia parcial y 4 generalizada. Diez (71.5%) de los 14 pacientes con epilepsia parcial tuvieron una reducción de más del 50% de las convulsiones, comparado con 2 de 4 (50%) de aquéllos con epilepsia generalizada. Once (61%) pacientes consiguieron estar sin crisis, uno tuvo una disminución de

más el 50% y el resto no mostró cambio en la frecuencia de convulsiones. Se encontraron efectos secundarios en 7 pacientes, en 5 de ellos del tipo de problemas del comportamiento.

## Oxcarbacepina

La oxcarbacepina (10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida) es un FAE nuevo, aprobado en Estados Unidos en el año 2000, con acción específica en convulsiones parciales. Actúa bloqueando los canales de sodio<sup>46</sup> y su metabolismo no genera el metabolito epóxido, que es responsable de la mayoría de los efectos secundarios de la carbamacepina, con la que está bioquímicamente relacionada.

El tratamiento se inicia a una dosis de 10 mg/kg/día incrementando semanalmente hasta 30 mg/kg/día, administrados en dos dosis.

La oxcarbacepina es el único FAE nuevo aprobado por la FDA para el tratamiento en monoterapia de niños mayores de 4 años con epilepsia parcial y como terapia co-adyuvante en mayores de 2 años. Es un fármaco de primera línea en crisis parciales, tanto simples como complejas, y secundariamente generalizadas. Como la carbamacepina, en ocasiones puede empeorar las convulsiones epilépticas y el electroencefalograma en pacientes con epilepsias generalizadas, tal y como hemos publicado recientemente<sup>47</sup>.

Los efectos secundarios son hiponatremia, reacciones alérgicas, somnolencia y problemas de coordinación. En general se tolera mejor que la carbamacepina, si bien tiene una mayor incidencia de hiponatremia.

En un estudio prospectivo, Herranz y col.<sup>48</sup> analizaron la respuesta clínica de 324 pacientes con epilepsia parcial, de edades comprendidas entre 6 y 87 años, tratados con oxcarbacepina en monoterapia, a 25-30 mg/kg/día en niños, durante un período de 52 semanas. Los autores encontraron un control total de las crisis epilépticas en el 74% de los pacientes que no había recibido otro FAE anteriormente y en el 44% de aquéllos que sí lo habían recibido. El 43% de pacientes tuvo efectos secundarios en la mayoría de los casos leves y transitorios, si bien motivaron la suspensión del tratamiento en 31 (10%) de ellos.

Tziritidou y col.<sup>49</sup> realizaron otro estudio prospectivo de 70 niños, 45 niños, y 25 niñas, de edad media 8.4 años, diagnosticados de epilepsia rolándica benigna y tratados con oxcarbacepina en monoterapia (dosis máxima 30 mg/kg/día). El seguimiento clínico fue de 1.5 años. Los resultados mostraron que el 74% de los pacientes no tuvo crisis, los EEG se normalizaron en el 58% y la evaluación cognitiva mejoró en algunos de ellos. Sólo un paciente presentó hiponatremia significativa (125 mEq/l).

Nosotros revisamos nuestra experiencia con el uso de oxcarbacepina en monoterapia en un estudio retros-

pectivo de 60 pacientes, 33 niños y 27 niñas, de edad media 8.2 años) con epilepsia parcial, tratados con oxcarbacepina en monoterapia. La dosis media utilizada fue 26 mg/kg/día (rango: 6-71 mg/kg/día)<sup>50</sup>. El seguimiento clínico medio fue de 16 meses. Observamos una disminución de más del 50% de las crisis en 85% de los pacientes y 25 de ellos no tuvieron crisis. Diez pacientes presentaron efectos secundarios como sedación, comportamiento agresivo, ataxia, mareo, diplopía y parestesias. No hubo casos de hiponatremia. El 75% de los pacientes que fueron cambiados de carbamacepina a oxcarbacepina monoterapia tuvo una disminución de crisis de más del 50%, sugiriendo que la oxcarbacepina puede ser ventajosa en cuanto a eficacia y tolerabilidad en comparación con la carbamacepina.

## Estudios comparativos de FAEs en monoterapia

Coppola y col.<sup>51</sup> compararon la eficacia y tolerabilidad del levetiracetam y la oxcarbacepina en el tratamiento con monoterapia de pacientes con epilepsia rolándica benigna. Se incluyeron 39 niños. Un total de 90% de pacientes en el grupo del levetiracetam se mantuvo sin crisis a los 18 meses, comparado con 72% en el grupo de la oxcarbacepina. Ambos FAEs tuvieron una incidencia similar de efectos secundarios, 14% en el grupo del levetiracetam y 11% en el de la oxcarbacepina.

Perry y col.<sup>52</sup> por su parte compararon la eficacia y tolerabilidad de levetiracetam y carbamacepina en monoterapia en el tratamiento de niños y adolescentes de menos de 16 años de edad con epilepsia parcial. Un total de 48 de 66 (73%) pacientes tratados con levetiracetam y 13 de 20 (65%) tratados con carbamacepina consiguieron un 100% de control de las crisis durante un período superior a 6 meses. Al menos un efecto secundario se encontró en 70% de pacientes del grupo de carbamacepina y 45% del grupo de levetiracetam durante el período de estudio.

En un estudio de meta-análisis, Gamble y cols.<sup>53</sup> compararon la lamotrigina y la carbamacepina en monoterapia y concluyeron que la lamotrigina fue mejor tolerada, pero la evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera crisis sugirió que la carbamacepina controló mejor las convulsiones.

Coppola y col.<sup>54</sup> compararon el valproato y la lamotrigina en el tratamiento de la epilepsia de ausencias infantiles. Los autores encontraron que ambos FAEs fueron efectivos en el control de las crisis epilépticas, pero el valproato mostró un inicio de acción terapéutica más rápido, frente al aumento lento de la dosis de la lamotrigina. Los efectos secundarios fueron leves y presentes en 2 (10%) pacientes tratados con valproato y 6 (32%) con lamotrigina.

Resendiz-Aparicio y col.<sup>55</sup> realizaron un estudio multicéntrico, abierto, aleatorizado, comparando el tratamiento de monoterapia con el topiramato o la carbamazepina en 88 niños con epilepsia parcial. Los resultados mostraron a los 6 y 9 meses de seguimiento un número de convulsiones significativamente menor en el grupo tratado con topiramato. Los efectos secundarios fueron similares con ambos FAEs.

Guerreiro y col.<sup>56</sup>, en un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, compararon la eficacia de la oxcarbazepina y la fenitoína en 193 niños con crisis parciales complejas. Aunque no hubo diferencia en la respuesta clínica, el grupo tratado con oxcarbazepina toleró mejor el tratamiento.

Nuestros estudios retrospectivos<sup>11,16,33,45,50</sup> sugirieron una eficacia similar de los nuevos FAEs de amplio espectro, de manera que redujeron las crisis epilépticas en más del 50% en un porcentaje variable entre el 71% y el 76% de los pacientes. Por su parte, la oxcarbazepina, eficaz sólo en crisis parciales, redujo en más del 50% las crisis en el 85% de los pacientes.

*En conclusión*, la monoterapia con FAEs ofrece ventajas sobre la politerapia. La monoterapia es más deseable en pediatría para evitar efectos secundarios cognitivos y mejorar el control de las crisis<sup>2</sup>.

La mayoría de los nuevos FAEs son de amplio espectro, excepto la oxcarbazepina que es eficaz exclusivamente en crisis de origen parcial. En este artículo revisamos el estado actual de la monoterapia con los nuevos FAEs en niños. En general, hay una escasez de estudios de FAEs en monoterapia en pediatría.

Algunos datos de la literatura sugieren una mayor eficacia<sup>52</sup> o tolerabilidad<sup>53</sup> que los FAEs clásicos. Si bien estos resultados son prometedores, y resaltan las posibles ventajas de la monoterapia con los nuevos FAEs, se necesitan más estudios prospectivos, controlados, multicéntricos, con un número mayor de niños o estudios de meta-análisis para obtener resultados más concluyentes.

Por otra parte, no está claro si los nuevos FAEs mejoran la calidad de vida de los pacientes con epilepsia, si bien algunos datos disponibles sugieren que sí. Por ejemplo, en el estudio de Barron y col.<sup>5</sup> el 25% de los niños tratados con lamotrigina presentaron mejoría del comportamiento y del estado de alerta, independientemente del grado de control de las convulsiones. Se han publicado resultados similares sobre otros FAEs nuevos<sup>57-61</sup>.

Los nuevos FAEs van a seguir evolucionando. La aparición en el mercado de otros FAEs como rufinamida, lacosamida, y versiones de eliminación lenta de FAEs ya existentes, como el levetiracetam y la lamotrigina, ampliará el armamentario disponible para el mejor tratamiento de la epilepsia.

Mientras tanto, se deben contestar las preguntas que planteamos aquí: ¿ofrece la monoterapia con nuevos

FAEs una ventaja terapéutica real? y ¿mejora la monoterapia con nuevos FAEs la calidad de vida de los pacientes? Las respuestas a estas preguntas son muy importante para desarrollar una estrategia terapéutica más eficaz en el tratamiento de la epilepsia pediátrica en el siglo XXI.

**Conflicto de interés:** Ninguno.

## Bibliografía

1. Kanner AM, Balabanov AJ. The use of monotherapy in patients with epilepsy: an appraisal of the new antiepileptic drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2005; 5: 322-8.
2. Baulac M. Rational conversion from antiepileptic polytherapy to monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5: 125-32.
3. von Weegerer J, Hesslinger B, Berger M, Walden J. A calcium antagonistic effect of the new antiepileptic drug lamotrigine. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997; 7: 77-81.
4. Xie X, Lancaster B, Peakman T, Garthwaite J. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na<sup>+</sup> channels and with native Na<sup>+</sup> channels in rat hippocampal neurons. *Pflugers Arch* 1995; 430: 437-46.
5. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-3.
6. Buchanan N. Lamotrigine in the treatment of absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 348.
7. Goa KL, Ross SR, Chrisp P. Lamotrigine. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 152-76.
8. Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol* 1997; 12 (Suppl 1): S29-37.
9. Richens A, Yuen AW. Overview of the clinical efficacy of lamotrigine. *Epilepsia* 1991; 32 (Suppl 2): S13-6.
10. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996; 5: 149-51.
11. Valencia I, Piñol-Ripoll G, Khurana DS, et al. Efficacy and safety of lamotrigine monotherapy in children and adolescents with epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol* 2008 Jun 26 [Epub ahead of print].
12. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An overview of the preclinical aspects of topiramate: pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl 1): S3-9.
13. Glauser TA, Dlugos DJ, Dodson WE, Grinspan A, Wang S, Wu SC. Topiramate monotherapy in newly diagnosed epilepsy in children and adolescents. *J Child Neurol* 2007; 22: 693-9.
14. Kwon YS, Jun YH, Hong YJ, Son BK. Topiramate monotherapy in infantile spasm. *Yonsei Med J* 2006; 47: 498-504.
15. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002; 11: 406-10.
16. Kothare SV, Khurana, DS, Valencia I, et al. Efficacy and tolerability of topiramate as monotherapy in epilepsy: a pediatric experience (Abstract). *Ann Neurol* 2004; 56.
17. Valencia I, Fons C, Kothare SV, et al. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol* 2005; 20: 667-9.
18. Biton V. Clinical pharmacology and mechanism of action of zonisamide. *Clin Neuropharmacol* 2007; 30: 230-40.

19. Leppik IE. Zonisamide: chemistry, mechanism of action, and pharmacokinetics. *Seizure* 2004; 13 (Suppl 1): S5-9.
20. Kyllerman M, Ben-Menachem E. Zonisamide for progressive myoclonus epilepsy: long-term observations in seven patients. *Epilepsy Res* 1998; 29: 109-14.
21. Henry TR, Leppik IE, Gumnit RJ, Jacobs M. Progressive myoclonus epilepsy treated with zonisamide. *Neurology* 1988; 38: 928-31.
22. Ohtahara S, Yamatogi Y. Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 2004; 13 (Suppl 1): S50-5.
23. Kim HL, Aldridge J, Rho JM. Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J Child Neurol* 2005; 20: 212-9.
24. Newmark ME, Dubinsky S. Zonisamide monotherapy in a multi-group clinic. *Seizure* 2004; 13: 223-5.
25. Kishi T, Nejhashi Y, Kajiyama M, Ueda K. Successful zonisamide treatment for infants with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 274-7.
26. Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H. Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 341-4.
27. Suzuki Y. Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 658-61.
28. Suzuki Y, Imai K, Toribe Y, et al. Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome. *Neurology* 2002; 58: 1556-9.
29. Traverse LD. Successful zonisamide treatment for infants with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 422.
30. Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K, et al. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* 2005; 27: 286-90.
31. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21: 157-61.
32. Seki T, Kumagai N, Maezawa M. Effects of zonisamide monotherapy in children with epilepsy. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: S26-32.
33. Kothare SV, Kaleyias J, Mostofi N, Valencia I, Melvin JJ, Hobdell E, et al. Efficacy and safety of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2006; 34: 351-4.
34. Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, Hardison H, Melvin JJ, Legido A. Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 267-70.
35. Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 9861-6.
36. Madeja M, Margineanu DG, Gorji A, Siep E, Boerrigter P, Klitgaard H, et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology* 2003; 45: 661-71.
37. Kossoff EH, Los JG, Boatman DF. A pilot study transitioning children onto levetiracetam monotherapy to improve language dysfunction associated with benign rolandic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 514-7.
38. Verrotti A, Coppola G, Manco R, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 2007; 16: 271-5.
39. Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 571-5.
40. Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 2008; 17: 64-8.
41. Verrotti A, Cerminara C, Coppola G, et al. Levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsy: long-term efficacy in newly diagnosed adolescents. *Dev Med Child Neurol* 2008; 50: 29-32.
42. Gumus H, Kumandas S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol* 2007; 37: 350-3.
43. Lawlor KM, Devlin AM. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol* 2005; 9: 19-22.
44. Mikati MA, El Banna D, Sinno D, Mroueh S. Response of infantile spasms to levetiracetam. *Neurology* 2008; 70: 574-5.
45. Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin J, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 227-30.
46. McLean MJ, Schmutz M, Wamil AW, Olpe HR, Portet C, Feldmann KF. Oxcarbazepine: mechanisms of action. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 3): S5-9.
47. Vendrame M, Khurana DS, Cruz M, et al. Aggravation of seizures and/or EEG features in children treated with oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsia* 2007; 48: 2116-20.
48. Herranz JL, Argumosa A, Salas-Puig J. Oxcarbazepina en monoterapia en 324 pacientes con crisis parciales (estudio TRINOVA). *Rev Neurol* 2004; 39: 601-6.
49. Tzitziridou M, Panou T, Ramantani G, Kambas A, Spyrogrou K, Panteliadis C. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 458-67.
50. Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine monotherapy in children and adolescents: a single-center clinical experience. *Pediatr Neurol* 2006; 35: 235-9.
51. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev* 2007; 29: 281-4.
52. Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam Versus Carbamazepine Monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol* 2008; 23: 515-9.
53. Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001031.
54. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia* 2004; 45: 1049-53.
55. Resendiz-Aparicio JC, Rodríguez-Rodríguez E, Contreras-Bernal J, et al. Estudio abierto aleatorio y comparativo de monoterapia con topiramato frente a carbamazepina en el tratamiento de pacientes pediátricos con epilepsia de reciente diagnóstico. *Rev Neurol* 2004; 39: 201-4.
56. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.
57. Baker GA, Currie NG, Light MJ, Schneiderman JH. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy—a Canadian study. *Seizure* 2002; 11: 6-15.
58. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Gauer LJ, Cere-

- ghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 2000; 41: 868-74.
59. Cramer JA, Van Hamme G. Maintenance of improvement in health-related quality of life during long-term treatment with levetiracetam. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 118-23.
60. Kaiser S, Selai CE, Trimble MR. Long-term follow-up of topiramate and lamotrigine: a perspective on quality of life. *Seizure* 2002; 11: 356-60.
61. Zhou B, Zhang Q, Tian L, Xiao J, Stefan H, Zhou D. Effects of levetiracetam as an add-on therapy on cognitive function and quality of life in patients with refractory partial seizures. *Epilepsy Behav* 2007; 12: 305-10.

- - - -

*La vocación es un llamado endógeno a realizar cualquier cosa que mejore nuestro entorno y, por tanto, que sirva no sólo para uno sino para los demás, para modificar favorablemente al mundo en que el azar nos ha arrojado y, como decía Pascal, con una eternidad que nos precede y con otra que nos sigue. En qué forma esa vocación se realizará es algo que depende de las circunstancias. No está inscripto en el código genético que uno sea médico, ingeniero o abogado, etc. Por el contrario, la disposición a preocuparse por la sociedad a la que uno pertenece, a ayudarla en su evolución a una excelencia moral y a un bienestar material, la lleva en sus genes todo ser humano normal. Las variaciones en la curva de Gauss se extienden desde el Santo hasta el Sinvergüenza. En estos tiempos parecería que la curva se ha corrido algo hacia la derecha.*

Alfredo Lanari (1910-1985)

*Discurso pronunciado en ocasión de la entrega del Premio Fundación Alejandro Shaw, 1984*