

CARTAS A LA DIRECTORA

Consideraciones sobre el tratamiento de la epilepsia infantil con lamotrigina



Considerations about treatment of childhood epilepsy with lamotrigine

Sra. Directora:

El tratamiento farmacológico de la epilepsia no es curativo, pretende evitar las crisis o que sean lo menos frecuentes, intensas y prolongadas posible, y un 30% de las epilepsias de la infancia son resistentes a los fármacos antiepilépticos (FAE). El pronóstico en general no cambia por instaurar o no el tratamiento, o por hacerlo antes o después. El tratamiento se inicia según la certeza de que el paciente tenga epilepsia y de la frecuencia, intensidad y repercusión de las crisis. Cualquier FAE puede provocar efectos paradójicos de empeoramiento del síndrome epiléptico, por agravar las crisis preexistentes o por desencadenar un nuevo tipo de crisis¹. Los efectos de los FAE sobre la función ejecutiva también son impredecibles. Por tanto, en el manejo y seguimiento del tratamiento con FAE hay que vigilar su posible repercusión negativa sobre las crisis y, especialmente en edades pediátricas, sobre el neurodesarrollo (más cuanto más pequeño sea el niño) y aspectos de función ejecutiva como atención, comportamiento o rendimiento escolar.

Tuvimos la oportunidad de analizar nuestra experiencia reciente con lamotrigina (LTG), FAE de amplio espectro aprobado para el tratamiento de epilepsia a partir de los 2 años, con, en general, buena eficacia y tolerancia^{2–4}. Entre los efectos adversos, se considera la erupción cutánea maculopapular que aparece generalmente en las primeras 8 semanas de tratamiento, más frecuente si asociado a valproato (VPA); aunque la mayoría son leves y de resolución espontánea, se han notificado casos graves donde predomina el síndrome de Stevens-Johnson; que se evita con titulación inicial muy lenta^{2–4}.

Algunos FAE pueden causar o empeorar síntomas de disfunción ejecutiva cerebral como déficit de atención, hiperactividad e impulsividad (muy prevalentes en población pediátrica, notificados hasta en un 59% de los pacientes), siendo los FAE más frecuentemente prescritos levetiracetam (LVT) y VPA⁵. Se ha señalado que debe considerarse como tratamiento de primera línea para las epilepsias de ausencia etosuximida o LTG, con el fin de evitar efectos negativos del VPA sobre la atención⁶. Con VPA se ha reportado un rendimiento en tareas cognitivas significativamente menor comparado con otros FAE como etosuximida

o carbamacepina⁷. Se describen problemas de comportamiento adverso (hiperactividad, irritabilidad, labilidad y agresividad) lo suficientemente graves como para interrumpir el tratamiento con VPA hasta en un 25%⁸. Los efectos conductuales más comunes del tratamiento con LVT son labilidad emocional, irritabilidad y agresividad, siendo la irritabilidad el motivo más frecuente de interrupción del mismo⁹.

Algunos estudios han demostrado que LTG asocia menos efectos secundarios cognitivos que otros FAE prescritos habitualmente. Varios autores coinciden en que LTG también ha demostrado reducir los síntomas afectivos¹⁰.

Para responder a alguna de las cuestiones planteadas, se analizó nuestra experiencia con los pacientes epilépticos de la consulta de la unidad de neuropediatría de nuestro hospital, controlados desde noviembre de 2017 hasta febrero de 2021, tratados en algún momento de su evolución con LTG.

Se recogieron un total de 36 pacientes, 21 varones y 15 mujeres. La media de edad en el momento del diagnóstico de epilepsia fue 6 años y 7 meses, mediana 6 años y 5 meses (edad mínima 4 meses y máxima 15 años). La [tabla 1](#) muestra la mayor parte de los datos analizados: diagnóstico de los 36 casos, meses de tratamiento de LTG en cada caso, monoterapia o politerapia, si fue de primera elección, dosis empleadas y efectos secundarios, otros FAE empleados (y sus efectos secundarios), tratamiento actual y número de crisis en última visita. De los 36 pacientes que recibieron LTG, 30 (83,3%) fue en monoterapia en algún momento. En 11 (30,6%) la LTG fue de primera elección. En 8 casos (22,1%) LTG fue elegida como segunda monoterapia y en otros 11 casos (30,6%) como monoterapia tras politerapia previa.

La adherencia a LTG en nuestra serie fue alta. En el momento de finalizar el estudio, continuaban tomando LTG 25 pacientes (69,4%), 18 en monoterapia (50%): 7 (19,5%) monoterapia inicial, 7 (19,5%) segunda monoterapia y 4 (11%) monoterapia tras politerapia. El caso 11 permitió la retirada de la monoterapia con LTG tras haber permanecido 2 años libre de crisis, en el momento de análisis mantenía 4 meses sin FAE y libres de crisis. Añadiendo este caso a los 25 previamente mencionados, son 26 pacientes (72,2%) los que han mantenido el tratamiento con LTG durante una media de 19,7 meses (intervalo 3,5–57 meses) y 19 (52,7%) los que lo hacen en monoterapia.

De estos 19 casos que mantuvieron LTG en monoterapia, en 8 niños (42,1%) cesaron las crisis con LTG en monoterapia; tasa de libertad de crisis sobre el total de pacientes: 22,2%, media de 14,7 meses de tiempo sin crisis (intervalo 3,5–28,5). Presentaron reducción de las crisis en frecuencia y/o intensidad con LTG en monoterapia 11 pacientes (57,9%): casos 2, 8, 9, 12, 15, 17, 20, 24, 25, 32, 33.

Tabla 1 Diagnóstico de los 36 casos de epilepsia y tratamiento

Diagnósticos de epilepsia (n = 36)	LTG dosis ^d	LTG M (meses)	LTG P (meses)	LTG Efectos secundarios	Otros FAE	Tratamiento actual	Crisis actuales
Caso 1 Duplicación 16p11.2	2,9		4	Cefalea transitoria	LCS, ETX, PMP, VPA	LTG + LVT + VPA	Semanal
Caso 2 Variante patogénica <i>KLHL15</i> en Xp22	4,6	24				LTG	Semestral
Caso 3 Variante patogénica <i>KCNQ2</i>	1,8	21			LVT	LTG	No crisis desde LTG
Caso 4 Variante patogénica <i>PCDH19</i>	9,3	6			VPA, CBZ, LCS	LVT	4 meses sin
Caso 5 Duplicación 16p y delección 6p	4,7		13		VPA, VPT, CBZ, LCS, TPX	LTG + LVT + CBZ + PMP	Semanal
Caso 6 Variante patogénica <i>KCNQ3</i>	3,7		12		PMP	LTG + VPA	Diaria
Caso 7 Síndrome de Aicardi	14,2	3,5			VPA, LCS, LVT, BVT, PMP	VGB	6 meses sin
Caso 8 Síndrome de Coffin-Siris	8,8	28			VPA, LVT	LTG	3 meses sin
Caso 9 MERFF ^a	13,5	14	14,5		LVT	LTG	Quincenal
Caso 10 Síndrome de Doose	13,6		20	Dosis altas en politerapia: cefalea, alteraciones visuales	CBZ, PMP	VPA + ETX	Semanal
Caso 11 Mioclónica benigna lactante	1,75	24,5			VPA, LVT	No FAE (4 meses)	No crisis desde LTG 4 meses sin FAE
Caso 12 Mioclónica benigna lactante	6,25	PE 21		Nerviosismo		LTG	Un año sin
Caso 13 Mioclónica juvenil	7,5	PE 3,5	2,5			LVT	Semanal
Caso 14 Ausencias de inicio precoz	10	PE 25,5	14,5			LTG + ETX	Diaria
Caso 15 Ausencias típicas	1,8	PE 21,5		Cefaleas transitorias		LTG	20 meses sin
Caso 16 Ausencias típicas	4,7	PE 4	21	Nerviosismo		LTG + ETX	21 meses sin
Caso 17 Ausencias típicas	6,7	PE 13				LTG	7 meses sin
Caso 18 Heliotropa generalizada	8,1	PE 19				LTG	No crisis desde LTG
Caso 19 Heliotropa generalizada	5,8	3,5		Alteración humor y estado de ánimo, dolor menstrual y sangrado entre ciclos	LVT, VPA, ETX	43 meses sin FAE ^b	Diaria
Caso 20 Heliotropa generalizada	5,5	57			VPA, PMP, LVT, CBZ	LTG	39 meses sin
Caso 21 Doble córtex	1,8	PE 14			LVT	VPA	Semanal

Tabla 1 (continuación)

Diagnósticos de epilepsia (n = 36)	LTG dosis ^d	LTG M (meses)	LTG P (meses)	LTG Efectos secundarios	Otros FAE	Tratamiento actual	Crisis actuales
Caso 22 Displasia cortical focal	0,6	2 RPT		Exantema ^e	CBZ, LVT, PMP	LCS + OXC	Semanal
Caso 23 Causa desconocida	2,2	PE 15				LTG	No crisis desde LTG
Caso 24 Causa desconocida	7	27			LVT	LTG	13 meses sin
Caso 25 Causa desconocida	9,2	16		Pequeños hematomas	LVT	LTG	Trimestral
Caso 26 Causa desconocida	11,2		5		BVT	LVT + OXC	3 meses sin
Caso 27 Generalizada idiopática ^c	1,5	4,25			LVT	LTG	No crisis desde LTG
Caso 28 Generalizada idiopática ^c	11	14	10		VPA, PMP, LVT, CBZ, VGB	LTG + BVT	Semanal
Caso 29 Generalizada idiopática ^c	1,8	9,5			LVT, CBZ, PMP	LTG	No crisis desde LTG
Caso 30 Generalizada idiopática ^c	3	3,5			LVT	LTG	No crisis desde LTG
Caso 31 Generalizada idiopática ^c	4,7	16 RPT		Aumento aftas bucales ^e	VPA	LVT	11 meses sin
Caso 32 Asociada a trastorno del neurodesarrollo	8,3	PE 16,25				LTG	14 meses sin
Caso 33 Asociada a trastorno del neurodesarrollo y adoptado de Europa del Este	3,3	16,5			VPA, LCS, TPX, PMP, CBZ, OXC, LVT	LTG	10,5 meses sin
Caso 34 Parcial, causa estructural: lesión encefaloclástica frontobasal bilateral	0,7	1 RPT		Somnolencia ^e	ZNS, OXC, BVT	VPA + CBZ + LVT + ETX	Diarias
Caso 35 Parcial, causa estructural: tumor (crisis postintervención)	2,6	PE 16,5				LTG	No crisis desde LTG
Caso 36 Parcial, causa estructural: tumor (crisis pre y post-intervención)	5,5		13,25		OXC	LTG + LVT + PMP	Mensuales

BVT: brivaracetam; CBZ: carbamazepina; ETX: etosuximida; FAE: fármacos antiepilepticos; LCS: lacosamida; LTG: lamotrigina; LVT: levitiracetam; M: monoterapia; OXC: oxcarbazepina; P: politerapia; PE: primera elección; PMP: perampanel; RPT: retirado por tolerancia; TPX: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico o valproato; ZNS: zonisamida.

^a MERRF: Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas, por mutación de origen materno (familiares en diferentes grados de heteroplasmia y diferente expresividad clínica) A8344G localizada en el gen mitocondrial que codifica para el ARNtLys en sangre 70% y en orina 97%.

^b Se retiró el tratamiento por falta de efectividad y problemas con la tolerancia. Actualmente se mantiene sin tratamiento (3 años y 7 meses), continúa realizando crisis diarias, en cuanto sale a la calle: movimientos oculares con parpadeo fuerte y continuo, con ausencias muy breves. Mejor con gafas de sol, que es lo más efectivo.

^c Epilepsias generalizadas diferentes a la epilepsia ausencia, benigna del lactante, heliotropa y mioclónica juvenil. Antecedentes de crisis febriles 6 casos: casos 11, 24, 27, 28, 29, 34. Caso 3 convulsiones neonatales.

^d La dosis reflejada (mg/kg/día) es la dosis actual en los casos que todavía mantienen el tratamiento con LTG. En los que no mantienen dicho tratamiento, la dosis reflejada (mg/kg/día) es la máxima administrada durante su periodo de tratamiento.

^e Retirada de LTG por efectos adversos en 3 casos (22, 31, 34): Caso 22 presenta un primer episodio de fiebre asociado a exantema en tronco, dorso, cuello e ingles al cuarto día de tratamiento, con dosis de 0,6 mg/kg/día. No presenta crisis durante estos días con lamictal. Se suspende y tras la resolución del cuadro se intenta reiniciar de nuevo, presentando otro exantema con la misma dosis, esta vez no asociado a fiebre, por lo que se suspende definitivamente. Caso 31 aftas bucales previo al tratamiento con FAE, el aumento con LTG es reseñado por la madre y no se visualiza posteriormente durante un ingreso donde la paciente mantiene tratamiento con LTG (6,25 mg/kg/día)

Así pues, pudimos observar que un total de 19 pacientes fueron resistentes a FAE. En 17 pacientes (47,2%) la epilepsia era resistente previamente al inicio de LTG, consiguiendo en 2 casos (11,8%) la remisión de las crisis (casos 11 y 29). Al finalizar el estudio, de estos 17 casos 2 tienen suspendido el FAE (caso 11 libre de crisis y caso 19 crisis diarias sin repercusión), 6 mantienen FAE sin LTG y 9 mantienen el tratamiento con LTG (5 en politerapia y 4 en monoterapia). En 2 casos en los que la epilepsia fue resistente tras LTG (previamente tratados con VPA y LVT en monoterapia), se consiguió el control de las crisis con LVT y VPA, respectivamente.

La tasa de efectos adversos presentada con el tratamiento de LTG en nuestra serie fue del 27,8% (10 pacientes: 7 monoterapia, 2 politerapia y uno ambas), retirándose en el 8,3% (3 pacientes en monoterapia).

Asimismo, la tasa de efectos adversos con los 2 FAE más utilizados fue: 75% con VPA (12 de 16 pacientes: alteración rendimiento escolar, descanso nocturno, comportamiento, aumento y pérdida de apetito, aumento de peso, ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, aumento de actividad, vómitos, somnolencia, trombocitopenia, coprolalia, alopecia, babeo, temblor y labilidad emocional) y 58,3% con LVT (14 de 24: alteración rendimiento escolar, descanso nocturno, comportamiento, alimentación, memoria, concentración, lenguaje y equilibrio, nerviosismo, irritabilidad, temblor, bruxismo, pesadillas, somnolencia y babeo), con retirada del 18,8% (3/16) de VPA y 12,5% (3/24) de LVT. Lógicamente estos datos no son extrapolables a los efectos adversos de la población en tratamiento con estos fármacos, pues se trata de una serie de casos en los que se han suprimido por no eficacia o tolerancia o se ha añadido al menos otro FAE (LTG).

En el caso de LTG solo precisaron la retirada del fármaco el 8% de los pacientes, un porcentaje considerablemente menor que el presentado por VPA o LVT.

Los resultados recogen la gran diversidad de epilepsias que se ven en la práctica clínica pediátrica. En nuestra experiencia: causas genéticas, algunas invariablemente asociadas a trastornos del neurodesarrollo, enfermedades metabólicas (mitocondrial), también de origen genético, y causas adquiridas secundarias a problemas disruptivos prenatales o a tumores. En 4 de 36 casos la etiología es desconocida, como es común en la epilepsia. Al tratarse de una serie muy heterogénea, es difícil comparar datos de efectividad de diferentes FAE, más considerando la alta frecuencia de resistencia a fármacos.

El estudio presentó como limitación principal que se trata de un estudio retrospectivo, con una serie pequeña y muy heterogénea: pacientes con diversas etiologías epilépticas y diferentes pautas y respuestas al tratamiento con LTG. Otra limitación fue que la valoración de la respuesta a los FAE en cuanto a intensidad de las crisis es subjetiva, basada en la percepción de los cuidadores. Entendemos como positivo que el trabajo recoge la evolución de nuestra acción clínica, en permanente replanteamiento crítico, buscando el beneficio de los niños epilépticos, y no está sesgado ni encorsetado como sucede con los estudios prospectivos, que difícilmente pueden ser homogéneos con amplia población, en pacientes pediátricos epilépticos. Defendemos la importancia de las revistas médicas como herramienta de comunicación y discusión de las acciones clínicas en la vida real.

La calidad asistencial exige un esfuerzo continuado por adecuar las intervenciones a la mejor respuesta y tolerancia en un proceso de mejora que no tiene punto final. En el caso de los FAE en niños, tiene especial relevancia la vigilancia de su repercusión sobre las funciones cognitivas, atención y comportamiento. Nuestros datos de eficacia, tolerancia y adherencia nos animan a seguir usando LTG de primera elección en cualquier tipo de epilepsia pediátrica, si no existe urgencia en el control de las crisis. Debe prevalecer sobre la inmediatez, el control a largo plazo de las crisis y la repercusión sobre función ejecutiva, comportamiento y neurodesarrollo.

Financiación

El trabajo presentado y la preparación del manuscrito no ha recibido financiación de ningún tipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo.

Bibliografía

- Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998;39 Suppl 3:S2–10.
- Hur YJ. Comparison of lamotrigine and oxcarbazepine monotherapy for pediatric focal epilepsy: An observational study. *Seizure*. 2018;60:123–6.
- Cao J, Lin XX, Ma XM, Liu H. The efficacy and safety of lamotrigine for absence seizures in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2020;71:199–204.
- Ji L, Chen Y, Mao Z, Chen R, Zhang J, Tan B, et al. Efficacy and tolerability of lamotrigine in the treatment of focal epilepsy among children and adolescents: A meta-analysis. *Transl Pediatr*. 2021;10:807–18.
- Helmstaedter C, Witt JA, Hoppe C. Evaluating the mediating role of executive functions for antiepileptic drugs' effects on IQ in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;96:98–103.
- Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of childhood absence epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2019;21:15–24.
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al., Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med*. 2010;362:790–9.
- Burns TG, Ludwig NN, Tajiri TN, DeFilippis N. Cognitive and behavioral outcomes among seizure-controlled children with partial epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Appl Neuropsychol Child*. 2018;7:52–60.
- Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*. 2007;16:296–304.
- Costa CR, Oliveira GM, Gomes MM, Maia Filho HS. Clinical and neuropsychological assessment of attention and ADHD comorbidity in a sample of children and adolescents with idiopathic epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr*. 2015;73:96–10.

D. Molina Herranz^a, A. Moreno Sánchez^a, J. López Pisón^{a,*},
B. Salinas Salvador^a, G. Carmen Marcen^a,
M. Lafuente Hidalgo^a y J.P. García Íñiguez^b

^a Sección de Neuropediatría y Metabolismo, Servicio de
Pediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza,
España

^b Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital
Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jlopezpi@salud.aragon.es
(J. López Pisón).

<https://doi.org/10.1016/j.jhqr.2022.08.009>
2603-6479/

© 2022 FECA. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los
derechos reservados.

«Dar calidad a la espera». Un modelo de gestión para la atención personalizada a pacientes en lista de espera



“Giving quality assistance during the waiting time”. A management model for personalized attention to patients on waiting list

Sra. Directora:

Probablemente las listas de espera son inevitables en cualquier sistema nacional de salud de la Unión Europea, ya sea mediante el modelo Beveridge o el modelo Bismarck, dado que los recursos destinados al sistema sanitario, por mucho que aumenten, siempre serán limitados.

No obstante, las listas de espera no tienen por qué ser un problema *per se*, puesto que constituyen un instrumento de organización y planificación de la demanda asistencial¹. Como dice Àngel Puyol², «si la mayoría de los pacientes puede esperar su turno sin que su salud se deteriore significativamente, es claramente ineficiente y un derroche disponer de tantos médicos como pacientes».

Por lo tanto, las listas de espera van a seguir existiendo y son una herramienta de gestión, pero nada puede justificar períodos de espera excesivos, clínica y socialmente inaceptables, y en muchos casos sin un seguimiento adecuado.

Un estudio realizado por Rodrigo y Gabilondo reveló que hasta un 83% de los pacientes en lista de espera quirúrgica manifestaron su preocupación por cómo afecta la espera a su estado de salud³. Ante una situación como esta, donde las listas son ineludibles, máxime en la situación pandémica en la que estamos inmersos, estas no deben ser óbice para que en las personas afectadas por un proceso de salud se puedan gestar sentimientos de olvido, o de abandono, lo cual podría repercutir aún más en su estado de salud⁴. Es preciso, por tanto, desarrollar instrumentos que proporcionen lo que nosotros hemos denominado «dar calidad a la espera». Si bien estos 2 términos, calidad y espera, parecen estar confrontados, su combinación no deja de ser, además de oportuna, necesaria.

La promoción y praxis de «dar calidad a la espera» previene que esta, la espera, pueda ser en sí misma un factor o condición de riesgo añadido para la persona que experimenta una enfermedad concreta. Se trata de trascender el componente tiempo para centrarnos en la humanización de la atención. Comprende, pues, un conjunto de actividades

dinámicas que, debidamente concatenadas y coordinadas, están encaminadas a lograr la satisfacción de las expectativas de los pacientes.

El primero de esos instrumentos sería el desarrollo de sistemas de priorización que corrijan la falta de definición de criterios específicos de clasificación y permitan una gestión adecuada y coherente basada en necesidades objetivas y en aspectos de urgencia clínica y social y no solo en el tiempo de espera⁵. El modelo de priorización actualmente vigente, descrito en el Real Decreto 605/2003, puede ser considerado como subjetivo con base en el criterio del profesional sanitario que prescribe la cirugía⁶. El sistema debe dar un giro para reorientar la priorización de la actividad diaria hacia la satisfacción real de las necesidades de los pacientes y desterrar el concepto de «cola».

En cuanto al cumplimiento de este modelo de priorización, no hemos encontrado estudios que lo analicen en profundidad. No obstante, es necesario destacar que la terminología empleada en el Real Decreto 605/2003 genera ciertas dudas en cuanto a la obligatoriedad de los plazos expresados en el mismo.

Numerosos modelos de priorización se han implementado en los países con alto desarrollo en sus sistemas de salud y han estado basados en diferentes principios sin que haya habido consenso internacional sobre cuál es el más adecuado; la mayoría de ellos han implementado sus propios sistemas con un éxito variable⁷. De las experiencias de uno de los sistemas desarrollados en España se deduce que para que un sistema de priorización se cumpla con éxito debe ajustarse a los siguientes criterios: ser capaz de discriminar con un número de variables manejable, estar elaborado por todos los grupos de interés, apoyarse en los sistemas de información para permitir una clasificación rápida y, finalmente, tener la posibilidad de reevaluar a los pacientes en lista si las condiciones varían⁸. La transparencia del sistema de priorización permitirá su control y ello vendrá determinado por la incorporación al sistema de información y registro de lista de espera de la puntuación asignada a cada paciente como resultado de la aplicación de los criterios de priorización.

Todo ello debe iniciarse con la puesta en marcha de una reflexión a nivel del ministerio para dotar de un sistema de priorización común a todas las CC. AA. y así no poner en riesgo la equidad del Sistema Nacional de Salud. En nuestra comunidad, se ha iniciado un proyecto de modificación del sistema de priorización de las listas de espera quirúrgicas mediante la inclusión de variables clínicas y sociales de tipo general para todas las especialidades quirúrgicas y enfermedades, con las premisas anteriormente citadas.