

## Inducción de crisis de ausencia atípica durante el tratamiento con perampanel



### Induced atypical absence seizures during treatment with perampanel

Sr. Editor:

El perampanel (PER) es un fármaco antiepiléptico aprobado en pacientes mayores de 12 años con crisis focales y crisis tónico-clónicas generalizadas. Actualmente los datos existentes sobre su efectividad en las crisis de ausencia son limitados, y el número de pacientes incluidos menores de 4 años anecdótico<sup>1,2</sup>. Se presentan 3 niños con aparición de crisis de ausencia atípica coincidiendo con la instauración de PER.

**Caso 1.** Niña de 3 años sin antecedentes de interés que presentó a los 2 años una epilepsia mioclónica progresiva de etiología no filiada, con deterioro de predominio motor, con ataxia y disartria. Resultó refractaria a múltiples fármacos antiepilépticos (ácido valproico, levetiracetam, etosuximida, fenitoína, lacosamida, topiramato, zonisamida, clobazam, piracetam y brivaracetam) y a dieta cetogénica. Se inició tratamiento con PER alcanzando una dosis máxima de 2 mg/día, de forma concomitante con brivaracetam, clobazam y piracetam. Tras una semana comenzó a presentar numerosas crisis de ausencia atípica, asociando fenómenos de atonía progresiva con caída lenta de cabeza y tronco, registrándose en video-electroencefalografía (VEEG). Una semana tras la retirada se documentó la resolución electroclínica de las ausencias atípicas.

**Caso 2.** Niña de 3 años y 2 meses con síndrome de Angelman. Presentaba un retraso psicomotor y desde los 12 meses mioclonías epilépticas, desarrollando un trazado de encefalopatía epiléptica, con mioclonías diarias refractarias a fármacos antiepilépticos (levetiracetam, ácido valproico y clobazam). Se inició PER concomitante con ácido valproico y clobazam alcanzando una dosis máxima de 4 mg/día. Progresivamente se observó un deterioro general asociando episodios continuos de detención de la actividad y parpadeo, registrándose en VEEG una situación de estatus epiléptico no convulsivo (ausencias atípicas continuas). Tras la retirada de PER disminuyeron los episodios de ausencia, documentándose mejoría electroclínica.

**Caso 3.** Niño de un año y 7 meses con retraso psicomotor desde los primeros meses de vida, de etiología no

acclarada. Comenzó con epilepsia a los 6 meses de edad, con crisis focales hipomotoras y varios estatus epilépticos de córtex posterior. Refractario a ácido valproico, levetiracetam, clobazam, zonisamida, carbamacepina, lacosamida y dieta cetogénica. Se inició PER concomitante con ácido valproico, levetiracetam y clobazam. Alcanzó una dosis máxima de 2 mg/día. Se retiró a los 3 meses y medio tras documentar en VEEG un estatus epiléptico no convulsivo con crisis de ausencia atípica que desaparecieron tras la retirada (fig. 1).

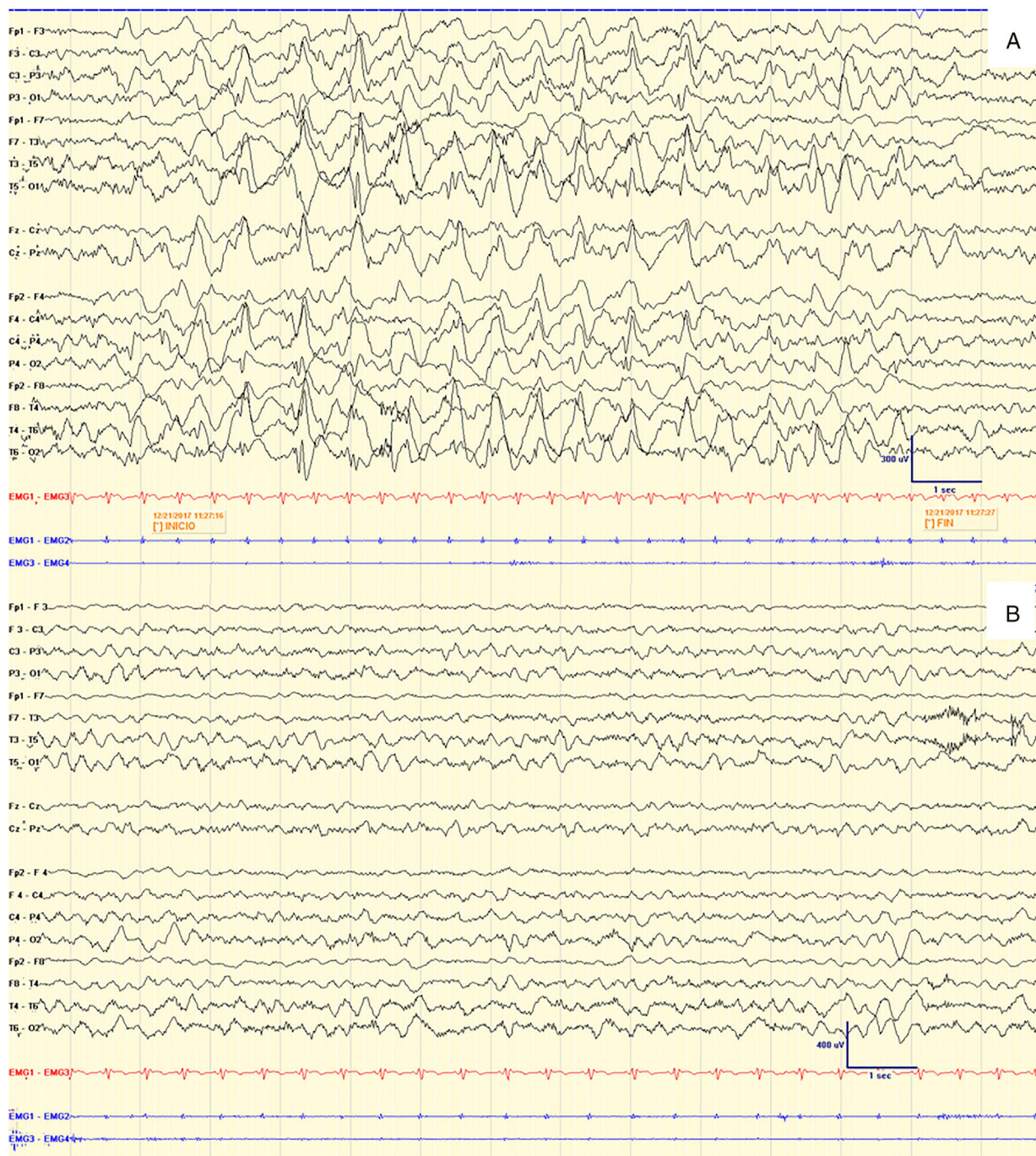
En ninguno de los pacientes se realizaron modificaciones en sus tratamientos concomitantes ni presentaron efectos secundarios de interés.

No hemos encontrado en la literatura ningún caso de aparición de crisis de ausencia atípica con PER, pero el empeoramiento de la epilepsia, inducido de manera paradójica por los propios fármacos antiepilépticos, es una complicación ya conocida<sup>3</sup>.

Las publicaciones actuales del PER en crisis de ausencia son limitadas. French et al.<sup>2</sup> incluyen pacientes con crisis de ausencia, y aunque no existe evidencia de que estas se exacerbaran, no analizan la eficacia de PER en las mismas<sup>2</sup>. Villanueva et al. incluyen 37 pacientes con epilepsia de ausencia y solo el 7% empeora<sup>4</sup>.

Consideramos que algunas características han podido influir en el empeoramiento de nuestros pacientes. La edad de los niños, pues en el trabajo de Biro<sup>5</sup> encuentran mayor incremento de crisis con PER en el grupo de edad entre 2 y 5 años. Por otro lado, los datos existentes sobre la efectividad del PER en el tratamiento de crisis de ausencia atípica son escasos. Swiderska et al.<sup>6</sup> analizan la eficacia de PER en 4 pacientes con crisis de ausencia atípica, y ninguno presentó reducción de crisis. Biro et al.<sup>5</sup> incluyen a 4 pacientes con crisis de ausencia atípica, encontrando 2 pacientes que no respondieron y uno de ellos presentó una exacerbación de las crisis de ausencia atípica<sup>5</sup>. Por último, consideramos relevante que presentaran una epilepsia refractaria y otras condiciones desfavorables. De este modo, Villanueva et al.<sup>4</sup>, al comparar sus resultados con PER en epilepsias mioclónicas, encuentran una tasa más alta de mejoría en comparación a otros trabajos, que incluían pacientes con epilepsia refractaria y otro tipo de condiciones desfavorables, como epilepsia mioclónica progresiva<sup>4</sup>.

Las limitaciones de nuestro trabajo son importantes al ser retrospectivo y con una muestra pequeña. Sin embargo, consideramos de gran interés el realizar aportaciones de experiencias clínicas que pueden ir perfilando las características de aquellos pacientes con mayor riesgo de presentar empeoramiento de determinadas crisis con PER.



**Figura 1** EEG del caso 3 durante el tratamiento con PER (A) y una vez retirado (B).

En la imagen superior (A) se observa el trazado EEG ictal durante uno de los episodios de actitud hipomotora y cambio en la expresión facial, asociando una leve caída palpebral, que presentaba de forma continua, cada 5-10 segundos. Se observa una actividad punta-onda lenta de gran amplitud, más o menos rítmica, de expresión difusa con predominio en regiones posteriores, con inicio y fin bruscos. En este momento estaba en tratamiento con PER 2 mg/día.

En la imagen inferior (B) se observa el trazado EEG interictal 2 semanas después, tras retirar el PER. Se observa una actividad en vigilia aceptablemente organizada, de tendencia lenta, sin asimetrías ni anomalías epileptiformes. No se registraron ausencias atípicas.

## Bibliografía

- Krauss GL, Perucca E, Kwan P, Ben-Menachem E, Wang XF, Shih JJ, et al. Final safety, tolerability, and seizure outcomes in patients with focal epilepsy treated with adjunctive perampanel for up to 4 years in an open-label extension of phase III randomized trials: Study 307. *Epilepsia*. 2018;59:866–76.
- French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy A randomized trial. *Neurology*. 2015;85:950–7.
- Gayatri NA, Livingston JH. Aggravation of epilepsy by anti-epileptic drugs. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:394–8.
- Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerdà JÁ, Giner P, López-González FJ, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018;59:1740–52.
- Biro A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Fleger M, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: First experiences. *Neuropediatrics*. 2015;46:110–6.
- Swiderska N, Tan HJ, Rajai A, Silwal A, Desurkar A, Martland T. Effectiveness and tolerability of perampanel in children, adolescents and young adults with refractory epilepsy: A UK national multicentre study. *Seizure*. 2017;52:63–70.

Anna Duat Rodríguez<sup>a,\*</sup>, Verónica Cantarín Extremera<sup>a</sup>, Marta García Fernández<sup>b</sup>, Juan José García Peñas<sup>a</sup> y María Luz Ruiz-Falcó Rojas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

<sup>b</sup> Servicio de Neurofisiología, Hospital Universitario Niño Jesús, Madrid, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [anna.duat@salud.madrid.org](mailto:anna.duat@salud.madrid.org) (A. Duat Rodríguez).

1695-4033/

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.015>

## Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la utilización de palivizumab como profilaxis de las infecciones graves por el virus respiratorio sincitial en lactantes de alto riesgo, actualización



### An update of the recommendations of the Spanish Neonatology Society for the use of palivizumab as prophylaxis for severe infections due to syncytial respiratory virus in high risk infants

Sr. Editor:

La bronquiolitis, y en concreto la desencadenada por el virus respiratorio sincitial (VRS), es la causa más frecuente de hospitalización en los menores de un año en nuestro país. Los lactantes sanos nacidos a término son los que con más frecuencia precisan hospitalización por bronquiolitis por VRS, sin embargo, los grupos de riesgo, esto es, los prematuros, los que padecen displasia broncopulmonar (DBP), los que tienen cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas, síndrome de Down, enfermedades neuromusculares y síndrome velocardiofacial son los que tienen mayor riesgo de desarrollar formas graves<sup>1</sup>.

Las medidas de prevención generales como la lactancia materna, la higiene de manos, evitar el humo del tabaco y los ambientes de hacinamiento son fundamentales. Sin embargo, en el grupo de pacientes de mayor riesgo de padecer una infección grave por VRS, el uso de palivizumab sigue siendo la única intervención farmacológica aprobada.

En 2014, la Academia Americana de Pediatría (AAP) elaboró un documento de recomendaciones, en base fundamentalmente a aspectos economicistas, con una restricción importante de su uso, que en un documento reciente se han mantenido sin cambios<sup>2</sup>.

Recientemente, la Comisión de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo) consideró que este nuevo documento de la AAP no aportaba nuevas evidencias científicas que justificaran la modificación de las recomendaciones nacionales. Sin embargo, y para reducir el impacto económico de su uso debido a su elevado coste, se propusieron unos ajustes para una administración correcta y juiciosa<sup>3</sup>.

Se ha demostrado un incremento de la incidencia de las formas graves de hospitalización por infecciones por VRS en poblaciones, fundamentalmente de prematuros, que antes sí recibían profilaxis y que tras el cambio de las recomendaciones de la AAP en 2014 han dejado de recibirla, con incrementos notables de los costes asociados a su hospitalización<sup>4</sup>.

En este sentido, la reducción más drástica en las recomendaciones de la AAP afectó a la población de prematuros de  $\geq 29$  semanas de gestación. Es evidente que es una población con un número importante de pacientes, pero en la que la tasa de infecciones graves por VRS que precisan hospitalización es muy elevada. Es por ello por lo que la Comisión de Estándares de la SENeo<sup>3</sup> estableció que existe un grupo de mayor riesgo dentro de esta población que, si se selecciona adecuadamente, representa a pacientes que pueden tener un gran beneficio de profilaxis, tanto a corto como a medio plazo, como recientemente ha sido demostrado<sup>5</sup>.

Para la AAP, según un estudio descriptivo<sup>6</sup>, la aplicación de factores de riesgo en la población de menores de 5 años no define claramente los grupos que se beneficiarían mejor de la profilaxis, por lo que concluye que el uso de