

## USO DE CLOBAZAN EN EPILEPSIAS DE DIFÍCIL CONTROL EN NIÑOS

PATRICIA CAMPOS O.\*

---

**RESUMEN** — Se presenta el estudio de 20 pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de epilepsia de difícil control, en los cuales fue usado el clobazam como terapia anticonvulsivante coadyuvante, vistos entre Enero-1986 y Julio-1990 en el consultorio externo de Neuropediatría del Hospital General Base Cayetano Heredia y práctica privada, con un seguimiento entre 6 y 45 meses. La edad de inicio para la epilepsia fue en promedio 22 meses y la forma más frecuente los síndromes de epilepsia generalizada, tanto secundaria como idiopática. Se obtuvo disminución de frecuencia de crisis en rango significativo en 60% de los pacientes con control completo en 35% del total, habiéndose encontrado los mejores resultados en epilepsias generalizadas secundarias tipo Lennox-Gastaut y West. Se encontró fenómeno de tolerancia en 25% y efecto psicotrópico en tres pacientes. Sugerimos el uso de esta 1,5 benzodiazepina en epilepsias de difícil control en niños, en nuestro medio.

**PALAVRAS-CHAVE:** epilepsia, infância, difícil controle, clobazam.

### Use of clobazam in hard control epilepsy in children

**SUMMARY** — We present the study of 20 pediatric patients with difficult controlled epilepsy in which we used clobazam as adjuvant anticonvulsant therapy between January 1986 and July 1990 at the outpatients neuropediatric facility of the Hospital General Base Cayetano Heredia and the private practice, with 6 to 45 months follow up. The mean age for the onset of the epilepsy was 22 months and the most frequent kind was the generalized epilepsy syndrome both secondary and idiopathic. It was obtained a significant decrease of seizures in 60% of the patients with a complete control in 35% of the total. It was found the best outcome in secondary generalized epilepsies Lennox-Gastaut and West types. It was found tolerance phenomenon in 25%, and psychotropic effect in three patients. We suggest the use of this 1,5 benzodiazepine drug in difficult controlled epilepsies in children of our region.

**KEY WORDS:** epilepsy, infancy, hard control, clobazam.

---

Aproximadamente 20-30% de las epilepsias en cualquier edad de la vida, especialmente en niños, son refractarias a tratamiento, constituyendo las llamadas epilepsias de difícil control y generalmente haciendo parte de síndromes convulsivos mixtos bien caracterizados. Desde 1965, con la introducción de las 1,4 benzodiazepinas en el arsenal terapéutico, se ha venido obteniendo cada vez mejor control de crisis, sobre todo cuando usadas en status epilepticus y en crisis menores (haciendo o no parte de síndromes epilépticos específicos)<sup>2,9,14,15,19</sup>, con el inconveniente de sedación como efecto colateral. Mas de 10 años después, en Francia, fue introducida como anticonvulsivante una 1,5 benzodiazepina (clobazam)<sup>12</sup>, la que viene teniendo un rol cada vez más importante como fármaco coadyuvante, con controles totales de crisis en rangos de 12-55% y con mucho menor efecto de sedación.

---

\* Profesora Asociada, Departamento de Neurología, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima. Aceite: 05-março-1992.

El objetivo de presente estudio es analizar la experiencia a lo largo de 45 meses en el uso de clobazam como terapia coadyuvante en epilepsias de difícil control en niños. Adicionalmente, es uno de los pocos estudios realizados al respecto en Latinoamérica y con un tiempo de seguimiento mayor de 3 años.

CASUISTICA Y MÉTODOS

El estudio se realizó entre Enero-1986 y Julio-1990 en 21 pacientes ambulatorios, tanto del consultorio externo de Neuropediatría del Hospital General Base Cayetano Heredia como de la práctica privada, que fueron vistos consecutivamente hasta Diciembre-1989 con el diagnóstico de epilepsia de difícil control, definida como epilepsia refractaria a tratamiento con tiempo de instalación mínimo de 4 meses, sin control apesar de niveles séricos de anticonvulsivantes adecuados y seriados durante los últimos 6 meses y usando 1 ó 3 drogas anti-epilépticas consideradas de primer orden para los diferentes tipos de crisis presentadas. Se excluyó un paciente, el mismo que sólo volvió a un control dentro de los 6 primeros meses.

La frecuencia inicial de crisis fue catalogada en 3 grupos aleatoriamente: grupo A, mas de 7 crisis por día; grupo B, mas de 7 crisis por semana, grupo C, mas de 7-10 crisis por mes. El tiempo de seguimiento total varió entre 6 meses y 4 años 6 meses y el tiempo de uso de clobazam entre 6 y 45 meses (3 años 9 meses). Se usó el clobazam V.O. en dosis de 1-1.5 mg/kg/día, generalmente en una sola toma diaria por la noche. Cinco de los pacientes lo recibieron en 3 dosis diarias.

Todos los pacientes fueron controlados con dosajes séricos de los otros anticonvulsivantes en forma seriada y sometidos por lo menos a un EEG. Se procedió además a la realización de diferentes exámenes auxiliares para determinar la etiología de la epilepsia.

RESULTADOS

El número total de pacientes se dividió por igual entre hombres (50%) y mujeres (50%). La edad de la primera consulta varió entre 4 meses y 12 años, habiendo 7 (35%) menores de 1 año. La edad de inicio de las crisis fue entre 2 meses y 7 años 6 meses (22 meses en promedio), habiendo empezado la epilepsia en 11 (55%) antes del primer año de vida.

En relación a formas de epilepsia, 18 (90%) correspondieron a epilepsias generalizadas, de las cuales 11 (61%) llenaban los criterios para síndrome de Lennox-Gastaut y 7 (39%) eran espasmos infantiles; de los restantes, uno correspondió a una epilepsia parcial (forma límbica) y otro fue una epilepsia mixta con retardo mental (Tabla 1).

Tabla 1. Distribución de pacientes por formas de epilepsia y etiología.

Formas	Etiología		
	Primaria	Secundaria	Total
I. Generalizada			
Lennox-Gastaut	2	9	11
West	—	7	7
II. Parciales			
Simples límbica	—	1	1
III. Mixta	1	—	1
Total	3(15%)	17(85%)	20(100%)

La etiología de las crisis se dividió en: idiopática en 3 casos (15%) y secundaria en 17 (85%). (Tabla 2). De las secundarias el mayor porcentaje correspondió a secuelas de encefalopatía hipóxico-isquémica en el periodo neonatal en 8 (47%), seguida de malformaciones congénitas del sistema nervioso central (SNC) en 4 (23.5%), secuela de infecciones del SNC en 4 (23.5%) y probable secuela de infección intrauterina crónica en 1 (6%).

En relación a frecuencia de crisis tuvimos 10 pacientes en el grupo A (50%), 6 en el B (30%) y 4 en el C (20%).

El examen neurológico fue sin localización únicamente en 5 pacientes (25%); los 15 restantes, todos tuvieron una u otra forma de localización neurológica. Prácticamente todos presentaron retardo mental, el cual fue severo en 10 (52.6%), moderado en 6 (31.5%) y leve en 3 (15.9%); hubo una sola paciente con CI fronterizo.

El EEG inicial, realizado en todos ellos dentro de la primera o segunda semana de acudir a la consulta, fue anormal en todos, con actividad paroxismal en 19 (95%) y persistente actividad lenta de base en 1 paciente, en el cual a pesar de repetidos trazados no se observó actividad paroxismal. El tipo de actividad paroxismal fue generalizada en 16 (90%) y focal en 3 (10%). La actividad generalizada correspondió a hipsarritmia con y sin salvas de supresión en 9 pacientes, punta-onda menor de 3 Hz en 6 y multifocal en 1. La actividad focal estuvo representada por un paciente de cada una de las siguientes localizaciones: rolándica, temporal anterior y hemisférica (Cuadro 2).

Tabla 2. Distribución de anomalías EEG.

	Nº	%
Actividad paroxismal	19	95
generalizada		
hipsarritmia	9	
punta-onda < 3 Hz	6	
multifocal	1	
focal		
rolándica	1	
temporal anterior	1	
hemisférica	1	
Lentificación actividad de base	1	5

Dos pacientes (10%) recibían una droga (valproato de sodio ó carbamazepina), 12 (60%) dos drogas y 6 (30%) tres drogas anti-convulsivantes; la mayoría de las combinaciones terapéuticas usaban valproato de sodio. Todos ellos tenían niveles séricos de anticonvulsivantes en rangos terapéuticos al momento de iniciar terapia coadyuvante con clobazán.

Luego de iniciado el tratamiento, el porcentaje de mejoría (disminución de frecuencia de crisis) a las 4 semanas fue de 25% en 2 pacientes, 50% en 6, 75% en 5 y 100% en 7; lo que hace un control mayor del 50% en 12 pacientes (60%). Desde el punto de vista de tipos de epilepsia el mejor control se obtuvo en las formas generalizadas secundarias (9/20 pacientes), especialmente síndromes de Lennox-Gastaut y West.

En el seguimiento a los 4 meses, 11 pacientes (55%) permanecieron con igual porcentaje de control (en este grupo estando incluidos los 7 con control total), 3 continuaron mejorando alcanzando uno de ellos control total, y 1 empeoró nitidamente la frecuencia de crisis. Se presentó tolerancia en 5 pacientes (25%).

Dentro de las 4 primeras semanas 2 pacientes presentaron irritabilidad y 1 somnolencia leve, que no fueron motivo para suspender el tratamiento. Después de los 4 meses se suspendió el tratamiento en 5: 2 por iniciativa de la madre, 1 por aumento de la frecuencia de la crisis, 1 por somnolencia excesiva que no la había presentado antes y que no pudo ser atribuida a los otros anticonvulsivantes y 1 por problema respiratorio (aumento de secreciones bronquiales).

De los 15 pacientes que continuaron recibiendo tratamiento al año, 1 volvió a incrementar nuevamente la frecuencia de crisis siendo reemplazado el clobazam por otra benzodiazepina y 14 permanecieron con el mismo grado de control. En el seguimiento posterior hubo otro paciente con iguales características en el que también se cambió a otra benzodiazepina. Hasta los 3 años de seguimiento la tolerancia aumentó para 35%.

#### COMENTARIOS

Desde la introducción del clobazam como anticonvulsivante por Gastaut y col.<sup>12,13</sup> hasta la actualidad, éste ha seguido probando su eficacia como terapia coadyuvante, especialmente en epilepsias de difícil control<sup>5,7,11,17,18</sup>, epilepsia cataménica<sup>10</sup> y, en los últimos años, en status epilepticus<sup>22</sup>.

Revisando el porcentaje de control obtenido en relación al tipo de crisis vemos que en 1971 Péchandre y col.<sup>18</sup> obtuvieron 80% de disminución de frecuencia de crisis, especialmente en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut. Shimizu y col.<sup>21</sup> obtuvieron control total o parcial en 50% de pacientes con crisis generalizadas. En 1983, Allen y col.<sup>1</sup> se referían básicamente al control de crisis parciales y, un año más tarde en Latinoamérica, Figueroa y col.<sup>11</sup> obtenían disminución de frecuencia de crisis en 72% de pacientes sobre todo en los que tenían crisis parciales. En años recientes Farrell y col.<sup>9</sup> reportaron control parcial en 11/17 pacientes y, en el seguimiento mayor de 3 meses, llegaron a controlarse completamente 20%, principalmente los que tenían crisis menores. Munn y col.<sup>17</sup> encontraron alrededor de 40% de control parcial en todo tipo de crisis. Cornaggia y col.<sup>4</sup> obtuvieron 65% de mejoría tanto en crisis parciales como generalizadas. Shimizu y col.<sup>21</sup>, Gastaut y col.<sup>13</sup>, Callaghan y col.<sup>3</sup> y Diez Cuervos y col.<sup>6</sup> son los que encuentran grupos de pacientes con control total de crisis, para éstos últimos hubo 50% de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut con control total.

En nuestra muestra encontramos mejoría de frecuencia de crisis entre 25-75% para 13/20 pacientes, lo que constituye un control de 60% en más de mitad de ellos, datos en relación con lo referido en la literatura; ya para el 35% de los pacientes los datos se asemejan a los de autores mencionados, con un control total de las crisis que, además, permaneció invariable en el seguimiento a largo plazo.

El llamado «efecto de exhaustión» por Gastaut<sup>12</sup>, hoy llamado fenómeno de tolerancia, es una característica común a muchas benzodiazepinas y fuera encontrado por dicho autor en alrededor de un tercio de pacientes y presentándose pocas semanas después de iniciado el tratamiento. En la literatura revisada, fue encontrado fenómeno de tolerancia entre 12-77% y en un tiempo promedio de 3 meses y medio (variando entre 1 y 18 meses)<sup>1,4,6,11,17,21</sup>. La tolerancia encontrada para nuestros pacientes fue de 25%, observada alrededor del cuarto mes de iniciado el tratamiento, y aumentó para 35% en el seguimiento. El rango de variación descrito en la literatura posiblemente pueda explicar el porque un porcentaje apreciable de nuestros pacientes permanecieron con un control total o invariable en el seguimiento a largo plazo.

En relación a dosis usadas y horario de administración ésta varió entre 0.3-2 mg/Kg/día para los diferentes autores, siendo administrada en 1, 2 ó 3 tomas al día. Munn y col.<sup>17</sup> reportan dosis de 0.33-0.71 mg/Kg/día y son los únicos que atribuyen un mayor porcentaje de mejoría a mayores dosis. En nuestra casuística, el rango usado ya fue mencionado y solamente un paciente usó 2 mg/Kg/día.

La sedación o somnolencia es porcentualmente el efecto indeseable más frecuentemente encontrado pero que, no necesariamente, obligó a retirar el tratamiento. Otros efectos secundarios descritos han sido irritabilidad, babeo constante, ataxia, aumento de secreciones bronquiales y trastornos del ciclo vigilia sueño<sup>16</sup>. Estos efectos inclusive mejoraron al disminuir las dosis o únicamente con el correr de los días<sup>11</sup>. En nuestra casuística la somnolencia, aunque presente, no impidió la continuación del tratamiento y los otros efectos colaterales descritos se presentaron en un rango mucho menor.

El efecto psicotrópico, descrito por Scott y Moffett<sup>20</sup> y por Trimble y Thompson<sup>23</sup> ha sido referido en la serie de Farrell y col.<sup>9</sup> como aumento del

alerta en 34 pacientes, disminución de la hiperactividad en 19, además de mejoría de la marcha y postura en 20. Nosotros no cuantificamos con test la mejoría en la atención pero clínicamente fue notoria la mejoría del contacto con el ambiente y del rendimiento escolar, además de disminución de hiperactividad en 3 pacientes: una niña con síndrome de Lennox-Gastaut secundario y retardo mental severo que actualmente acude y con buena performance a un centro de educación especial, un niño con epilepsia parcial forma límbica y un adolescente con epilepsia mixta idiopática y retardo mental leve.

Conclusiones — (1) Nuestra casuística aunque pequeña constituye una de las pocas en Latinoamérica con seguimiento a largo plazo mayor de 3 años. (2) Con el uso de clobazam como terapia antiepiléptica coadyuvante hemos conseguido una disminución de frecuencia de crisis en rango significativo en el 60% de nuestros pacientes, habiendo tenido 35% de ellos totalmente controlados. (3) En relación al tipo de crisis los mejores resultados los hemos obtenido en epilepsias generalizadas secundarias, especialmente síndromes de Lennox-Gastaut y West. (4) El efecto de tolerancia fue encontrado para el 25% de nuestros pacientes alrededor del cuarto mes de tratamiento, subiendo para 35% en el seguimiento mayor de 1 año. (5) Los efectos colaterales de la medicación de modo general no obligaron a suspensión de tratamiento. (6) Fue posible verificar clínicamente efecto psicotrópico en tres pacientes. (7) Creemos que, a la luz de los resultados obtenidos, podemos sugerir la utilización del clobazam como terapia coadyuvante en epilepsias de difícil control en niños en nuestro medio.

#### REFERENCIAS

- Allen JW, Oxley J, Robertson MM, Trimble MR, Richens A, Jawad SM. Clobazam as adjunctive treatment in refractory epilepsy. *Br Med J* 1983, 286:1246-1247.
- Bensch J, Blennow G, Ferngren H, Gamstorp I, Herrlin K-M, Kubista J, Arvidsson A, Dahlström H. A double-blind study of clonazepam in the treatment of therapy resistant epilepsy in children. *Dev Med Child Neurol* 1977, 19:335-342.
- Callaghan N, Goggin I. Clobazam as adjunctive treatment in drug resistant epilepsy: report on an open prospective study. *Ir Med J* 1984, 77:240-244.
- Cornaggia CM, Cattabeni G, Cerisola N, Leozzapa C, Mascetti PL, Massironi R, Porro G, Manghi E. Intractable epilepsies: an open trial with clobazam. *Acta Neurol* 1989, 11:1-8.
- Critchley E, Vakil SD, Hayward H, Owen M, Cocks A, Freewantle NP. Double-blind clinical trial of clobazam in refractory epilepsy. *J R Soc Med* 1981, 43:159-163.
- Diez Cuervo A, Sanchez Caro J, Manrique M, Rodriguez Ramos P, Coullant JA, Perez Serrano J. Clobazam en politerapia de epilepsia de difícil control. *Phronesis* 1982, 3:53-58.
- Dulac D, Figueroa D, Rey E, Arthuis M. Monotherapie par le clobazam dans les epilepsies de l'enfant. *Presse Med* 1983, 12:1067-1069.
- Farrell K. Benzodiazepines in the treatment of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986, 27 (Suppl 1): S45-S51.
- Farrell K, Jan JE, Julian JV, Betts TA, Wong PK. Clobazam in children with intractable seizures. *Epilepsia* 1984, 25:657.
- Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. *Lancet* 1982, 2:71-73.
- Figueroa D, Adlerstein L, Manterola A. Clobazam en epilepsias refractarias del niño. *Rev Chil Pediat* 1984, 55:401-405.
- Gastaut H. Propriétés antiepileptiques exceptionnelles et méconnues d'un anxiolytique du commerce, le clobazam. *Concours Med* 1978, 100:3697-3701.
- Gastaut H, Low MD. Antiepileptic properties of clobazam, a 1,5-benzodiazepine, in man. *Epilepsia* 1979, 20:437-446.
- Gibbs F, Anderson E. Treatment of hipsarrhythmia and infantile spasms with a Librium analogue. *Neurology* 1965, 15:1173-1176.
- Hanson RA, Menkes JH. A new anticonvulsant in the management of minor motor seizures. *Dev Med Child Neurol* 1972, 14:3-14.
- Koeppen D, Baruzzi A, Capozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, Lorenz H, Oller Ferrer-Vidal L, Procaccianti G, Fucquoy-Ponsar M, Sallou C, Sideri G, Trettier S, Weber M, Wolf P. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia* 1987, 28:495-506.
- Munn R, Camfield P, Camfield C, Dooley J. Clobazam for refractory childhood seizure disorders: a valuable supplementary drug. *Can J Neurol Sci* 1988, 15:406-408.

18. Pechandre JC, Beudin P, Devize JL, Gilbert J. Use of clobazam as antiepileptic in the Lennox-Gastaut syndrome. *Encephale* 1981, 7:181-190.
19. Robertson M. Current status of the 1,4 and 1,5 benzodiazepines in the treatment of epilepsy: the place of clobazam. *Epilepsia* 1986, 27 (Suppl 1): S7-S41.
20. Scott DF, Moffett A. On the anticonvulsant and psychotropic properties of clobazam: a preliminary study. *Epilepsia* 1986, 27 (Suppl 1): S42-S44.
21. Shimizu H, Abej, Futagi Y, Onoe S, Tagawa T, Mimaki T, Yamatodani A, Kato M, Kamio M, Sumi K, Sugita T, Yabuuchi H. Antiepileptic effects of clobazam in children. *Brain Dev* 1982, 4:57-62.
22. Tinuper P, Aguglia O, Gastaut H. Use of clobazam in certain forms of status epilepticus and in startle-induced epileptic seizures. *Epilepsia* 1986, 27 (Suppl 1): S18-S26.
23. Trimble MR, Thompson PJ. Anticonvulsant drugs: cognitive functions and behavior. *Epilepsia* 1983, 24 (Suppl 1) S55-S63.