

CONTRIBUCIONES ORIGINALES

EVALUACION NEUROPSIQUIATRICA DEL CLONAZEPAM (Ro 5-4023) EN PACIENTES EPILEPTICOS *

AGUSTÍN CASO,‡ ¶ GERMÁN RAPHAEL-FERNÁNDEZ,¶
ANDRÉS ROMO,¶ CARLOS MARTÍNEZ,¶
ESTEBAN GARIBAY ¶ y JENARO PADILLA ¶

Se describen los hallazgos en el tratamiento de 61 epilépticos observados antes y después de su tratamiento antiepiléptico con la benzodiazepina Ro 5-4023 (clonazepam). Se observó que dicha droga es un antiepiléptico eficaz, ya que mejora tanto la frecuencia de las crisis como el comportamiento.

Desde 1959 los autores han abordado el problema del tratamiento de los enfermos epilépticos con derivados de la benzodiazepina, en vista de que hasta la fecha el manejo médico de estos pacientes deja mucho que desear. En efecto, muchas veces, con los antiepilépticos conocidos hasta la fecha, no se controlan los diferentes tipos de crisis y hay pacientes en quienes, aunque ellos permanezcan sin crisis, no mejoran los trastornos del comportamiento con

* Trabajo presentado en la sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina celebrada el 4 de julio de 1973.

‡ Académico numerario.

¶ Hospital Psiquiátrico "Fray Bernardino Álvarez". Secretaría de Salubridad y Asistencia.

las drogas anticonvulsivas ni con los antipsicóticos. En todos los hospitales para enfermos mentales, agudos y crónicos, siempre se encuentra internado un buen número de epilépticos, ya sea porque sus crisis convulsivas no son controlables o porque son tan graves sus trastornos de conducta que tienen que mantenerse en reclusión.

A la fecha, los autores¹ han estudiado seis derivados de la benzodiazepina, a saber: clordiazepóxido, Ro 4-53-60, Ro 5-2807, Ro 6006, Ro 4-8180 y ahora Ro 5-4023 (Clonazepam).

En la presente comunicación se relatan los resultados obtenidos con Ro 5-4023, preparado que los autores han venido ensayando desde el mes de abril de 1969 y que ha mostrado poseer en el animal de experimentación² y en el hombre,³ propiedades anticonvulsivas y sedantes superiores a las de los otros derivados benzodiazepínicos estudiados anteriormente. En 1971 se hizo la primera comunicación al III Congreso Pan Americano de Neurología, basada en el ensayo clínico del Ro 5-4023 en 40 enfermos.⁴ Después de cuatro años de emplear dicha droga en 61 enfermos, se considera que es un anti-epiléptico eficaz, ya que a la vez disminuye la frecuencia de las crisis en sus diversos tipos, y mejora el comportamiento de los pacientes.

Material y métodos

Esta investigación se realizó en 61 pacientes, de los cuales 23 fueron del sexo masculino y 38 del femenino; de ellos, 39 se encontraban hospitalizados, 21 fueron atendidos en consulta externa y uno fue caso ambulante y hospitalizado a la vez. Las edades de los enfermos oscila-

Cuadro 1 Etiología en enfermos epilépticos tratados con Ro 5-4023

	No. de casos
1. Idiopática	8
2. Daño cerebral perinatal	25
3. Traumatismo cerebral	12
4. Proceso inflamatorio	6
5. Proceso vascular	3
6. Enfermedad degenerativa	2
7. Mixto (daño perinatal y post-traumático)	1
8. Otras causas	4

ron entre 9 meses y 58 años, con promedio de 21 años. La duración de la enfermedad fue de 85 días a 51 años, con un promedio de 14 años y medio. Los diagnósticos etiológicos se muestran en el cuadro 1.

De los 61 enfermos que fueron tratados con Ro 5-4023, 49 presentaban trastornos neurológicos. Antes del tratamiento, 55 enfermos exhibían trastornos del comportamiento y 46 se consideraron subnormales.

Los principales trastornos del comportamiento en los enfermos epilépticos, antes del tratamiento con Ro 5-4023, fueron: agresividad, irritabilidad, ansiedad, apatía, psicosis epiléptica, intento de suicidio y labilidad emocional.

El Ro 5-4023 se empleó en forma galénica en comprimidos de 2 mg. Como dosis diaria inicial promedio se emplearon 4.72 mg. y la dosis de mantenimiento fue de 8.29 mg. El producto se usó asociado al medicamento previamente administrado, con el que se habían obtenido resultados insuficientes. Los medicamentos en cuestión fueron barbitúricos, hidantoínatos, primidona, benzodiazepinas y succinimidas.

Cuadro 2 Tipo y frecuencia de las crisis en 61 enfermos epilépticos tratados con Ro 5-4023 antes de iniciar el tratamiento.

Tipo de crisis	Número de enfermos	Frecuencia previa por mes
Tónica	1	5
Atónica	1	120
Pequeño mal mioclónico	1	120
Ausencias de pequeño mal	2	820
Crisis mioclónicas. Pequeño mal impulsivo	1	300
Gran mal:		
a) Generalización primaria	12	437
b) Generalización secundaria	37	624
Focales:		
a) Motora	12	156
b) Sensible (somatosensitiva)	1	3
c) Sensorial	4	33
Psicomotoras	19	884
Otros tipos	3	5

El resultado del tratamiento previo al empleo del clonazepam se consideró insuficiente en todos los casos, por el pobre control de las crisis o del comportamiento.

En 22 enfermos se practicaron electroencefalogramas de control, antes y durante el tratamiento con Ro 5-4023. Al evaluarse los resultados se desechó buen número de casos en los que se juzgó que la administración de la droga en estudio había sido irregular. En los 61 casos aquí analizados, la medicación sí fue tomada regularmente.

Resultados

Se evaluaron los resultados obtenidos con el preparado en la siguiente forma:

- 1o. En relación a la frecuencia de las crisis.
- 2o. En relación a la influencia sobre trastornos del comportamiento.

Cuadro 3 Resultados del tratamiento con Ro 5-4023 en cuanto a la frecuencia de las crisis

Tipo de crisis	No. de enfermos	Resultado					
		Muy bueno (100 %)	Bueno (Más de 75%)	Regular (Entre 50 y 75%)	Malo (Menos de 50%)	Sin cambio	Empeorado
Generalización primaria	12	4	6	2	-	-	-
Generalización secundaria	37	14	16	4	1	-	2
Focal motora	12	5	6	1	-	-	-
Focal sensible (somatosensitiva)	1	1	-	-	-	-	-
Focal sensorial	4	3	1	-	-	-	-
Psicomotora	19	6	10	1	1	-	1
Tónica	1	1	-	-	-	-	-
Atónica	1	1	-	-	-	-	-
Pequeño mal mioclónico	1	1	-	-	-	-	-
Ausencias de pequeño mal	2	1	1	-	-	-	-
Mioclónica (pequeño mal impulsivo)	1	-	-	-	-	-	-
Otros tipos	3	1	2	-	-	-	-

30. En relación a la influencia en el electroencefalograma.

El tipo y la frecuencia de las crisis presentadas por los pacientes se muestran en el cuadro 2. Su respuesta a la administración del Ro 5-4023 se indica en el cuadro 3.

La influencia de este medicamento sobre los trastornos del comportamiento se presenta en el cuadro 4.

En el cuadro 5 se señala la influencia del Ro 5-4023 sobre el electroencefalograma.

Efectos secundarios

Los principales efectos secundarios fueron los siguientes: somnolencia, ataxia, irritabilidad, astenia, mareo, cefalea y un fenómeno que en las primeras investigaciones se describió como crisis aquinéticas, pero que posteriormente se ha interpretado como lo que Gastaut⁵ ha llamado "crisis amiotónicas". El fenómeno invariablemente consiste en lo siguiente: el sujeto pierde bruscamente la conciencia y se desploma sobre el suelo, de donde generalmente se incorpora; posteriormente, con frecuencia exhibe confusión mental, la que puede ser importante y que se ve acompañada, en ocasiones, de excitación psicomotriz. Estas y otras características, observadas en doce casos, se presentan en el cuadro 6.

Cuadro 4 Influencia de Ro 5-4023 sobre los trastornos del comportamiento

	No. de casos
Normalizados	1
Mejorados	46
Sin cambio	10
Empeorados	4

Cuadro 5 Influencia de Ro 5-4023 sobre el electroencefalograma en 22 enfermos epilépticos

	No. de casos
Normalizado	4
Mejorado	10
Sin cambio	3
Empeorado	5

Comentarios y conclusiones

Después de un decenio de experiencia en el uso de benzodiazepinas, es posible concluir que tienen cinco aplicaciones terapéuticas: 1) reducen la ansiedad y la agitación; 2) son de gran utilidad en las complicaciones del alcoholismo; 3) son de utilidad en el tratamiento de los estados convulsivos; 4) por su efecto mio-relajante son de utilidad en los padecimientos que se acompañan de tensión muscular y 5) algunas son útiles como hipnóticos.

Indiscutiblemente, su principal indicación son los procesos que se acompañan de angustia.

Tanto al revisar la bibliografía,⁶⁻²¹ como por las observaciones realizadas en esta serie, se puede concluir que el grupo de los derivados de la benzodiazepina ha sido enriquecido con un verdadero anti-epiléptico, el Ro 5-4023, que como los anticonvulsivos tiene:

- 1 un efecto anticonvulsivo general;
- 2 indicaciones precisas dependiendo del tipo de crisis que se trate, pequeño mal, gran mal o crisis psicomotora, y
- 3 inconvenientes.

Las principales indicaciones de Ro 5-4023, en base a la revisión de la bibliografía y a las experiencias propias se relatan a continuación.

Cuadro 6 Estudio detallado de los 12 enfermos que presentaron crisis amiotónicas

No. de caso	Diagnóstico etiológico	Tipo de crisis	Tratamiento simultáneo	Conducta	E.E.G.	No. de crisis	Edad (años)	Sexo
4	Postraumático	Psicomotoras con generalización secundaria	Mesuximida Fenitoína	Mejorada	Mejorado	6	31	F
7	Daño cerebral perinatal	Psicomotoras con generalización secundaria	Primidona - Mesuximida Perfenazina - Haloperidol	Mejorada	Mejorado	2	27	M
9	Idiopático	Gran mal. Generalización primaria	Primidona - Fenitoína - Perfenazina	Mejorada	Peor	6	22	M
10	Daño cerebral perinatal	Psicomotoras con generalización secundaria	Fenitoína	Peor	—	14	18	F
11	Proceso inflamatorio	Focal sensorial. Generalización secundaria	Fenitoína - Fenobarbital - Clordiazepóxido	Mejorada	Peor	— ?	22	M
17	Postraumático	Generalización secundaria	Fenitoína - Carbamacepina	Mejorada	Peor	7	15	M
19	Postraumático	Generalización secundaria	Fenitoína	Peor	Peor	6	21	F
24	Idiopático	Gran mal. Generalización primaria	Mesuximida Fenitoína Primidona	Sin cambio	Peor	2	47	F
26	Idiopático	Gran mal. Generalización primaria	Fenitoína Primidona Diazepam	Sin cambio	—	3	43	F
37	Idiopático	Gran mal. Generalización primaria	Fenitoína Primidona	Sin cambio	Sin cambio	18	18	F
38	Proceso vascular	Crisis motoras focales	Fenitoína	Mejorada	—	20	20	M
41	Proceso inflamatorio	Psicomotoras y generalización secundaria	Fenitoína Primidona Carbamacepina	Mejorada	Sin cambio	1	21	F

Por vía parenteral endovenosa, Gastaut⁶ lo considera como el anticonvulsivo ideal en el tratamiento del estado de mal epiléptico, diez veces más activo que el diazepam y sin ningún efecto colateral sobre las funciones vegetativas (respiración, circulación), por lo que el producto es perfectamente tolerado. Bergamini, Mutani y Liboni⁷ lo emplearon en 12 casos de estado de mal epiléptico, que presentaban crisis de diversos tipos, encontrando que la inyección endovenosa de 1 mg. de Ro 5-4023 fue suficiente para detener este proceso.

En forma experimental, Ro 5-4023 ha sido empleado por diversos investigadores. Guerrero-Figueroa, Merrill y Heath⁸ lo estudiaron en gatos y monos normales y epilépticos, llegando a la conclusión de que por su actividad en las estructuras límbicas (complejo amigdalóide, región septal y formación hipocámpica), su acción es prometedora en los enfermos con trastornos epilépticos del lóbulo temporal, cosa que se ha podido comprobar en la presente serie.

Fariello y Mutani⁹ lo evaluaron experimentalmente en el estado de mal provocado en el gato por la aplicación cortical e introducción en el hipocampo de polvo de cobalto; así Ro 5-4023 administrado por vía intraperitoneal produjo un bloqueo inmediato del estado de mal durante 46 horas, periodo muy largo no descrito con otros fármacos en condiciones análogas. El fármaco, aún administrado a una dosis cinco veces más pequeña que el diazepam, ha demostrado ser mucho más eficaz que éste.

Por vía bucal, se ha reportado que la droga es especialmente útil en las ausencias de pequeño mal, pequeño mal mioclónico estático o síndrome de Lennox,

crisis de gran mal,^{6,7} y en la hipsarritmia, aun en enfermos que no habían mejorado con la medicación habitual.¹⁰

La casuística aquí presentada pone de manifiesto que Ro 5-4023 es útil en el control de los diversos tipos de crisis epilépticas (cuadro 3). El fármaco tuvo influencia muy favorable sobre el comportamiento, ya que en 46 casos hubo mejoría y uno se consideró normalizado. Tal efecto se destaca poco en la bibliografía revisada.

Respecto a los efectos secundarios, se ha podido seguir comprobando los hallazgos originales. La droga provoca en algunos casos transformación de la crisis, es decir, crisis amiotónicas, en enfermos que no las habían sufrido antes de ser tratados con la droga en estudio. Posiblemente, este fenómeno está relacionado con el potente efecto miorrelajante que posee la droga y quizás también por la asociación a otros fármacos.

REFERENCIAS

1. Caso, A. y Raphael Fernández, G.: *Estudio neuropsiquiátrico de enfermos epilépticos tratados con diversos derivados de la benzodiazepina*. Neurología-Neurocirugía-Psiquiatría 3:184, 1962.
2. Swinyard, E.A. y Castellion, A.W.: *Anticonvulsant properties of some benzodiazepines*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 151:369, 1966.
3. Información confidencial proporcionada por el Departamento de Investigación de Roche de México recibida en abril de 1969.
4. Caso, A.; Romo, A.; Raphael Fernández, G. y Martínez, C.: *Evaluación neuropsiquiátrica del Ro 5-4023 en 40 enfermos epilépticos*. III Congreso Pan Americano de Neurología. Sao Paulo, 1971.
5. Gastaut, H.: *Epilepsias*. Buenos Aires, Editorial Universitaria, 1966.
6. Gastaut, H.: *Le benzodiazépine nel trattamento dell'epilessia*. XII^o EEG-SKI Meeting, 1970.
7. Bergamini, L.; Mutani, R. y Liboni, W.: *EEG and clinical evaluation of the effectiveness of the new benzodiazepine Ro 5-4023*. Clínica de enfermedades mentales y nerviosas de la Universidad de Turín, Italia. Leído en

- la reunión de la Sociedad Italiana de EEG, 1970.
8. Guerrero Figueroa, R.; Merrill, M. y Heath, R.: *Effects of two benzodiazepine derivatives on cortical and subcortical epileptogenic tissues in the cat and monkey. I. Lymbic system structures. II. Cortical and centrencephalic structures.* Curr. Ther. Res. 11:1, 1969.
 9. Fariello, R. y Mutani, R.: *Valutazione sperimentale dell'efficacia del nuovo farmaco anticomiziale Ro 5-4023.* Riv. Neurol. 40: 174, 1970.
 10. Rebollo, M.A. y Gomensoro, J.B.: *El Ro 5-4023 en el tratamiento de la epilepsia.* Presentado ante la Sociedad de Neurología y Neurocirugía del Uruguay, 1970.
 11. Rebollo, M.A.: *El Ro 5-4023 en el tratamiento de la epilepsia del niño.* Comunicación presentada a la Sociedad de Neuropediatría del Uruguay, 1970.
 12. Turner, M.; Fejerman, N.; Schugurensky, E.; Cordero Funes, J.R.; Cantlon, B.; Aspinwal, R. y Lon, J.C.: *Evaluación clínico-electroencefalográfica de la acción antiépiléptica de una serie de derivados benzodiazepínicos.* Acta Neurol. Latinoamer. 16:97, 1970.
 13. Cazzullo, C.L.; Ganger, R.; Penati, G. y Raggi, A.: *Sur les propriétés anticonvulsivantes du Ro 5-4023.* Extraits du compte rendu du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française. Milán, 1970.
 14. Gastaut, H.: *Propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle, le Ro 5-4023.* Vie Méd. 51:5175, 1970.
 15. Smirne, S. y Pellegrini, G.: *Studio E.E.G. sugli effetti anticonvulsivanti di un nuovo derivato benzodiazepínico (Ro 5-4023) in pazienti trattati acutamente con farmaci attivanti.* Osp. Psichiatr. 1969.
 16. Fariello, R. y Mutani, R.: *Valutazione sperimentale dell'efficacia del nuovo farmaco anticomiziale Ro 5-4023.* Riv. Neurol. 40:1, 1970.
 17. Caruso Madalena, J.: *Observações clínicas preliminares com o Clonazepam (Ro. 5-4023) na epilepsia.* Clínica e Terapêutica (Bra.) 1:6, 1972.
 18. Lebolanger, J.: *Un nouvel anti-épileptique d'action polyvalente, le Ro. 5-4023, ou clonazepam.* Actualité thérapeutique. La Nouvelle médicale 2:6, 1973.
 19. Schlack, L.; Clericus, J. y Novoa, F.: *Ensayo clínico con el preparado antiépiléptico Ro 5-4023 en niños.* III Congr. Panamericano de Neurología. 1971.
 20. Lechat, P.; Boismare, F.; Streichenberger, G. y D'Armagnac, J.: *Evaluation expérimentale des propriétés anti-épileptiques d'une nouvelle benzodiazépine: le Ro 5-4023.* Therapie 25:893, 1970.
 21. Chandra, B.: *Preparation Ro 5-4023 in the treatment of petit mal in 14 patients; a preliminary study.* Presentado en la reunión anual de la Sociedad Indonesia de Neurología, Surabaya. 1971.

COMENTARIO OFICIAL

HERNANDO GUZMÁN *

Quando en 1912 Hauptmann introdujo al fenobarbital en el tratamiento de la epilepsia, se logró un avance considerable en el control de las crisis convulsivas, hasta ese momento sujetas casi exclusivamente al tratamiento a base de bromuros. En 1938, el empleo de la difenilhidantoína por Merritt y Putnam cambió radicalmente el panorama de la terapéutica de la epilepsia, pues abrió la puerta para el empleo de los medicamentos no hipnóticos o sedantes para el control de los ataques de

gran mal. En 1946, Perlstein descubrió que la trimetadiona era altamente específica para las crisis de pequeño mal. Desde entonces a la fecha se han venido poniendo a nuestro alcance nuevas drogas que han permitido controlar muchos de los ataques epilépticos, lo cual, previamente, era difícil de lograr.

Sin embargo, aun son numerosos los enfermos con cualquiera de las variedades de epilepsia, que constituyen un serio problema de manejo dada su pobre respuesta a los medicamentos. De ahí que se sigan buscando nuevas drogas anticonvulsivas.

* Académico numerario. Clínica Londres.

Desde hace poco más de diez años se han venido investigando las propiedades anticonvulsivas de los derivados de la benzodiazepina, con resultados sorprendentes en algunas de ellas, como es el caso del diazepam, que empleado por vía endovenosa actualmente ha llegado a ser el medicamento de elección para el control del estado de mal epiléptico. El nuevo medicamento que acaba de ser discutido por el doctor Agustín Caso, el Ro 5-4023 o clonazepam, otro derivado de la benzodiazepina, ofrece a su vez aspectos clínicos y farmacológicos interesantes. Tantos, que es posible, de confirmarse sus virtudes y cualidades resultado de los primeros ensayos clínicos con esta droga, que llegue a ocupar un sitio semejante al del fenobarbital y la difenilhidantoína como una de las drogas más importantes para el control de las epilepsias. Destaca el hecho de que parece ser hasta el momento la más eficaz de las benzodiazepinas y, en contraste con casi todos los medicamentos anticonvulsivos, el clonazepam es eficaz, además, en la casi totalidad de las variedades de crisis convulsivas, con dosis que permiten su empleo sin riesgo de efectos colaterales yatrogénicos. Se considera a este nuevo medicamento como diez veces más activo que el diazepam para el control del estado de mal epiléptico y bastaría 1 mg. por vía endovenosa para detener el cuadro.^{1, 2} El único efecto indeseable de su empleo por vía endovenosa, principalmente, es el de producir en ocasiones crisis amiotónicas y descargas mioclónicas masivas.³ Estas últimas ceden al continuar la administración del medicamento. Por otra parte, la ausencia de efectos tóxicos sobre la sangre permite su empleo con gran seguridad, ya sea aislado o en combinación con otras medicinas. Este aspecto es sobre todo interesante cuando resulta necesario agregar una droga a otros medicamentos, que usados a las dosis máximas recomendables no han logrado un adecua-

do control de las crisis. En estas situaciones el clonazepam puede lograr efectos dramáticos sin riesgos de una discrasia sanguínea; esto es de tomarse en cuenta principalmente en niños con pequeño mal o con crisis combinadas de diverso tipo.

El trabajo que nos ha presentado el doctor Caso pone de manifiesto este amplio espectro de la acción antiepiléptica del clonazepam en diversos tipos de crisis. Además, es de notarse el hecho, no mencionado por otros autores, de la mejoría notable en el comportamiento, que se observó en más de la mitad de los pacientes tratados por él con clonazepam. Si a su eficacia para el control se agrega el hecho de ser diez veces más efectivo que el diazepam para combatir el *status epilepticus*, puede llegar a convertirse el clonazepam en una de las drogas de elección para tratar a los epilépticos. Sus buenos resultados en cerca de 5 000 pacientes en 156 diferentes centros de investigación en treinta y dos países, son indicio de su gran potencial terapéutico.⁴ El medicamento debe ser empleado con cautela por vía endovenosa cuando el enfermo ha recibido barbitúricos, pues los potencializa en forma considerable. Los síntomas más frecuentes resultado de su uso son, como con los otros benzodiazepínicos, somnolencia, adinamia y trastornos de la coordinación.⁴

REFERENCIAS

1. Gastaut, H.: *Propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle le Ro 5-4023*. *Vie Med.* 51:5175, 1970.
2. Le Boulanger, J.: *Un nouvel anti-épileptique d'action polivalente*. *Nouv. Presse Méd.* 2: 377, 1973.
3. Bergamini, L.; Mutani, R.; Fariello, R. y Liboni, W.: *Elektroenzephalographische und klinische Bewertung des neuen Benzodiazepin RO 5/4023*. *Z. EEG. EMG* 1:182, 1970.
4. Heinze, G.: *Comunicación personal*.