

Guía clínica. Fármacos antiepilépticos de elección para síndromes epilépticos y epilepsias en pacientes en edad pediátrica

Juan C. Reséndiz-Aparicio^{1*}, Jesús M. Padilla-Huicab², Iris E. Martínez-Juárez³,
Gustavo Hernández-Martínez⁴, Eunice López-Correa⁵, Benjamín Vázquez-Juárez⁶,
Rosana Huerta-Albarrán⁷ y Claudia Rivera-Acuña⁸

¹PPE, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez y Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro, Ciudad de México; ²Hospital General de Especialidades Dr. Javier Buenfil Osorio, Campeche; ³Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México; ⁴Centro de Alta Especialidad del Estado de Veracruz Dr. Rafael Lucio, Jalapa, Veracruz; ⁵Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, Centro Médico La Raza, IMSS, Ciudad de México; ⁶Hospital para el Niño Poblano, Puebla; ⁷Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México; ⁸Hospital Regional de Alta Especialidad ISSSTE, Puebla, México

Resumen

Alrededor del 65% de los niños con epilepsia de reciente diagnóstico logran el control sostenido de sus crisis epilépticas (CE) con el fármaco antiepiléptico (FAE) inicialmente prescrito y un 15-20% requieren la combinación de otros FAE. Para el inicio del tratamiento con un FAE deben considerarse aspectos básicos como son la capacidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco. El inicio de tratamiento con FAE en edad pediátrica, como en cualquier edad, tiene que ser personalizado, pero en estos casos la edad biológica y su grado de desarrollo es fundamental; así mismo, debe de tomarse en cuenta el tipo de crisis, tipo de síndrome epiléptico, la comorbilidad, en muchos casos la etiología, e incluso otros aspectos como son la tolerabilidad y la disponibilidad de uso. En caso de no lograrse un control adecuado de crisis, se deberán realizar combinaciones sinérgicas, vigilando que no se incrementen los efectos adversos. Recordemos que un alto porcentaje de pacientes inician su epilepsia en la etapa pediátrica, razón por la cual el tratamiento en este grupo de edad es fundamental y donde manejamos siempre dosis calculadas en relación al peso del paciente.

Palabras clave: Fármacos antiepilépticos. Monoterapia. Politerapia. Edad pediátrica. Niños.

Clinical guideline. Antiepileptic drugs of choice for epileptic syndromes and epilepsies in pediatric patients

Abstract

Approximately 65% of children with newly diagnosed epilepsy achieve sustained control of their epileptic seizures with the antiepileptic drug (AED) initially prescribed, and 15-20% require the combination of other AEDs. To begin treatment with an AED, basic aspects should be considered, such as the capacity for absorption, distribution, metabolism, and elimination of the drug. Treatment with an AED in pediatric patients, as for any age, must be personalized, but in these cases, the biological age and its degree of development are fundamental. Furthermore, the type of seizure, type of epileptic syndrome, comorbidity,

Correspondencia:

*Juan Carlos Reséndiz-Aparicio
E-mail: jc_doc@yahoo.com

Fecha de recepción: 08-01-2019

Fecha de aceptación: 02-02-2019

DOI: 10.24875/RMN.M19000056

Disponible en internet: 09-08-2019

Rev Mex Neuroci. 2019;20(2):33-41

www.revexneurociencia.com

1665-5044/© 2019. Academia Mexicana de Neurología A.C. Publicado por Permanyer México. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

in many cases the etiology, and even other aspects such as tolerability and availability of use must be considered. If adequate seizure control is not achieved, synergistic combinations could be used, making sure that adverse effects are not increased. Remember that a high percentage of patients initiate their epilepsy in the pediatric stage, which is why management in this age group is fundamental, and doses must always be calculated in relation to the weight of the patient.

Key words: Antiepileptic drug. Monotherapy. Polytherapy. Childhood. Pediatric.

Introducción

La presente es una Guía Clínica de tratamiento farmacológico de la epilepsia en pacientes en edad pediátrica. Su elaboración consistió en establecer las preguntas PICO y desarrollarlas; los niveles de evidencia se basaron en artículos publicados en revistas indexadas y en otras guías internacionales como las guías de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Guía de Epilepsia del Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) y la Guía de la Sociedad Andaluza de epilepsia, así mismo se emiten recomendaciones del Programa Prioritario de Epilepsia (PPE).

¿Cuáles son las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas del paciente en edad pediátrica respecto al adulto en el manejo farmacológico de la epilepsia?

Los pacientes en edad pediátrica tienen variaciones amplias en la capacidad de absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos antiepilépticos (FAE) (Fig. 1). La eliminación de los FAE es más rápida que en los adultos, lo que obliga a calcular las dosis de acuerdo con el peso o superficie corporal y a tener precaución con los efectos tóxicos (Tablas 1 y 2)¹⁻⁶.

¿El tratamiento con FAE de un paciente debe basarse en el tipo de síndrome epiléptico?

Para establecer el diagnóstico de epilepsia, es suficiente si nos encontramos con un síndrome epiléptico⁷ que, en la clasificación actual, correspondería con el nivel tres de diagnóstico⁸. Un síndrome epiléptico, por definición, presupone una enfermedad que incorpora características en común, como es el tipo de crisis, los hallazgos electroencefalográficos, los estudios de imagen que comparten, la edad de inicio y/o de remisión cuando es aplicable, factores desencadenantes de crisis, variación diurna e incluso, a veces, el pronóstico, por tanto es de mucha ayuda indicar el tratamiento en base al tipo de síndrome⁸.

¿Qué evidencia existe para tratar los síndromes epilépticos descritos en el recién nacido, la epilepsia neonatal familiar benigna, la encefalopatía mioclónica temprana y el síndrome de Ohtahara?

Lo primero que establecer es que no existen revisiones sistemáticas ni guías clínicas para el manejo de los síndromes descritos en el recién nacido, por lo tanto, la evidencia de tratamiento es nivel IV, es decir, la recomendación es U en todos estos casos.

- Epilepsia neonatal familiar benigna (BNFE): el uso de terapia con medicamentos como carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), levetiracetam (LEV), oxcarbazepina (OXC) y valproato (VPA) puede ser necesario para los casos de crisis muy frecuentes o estado epiléptico. La CBZ incluso en dosis bajas se ha establecido como muy buena opción en la BNFE incluso en el estado epiléptico^{9,10}. Por lo general, los pacientes requieren tratamiento durante los primeros 6-12 meses de vida.
- Encefalopatía mioclónica temprana (EME): inicio temprano con patrón de brote supresión en el EEG, varios tipos de crisis y retraso psicomotor. Las etiologías metabólicas son causa frecuente en EME. El brote supresión de EME es un tanto diferente al de Ohtahara, ya que en general la fase del brote es más corta y el periodo de supresión es más largo. El uso de esteroide y ACTH puede ser efectivo en algunos casos¹¹.
- Síndrome de Ohtahara: se calcula que el 75% de los casos evolucionan entre el segundo a sexto mes a un síndrome de West. Para su tratamiento, que es difícil, han mostrado utilidad en algunos casos la ACTH, el LEV y altas dosis de PB¹¹.

¿Cuál es la evidencia de tratamiento en el síndrome de West?

Tenemos datos insuficientes para determinar la efectividad de la dieta cetogénica, la inmunoglobulina intravenosa, el LEV, el nitrazepam (NZP), el topiramato (TPM), el VPA y la vitamina B6 en el tratamiento de los espasmos infantiles¹².

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos (FAE) tradicionales y su uso en edad pediátrica

Fármacos antiepilépticos tradicionales y su uso en edad pediátrica				
FAE	Dosis inicial (mg/kg/día)	Dosis de mantenimiento	Dosis diaria	Presentación
Diazepam	2-5 años: 1.5 mg/kg/día 6-11 años: 0.9 mg/kg/día	Igual Igual	Tres veces	Solución inyectable: 10 mg/2 ml Comprimidos: 2, 5 y 10 mg
Carbamazepina	5-10 mg/kg/día	15-30 mg/kg/día	Dos o tres veces	Suspensión: 100 mg/5 ml Tabletas: 200, 400 mg
Clobazam	0.25 mg/kg/día	1 mg/kg/día	Una o dos veces	Tabletas: 10 mg
Clonazepam	0.01 mg/kg/día	0.1 mg/kg/día	Dos o tres veces	Gotas: 2.5 mg/ml Comprimidos: 0.5 y 2 mg Solución inyectable: 1 mg/ml
Fenitoína	4-5 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Dos o tres veces	Suspensión: 37.5 mg/5 ml Tabletas: 100 mg
Fenobarbital	5 mg/kg/día	Igual	Una o dos veces	Tabletas: 100 mg
Gabapentina	10-15 mg/kg/día	30-100 mg/kg/día	Dos o tres veces	Cápsulas: 300 y 400 mg
Lamotrigina	0.5 mg/kg/día	2-10 mg/kg/día	Dos veces	Tabletas: 25, 50 y 100 mg
Levetiracetam	10 mg/kg/día	40-60 mg/día	Dos veces	Solución: 100 mg/ml Tabletas: 250, 500 y 1,000 mg 500 mg liberación prolongada
Oxcarbazepina	5-10 mg/kg/día	20-30 mg/kg/día	Una o dos veces	Suspensión: 300 mg/5 ml Tabletas: 300 y 600 mg 150, 300 y 600 mg liberación prolongada
Pregabalina	3.5-5 mg/kg/día	15-20 mg/kg/día	Dos veces	Cápsulas: 75 y 150 mg
Topiramato	0.5-1.0 mg/kg/día	4-8 mg/kg/día	Una o dos veces al día	Tabletas: Liberación normal y prolongada 25, 50 y 100 mg
Valproato	10-15 mg/kg/día	15-60 mg/kg/día	Dos o tres veces	Jarabe: 250 mg/5 ml Suspensión: 200 mg/5 ml Solución gotas: 200 mg/ml Solución pediátrica: 100 mg/ml Tabletas: 100, 200, 400 y 500 mg Cápsulas: 250 y 500 mg Liberación prolongada: 200, 300, 600 y 500 mg
Vigabatrina	40 mg/kg	80-100 mg/kg/día (150 mg/kg/por día para espasmos infantiles)	Dos o tres veces	Tabletas: 500 mg

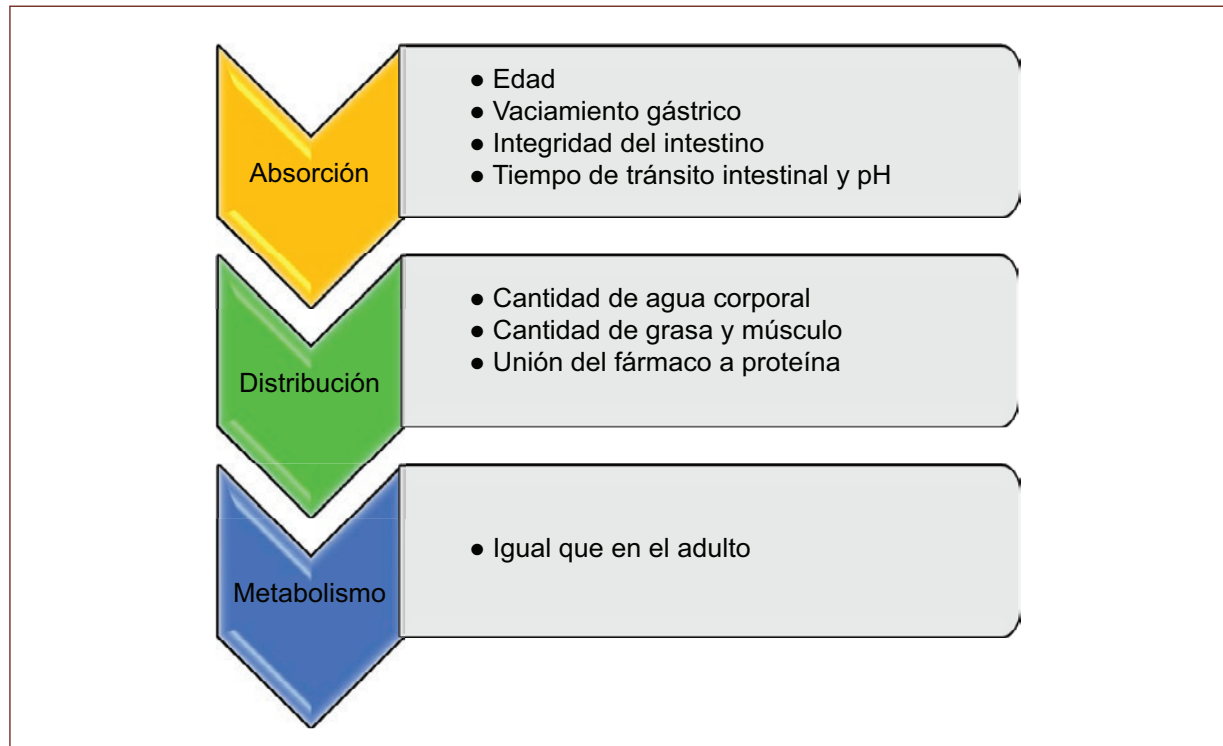


Figura 1. Variables farmacocinéticas y farmacodinámicas en edad pediátrica y uso de fármacos antiepilépticos¹⁻⁶.

Tabla 2. Fármacos antiepilépticos nuevos y su uso en edad pediátrica

Fármacos antiepilépticos nuevos y su uso en edad pediátrica					
Medicamento	Dosis inicial (mg/kg/día)	Mantenimiento	Dosis diaria	Efectos secundarios	Formulación
Lacosamida	1-2	6-9	2	Mareos, cefalea, diplopía, náuseas	Tabletas: 50, 100, 150 y 200 mg
Lamotrigina/ monoterapia	0.5	2-10	2	Erupción, somnolencia,	Tabletas:
Con la enzima inductora FAE	2	5-15	2	mareos, náuseas,	5, 25, 50 y 100 mg
Con valproato	0.2	1-5	1-2	diplopía	
Levetiracetam	10	20-60	2	Cefalea, anorexia, somnolencia, problemas conductuales	Tabletas: 250, 500 y 1000 mg Suspensión: 100 mg/1 ml
Oxcarbazepina	5-8	10-30	2	Mareos, ataxia, somnolencia, hiponatremia	Tabletas: 300 y 600 mg Suspensión: 300 mg/5 ml
Topiramato	1	6-9	2	Pérdida de peso, letargo, anorexia, hipertermia, cálculos renales	Tabletas: 25, 50 y 100 mg
Vigabatrina	20-50	50-150	2	Hipercinesia, aumento de peso, insomnio, defectos del campo visual	Tabletas: 500 mg

El control temprano de los espasmos podría mejorar el desarrollo en aquellos que no tienen una etiología subyacente probada¹³; dar tratamiento rápido con ACTH o prednisona, más que con vigabatrina (VGB), en West de causa desconocida, mejora los resultados cognitivos a largo plazo¹². Tanto los esteroides como la VGB tienen efectos secundarios potencialmente graves y se tienen que vigilar.

Los estudios no son suficientes para establecer qué otras formas de corticoesteroides (prednisona, dexametasona, metilprednisona) sean tan efectivos y recomendables como la ACTH para tratar el espasmo infantil a corto plazo¹².

Se consideran medicamentos de primera línea el uso de ACTH, esteroides o VGB y de segunda línea benzodiazepinas, dieta cetogénica, TPM y VPA, aunque los beneficios a largo plazo de las diferentes terapias siguen siendo inciertos, y se necesita más investigación sobre este tema (Tabla 3)¹³.

¿Qué evidencia existe para tratar el síndrome de Lennox-Gastaut?

Para elegir el tratamiento deben considerarse las comorbilidades conductuales y psiquiátricas como depresión, ansiedad y psicosis, se debe tener en cuenta que el paciente presenta muchos tipos de crisis y algunos fármacos pueden ayudar a disminuir algunos tipos de crisis, pero incrementar otros. Algunas combinaciones pueden ser sinérgicas y reducir el número de crisis, solo tiene que vigilarse que no se incrementen los efectos adversos (Tabla 4)^{14,15}.

El VPA es un fármaco de primera línea, mientras que el clobazam (CLB), la dieta cetogénica, la lamotrigina (LTG), el LEV y el TPM son efectivos como terapias adjuntas¹⁵⁻¹⁹. Otras opciones para crisis resistentes son: canabidiol, cirugía resectiva, estimulación del nervio vago, callosotomía o estimulación transcraneal²⁰⁻²².

¿Qué fármacos tienen la mayor eficacia en pacientes pediátricos con epilepsia mioclónica astática o síndrome de Doose?

El VPA se considera el FAE de primera elección, pudiendo asociarse con benzodiazepinas (BZD), etosuximida (ESM), LTG, LEV y TPM²³.

La dieta cetogénica puede ser muy eficaz. Los antiepilépticos que deben evitarse son: CBZ, gabapentina (GBP), OXC, pregabalina (PGB), tiagabina (TGB) y VGB, debido a que estos incrementan las CE mioclónicas (Tabla 5)^{24,25}.

Tabla 3. Tratamiento en Síndrome de West*

Tratamiento en Síndrome de West	Nivel evidencia	Recomendación
Datos insuficientes para determinar si dieta cetogénica, inmunoglobulinas, LEV, NZP, TPM, VPA y vitamina B6 son efectivos en el tratamiento de los espasmos infantiles	III y IV	U
Utilizar rápido ACTH o prednisona en síndrome de West de causa desconocida mejora el resultado cognitivo a largo plazo	II y III	C
Estudios no suficientes para establecer que otras formas de corticoesteroides sean tan efectivos y recomendables como la ACTH para tratar el espasmo infantil a corto plazo	III y IV	U
La ACTH en dosis bajas (20-30 UI) vs. dosis alta (150 UI/m ²), muestra eficacia similar	I y II	B
La ACTH es más efectiva que la VGB en espasmo infantil no asociado a esclerosis tuberosa	III	C
La VGB es más efectiva en espasmo infantil asociado a esclerosis tuberosa	III	C
Medicamentos de primera línea: ACTH, esteroides o VGB, y de segunda línea: BZD, dieta cetogénica, TPM y VPA	IV	R- PPE

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{12,13}. LEV: levetiracetam; NZP: nitrazepam; TPM: topiramato; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; BZD: benzodiazepinas.

¿Qué tratamiento farmacológico está recomendado en pacientes pediátricos con síndrome de Dravet?

Las crisis epilépticas en estos pacientes son refractarias. Una buena asociación es VPA con TPM, con mejoría sobre todo de las crisis focales y CE tónico-clónicas generalizadas. En algunos casos, ACTH o corticoides, dieta cetogénica, ESM, inmunoglobulinas intravenosas y

Tabla 4. Tratamiento en Síndrome de Lennox-Gastaut

Tratamiento en Síndrome de Lennox-Gastaut	Nivel evidencia	Recomendación
VPA, medicamento de primera línea en SLG	II y III	B
CLB, LTG, LEV y TPM, son eficaces como terapia de adición	II y III	B
Dieta cetogénica, se recomienda en crisis resistentes en SLG	III	C
Canabidiol, es útil en crisis resistentes en SLG	I y III	A
Callosotomía, es útil en crisis atónicas en SLG	III	C
Estimulación del nervio vago, es útil en crisis resistentes en SLG	III	C
No se recomienda el uso de CBZ, GBP, OXC, PGB, VGB	IV	R-PPE

*Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México¹⁵⁻²². VPA: valproato; CLB: clobazam; LTG: lamotrigina; LEV: levetiracetam; TPM: topiramato; CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; OXC: oxcarbazepina; PGB: pregabalina; VGB: vigabatrina; SLG: Síndrome de Lennox-Gastaut. R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia.

Tabla 5. Tratamiento en Síndrome de Doose²³⁻²⁵

Tratamiento en Síndrome de Doose	Nivel evidencia	Recomendación
LTG	II	B
VPA	IV	R-PPE
Dieta cetogénica	IV	U

R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia.
VPA: valproato; LTG: lamotrigina.

Tabla 6. Tratamiento en Síndrome de Dravet*

Tratamiento en Síndrome de Dravet	Nivel evidencia	Recomendación
VPA es efectivo en crisis mioclónicas	IV	R-PPE
LTG puede agravar o desencadenar CE mioclónicas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil o síndrome de Dravet.	IV	R-PPE
CLB, CNZ, LTG, LEV y TPM también son eficaces en las crisis mioclónicas.	IV	U

*Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{15,26}. R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia. VPA: valproato; LTG: lamotrigina; CLB: clobazepam; CNZ: clonazepam; LEV: levetiracetam; TPM: topiramato.

LEV han dado resultados satisfactorios²⁶. No deben emplearse: CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB y VGB debido a que empeorarían las CE mioclónicas (Tabla 6)¹⁵.

¿Cuál es el fármaco que debe usarse en una epilepsia occipital de inicio temprano o Síndrome de Panayiotopoulos?

La evidencia coloca la OXC con nivel A; la CBZ, el PB, la PHT, el TPM, el VPA y la VGB con nivel C, y el CLB, CZP y la LTG potencialmente con nivel D de

acuerdo con su eficacia/efectividad en monoterapia inicial en niños recientemente diagnosticados o sin tratamiento previo con epilepsia de inicio focal²⁷.

¿Cuál es el fármaco que debe usarse en una epilepsia mioclónica juvenil?

El TPM y el VPA son potencialmente eficaces/efectivos (nivel D) para todo tipo de crisis en este síndrome. Debe evitar administrarse CBZ, GBP, OXC, PHT y VGB, ya que pueden agravar o precipitar crisis de ausencia,

Tabla 7. Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica*

Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica	Nivel evidencia	Recomendación
El CLB puede ser ligeramente más eficaz en el tratamiento de epilepsia con CTCG como manejo inicial en monoterapia que PHT. Sin ventajas sobre la CBZ	II	B
La CBZ y la LTG pueden ser eficaces en el tratamiento como monoterapia de epilepsia con CTCG, con mayor falla a tratamiento en la CBZ pero respuesta más pronta en control de crisis (6 meses)	II	B
La CBZ y la PHT pueden ser eficaces como monoterapia en el tratamiento de epilepsia con CTCG, no hay diferencia entre ellas en efectos adversos ni en efectividad	II	B
El LEV, TPM y VPA pueden ser eficaces en el tratamiento de epilepsia con CTCG	III	R-PPE

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México²⁹⁻³³

R-PPE: recomendación del Programa Prioritarios de Epilepsia. CLB: clobazam, PHT: fenitoína, CBZ: carbamazepina, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, TPM: topiramato, VPA: valproato.

Tabla 8. Metaanálisis de Cochrane Library entre los FAE de primera generación en el tratamiento de CE focales*

Metaanálisis de Cochrane Library entre FAE de primera generación en el tratamiento de CE focales	
Estudio	Conclusiones
Tudur, 2002	La CBZ y la PHT presentan similar eficacia y efectividad en el tratamiento de CE focales
Tudur, 2003 Tudur, 2007	El PB es menos tolerado que la CBZ (con eficacia similar)
Nolan, 2013	El PB es menos tolerado que la PHT (con eficacia similar)
Nolan, 2013	La PHT y el VPA presentan efectividad similar en el control de CE
Glauser, 2006	La CBZ y la PHT muestran eficacia y efectividad con evidencias de buena calidad El VPA muestra eficacia y efectividad con evidencias de menor calidad

*Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-44}.

CBZ: carbamazepina; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; VPA: valproato.

mioclonías y en algunos casos las crisis tónico-clónicas generalizadas; así mismo, la LTG en algunos casos puede exacerbar las crisis mioclónicas (nivel F)^{28,29}.

¿Cuál es la evidencia de tratamiento en la epilepsia generalizada con crisis epilépticas generalizadas tónico-clónicas únicamente en edad pediátrica?

No existen estudios clase I ni II en edad pediátrica, dejándonos solo estudios clase III y con ello un nivel de evidencia C, con posible efectividad con el uso en monoterapia de CLB, LTG, LEV, TPM y VPA³⁰⁻³³. Debe evitar administrarse CBZ y PHT, ya que pueden agravar o precipitar las CTCG (Tabla 7)²⁹.

Pregunta 11. ¿Qué FAE son considerados de primera elección en epilepsia focal de reciente diagnóstico en el paciente pediátrico?

Alrededor del 65% de los niños con epilepsia de reciente diagnóstico logran el control sostenido de sus CE con el FAE inicialmente prescrito. Un 15 a 20% adicional de los pacientes requiere combinación con otros FAE para el control de estas, mientras que el porcentaje restante no logra conseguir el control con los medicamentos disponibles, convirtiéndose en una epilepsia focal resistente^{34,35}.

En crisis focales en niños se recomienda como monoterapia de primera línea el uso de GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, TPM; como monoterapia alternativa

Tabla 9. Estudios comparativos entre fármacos antiepilépticos (FAE) de tradicionales y nuevos en el tratamiento de CE focales*

Estudio	Conclusiones
Glauser 2006	Los FAE de segunda generación (GBP, LTG, OXC y TPM) no son inferiores en efectividad comparados con los de primera generación Los FAE de segunda generación (GBP, LTG, OXC y TPM) presentan similar eficacia entre sí
Privitera 2003	TPM (dosis de 100 o 200 mg/día), GBP, LTG, OXC y TPM (600 mg/día) y VPA (1,250 mg/día) demuestran resultados similares en eficacia
Gamble 2006	Con LTG se presenta mejor tolerabilidad y apego al tratamiento que con CBZ
Nolan 2013 Arya 2013	La OXC presenta similar eficacia a la PHT, pero es mejor tolerada
Koch 2009	La OXC presenta similar eficacia y efectividad que la CBZ
Marson 2007 Tudur 2007	La LTG demuestra mayor efectividad que CBZ, GBP y TPM, pero no que la OXC La CBZ demuestra mayor eficacia en la remisión de las crisis, durante un periodo de 12 meses en relación a la GBP, pero no mayor a la observada con LTG, OXC y TPM El FAE que presenta menor eficacia es la GBP y el menos tolerado es el TPM CBZ, LTG y OXC presentan demuestran mayor apego y mejor control en el tratamiento de las CE focales Con VPA se presenta un apego similar a la CBZ, pero con menor eficacia La PHT y el TPM son menos efectivos que la LTG y menos eficaces que la CBZ
Brodie 2007 Perry 2008	El LEV demuestra similar eficacia y tolerabilidad que la CBZ en epilepsia focal de reciente diagnóstico
CSGCE 1998 Bawden 1999	El CLB presenta una eficacia similar a la PHT y la CBZ como monoterapia en el control de CE focales y CTCG No existen diferencias en los resultados de pruebas cognitivas aplicadas en niños a los 12 meses de tratamiento, recibiendo CBZ o CLB
Rosenow 2012	No existen diferencias de eficacia y tolerabilidad con LEV o LTG en el control de CE focales o CG, como monoterapia a las 26 semanas de tratamiento en pacientes mayores de 12 años

* Los FAE están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-52}.

CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

Tabla 10. Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas (CE) focales en edad pediátrica*

Tratamiento en la epilepsia con crisis epilépticas focales en edad pediátrica	Grado de recomendación
CBZ, GBP, LTG, OXC, PB, PHT, TPM y VPA pueden ser utilizados en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	A
El LEV puede ser utilizado en el tratamiento inicial en monoterapia de las CE de inicio focal en el niño	C

* Los fármacos antiepilépticos están en orden alfabético y son los disponibles en México^{28,37,42-52}.

CBZ: carbamazepina; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína; TPM: topiramato; VPA: valproato.

CBZ o VPA y como terapia coadyuvante CLB o LCM o alguno de los empleados como monoterapia. Al emplear VPA hay que tener presente sus riesgos teratogénicos en pacientes en edad fértil, particularmente cuando se usan dosis altas (Tablas 8, 9 y 10)^{28,36-44}.

¿Qué FAE son considerados de primera elección en epilepsias generalizadas de reciente diagnóstico en edad pediátrica?

La elección de un FAE en crisis generalizadas tiene que ser personalizada de acuerdo a la edad, tipo

de crisis, tolerabilidad, disponibilidad de uso y otros aspectos.

El VPA sigue siendo el fármaco de elección como monoterapia para todo tipo de crisis epilépticas generalizadas en edad pediátrica, valorando el riesgo/beneficio en pacientes con déficit cognitivo, riesgo de sobrepeso y de teratogénesis en adolescentes en edad fértil. Otras opciones incluyen el LEV y el TPM. Debe de evitarse la administración de CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT y VGB, ya que pueden precipitar las crisis generalizadas tónico-clónicas y las crisis mioclónicas^{15,29,35}.

Bibliografía

- Donovan MD, Griffin BT, Kharoshankaya L, Cryan JF, Boylan GB. Pharmacotherapy for neonatal seizures: current knowledge and future perspectives. *Drugs*. 2016;76:647-61.
- Sankaraneni R, Lachhwani D. Antiepileptic drugs a review. *Pediatr Ann*. 2015;44:e36-42.
- Pellock JM, Arzimanoglou A, D'Cruz O, Holmes GL, Nordli D, Shinnar S. Pediatric Epilepsy Academic Consortium for Extrapolation. Extrapolating evidence of antiepileptic drug efficacy in adults to children ≥ 2 years of age with focal seizures: the case for disease similarity. *Epilepsia*. 2017;58:1686-96.
- Yozawitz E, Stacey A, Pressler RM. Pharmacotherapy for seizures in neonates with hypoxic ischemic encephalopathy. *Paediatr Drugs*. 2017;19:553-67.
- Linder C, Wide K, Walander M, Beck O, Gustafsson LL, Pohanka A. Comparison between dried blood spot and plasma sampling for therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in children with epilepsy: a step towards home sampling. *Clin Biochem*. 2017;50:418-24.
- Landmark CJ, Johannessen SI, Tomson T. Dosing strategies for antiepileptic drugs: from a standard dose for all to individualised treatment by implementation of therapeutic drug monitoring. *Epileptic Disord*. 2016;18:367-83.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55:475-82.
- Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21.
- Shellhaas RA, Wusthoff CJ, Tsuchida TN, Glass HC, Chu CJ, Massey SL, et al. Profile of neonatal epilepsies: characteristics of a prospective US cohort. *Neurology*. 2017;89:893-9.
- Sands TT, Balestri M, Bellini G, Mulkey SB, Danhaive O, Bakken EH, et al. Rapid and safe response to low-dose carbamazepine in neonatal epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:2019-30.
- Yamamoto H, Okumura A, Fukuda M. Epilepsies and epileptic syndromes starting in the neonatal period. *Brain Dev*. 2011;33:213-20.
- Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology and the practice committee of the child neurology society. *Neurology*. 2012;78:1974-80.
- Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. *Treatment of Infantile Spasms*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2014.
- Tournay AE. DynaMed Plus: patients with Lennox-Gastaut Syndrome. Spain: Marzo; 2018.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE Clinical Guideline 137. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care. Londres: Royal College of Physicians (UK); 2012.
- Lemmon ME, Kossoff EH. New treatment options for lennox-gastaut syndrome. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15:519-28.
- Hancock EC, Cross H. *Treatment of Lennox-Gastaut syndrome*. Hoboken: John Wiley and Sons; 2013.
- Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the lennox-gastaut syndrome. Lamictal lennox-gastaut study group. *N Engl J Med*. 1997;337:1807-12.
- Kossoff EH, Shields WD. Nonpharmacologic care for patients with lennox-gastaut syndrome: ketogenic diets and vagus nerve stimulation. *Epilepsia*. 2014;55 Suppl 4:29-33.
- Lancman G, Virk M, Shao H, Mazumdar M, Greenfield JP, Weinstein S, et al. Vagus nerve stimulation vs. corpus callosotomy in the treatment of lennox-gastaut syndrome: a meta-analysis. *Seizure*. 2013;22:3-8.
- Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with lennox-gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2018;391:1085-96.
- Tzadok M, Ulriel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: the current israeli experience. *Seizure*. 2016;35:41-4.
- Kilaru S, Bergqvist AG. Current treatment of myoclonic astatic epilepsy: clinical experience at the children's hospital of Philadelphia. *Epilepsia*. 2007;48:1703-7.
- Kelley SA, Kossoff EH. Doose syndrome (myoclonic-astatic epilepsy): 40 years of progress. *Dev Med Child Neurol*. 2010;52:988-93.
- von Stülpnagel C, Coppola G, Striano P, Müller A, Staudt M, Kluger G. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol*. 2012;16:459-63.
- Mizrahi EM, Watanabe K. Symptomatic neonatal seizures. En: Roger J, Bureau M, Dravet CH, editores. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey; 2002.
- Weir E, Gibbs J, Appleton R. Panayiotopoulos syndrome and benign partial epilepsy with centro-temporal spikes: a comparative incidence study. *Seizure*. 2018;57:66-9.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D, Guerreiro C, et al. ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2006;47:1094-120.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*. 2013;54:551-63.
- Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: task force report for the ILAE commission of pediatrics. *Epilepsia*. 2015;56:1185-97.
- Arya R, Giridharan N, Anand V, Garg SK. Clobazam monotherapy for focal or generalized seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7:CD009258.
- Nevitt SJ, Marson AG, Weston J, Smith CT. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2:CD001911.
- Nevitt SJ, Smith CT, Weston J, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy: an individual participant data review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;6:CD001031.
- Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pediatr*. 2013;50:1033-40.
- Sánchez-Álvarez JC, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón JL, Ruiz-Giménez J., et al. Combined treatment with antiepileptic drugs. Andalusian epilepsy guide 2015. *Rev Neurol*. 2015;60:365-79.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, et al. The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;369:1000-15.
- Smith CT, Marson AG, Chadwick DW, Williamson PR. Multiple treatment comparisons in epilepsy monotherapy trials. *Trials*. 2007;8:34.
- Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ. Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68:402-8.
- Wechsler RT, Li G, French J, D'Cruz O, Williams P, Goodson R, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia*. 2014;55:1088-98.
- Lang N, Lange M, Schmitt FC, Bös M, Weber Y, Evers S, et al. Intravenous lacosamide in clinical practice-results from an independent registry. *Seizure*. 2016;39:5-9.
- Maguire M, Marson AG, Ramaratnam S. Epilepsy (partial). *BMJ Clin Evid*. 2011;2011:1214.
- Smith CT, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;1:CD001904.
- Nolan SJ, Smith CT, Pulman J, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;1:CD002217.
- Nolan SJ, Marson AG, Pulman J, Smith CT. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalised onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;8:CD001769.
- Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S, et al. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2003;107:165-75.
- Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;1:CD001031.
- Arya R, Glauser TA. Pharmacotherapy of focal epilepsy in children: a systematic review of approved agents. *CNS Drugs*. 2013;27:273-86.
- Koch MW, Polman SK. Oxcarbazepine versus carbamazepine monotherapy for partial onset seizures. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;4:CD006453.
- 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.
- Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian study group for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:952-9.
- Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM, et al. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian study group for childhood epilepsy. *Epilepsy Res*. 1999;33:133-43.
- Rosenow F, Schade-Brittinger C, Burchardi N, Bauer S, Klein KM, Weber Y, et al. The laLiMo trial: lamotrigine compared with levetiracetam in the initial 26 weeks of monotherapy for focal and generalised epilepsy: an open-label, prospective, randomised controlled multicenter study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:1093-8.