

Tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño

Antiepileptic drug treatment for children

Dra. C. Albia Josefina Pozo Alonso, Dr. C. Desiderio Pozo Lauzán

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura sobre el tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño. Un aspecto importante en el tratamiento de la epilepsia es disminuir o lograr la cesación de las crisis epilépticas para garantizar una calidad de vida adecuada. Existen varios factores que se deben considerar en el momento de seleccionar el primer medicamento antiepiléptico, entre los se encuentran la eficacia relativa, la tolerabilidad, las interacciones medicamentosas y seguridad a largo plazo del fármaco seleccionado, el tipo de crisis epiléptica, el síndrome epiléptico, la edad, el sexo, el peso, las comorbilidades asociadas, entre otros. Si se decide emplear tratamiento adjunto, deben combinarse medicamentos con diferentes mecanismos de acción. Todos los antiepilépticos clásicos o de primera generación son medicamentos eficaces que continúan desempeñando un papel importante en el tratamiento actual de la epilepsia. Estos fármacos en la actualidad se emplean en el tratamiento de primera opción para muchos tipos de crisis epilépticas o síndromes epilépticos. Son pocos los medicamentos antiepilépticos de segunda generación que en la actualidad se consideran de primera elección para el tratamiento de la epilepsia en el niño.

Palabras clave: tratamiento de la epilepsia, medicamentos antiepilépticos, crisis epilépticas, síndromes epilépticos.

ABSTRACT

The objective of this paper was to make a literature review on the antiepileptic drug treatment for children. An important aspect of this type of treatment is to reduce or to cease epileptic crises in order to assure better quality of life. There are several

factors that should be considered at the time of selecting the first antiepileptic drug such as relative efficacy, tolerability, drug interactions and long-term safety of the selected drug, type of seizure, epileptic syndrome, age, sex, weight, associated comorbidities and others. If one decides to use a combined treatment, then drugs having various mechanisms of action must be selected. The first-generation or classical antiepileptic drugs are all effective and continue playing an important role in the present treatment of epilepsy. These drugs are currently used as treatment of choice for many types of seizures or epileptic syndromes. Few second generation antiepileptic drugs are considered at present to be the first choice for the treatment of epilepsy in the child.

Keywords: epilepsy treatment, antiepileptic drugs, seizures, epileptic syndromes.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 50 millones de personas en el mundo tienen epilepsia. En América Latina por lo menos 5 millones de personas padecen de este trastorno, lo que sumado al hecho de que afecta también a la familia de quien la padece y a los prejuicios impuestos por la sociedad, hace que esta enfermedad constituya un grave problema médico social.¹

El inicio de las epilepsias ocurre, sobre todo, durante el primer año de vida;² sin embargo, algunos autores encuentran el pico máximo en el segundo año de la vida.³ En conjunto, entre el 18-54 % de los casos comienzan en los primeros años.⁴ En un estudio de la epilepsia en el niño, en Nueva Escocia, se encontró una incidencia de la epilepsia en niños menores de 13 meses de 118/100 000 (48/100 000 en las edades de 1-5 años y 43/100 000 en las edades de 6-10 años).⁵

Una de las preocupaciones constantes en la atención de los niños epilépticos es la preservación de las funciones cognitivas, motoras, sensoriales y del aprendizaje, que pueden afectarse por la repetición de las crisis epilépticas, al igual que la integración escolar y familiar.⁶ Debido a ello, el objetivo del tratamiento de la epilepsia es disminuir o controlar las crisis epilépticas para garantizar una adecuada calidad de vida en los pacientes;⁷ y el de este trabajo es realizar una revisión de la literatura con relación a diferentes aspectos del tratamiento de la epilepsia con medicamentos.

TRATAMIENTO CON MEDICAMENTOS ANTIEPILEPTICOS

Para iniciar el tratamiento antiepileptico se debe tener la certeza de que se trata de una epilepsia y no de otro trastorno que pueda confundirse. Debe valorarse de forma individual en cada paciente. Algunos tipos de crisis epilépticas son frecuentes, por lo que se deben tratar. Debe tenerse en cuenta también la etiología.⁷

Factores a tener en cuenta para el tratamiento con medicamentos antiepilépticos:⁸

1. La eficacia relativa,⁹ la tolerabilidad, las interacciones medicamentosas y la seguridad a largo plazo son factores importantes en el momento de seleccionar el primer antiepiléptico.
2. La elección del medicamento debe basarse en el tipo de crisis y/o síndrome epiléptico, la edad, el sexo, el peso, los antecedentes psiquiátricos, las comorbilidades asociadas, la medicación asociada y el estilo de vida.
3. Se debe iniciar el tratamiento con un solo medicamento, con el mínimo de dosis, e ir aumentando de forma gradual de acuerdo con la frecuencia de las crisis y la aparición de efectos adversos.
4. Si el primer antiepiléptico es pobremente tolerado a dosis bajas, o fracasa, para mejorar el control de las crisis debe sustituirse por otro.
5. Si el primer antiepiléptico bien tolerado mejora, pero no logra el control total de las crisis epilépticas, puede intentarse la combinación de antiepilépticos.
6. Si son necesarias, combinaciones sucesivas de 2 o hasta 3 fármacos antiepilépticos pueden ser efectivas.
7. Deben asociarse antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción.
8. Se puede obtener beneficio con la asociación de un medicamento inhibidor de los canales de sodio como carbamazepina, fenitoína, lamotrigina u oxcarbazepina, con un medicamento gabérgico como el clobazam o la vigabatrina, o con fármacos con múltiples mecanismos de acción como el topiramato o el ácido valproico.
9. La disminución de la dosis de uno o más medicamentos antiepilépticos puede facilitar la introducción de un segundo o tercer fármaco.

Epilepsias y síndromes epilépticos focales

En un ensayo aleatorizado comparativo en monoterapia entre el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina o el valproato de sodio en niños con epilepsia focal de reciente diagnóstico, se observó que el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y el valproato de sodio tienen eficacia comparable en las crisis epilépticas focales.¹⁰ Se ha recomendado¹¹ que, en pacientes con epilepsia focal que requieren tratamiento, este puede iniciarse con medicamentos antiepilépticos clásicos como la carbamazepina, la fenitoína, el ácido valproico, el fenobarbital, o los antiepilépticos de segunda generación lamotrigina, gabapentina, oxcarbazepina o topiramato. La elección del medicamento antiepiléptico dependerá de las características individuales de cada paciente.

En un ensayo controlado multicéntrico comparativo,¹² el valproato de sodio y la carbamazepina en monoterapia han mostrado similar eficacia en niños con epilepsias focales de reciente diagnóstico. Los efectos adversos fueron moderados en la mayoría de los niños. La fenitoína,^{7,13} el fenobarbital^{7,13} y la primidona⁷ no se recomiendan como medicamentos de primera opción, sobre todo en niños, por sus efectos adversos.

Se ha demostrado¹⁴ que la gabapentina, la lamotrigina, la oxcarbazepina y el topiramato son eficaces en reducir la frecuencia de las crisis parciales como terapia adjunta en epilepsias focales refractarias. El clonazepam, por su parte, ha sido efectivo en el tratamiento de crisis parciales simples,¹⁵ y de crisis parciales complejas¹⁶ como terapia adjunta. En un estudio doble ciego amplio se empleó el clobazam como monoterapia de primera opción en niños con crisis parciales y crisis parciales secundariamente generalizadas, y se observó que presentó similar eficacia y

tolerabilidad que el empleo de monoterapia con fenitoína o carbamazepina.^{17,18} Se ha comunicado¹⁹ que el clobazam es muy efectivo como terapia adjunta para las crisis parciales, y produce menos sedación que otras benzodiazepinas. Su empleo se limita por el potencial para desarrollar tolerancia. Sin embargo, aproximadamente el 25 % de los pacientes pueden permanecer libres de crisis mientras reciben tratamiento adjunto con clobazam por largos períodos.^{20,21} En varios ensayos doble ciego controlados con placebo en pacientes con epilepsias refractarias, el clobazam adjunto mostró ser eficaz.²²⁻²⁴

Se ha constatado²⁵ que el nitrazepam puede ser efectivo en el tratamiento de crisis parciales. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, realizado en niños con crisis focales refractarias, se encontró²⁶ que el porcentaje medio de reducción de las crisis fue de 43,8 % en los niños tratados con levetiracetam como terapia adjunta, comparado con 23,3 % para el grupo tratado con placebo. En un estudio prospectivo,²⁷ doble ciego, controlado con placebo, que se realizó para evaluar la efectividad y tolerabilidad a largo plazo del levetiracetam como terapia adjunta en epilepsias focales en niños de 1 mes hasta menores de 4 años, se concluyó que este medicamento, como terapia adjunta, se asoció con un control efectivo y sostenido de las crisis y con aceptable tolerabilidad.

Epilepsias y síndromes epilépticos focales idiopáticos

Debido a la evolución favorable de la mayoría de estas epilepsias y síndromes epilépticos, se ha sugerido^{7,28,29} que no es necesario en todos los pacientes iniciar tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Entre estos síndromes epilépticos se encuentran las crisis infantiles benignas familiares o no, el síndrome de Panayiotopoulos y la epilepsia benigna con puntas centrotemporales. Se ha planteado⁷ que los padres aceptan con frecuencia no tratar a los niños, si se les explica que las crisis focales de las epilepsias idiopáticas son autolimitadas, y no comportan el riesgo de provocar daño cerebral. La decisión de tratar a un paciente debe determinarse de forma individual,²⁸ basada en la evolución y frecuencia de las crisis, horario de las crisis, hallazgos electroencefalográficos interictales, funciones cognitivas y la conducta en la vida diaria, la actitud de los padres hacia las recurrencias de las crisis, y los efectos adversos de los medicamentos antiepilépticos. Si se decide iniciar tratamiento en pacientes con crisis infantiles benignas familiares o no, la carbamazepina se recomienda como primera opción.²⁸

En pacientes que presentan el diagnóstico de síndrome de Panayiotopoulos, el ácido valproico, la carbamazepina o el clobazam pueden emplearse como primera opción.²⁸ En la epilepsia benigna con puntas centrotemporales una primera opción frecuente lo constituyen el ácido valproico o la carbamazepina. En este síndrome epiléptico se debe tener en cuenta que la carbamazepina, aunque infrecuente, puede provocar un patrón electroencefalográfico de punta-onda continua durante el sueño lento en el electroencefalograma, y crisis de ausencias atípicas y atónicas en algunos niños.^{30,31} En un ensayo abierto, comparativo, en el que se empleó el levetiracetam o la oxcarbazepina como monoterapia en la epilepsia benigna con puntas centrotemporales, los resultados sugieren que el levetiracetam y la oxcarbazepina pueden ser potencialmente efectivos y bien tolerados en niños que requieren tratamiento.³² En la epilepsia benigna con puntas centrotemporales existen pacientes que evolucionan hacia un cuadro electroclínico más o menos atípico, asociado con la aparición de trastornos neuropsicológicos y trastornos de comportamiento. En estos niños se recomiendan los medicamentos siguientes (en esta secuencia): benzodiazepinas, en especial el clobazam, el sultiam, etosuximida, inmunoglobulinas por vía intravenosa o la hidrocortisona.³¹

Epilepsias generalizadas

En un ensayo aleatorizado comparativo en monoterapia, se constató¹⁰ eficacia similar entre el fenobarbital, la fenitoína, la carbamazepina y el valproato de sodio en las epilepsias de la infancia de reciente diagnóstico con crisis tónico-clónicas generalizadas. En un ensayo multicéntrico comparativo entre el valproato de sodio y la carbamazepina en niños con epilepsias focales y epilepsias con crisis tónico-clónicas generalizadas, se encontró eficacia similar. En el grupo tratado con valproato de sodio el aumento del apetito fue el efecto adverso más frecuente; mientras que en el grupo tratado con carbamazepina, la somnolencia y el vértigo, se observaron con más frecuencia.¹²

En un estudio realizado en niños y adolescentes con crisis tónico-clónicas generalizadas, se observó eficacia equivalente de la oxcarbazepina y la fenitoína.³³ Para el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas, las evidencias más fuertes favorecen al topiramato entre los medicamentos antiepilépticos de segunda generación.¹¹ En un estudio³⁴ en el que se comparó el topiramato, el valproato de sodio y la carbamazepina en niños con crisis tónico-clónicas generalizadas, se encontró eficacia equivalente de estos medicamentos.

En un ensayo³⁵ doble ciego, aleatorizado, que incluyó 151 niños con crisis tónico-clónicas generalizadas, se comparó el fenobarbital y la fenitoína con el valproato de sodio, y no se encontraron diferencias en cuanto a la eficacia de estos medicamentos. Sin embargo, la hiperactividad fue el efecto adverso que se observó con más frecuencia en el 22 % de los niños que se trataron con el fenobarbital. Se ha señalado⁸ que en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas, un antiepiléptico de amplio espectro como el valproato de sodio o la lamotrigina pudiera ser una prudente elección. Estos medicamentos son también eficaces para los pacientes con ausencias o mioclonías.

El topiramato puede emplearse para el tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias.¹⁴ El valproato de sodio se emplea ampliamente en el tratamiento de otros tipos de crisis generalizadas, como las tónicas y atónicas.³⁶ Aunque el clonazepam puede controlar las crisis tónico-clónicas generalizadas, se ha comunicado³⁷ empeoramiento de este tipo de crisis en algunos pacientes durante el tratamiento con este medicamento. El clonazepam ha sido efectivo como terapia adjunta en el tratamiento de crisis mioclónicas y crisis atónicas,³⁸ y es tan efectivo como la etosuximida en el tratamiento de las crisis de ausencias, pero su empleo está limitado por la mayor incidencia de efectos adversos y el desarrollo de tolerancia en algunos pacientes.³⁹ Se ha comunicado³⁷ empeoramiento de las crisis de ausencias y la precipitación de status de ausencias típicas, cuando el clonazepam y el ácido valproico se emplean en combinación. El clobazam se empleó en un ensayo doble ciego amplio en monoterapia de primera intención en niños con crisis tónico-clónicas generalizadas, y se observó eficacia y tolerabilidad similar a la fenitoína o a la carbamazepina.^{17,18}

Síndrome de West

La elección de los medicamentos para el tratamiento del síndrome de West varía ampliamente a nivel mundial.⁴⁰ El tratamiento tradicional ha sido la hormona adrenocorticotropa (ACTH) o los esteroides.⁷

Antes del año 2007, el 88 % de los neuropediatras en los Estados Unidos, empleaban la ACTH como terapia inicial.⁴¹ La Academia Americana de Neurología y la Sociedad de Neurología Pediátrica siguen un parámetro práctico que apoya esta elección.⁴² Al final del año 2009, la vigabatrina fue aprobada para este síndrome en los Estados Unidos. Otros medicamentos se emplean, aunque sin fuerte evidencia que los sustente.⁴³ Antes de la publicación de un estudio de los espasmos infantiles en el Reino Unido,⁴⁴ la vigabatrina era el medicamento de elección en ese país,⁴³ pero el estudio indicó⁴⁴ que los tratamientos hormonales con más frecuencia detienen los espasmos y mejoran la evolución comparados con la vigabatrina. En un estudio prospectivo se observó⁴⁵ una mejor respuesta, a corto plazo, en los niños que fueron tratados con ACTH, comparados con los tratados con vigabatrina. Sin embargo, la reaparición de las crisis se observó con más frecuencia en el grupo tratado con ACTH, y los efectos adversos fueron más frecuentes también en estos pacientes.

Las dosis que se emplean de ACTH y la duración del tratamiento varían entre diferentes autores.⁷ Un estudio comparativo realizado en niños con síndrome de West y esclerosis tuberosa,⁴⁶ mostró la superioridad de la vigabatrina con relación a los corticoides. *Chiron* y otros⁴⁷ observaron que la vigabatrina fue efectiva en pacientes con espasmos infantiles refractarios al tratamiento. Otros medicamentos, como el ácido valproico,⁴⁸ las benzodiacepinas,⁴⁹ la piridoxina e inmunoglobulinas, se han empleado, y se han observado con frecuencia resultados limitados.

En un ensayo multicéntrico abierto se demostró⁵⁰ que el topiramato, que se empleó en monoterapia o terapia adjunta en 544 pacientes con espasmos infantiles, logró la cesación de las crisis en 239 pacientes (43,9 %). Después de 20 semanas de tratamiento, se observó una mejor respuesta en el grupo que recibió monoterapia con relación a los pacientes en los que se empleó el topiramato como terapia adjunta. En un ensayo abierto⁵¹ en el que se empleó el topiramato asociado con la vigabatrina, se observó cesación de los espasmos epilépticos en todos los pacientes (5 niños), y en 3 se normalizó el electroencefalograma.

La lamotrigina se ha mostrado efectiva en el tratamiento del síndrome de West.⁵² Se observaron resultados excelentes en el 30,4 % de los niños que se trataron con zonisamida.⁵³

Síndrome de Dravet

El síndrome de Dravet es uno de los síndromes más resistentes al tratamiento.⁵⁴ El ácido valproico se emplea como primera línea para prevenir la recurrencia de las crisis febriles, y las benzodiacepinas, al igual que el fenobarbital, pueden disminuir la frecuencia y la duración de las crisis convulsivas.⁵⁵ *Dravet* y otros⁵⁵ plantean que el valproato, las benzodiacepinas, la etosuximida y altas dosis de piracetam, pueden mejorar las crisis mioclónicas. El topiramato ha mostrado eficacia en este síndrome como terapia adjunta.^{54,56,57} El empleo de la lamotrigina ha sido ineficaz, y puede provocar empeoramiento de las crisis.⁵⁸ La carbamazepina y dosis altas de fenobarbital por vía intravenosa deben evitarse, porque también pueden empeorar las crisis;⁵⁴ mientras que el levetiracetam, los bromuros y la dieta cetogénica, pueden mejorar las crisis como terapia adjunta.⁵⁴

En un estudio abierto,⁵⁹ en el que se asoció el stiripentol al clobazam y al valproato, 10 de 20 pacientes presentaron una reducción en más del 50 % en la frecuencia de las crisis epilépticas, y en 3 pacientes cesaron las crisis epilépticas. En un ensayo controlado con placebo, aleatorizado,⁶⁰ se incluyeron 41 niños en los que se asoció el stiripentol al clobazam y al ácido valproico, y en 15 niños (71 %), se obtuvo una

reducción en más del 50 % en la frecuencia de las crisis clónicas o tónico-clónicas, y de ellos, 9 estuvieron libres de crisis.

Síndrome de Lennox-Gastaut

Debido a la asociación de diferentes tipos de crisis, puede ser necesaria la combinación de medicamentos antiepilépticos.⁷ El control de todas las crisis epilépticas es casi imposible, por lo tanto, se intenta alcanzar el mejor balance entre la severidad de las crisis, la frecuencia y los efectos adversos de los medicamentos antiepilépticos.⁷

Se han observado con frecuencia empeoramientos del síndrome, pero por lo general son transitorios.⁷ Las ausencias atípicas pueden tratarse con el valproato de sodio,⁶¹ etosuximida,⁶² o lamotrigina.⁶³ Las benzodiazepinas son eficaces en todos los tipos de crisis epilépticas,⁶⁴ y el clobazam se prefiere al nitrazepam y al clonazepam, por ser mejor tolerado.^{61,64}

Las crisis atónicas son muy difíciles de tratar.⁷ El topiramato ha mostrado eficacia en disminuir las crisis atónicas, tónicas^{14,65} y tónico-clónicas.⁶⁵ En un estudio doble ciego en terapia adjunta, la lamotrigina mostró eficacia en disminuir las crisis tónicas, tónico-clónicas y atónicas.⁶⁶ Las asociaciones de lamotrigina y topiramato, o ácido valproico y lamotrigina, pueden ser útiles en algunos pacientes.⁶³ La carbamazepina y la fenitoína pueden controlar parcialmente las crisis tónicas, sin embargo, pueden empeorar las crisis de ausencias atípicas.^{30,62}

El fenobarbital es poco empleado, aunque puede ser eficaz en el tratamiento de las crisis tónicas.⁶⁴ Se ha comunicado⁶⁷ buena respuesta con el empleo del levetiracetam en pacientes con crisis mioclónicas y tónico-clónicas que presentan este síndrome. *Glauser* y otros,⁶⁸ en un estudio multicéntrico controlado con placebo, doble ciego, mostró que la rufinamida, en terapia adjunta, fue eficaz en disminuir la frecuencia de las crisis tónicas y atónicas en este síndrome. En un estudio multicéntrico italiano,⁶⁹ prospectivo, abierto, se empleó la rufinamida en terapia adjunta en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut, entre las edades de 4 años y 34 años. Se observó que este medicamento disminuyó el número de crisis atónicas y crisis motoras en aproximadamente el 60 % de los pacientes. En un estudio doble ciego⁷⁰ se observó que la inmunoglobulina fue efectiva en algunos pacientes con epilepsias refractarias, incluyendo el síndrome de Lennox-Gastaut. Otros autores⁷¹ también han empleado la inmunoglobulina por vía intravenosa en este síndrome.

Síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño lento

Dentro de este grupo se incluye la afasia epiléptica adquirida (síndrome de Landau-Kleffner), la epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento, y la epilepsia parcial benigna atípica de la infancia. La mayoría de los autores⁷²⁻⁷⁴ está de acuerdo en iniciar el tratamiento con el ácido valproico, al que se puede añadir, de forma precoz, las benzodiazepinas, fundamentalmente el clobazam y/o etosuximida, medicamentos que son eficaces para controlar las crisis epilépticas, pero que tienen menos efectividad sobre el patrón electroencefalográfico de punta-onda continua durante el sueño lento.⁷²⁻⁷⁴ Sin embargo, estos fármacos pueden mejorar evolutivamente el patrón de lenguaje, atención y conducta en estos pacientes.^{73,74}

Algunos autores⁷⁵ emplean dosis altas iniciales de diazepam rectal a 1 mg/Kg, continuando después con un tratamiento de mantenimiento con dosis de 0,5-0,75 mg/Kg/día.

Algunos de los antiepilépticos de segunda generación como la vigabatrina, la gabapentina, la tiagabina y la pregabalina pueden empeorar el cuadro clínico y electroencefalográfico de estos pacientes, por lo que no deben emplearse en estos síndromes epilépticos.^{72-74,76} La lamotrigina, por su parte, puede tener utilidad, tanto en monoterapia como en terapia añadida asociada con valproato y/o clobazam.^{74,76} El empleo del levetiracetam en terapia añadida, asociado con ácido valproico y etosuximida y/o clobazam, muestra un control completo de las crisis en el 75-100 % de los pacientes tratados, así como una normalización o mejoría significativa del patrón electroencefalográfico del sueño.⁷⁷

En un ensayo abierto prospectivo, que incluyó 102 niños con epilepsias refractarias, se valoró la eficacia y seguridad del levetiracetam como terapia adjunta. Este estudio mostró⁷⁸ que, de los pacientes que respondieron a este medicamento, las dos terceras partes correspondieron a pacientes con punta-onda continua durante el sueño lento, el 50 % estuvo libre de crisis y no provocó empeoramiento de las crisis.

Se plantea el tratamiento precoz y mantenido de corticoides en los síndromes de punta-onda continua durante el sueño lento como la prednisona, la metilprednisolona parenteral durante 3-5 días consecutivos, o la ACTH a 80 unidades en el día al inicio y después retirada lenta durante 3 meses.^{72,74,76} En un estudio retrospectivo⁷⁹ de niños con punta-onda continua durante el sueño lento tratados con corticoides por vía oral durante 6 meses, se observó mejoría evolutiva en el lenguaje, la atención y la conducta, con normalización del electroencefalograma. Los efectos se mantuvieron en el seguimiento durante 4 años.

Algunos autores⁷⁴ sugieren un tratamiento precoz con corticoides, asociado o no, con inmunoglobulinas por vía intravenosa. Se recomiendan tratamientos prolongados, porque puede reaparecer el patrón de punta-onda continua durante el sueño lento. Se han utilizado las inmunoglobulinas por vía intravenosa con resultados variables.⁸⁰⁻⁸²

Epilepsia mioclónica-astática

El ácido valproico es el medicamento de primera elección por su amplio espectro.⁸³ Si fracasa, puede combinarse con la lamotrigina. La etosuximida puede ser eficaz cuando predominan las mioclonías y las ausencias.⁸³ Como alternativa, pueden ser eficaces dosis bajas de benzodiacepinas asociadas al ácido valproico. El topiramato y el levetiracetam pueden también emplearse.⁸³ En los pacientes que presenten crisis resistentes al tratamiento, o episodios de mal no convulsivo prolongados, un ensayo de tratamiento con corticoide puede ser útil.⁸⁴

Epilepsia con ausencias de la infancia

El ácido valproico es efectivo en el control de las crisis de ausencias en el 75 % de los pacientes, y tiene también la ventaja de suprimir las crisis tónico-clónicas generalizadas en el 70 %.⁸⁵ En un estudio doble ciego,⁸⁶ controlado, con placebo, en fase abierta, que evaluó la eficacia de la lamotrigina, se demostró que es efectiva en el tratamiento de niños con crisis de ausencias típicas de reciente diagnóstico. Otros

autores^{87,88} han demostrado la eficacia de la lamotrigina en la epilepsia con ausencias. Este medicamento antiepiléptico es eficaz, también, en las crisis tónico-clónicas generalizadas, que, en ocasiones, están presentes en la epilepsia con ausencias de la infancia.^{87,88}

Un estudio abierto, aleatorizado,⁸⁹ comparó la lamotrigina y el valproato de sodio. Aunque aproximadamente igual cantidad de pacientes en el grupo tratado con valproato de sodio y lamotrigina estuvieron libres de crisis al año, los autores observaron el efecto tardío de la lamotrigina, ya que los porcentajes de control de las crisis fueron 63,1 % y 36,8 % para el valproato y la lamotrigina respectivamente a los 3 meses, lo que refleja, en parte, que se requiere un aumento lento de la lamotrigina. Los efectos adversos se observaron en el 10 % de los niños que se trataron con valproato y en el 32 % de los pacientes que recibieron tratamiento con lamotrigina.⁸⁹

En las guías de tratamiento basadas en la evidencia de la Liga Internacional contra la Epilepsia, del año 2006,⁹⁰ se recomendó que la etosuximida, el valproato de sodio y la lamotrigina pudieran ser empleados como primera opción en la epilepsia con ausencias de la infancia, debido a que no existen datos clínicos para determinar cuáles de estos medicamentos sea el fármaco de elección. En un consenso de expertos,⁹¹ los epileptólogos norteamericanos seleccionaron la etosuximida como primera opción, mientras que los europeos prefirieron el valproato.⁹²

Penovich y otros⁹³ plantearon que una comparación directa de los medicamentos resulta un reto, debido a las poblaciones de estudio diferentes, métodos de estudio diferentes, y al relativo número pequeño de pacientes incluidos en estos estudios, y consideraron que la etosuximida, el valproato y la lamotrigina son efectivos en el tratamiento de las crisis de ausencias. Con posterioridad, *Glauser* y otros⁹⁴ realizaron un estudio clínico prospectivo durante 16 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado, en el que se comparó la eficacia, tolerabilidad y efectos neuropsicológicos de la etosuximida, el ácido valproico y la lamotrigina, en niños con epilepsia con ausencias de la infancia de reciente diagnóstico. Este estudio concluyó que la etosuximida y el ácido valproico son más efectivos que la lamotrigina en el tratamiento de esta epilepsia. La etosuximida se asocia con menos efectos adversos con relación a la atención. Estos resultados fueron corroborados en el estudio de seguimiento de los pacientes durante 12 meses, realizado por los mismos autores.⁹⁵ Se ha referido⁸⁵ que pequeñas dosis de lamotrigina, asociadas al valproato, pueden tener una gran eficacia.

El clonazepam, el clobazam y la acetazolamida son medicamentos de segunda opción.⁸⁵ Un estudio realizado⁹⁶ mostró que el topiramato no fue eficaz en monoterapia para el tratamiento de la epilepsia con ausencias de la infancia. En un ensayo⁹⁷ controlado, con placebo, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, que se realizó para evaluar la eficacia del levetiracetam en niños y adolescentes con epilepsia con ausencias de la infancia y juvenil de reciente diagnóstico, se observó que en el 23,7 % de los pacientes cesaron las crisis de ausencias. En el grupo tratado con placebo el 4,8 % de los pacientes estuvieron libres de crisis; no obstante, el resultado no fue estadísticamente significativo. Se ha comunicado⁹⁸ que el levetiracetam causó empeoramiento de las crisis de ausencias en 2 pacientes con el diagnóstico de epilepsia con ausencias de la infancia.

Epilepsia mioclónica juvenil

El medicamento de primera elección en el tratamiento de la epilepsia mioclónica juvenil es el ácido valproico.^{99,100} Si el ácido valproico es ineficaz en controlar las

crisis, en dosis adecuada debe considerarse la terapia adjunta de forma precoz.¹⁰⁰ Se sugiere la lamotrigina o el levetiracetam asociados al ácido valproico.¹⁰⁰ Se ha señalado que los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, sin crisis tónico-clónicas generalizadas, responden mejor a la lamotrigina.¹⁰¹

El ácido valproico debe evitarse en pacientes del sexo femenino en edad fértil, debido al riesgo de malformaciones fetales y retraso del neurodesarrollo global. El levetiracetam o la lamotrigina son alternativas de primera opción, si el ácido valproico estuviera contraindicado.⁹⁹ Se ha referido que la lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas en este síndrome epiléptico.⁹⁹

El clonazepam y el clobazam se emplean como terapia adjunta.¹⁰⁰ El topiramato es una alternativa efectiva en monoterapia, pero debido a su poca tolerabilidad, se recomienda en terapia adjunta.⁹⁹

Los principales medicamentos que se emplean en el tratamiento de la epilepsia se muestran en el cuadro 1; en el cuadro 2 se recomiendan los medicamentos según el tipo de crisis epiléptica; y en el cuadro 3 se recomiendan los medicamentos a usar, según el síndrome epiléptico.

Cuadro 1. Principales medicamentos para el tratamiento de la epilepsia

Antiepilépticos	Dosis	Frecuencia de administración
Carbamazepina	10-30 mg/kg/día	3 veces al día
Fenitoína	4-8 mg/kg/día	2 veces al día
Ácido valproico (sales de magnesio y de sodio)	15-60 mg/kg/día	2 o 3 veces al día
Fenobarbital	3-6 mg/kg/día	2 veces al día
Primidona	10-25 mg/kg/día	3 veces al día
Etosuximida	15-40 mg/kg/día	2 veces al día
Clobazam	0,5-1,5 mg/kg/día	2 o 3 veces al día
Clonazepam	0,01-0,2 mg/kg/día	2 o 3 veces al día
Nitrazepam	0,2-2 mg/kg/día	2 o 3 veces al día
*Hormona adrenocorticotropa (ACTH) (depósito)	3-5 u/kg/día	3 veces a la semana, vía intramuscular, durante 1-2 meses
Prednisona	2 mg/kg/día	Duración variable. Vía oral
Vigabatrina	50-150 mg/kg/día	2 veces al día con aumento de la dosis cada 4 días
Lamotrigina	- Si se asocia al ácido valproico iniciar a 0,15 mg/kg/día hasta 5 mg/kg/día - Si se asocia a inductores enzimáticos iniciar a 0,6 mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día	Se inicia una vez al día, y al mes de tratamiento 2 veces al día. Se aumenta cada 2 semanas

	- En monoterapia se inicia a 0,3 mg/kg/día hasta 8 mg/kg/día	
Topiramato	0,5-1 mg/kg/día hasta 11 mg/kg/día. En el síndrome de West hasta 24 mg/kg/día	2 veces en el día. Se aumenta cada 7 días
Gabapentina	10-50 mg/kg/día	3 veces al día
Levetiracetam	10-60 mg/kg/día	2 veces al día
Oxcarbazepina	10-45 mg/kg/día	2 veces al día
Rufinamida	10-45 mg/kg/día	2 veces al día

*Las dosis de la ACTH y la duración del tratamiento son variables

Cuadro 2. Eficacia de los antiepilépticos según tipo de crisis

Tipo de crisis	Primera opción	Alternativa
Focales	Carbamazepina, fenitoína, ácido valproico, clobazam, fenobarbital	Clonazepam, primidona, topiramato, lamotrigina, gabapentina*, oxcarbazepina o levetiracetam
Tónico-clónicas generalizadas	Ácido valproico, carbamazepina o fenitoína	Fenobarbital, primidona, clobazam, topiramato, lamotrigina, oxcarbazepina o levetiracetam
Mioclónicas	Ácido valproico	Benzodiazepinas, etosuximida, lamotrigina, topiramato o levetiracetam
Atónicas	Ácido valproico	Benzodiazepinas, lamotrigina, topiramato, ACTH o prednisona, rufinamida
Tónicas	Ácido valproico	Benzodiazepinas, lamotrigina, topiramato
Ausencias típicas	Ácido valproico o etosuximida	Clonazepam, clobazam o lamotrigina
Ausencias atípicas	Ácido valproico o etosuximida	Clonazepam, clobazam o lamotrigina

La selección de los medicamento debe realizarse según tolerabilidad, sexo, edad y comorbilidad en cada paciente de forma individual.

*La gabapentina se emplea como monoterapia para el tratamiento de las crisis focales, con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años, y como terapia adjunta en niños de 3 y más años.

Cuadro 3. Eficacia de los antiepilépticos según tipo de síndrome epiléptico

Síndrome epiléptico	Primera opción	Segunda opción	Tercera opción
Síndrome de West	Vigabatrina o ACTH	- En los que se inició vigabatrina y continúan con crisis a pesar de alcanzar la dosis máxima, se añade ACTH - En los que se inició con ACTH y continúa con crisis se utiliza vigabatrina en monoterapia	Si continúa con crisis otras opciones son: benzodiazepinas, ácido valproico, prednisona, lamotrigina o topiramato, inmunoglobulinas IV
Síndrome de Dravet	Ácido valproico	Benzodiazepinas, etosuximida, piracetam, topiramato	Levetiracetam, stiripentol+clobazam+ácido valproico
Síndrome de Lennox-Gastaut	Ácido valproico	Lamotrigina, benzodiazepinas, etosuximida, topiramato	ACTH, prednisona, inmunoglobulina, rufinamida
Síndromes epilépticos con punta-onda continua durante el sueño lento	Ácido valproico	Clobazam, etosuximida, lamotrigina o levetiracetam	ACTH, esteroides, inmunoglobulinas
Epilepsia mioclónica-astática	Ácido valproico	Lamotrigina, etosuximida, benzodiazepinas, topiramato, levetiracetam	Depende del medicamento seleccionado en segunda opción
Epilepsia con ausencias de la infancia	Ácido valproico o etosuximida	Clonazepam, clobazam o lamotrigina	Depende del medicamento seleccionado en segunda opción
Epilepsia mioclónica juvenil	Ácido valproico	*Lamotrigina, *levetiracetam	Clonazepam, clobazam, topiramato

IV: intravenosa

*En pacientes del sexo femenino en edad fértil se emplean como primera opción.

CONSIDERACIONES FINALES

Según la opinión de expertos,¹⁰² todos los antiepilépticos clásicos o de primera generación son medicamentos eficaces que continúan desempeñando un papel importante en el tratamiento actual de la epilepsia. Estos fármacos en la actualidad se emplean en el tratamiento como primera opción para muchos tipos de crisis epilépticas o síndromes epilépticos. Los antiepilépticos de segunda generación fueron aprobados inicialmente como terapia adjunta, y con posterioridad, en monoterapia para varios tipos de crisis epilépticas en el adulto y en los niños. No obstante, son pocos los medicamentos antiepilépticos de segunda generación que en la actualidad se consideran de primera elección para el tratamiento de la epilepsia en el niño.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carpio A, De Bittencourt PR. Epilepsy in the tropic. En: Chopra JS, Sanrey IMS, eds. Neurology in tropic. New Delhi: BI, Churchill Livingstone Put Ltb; 1999. p. 527-32.
2. Cowan LD, Bodensteiner JB, Leviton A, Doherty L. Prevalence of epilepsy in children and adolescents. *Epilepsia*. 1989;30:94-106.
3. Pavlovic M, Jarebinski M, Pekimezovic T, Levic Z. Seizure disorders in preschool children in a Serbian district. *Neuroepidemiology*. 1998;17:105-10.
4. Britten N, Morgan K, Fenwick PBC, Britten H. Epilepsy and handicap from birth to age 36. *Dev Med Child Neurol*. 1986;28:719-28.
5. Camfield P, Camfield C. Nova Scotia pediatric epilepsy study. En: Jallon P, Berg A, Dulac O, Hauser A, eds. Prognosis of epilepsies. Paris: John Libbey Eurotext; 2003. p. 113-26.
6. Dulac O. Chirurgie de l'épilepsie de l'enfant et plasticité cérébrale. En: Bureau M, Kahane P, Munari C, eds. Epilepsies partielles graves pharmacorésistantes de l'enfant: stratégies diagnostiques et traitements chirurgicaux. London: John Libbey Eurotext; 1998. p. 15-21.
7. Guerrini R, Parmeggiani L. Practitioner Review: use of antiepileptic drugs in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*. 2006;47:115-26.
8. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy. *Neurology*. 2002;58:S2-8.
9. Asconape JJ. The selection of antiepileptic drugs for the treatment of epilepsy in children and adults. *Neurol Clin*. 2010;28:843-52.
10. De Silva M, Mc Ardle B, McGowan M, Hughes E, Stewart J, Neville BG, et al. Randomised comparative monotherapy trial of phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed childhood epilepsy. *Lancet*. 1996;347:709-13.
11. French JA, Kauner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I. Treatment of new onset epilepsy. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and

Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1252-60.

12. Verity CM, Hosking G, Gaster DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The paediatric EPITEG Collaborative Group. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 1995;37:97-108.

13. Coppola G. Treatment of partial seizures in childhood: an overview. *CNS Drugs*. 2004;18:133-56.

14. French JA, Kanwer AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL, et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptics drugs II: treatment of refractory epilepsy. Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee and quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2004;62:1261-73.

15. Mikkelsen B, Birket-Smith G, Holm P, Lund M, Vestermark S, Zander Olsen P. A controlled trial of clonazepam INN (Ro5-4023, Rivotril[®]) in the treatment of focal epilepsy and secondary generalized gran mal epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1975;(Suppl 60):55-61.

16. Mikkelsen B, Berggreen P, Joensen P, Kristensen O, Kohler O, Mikkelsen BO. Clonazepam (Rivotril[®]) and carbamazepine (Tegretol[®]) in psychomotor epilepsy: a randomized multicenter trial. *Epilepsia*. 1981;22:415-20.

17. Canadian study Group for childhood epilepsy. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:952-9.

18. Canadian study group for childhood epilepsy. 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. *Epilepsy Res*. 1999;33:133-43.

19. Shorvon SD. The use of clobazam, midazolam and nitrazepam in epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:S15-23.

20. Canadian clobazam cooperative group. Clobazam in treatment of refractory epilepsy: the Canadian experience. A retrospective study. *Epilepsia*. 1991;32:407-16.

21. Wolf P. Clobazam in drug-resistant patients with complex partial seizures. En: Hindmarch I, Stonier PO, Trimble MR, eds. *Clobazam. Human psychopharmacology and clinical application. International Congress and Symposium. Series No. 74.* London: Royal Society of Medicine; 1985. p. 167-71.

22. Shorvon SD. Benzodiazepines: clobazam. In: Levy RH, Mattson RH, Meddrum BS, eds. *Antiepileptic drugs.* New York: Raven Press; 1995. p. 763-77.

23. Keene DL, Whiting S, Humphreys P. Clobazam as an add-on drug in the treatment of refractory epilepsy of childhood. *Can J Neurol Sci*. 1990;17:317-9.

24. Koeppen D, Baruzzi A, Cappozza M, Chauvel P, Courjon J, Favel P, et al. Clobazam in therapy-resistant patients with partial epilepsy: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Epilepsia*. 1987;28:495-506.

25. Baruzzi A, Michelucci R, Tassinari CA. Nitrazepam. In: woodburg DM, Penry JK, Pippenger CE, eds. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press; 1982. p. 753-69.
26. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizure. *Neurology*. 2006;66:1654-60.
27. Pina Garza JE, Schiemann-Delgado J, Yang H, Duncan B, Hada J, Hunter SJ. Adjunctive levetiracetam in patients age 1 month to d» 4 years with partial-onset seizures: subpopulation analysis of a prospective, open-label extension study of up to 48 weeks. *Clin Ther*. 2010;32:1935-50.
28. Oguni H. Treatment of benign focal epilepsies in children: when and how should be treated? *Brain Dev*. 2011;33:207-12.
29. Shields WD, Snead OC. Benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia*. 2009;50 suppl 8:10-5.
30. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia*. 1998;39(suppl 3):S2-S10.
31. Dalla Bernardina B, Sgrò V, Fejerman N. Epilepsie à pointes centro-temporales et síndromes apparentés. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 4ème edn. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 203-25.
32. Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, Garone C, Sarajija J, Operte FF, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007;29:181-4.
33. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res*. 1997;27:205-13.
34. Wheless JW, Neto W, Wang S, and the EPMN-105 Study Group. Topiramate, carbamazepine, and valproate monotherapy: double-blind comparison in children with newly diagnosed epilepsy. *J Child Neurol*. 2004;19:135-41.
35. Thilothammal N, Banu K, Katnam RS. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr*. 1996;33:549-55.
36. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate. A summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002;16:695-714.
37. Dreifuss FE, Sato S. Clonazepam. In: Woodbury DM, Penry JK, Pippenger CE, eds. Antiepileptic drugs. New York: Raven Press; 1982. p. 737-52.
38. Hanson RA, Menkes JH. A new anticonvulsant in the management of minor motor seizures. *Dev Med Child Neurol*. 1972;14:3-14.
39. Dreifuss FE, Penry JK, Rose SW, Kupferberg HJ, Pyken P, Sato S. Serum clonazepam concentrations in children with absence seizure. *Neurology*. 1975;25:225-58.

40. Wray CD, Benke TA. Effect of price increase of adrenocorticotrophic hormone on treatment practices of infantile spasms. *Pediatr Neurol.* 2010;43:163-6.
41. Bobele GB, Bodensteiner JB. The treatment of infantile spasms by child neurologists. *J Child Neurol.* 1994;9:432-5.
42. Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, Ashwal S, Stephens D, Ballaban-Gill R, et al. Practice parameter: medical treatment of infantile spasms: report of the American Academy of Neurology and the Child Neurology Society. *Neurology.* 2004;62:1668-81.
43. Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010;16:69-75.
44. Lux AL, Edwards SW, Hancock, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile spasms. Study comparing vigabatrin with prednisone or tetracosactide at 14 days. A multicentre, randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1773-8.
45. Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) comparing hormone treatment with vigabatrin on developmental and epilepsy outcomes to age 14 months: a multicentre randomized trial. *Lancet Neurol.* 2005;4:712-7.
46. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res.* 1997;26:389-95.
47. Chiron C, Dulac O, Beaumont D, Palacios L, Pajot N, Mumford J, et al. Therapeutic trial of vigabatrin in refractory infantile spasms. *J Child Neurol.* 1991;6(Supp 2):52-9.
48. Prats JM, Garaizar C, Rua MJ, García-Nieto ML, Madoz P. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up. *Developmental Medicine on Child Neurology.* 1991;33:617-25.
49. Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *Journal of Child Neurology.* 1996;11:31-4.
50. Zou LP, Lin Q, Quin J, Cai FC, Liu ZS, Mix E. Topiramate study Group. Evaluation of open-label topiramate as primary or adjunctive therapy in infantile spasms. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31:86-92.
51. Buoni S, Zannolli R, Strambi M, Fois A. Combined treatment with vigabatrin and topiramate in West syndrome. *Journal of Child Neurology.* 2004;19:385-6.
52. Conry JA. Pharmacologic treatment of the catastrophic epilepsies. *Epilepsia.* 2004;45:12-6.
53. Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K, Hayashi K, Imai K, Funatsuka M, Osawa M. Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev.* 2005;27:286-90.
54. Chiron C, Dulac O. The pharmacologic treatment of Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2011;52 suppl 2:72-5.

55. Dravet Ch, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. L'épilepsie myoclonique severe du nourison (syndrome de Dravet). En: Roger J Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent. 4ème edn. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 89-114.
56. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jiménez M, Cornera A, Ruiz del Portal L. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure*. 2000;9:590-4.
57. Coppola G, Capovilla G, Montagnini A, Romeo A, Spano M, Tortorella G, Veggiotti P, Viri M, Pascotto A. Topiramate as add-on drug in severe myoclonic epilepsy in infancy: an Italian multicenter open trial. *Epilepsy Res*. 2002;49:45-8.
58. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and severe aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1998;39:508-12.
59. Perez J, Chiron C, Musial C, Rey E, Blehaut H, d'Athis P, et al. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40:1618-26.
60. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *The Lancet*. 2000;356:1638-42.
61. Genton P, Guerrini R, Dravet C. The Lennox-Gastaut syndrome. In: Meinardi H, ed. *Handbook of clinical Neurology. The epilepsies. Part II*. Amsterdam: Elsevier Science; 2000. p. 211-22.
62. Trevathan E. Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Journal of Child Neurology*. 2002;17(suppl 2):259-322.
63. Arzimanoglou A, Kulak I, Bidaut-Mazel C, Baldy-Moulinier M. Optimal use of lamotrigine in clinical practice: results of an open multicenter trial in refractory epilepsy. *Revue Neurologique*. 2001;157:525-36.
64. Beaumanoir A, Blume W. Le syndrome de Lennox-Gastaut. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème edn. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd; 2005. p. 125-48.
65. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Lim P, Pleder G. The topiramate YÖ study group. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 1999;52:1882-7.
66. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia*. 1998;39:495-501.
67. De los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol*. 2004;30:54-6.
68. Glauser T, Kluger G, Sachedo R, Krauss G, Perdomo G, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology*. 2008;70:1950-8.

69. Coppola G, Grosso S, Franzoni E, Veggiotti P, Zamponi N, Parisi P, et al. Rufinamide in children and adults with Lennox-Gastaut syndrome: first Italian multicenter experience. *Seizure*. 2010;19:587-91.
70. Van Rijckevorsel K, Delire M, Schmitz-Moorman W, Wieser HG. Treatment of refractory epilepsy with intravenous immunoglobulins. Results of the first double blind/dose finding clinical study. *Inter J Clin Lab Res*. 1994;24:162-6.
71. Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A. Guidelines on the use of intravenous immunoglobulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev*. 2007;21:S57-S107.
72. Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15:50-60.
73. Inutsuka M, Kobayashi K, Oka M, Hattori J, Ohtsuka Y. Treatment of epilepsy with electrical status epilepticus during slow sleep and its related disorders. *Brain Dev*. 2006;28:281-6.
74. Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Paediatr Drugs*. 2005;7:377-89.
75. De Negri M, Baglietto MG, battaglia FM, Gaggero R, Pessagno A, Recanati L. Treatment of electrical status epilepticus by short diazepam cycles after DZP rectal bolus test. *Brain Dev*. 1995;17:330-3.
76. Kramer U, Sagi L, Goldberg-Stern H, Zelnik N, Nissen-Korn A, Ben-Zeev B. Clinical spectrum and medical treatment of children with electrical status epilepticus in sleep (ESES). *Epilepsia*. 2009;50:1517-24.
77. García JJ. Disfunción neurocognitiva en el síndrome de estado de mal eléctrico durante el sueño lento: ¿podemos modificar la evolución natural del síndrome con un tratamiento farmacológico precoz? *Rev Neurol*. 2010;50 (Supl 3):S37-S47.
78. Chhun S, Troude P, Villeneuve N, Soufflet C, Napuri S, Motte J, et al. A prospective open-labeled trial with levetiracetam in pediatric epilepsy syndromes: continuous spikes and waves during sleep is definitely a target. *Seizure*. 2011;20:320-5.
79. Sinclair DB. Prednisone therapy in pediatric epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2003;28:194-8.
80. Mikati M, Fayad M, Choueri R. IVIG in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998;19:399-400.
81. Lague LG, Silberstein J, Gillis PL, Casaer PJ. Successful use of a Intravenous immunoglobulins in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*. 1998;18:165-8.
82. Mikati MA, Saab R, Fayad MN, Choueiri RN. Efficacy of intravenous immunoglobulin in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol*. 2002;26:298-300.
83. Guerrini R, Parmeggiani L, Bunanni P, Kaminska A, Dulac O. L'épilepsie myoclonostatique. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l'adolescent*. 4ème edn. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd.; 2005. p. 115-24.

84. Oguni H, Hayashi K, Imai K, Funetsuka M, Sakauchi M, Shirakawa S, et al. Idiopathic myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. Myoclonic-astatic epilepsy of early childhood. Nosology based on electrophysiologic and long-term follow-up study of patients. *Adv Neurol.* 2005;95:157-74.
85. Hirsch E, Panayiotopoulos P. Epilepsie-absences de l'enfance et syndromes apparentés. En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Les syndromes épileptiques de l'enfant et de l' adolescent.* 4ème edn. Montrouge: John Libbey Eurotext Ltd.; 2005. p. 315-36.
86. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia.* 1999;40:973-79.
87. Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol.* 1997;12(suppl):S29-S37.
88. Schlumberg E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia.* 1994;35:359-67.
89. Coppola G, Auncchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto N. Lamotrigine *versus* valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia.* 2004;45:1049-53.
90. 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.
91. Wheless JW, Clarke DF, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy. Expert opinion 2005. *J Child Neurol.* 2005;20 (Suppl 1):S1-S56.
92. Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A, Carpenter D. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007. *Epileptic Disord.* 2007;9:353-412.
93. Penovich PE, Willmore LJ. Use of a new antiepileptic drug of an old one drug for treatment of absence epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50 (Suppl 8):37-41.
94. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362:790-9.
95. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia.* 2013;54:141-55.
96. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, Hulihan J. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:54-9.
97. Fattore C, Boniver C, Capovilla G, Cerminara C, Cittero A, Coppola G, et al. A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in children and adolescents with newly diagnosed absence epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:802-9.
98. Auvin S, Chhun S, Berquin P, Panchel E, Delanöe C, Chiron C. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:508-11.
-

99. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:355-70.
100. Nicolson A, Marson AG. When the first antiepileptic drug fails in a patient with juvenile myoclonic epilepsy. *Pract Neurol*. 2010;10:208-18.
101. Bodenstein-Sachar H, Gandelman-Martón R, Ben-Zeev B, Chapman J, Blatt I. *Acta Neurol Scand*. 2011;124:22-7.
102. Verroti A, Loiacono G, Coppola G, Spalice A, Mohn A, Chiarelli F. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. *Expert Opin Pharmacotherapy*. 2011;12:175-94.

Recibido: 18 de febrero de 2013.
Aprobado: 18 de marzo de 2013.

Albia Josefina Pozo Alonso. Hospital Pediátrico "William Soler". Calle 100 # 10 112, esquina Perla, Reparto Altahabana, municipio Boyeros. La Habana, Cuba. Correo electrónico: albiap@infomed.sld.cu