

Evaluación, vigilancia y tratamiento farmacológico del niño con epilepsia ingresado

AUTORES

José Miguel Ramos Fernández

Neuropediatría. Hospital Regional Universitario de Málaga.

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

José Miguel Ramos Fernández

Email: jmramos@uma.es

FECHA DE PUBLICACIÓN

Septiembre 2021

Resumen

Las convulsiones en general y la epilepsia en particular son una causa frecuente de admisión que alcanza según los hospitales hasta un 15-20 % de los ingresos. La incidencia en el lactante es la mayor de todos los grupos etarios. Al pediatra internista hospitalario le corresponde con frecuencia atender al debut epiléptico, su evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y programación de su seguimiento. También son motivo de ingreso las descompensaciones del niño epiléptico bien por ineficacia del tratamiento, afecciones intercurrentes y la toxicidad o intolerancia a los antiepilépticos para un cambio acelerado de la medicación. Se trata en ese capítulo de ofrecer un repaso práctico orientativo para el manejo clínico de las crisis epilépticas en la infancia por parte del pediatra internista hospitalario.

Se abordará en el contenido del tema los criterios de ingreso y actuación ante la primera crisis, el tratamiento y programación del seguimiento del niño epiléptico, la descompensación en el paciente epiléptico, el cambio de antiepiléptico agudo o programado por último un resumen de los antiepilépticos, su farmacología básica y sus interacciones.

Palabras clave: Epilepsia, convulsiones, hospitalización, fármacos antiepilépticos, infantil, niño.

Abstract

Seizures in general and epilepsy are a frequent cause of admission that, according to hospitals, reaches up to 15-20% of admissions. The incidence in infants is the highest of all age groups. The hospital internist pediatrician is frequently responsible for attending to the epileptic debut, its initial evaluation, diagnosis, treatment, and scheduling of its follow-up. Decompensations in epileptic children are also a reason for admission, either due to ineffective treatment, intercurrent conditions and toxicity or intolerance to antiepileptic drugs for an accelerated change in medication. In this chapter, the aim is to offer a practical guide for the clinical management of epileptic seizures in childhood by the hospital internist pediatrician.

The content of the topic will address the criteria for admission and action before the first seizure, the treatment and scheduling of the epileptic child, decompensation in the epileptic patient, the change of acute antiepileptic or finally scheduled a summary of the antiepileptic drugs, its basic pharmacology, and its interactions.

Key words: Epilepsy, seizures, hospitalization, antiepileptic drugs, infant, child.

Estructura

1. Introducción.
2. Criterios de ingreso hospitalario y actuación ante la primera crisis del niño
3. Tratamiento y seguimiento del niño epiléptico
4. Descompensación del paciente epiléptico
5. Cambio de antiepiléptico
6. Antiepilépticos: farmacología básica y sus interacciones
7. Tablas.
8. Anexos
9. Bibliografía

1. Introducción.

Las convulsiones en general y la epilepsia en particular son una causa frecuente de admisión que alcanza según los hospitales hasta un 15-20 % de los ingresos. La incidencia en el lactante es la mayor de todos los grupos etarios. Al pediatra internista hospitalario le corresponde con frecuencia su evaluación inicial, diagnóstico, tratamiento y programación de su seguimiento. También son motivo de ingreso las descompensaciones del niño epiléptico bien por ineficacia del tratamiento, afecciones intercurrentes o toxicidad del mismo. Se trata en ese capítulo de ofrecer un repaso práctico orientativo actualizado para el manejo clínico de las crisis epilépticas en la infancia.

2. Criterios de ingreso hospitalario y actuación ante la primera crisis del niño.

Frecuencia cardíaca (FC): Se puede obtener de forma aislada (manual o automática) o de forma continua mediante el monitor ECG que nos proporcionara el valor numérico (FC) o las ondas de ECG. Se debe comprobar mediante la palpación del pulso o la auscultación cardíaca al menos una vez por turno y siempre que haya preocupación por el estado clínico del niño, un cambio en el ritmo cardíaco o cuando haya dudas sobre la precisión de la tecnología. Puede variar en función de la edad, actividad física, patología (fiebre), etc.

Ante un primer evento posiblemente comicial es preciso reconocer su naturaleza mediante la descripción que se hace de él o siempre que sea posible, mediante una grabación en video de los movimientos y/o actitudes del paciente durante el mismo. Son muy importantes las circunstancias concretas previas y posteriores a la crisis. Tras la estabilización inicial del paciente y tras la primera aproximación clínico-diagnóstica, la decisión del ingreso del paciente se basa en criterios clínicos entre los que se aceptan los que se muestran en la tabla 1.

También van a ser ingresados aquellos pacientes con descompensación de su enfermedad epiléptica para evitar el riesgo de un estatus en domicilio, bien cuando exista una enfermedad intercurrente o por difícil control inherente a determinados síndromes epilépticos. Un apartado especial es la toxicidad aguda por anticomiciales que pueda requerir un cambio rápido de medicación con el riesgo implícito que ello conlleva.

Tabla 1. Criterios de hospitalización ante una convulsión.

Edad menor de 1 año
Afectación del estado general
Glasgow menor de 15 tras una hora de observación
Clínica de hipertensión intracraneal
Meningismo o cefalea intensa
Distrés respiratorio asociado
Estatus convulsivo
Convulsiones focales
Repetición en 12 horas
Focalidad al examen neurológico
Ansiedad irrefrenable de los padres-Distancia al centro

2.1 Objetivos de la evaluación inicial.

La aproximación diagnóstica debe ir dirigida en primer lugar a si realmente ocurrió una crisis epiléptica y si se trata del primer episodio. Es fundamental una descripción cuidadosa proporcionada por un observador fiable, lo que no siempre es fácil. Los niños pueden presentar episodios que simulan una crisis epiléptica y realmente corresponden a trastornos paroxísticos no epilépticos (espasmos del sollozo, síncope, crisis de hiperventilación, episodios de estremecimiento, hiperekplexia, ritmias motoras, pseudocrisis, crisis facticias, etc). La decisión clínica de si realmente se ha producido una crisis epiléptica debe basarse en la descripción de la misma y en los síntomas previos y posteriores. Puede ocurrir que no sea posible establecer si realmente se trató de una crisis epiléptica. Esta situación puede condicionar la necesidad de evaluación por un neuropediatra y la indicación o no de exploraciones complementarias. Los cuadros sospechosos de pseudocrisis pueden requerir valoración psicológica o psiquiátrica del paciente. El registro en vídeo de la crisis, si se ha realizado, puede ser de mucha utilidad.

Una vez establecida la sospecha de crisis epiléptica el segundo paso consistirá en determinar la causa de la crisis y así establecer el diagnóstico diferencial entre una crisis provocada y no provocada. Las crisis provocadas están asociadas a un factor desencadenante que causa daño o disfunción en el SNC como traumatismo craneoencefálico, meningitis, encefalitis, trastornos metabólicos o hidroelectrolíticos, sepsis, hipoxia, etc. Las crisis no provocadas se producen en ausencia de tales factores y se clasifican en criptogenéticas (actualmente de causa desconocida), remotamente sintomáticas (asociadas a daño cerebral previo) e idiopáticas (causa genética).

En el frecuente caso de una primera convulsión, se basa en una cuidadosa y sistemática anamnesis dirigida que recoja antecedentes familiares (tabla 2) y personales (tabla 3), la secuencia de acontecimientos (tabla 4) y una adecuada exploración clínica (tabla 5). La anamnesis y la exploración clínica proporcionan información sobre la naturaleza de una crisis y sus posibles causas y pueden establecer o no la necesidad de realizar exploraciones complementarias (tabla 6).

Tabla 2. Anamnesis: antecedentes familiares.

Enfermedades neurológicas familiares
Convulsiones epilépticas
Crisis febriles
Síndromes epilépticos

Tabla 2. Anamnesis: antecedentes familiares.

Enfermedades cutáneas heredables
Arritmias cardiacas

Tabla 3. Anamnesis: antecedentes personales.

Patología prenatal y perinatal
Desarrollo psicomotor
Rendimiento escolar
Trastornos de conducta o comportamiento
Enfermedades de base
Crisis febriles
Fenómenos comiciales anteriores
Dismorfias

Tabla 4. Anamnesis: Características de la crisis.

Donde se encontraba y que hacía el niño
Factores precipitantes (abandono de la medicación antiepiléptica, falta de sueño, traumatismo craneal reciente, fotoestimulación, vómitos, diarrea, ayuno prolongado, exposición a fármacos, tóxicos, etc)
Estado de salud previo a la crisis: fiebre, enfermedad, contacto con enfermos
Síntomas prodrómicos: aura, cambio de estado de ánimo previo a la crisis, sensaciones subjetivas descritas por el paciente
Síntomas ictales • Vocales: grito, ronquido, habla incoordinada • Motores: giro de la cabeza, desviación de la mirada, postura, sacudidas rítmicas, atonía, rigidez, automatismos, mordedura • Respiratorios: cambio en el patrón respiratorio, apnea, cianosis • Autonómicos: midriasis, salivación, incontinencia, palidez, vómitos, sudoración • Deterioro del nivel de conciencia o incapacidad para comprender mensajes o hablar
Síntomas postictales: amnesia, confusión, letargia, somnolencia, cefalea, dolores musculares, parestias transitorias (Todd), nauseas o vómitos
Duración de la crisis

Tabla 5. Exploración física.

Exantemas (petequias, rash macular)
Signos meníngeos
Signos sugestivos de TCE previo (hematomas en cuero cabelludo, desniveles)
Rasgos dismórficos
Manchas hiperocrómicas (sugestivas de neurofibromatosis tipo 1)
Manchas hipocrómicas (sugestivas de esclerosis tuberosa)
Angiomas (1ª y 2ª rama del trigémino sugestivos Sdr de Sturge-Weber)
Nivel de conciencia
Focalidad neurológica
Hepatoesplenomegalia (enfermedades de depósito)

Conviene explicar al paciente y sus cuidadores las razones de realización de exploraciones complementarias, sus resultados y el significado que estos tienen.

2.2. Estudios de laboratorio.

La indicación de un estudio bioquímico con glucosa, urea, creatinina, iones, calcio, magnesio se recomienda en recién nacidos y lactantes, en presencia de cuadros diarreicos, vómitos, deshidratación y en casos de deterioro persistente del nivel de conciencia donde además será conveniente ampliar con determinación de láctico y amonio en sangre.

Tabla 6. pruebas complementarias guiadas por la clínica.

De forma urgente	De forma programada en planta
• Hemograma y reactantes de fase aguda (PCR, PCT). • Bioquímica: glucosa, urea creatinina, láctico, amonio, cetonemia, cetonuria. • Iones: Na⁺, K⁺, Mg²⁺, Ca²⁺ (total e iónico). • Equilibrio ácido-base. GAP. • Niveles de FAEs. • Determinación de drogas de abuso y tóxicos en orina. • Punción lumbar: si sospecha de etiología infecciosa, tras estabilización y descartar hipertensión intracraneal. • TC cráneo: en casos de focalidad neurológica, TCE o menores de 1 año.	• Pruebas de imagen si no se han realizado anteriormente. • RMN. • Electroencefalograma (EEG) vigilia • EEG privación de sueño • Polisomnografía • Video-EEG • ECG con tira de ritmo • • Estudio metabólico ampliado.

Hay que considerar el estudio de tóxicos en orina o niveles de determinados fármacos en sangre si hay sospecha de exposición a fármacos o de abuso de sustancias, especialmente si no se identifica una causa desencadenante para la crisis.

El examen hematológico y de reactantes de fase aguda se indica sólo en casos de sospecha de infección concomitante. Considerar entonces también la extracción de un hemocultivo.

El estudio de posibles errores congénitos del metabolismo se debe plantear en casos de retraso en el desarrollo psicomotor de causa no aclarada, deterioro neurológico coincidente con enfermedades intercurrentes, un olor especial de la orina, acidosis no explicada, coma no explicado, si hay deterioro del nivel de conciencia con la ingesta de determinados alimentos, necesidad de comer con frecuencia para evitar letargia o antecedentes de episodios de deshidratación desproporcionada a la pérdida de líquidos. Los principales trastornos incluyen aminoacidopatías, trastornos de los ácidos orgánicos, trastornos del ciclo de la urea, trastornos del transporte de glucosa, alteraciones mitocondriales y peroxisomales. En caso de sospecha, en el momento agudo es conveniente recoger una muestra de sangre en papel filtro y congelar 10 ml de orina y 5 ml de suero, aparte de un estudio metabólico básico que incluirá equilibrio acidobase, GAP, lactato y amonio.

2.3. Punción lumbar.

Hay que considerar la realización de punción lumbar en convulsiones febriles en menores de 12 meses (especialmente en menores de 6 meses, y es opcional, según la clínica, en lactantes entre los 6 y 12 meses si no han recibido vacunación frente a *Haemophilus influenzae* tipo b o neumococo o su estado vacunal es desconocido), en convulsiones febriles con signos meníngeos, periodo postcrítico prolongado, letargia o irritabilidad previa a la crisis sugestivas de meningitis y valorable en la convulsión febril si el niño ha recibido antibioterapia previa. En los casos de convulsión febril compleja hay que valorar el estado de vacunación del niño frente a *Haemophilus influenzae* tipo b y neumococo, y considerarla seriamente si la crisis ha sido focal y obligatoria si hay síntomas clínicos sugestivos de meningitis como petequias y rigidez de nuca. Los pacientes correctamente vacunados frente a *H. influenzae* y neumococo, que presentan una convulsión febril compleja por cursar con 2 crisis breves no focales en 24 horas con buen estado general tienen un riesgo bajo de meningitis bacteriana. La punción lumbar está indicada en estatus convulsivo febril, en casos de sospecha de infección del SNC, especialmente si hay signos meníngeos o deterioro prolongado e inexplicable del nivel de conciencia (escala de Glasgow < 15 pasada 1 hora después de la crisis). Demorar la realización de punción lumbar en casos en que esté contraindicada (deterioro del nivel de conciencia con escala de Glasgow < 13, sospecha de hipertensión endocraneal, shock séptico y focalidad neurológica). Considerar la realización de TAC craneal previa a la punción lumbar si hay riesgo de hipertensión endocraneal.

En caso de ausencias de comienzo muy precoz, en crisis mioclónico-astáticas, crisis generalizadas en el lactante y en las crisis multifocales considerar la ratio de glucosa LCR/plasma para descartar defecto en el transportador de glucosa cerebral GLUT1.

2.4. TAC craneal.

En determinados pacientes puede estar indicada la realización de una tomografía computarizada craneal urgente. El propósito de realizar una prueba de neuroimagen urgente es detectar una lesión grave que pueda requerir una actuación inmediata.

Se recomienda en casos de antecedente de traumatismo craneal previo, deterioro persistente del nivel de conciencia más allá de 1 hora después de la crisis, déficit focal que no se resuelve rápidamente incluida la parálisis de Todd que se prolonga más de 30 minutos (pensar en código ictus), falta de respuesta a tratamiento antiepiléptico, estado epiléptico de causa no aclarada, crisis que cursan con fiebre y previamente a la realización de una punción lumbar para descartar lesión ocupante de espacio (absceso), antecedentes de enfermedades neoplásicas o tratamiento de anticoagulación. La presencia de anomalías en la TAC se ha asociado a un mayor riesgo de recurrencias. En pacientes sin factores de riesgo de lesión cerebral (déficit neurológico focal, edad < 5 meses, enfermedad neurológica conocida) con examen neurológico y EEG normal los estudios de TAC suelen ser normales. La TAC también está indicada en aquellas circunstancias en que la Resonancia Magnética (RM) cerebral esté contraindicada.

2.5. ECG.

Es buena práctica realizar el ECG con tira de ritmo en casos de crisis generalizadas sobre todo si existen síntomas presincoales, relación con el ejercicio o el diagnóstico es dudoso. Deberán investigarse especialmente trastornos del ritmo, como intervalo PR corto con onda delta y anomalías de onda T (sugestivas de síndrome de Wolf-Parkinson-White), medición del intervalo QTc corregido (síndrome de QT prolongado) y presencia de bloqueos.

2.6. EEG.

Una vez establecida la sospecha comicial se indica la realización de pruebas no urgentes. Se recomienda realizar EEG después del primer episodio de una crisis epiléptica afebril. El EEG de vigilia permite saber si hay anomalías focales o generalizadas y puede ayudar a establecer el diagnóstico del tipo de crisis y el riesgo de recurrencia. El EEG junto a la clínica puede ser de utilidad en la elección del antiepiléptico, a veces ayuda a la identificación de un síndrome epiléptico específico y puede influir en la indicación de la realización de pruebas de neuroimagen. El EEG deberá tener una duración de 15-25 minutos y debe contener maniobras de fotoestimulación a diversas frecuencias, hiperventilación forzada durante 3 minutos, apertura y cierre ocular y estimulación sonora. El paciente y los familiares deben ser informados de que maniobras como la estimulación lumínica intermitente y la hiperventilación pueden provocar una crisis.

Las anomalías epileptiformes pueden ser útiles para confirmar que el evento evaluado fue una crisis epiléptica. Sin embargo, el EEG no debe utilizarse como herramienta aislada para realizar o no el diagnóstico de epilepsia. Las anomalías epileptiformes pueden estar presentes hasta en un 3-5 % población normal y no son suficientes en sí mismas para hacer el diagnóstico de una crisis epiléptica. No se debe indicar la realización de un EEG ante un evento claramente no epiléptico como un probable síncope por la posibilidad de obtener un resultado falsamente positivo. La ausencia de anomalías epileptiformes tampoco permite descartar una crisis epiléptica.

No hay evidencia clara de cuál es el momento ideal para realizar el EEG. Aunque el EEG realizado en las primeras 24 horas tras la crisis es más rentable a la hora de mostrar alteraciones. Sin embargo, en EEGs realizados tan precozmente algunas anomalías como un enlentecimiento postictal pueden ser transitorias y deben ser interpretadas con precaución.

En casos en que el EEG de vigilia sea normal o no contribuya al diagnóstico o clasificación de la crisis o síndrome epiléptico, no es probable que nuevos EEG estándar aporten más información. Si la sospecha de crisis epiléptica es alta se efectuará un EEG de sueño o con privación de sueño. Podrá en casos seleccionados efectuarse una polisomnografía o video-EEG prolongado. El video-EEG prolongado está indicado cuando persisten dificultades diagnósticas tras la valoración clínica y un EEG estándar, sobre todo en recién nacidos.

2.7. RM cerebral.

En cuanto a los estudios diferidos de neuroimagen, la RM es preferible a la TAC en el estudio de la primera convulsión afebril en niños, ya que es más sensible y no irradia. El propósito de este estudio es detectar anomalías estructurales que pueden ser la causa de la epilepsia, lo que tiene interés pronóstico e impacto en el manejo y tratamiento a largo plazo. Estas anomalías pueden ser displasias corticales, esclerosis mesial, heterotopias neuronales, malformaciones cerebrales, anomalías vasculares, tumores, atrofia cerebral, infarto, lesiones de traumatismo, tumores, displasias corticales focales, etc.

Son indicaciones de RM cerebral las crisis que cursan con déficits neurológicos focales que no se resuelven precozmente, la exploración neurológica anormal, las crisis que se sospechan de inicio focal con o sin generalización secundaria (excepto la epilepsia parcial benigna de la infancia), las crisis epilépticas en menores de 1-2 años, los casos que cursan con falta de respuesta adecuada al tratamiento, aquellos casos en los que hay factores de riesgo para lesión cerebral previa, la existencia de una deficiencia cognitiva o retraso psicomotor de causa desconocida, la sospecha de enfermedades neurocutáneas o malformativas, el EEG no característico de epilepsia parcial benigna de la infancia o de epilepsias generalizadas idiopáticas y en general las crisis que no cumplen criterios de crisis idiopáticas (la RM suele ser normal en epilepsias generalizadas idiopáticas). En estudios realizados previamente, en la RM se encontraron hallazgos clínicamente significativos que contribuyeron al manejo clínico de los pacientes en el 2% de los casos. La mayoría de estas RM se realizaron porque la crisis fue focal o había hallazgos clínicos o exploratorios relevantes.

2.8. Pruebas genéticas.

Hasta un 30% de la epilepsia considerada idiopática tiene una causa genética. La utilidad clínica de las pruebas genéticas reside en la posibilidad de dirigir el tratamiento, el pronóstico y evitar intervenciones invasivas como la biopsia de tejidos o pruebas molestas. También son de utilidad en caso de farmacoresistencia cuando se ha descartado trastorno metabólico o estructural. Estas circunstancias deben ser consultadas con un centro de referencia terciario y un especialista neuropediátrico. Como normas generales en el uso de pruebas genéticas se deben contemplar las siguientes afirmaciones:

- Tener un diagnóstico genético puede mejorar el pronóstico y orientar la probabilidad de riesgo de recurrencia para las decisiones de tratamiento.
- Las pruebas de microarrays cromosómicos para detectar deleciones/duplicaciones deben emplearse al principio del proceso de diagnóstico para pacientes con encefalopatía epiléptica inespecífica.
- Los paneles genéticos dirigidos son un método eficiente para detectar mutaciones genéticas cuando múltiples genes pueden causar el mismo trastorno.
- La secuenciación completa del exoma es una herramienta actual para el diagnóstico genético de la epilepsia en la clínica con la ayuda de expertos en neurogenética.

2.8. Valoración psicológica.

Puede estar indicada en niños con epilepsia y problemas de aprendizaje, disfunción cognitiva, deterioro cognitivo, problemas de lenguaje o de memoria y pacientes que presenten en la RM lesiones cerebrales en áreas implicadas en la cognición.

Una vez establecido el diagnóstico de crisis de naturaleza epiléptica trataremos de encuadrarla, si es posible, en alguno de los síndromes epilépticos de la clasificación de síndromes epilépticos de la ILAE y valoraremos el riesgo de recurrencia. El diagnóstico debe ser establecido de acuerdo con el neuropediatra de referencia y debe ser explicado y comentado con la familia.

3. Tratamiento y seguimiento del niño epiléptico.

3.1. Inicio de tratamiento.

En la fase aguda está indicado el tratamiento según el esquema terapéutico de la figura 1. En el medio hospitalario el inicio del tratamiento a los 5 minutos del comienzo de la crisis puede hacerse con el esquema de la figura 1 (ILAE 2016).

Figura 1. Esquema de tratamiento de una crisis comicial aguda**Primeros 5 minutos: Fase estabilización**

Diagnóstico y ABCD; Valorar oxígeno, vía venosa, glucemia, iones, TA, niveles anticomiciales, tóxicos

Minuto 5 al 20: Fase de terapia inicial: Cualquiera

Diazepam i.v: 0.2 mg/k dosis. Máximo 10 mg.
Lorazepam i.v: 0.1 mg/k dosis. Máximo 4 mg.
-Se pueden repetir a los 10 minutos
Midazolam i.m (Vía nasal, opción secundaria): 0.2 mg/k dosis única. Máximo 10 mg

Minutos 20 al 40: Fase de segunda terapia: Cualquiera

Fenitoina i.v: 20 mg/k en 20 minutos; max 1500 mg
Acido Valproico i.v: 20 mg/k en 10 minutos; max 3000 mg

Minutos 40-60: Fase de tercera terapia:

Repetir fármacos de segunda terapia o dosis anestésica de midazolam, propofol, thiopental o pentobarbital .

P
r
o
g
r
e
s
i
ó
n
d
e

El tratamiento a largo plazo está indicado en las crisis epilépticas con riesgo de recurrencia. En general se recomienda tras una segunda crisis (salvo epilepsias benignas con el consentimiento de los padres). También en el caso de una primera crisis epiléptica si el paciente o los familiares consideran inaceptable el riesgo de una segunda crisis, si aparecen anomalías estructurales en las pruebas de neuroimagen o en general cuando se cumplan dos de los criterios de la tabla 7.

**Tabla 7. Criterios de tratamiento en la primera crisis.
Cuando se cumplan 2 de los siguientes.**

Menor de 12 meses
Crisis focales
Convulsión prolongada (más de 15 minutos)
Recurrencia en 24 horas
Déficit neurológico
EEG patológico
Lesión neurológica estructural previa

El comienzo de tratamiento debe ser indicado una vez se ha confirmado el diagnóstico de epilepsia y por recomendación del neuropediatra. La decisión de iniciar un tratamiento debe ser establecido por acuerdo entre paciente, su familia y el especialista después de una valoración de los riesgos y beneficios del mismo. Hay que tener en cuenta que algunos pacientes o familiares pueden escoger rechazar el antiepiléptico tras una valoración de los beneficios y riesgos.

La elección inicial del antiepiléptico se basa en criterios clínicos considerando la edad del paciente, el sexo, la medicación concomitante, comorbilidad, el tipo de crisis o síndrome epiléptico, su pronóstico, estilo de vida del paciente y las preferencias del paciente o cuidadores. La forma farmacéutica del preparado debe ser individualizada. La monoterapia es la opción inicial.

Antes de instaurar tratamiento con antiepilépticos es aconsejable la determinación de hemograma y bioquímica con aminotransferasas. En particular en lactantes pequeños está indicado determinar lactato y amonio séricos antes de la introducción de ácido valproico para descartar enfermedades mitocondriales o alteraciones en el ciclo de la urea.

En el inicio del tratamiento no debe administrarse la dosis total desde el primer día, por su escasa tolerancia a los efectos adversos de tipo digestivo (náuseas, vómitos), neurológicos (somnolencia, mareo, ataxia) o idiosincráticos (exantemas). Se comienza con una dosis diaria, de aproximadamente la quinta o la cuarta parte de la dosis total calculada. Esa dosis se mantiene 3 a 7 días, en función de la tolerabilidad, y se aumenta de manera escalonada en la misma proporción cada 3-7 días, ya repartida en dos o en tres tomas diarias, hasta llegar a la dosis final prevista. Lamotrigina, tiagabina, topiramato y zonisamida precisan un escalonamiento más lento, de alrededor de 8 semanas hasta llegar a la dosis total calculada, es decir, con subidas cada 10-15 días. Con el resto de antiepilépticos suele alcanzarse la dosis final en dos a cuatro semanas.

El paciente y su familia deben ser entrenados en que hacer si olvidan una dosis o hay pérdidas de dosis por alteraciones gastrointestinales. Conviene asegurar la máxima adherencia al tratamiento explicando al paciente y sus cuidadores la necesidad y razones del tratamiento, desestigmatizando la situación de epilepsia, usando regímenes simples de dosificación y manteniendo una buena relación con el paciente y su familia.

3.2. Opciones de tratamiento según tipo de crisis o síndrome epiléptico.

Según el tipo de crisis epilépticas y síndrome epiléptico se proponen los siguientes tratamientos:

3.2.1. TIPOS DE CRISIS.

Crisis parciales: todos los fármacos antiepilépticos (FAEs) son eficaces, salvo etosuximida. Dar preferencia a oxcarbacepina, carbamacepina, levetiracetam, lamotrigina, y ácido valproico. Recordar los efectos teratogénicos del ácido valproico en mujeres adolescentes. Si el primer FAE (oxcarbacepina, carbamacepina, levetiracetam, lamotrigina, y ácido valproico) es ineficaz ofrecer una alternativa entre estos 5 FAEs. Considerar tratamiento combinado si un segundo FAE bien tolerado es ineficaz. Si los tratamientos de primera línea no son eficaces o bien tolerados utilizar tratamiento combinado con carbamacepina, clobazam, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico o topiramato. Si la terapia de combinación no es eficaz o bien tolerada comentar o remitir con un especialista de tercer nivel. Otros FAEs que se pueden considerar a este nivel es el acetato de eslicarbacepina, lacosamida, fenobarbital, fenitoína, pregababina, tiagabina, vigabatrina y zonisamida. Considerar cuidadosamente con vigabatrina el balance beneficio-riesgo con la posible reducción del campo visual.

Crisis generalizadas tónico-clónicas: el ácido valproico puede ser la primera opción. La lamotrigina es una alternativa al ácido valproico. Recordar que si el paciente tiene crisis mioclónicas o padece una epilepsia mioclónica juvenil la lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas. Asociar levetiracetam, lamotrigina, clobazam, ácido valproico o topiramato al tratamiento de primera línea planteado si éste es ineficaz o no es bien tolerado. Si hay crisis de ausencias o mioclónicas, o se sospecha epilepsia mioclónica juvenil no ofrecer carbamacepina, oxcarbacepina, gabapentina, pregabalina, tiagabina, vigabatrina o fenitoína por el riesgo de empeoramiento de estas crisis.

Crisis de ausencias: ofrecer ácido valproico o etosuximida como primera opción. Si hay alto riesgo de convulsión tónico-clónica ofrecer ácido valproico como primera opción. Si los FAEs de primera línea (ácido valproico, etosuximida) son ineficaces o no bien tolerados probar lamotrigina. Si no se consigue eficacia considerar la combinación de dos de estos tres FAEs (ácido valproico, etosuximida, lamotrigina). Si la terapia de combinación no es eficaz o bien tolerada consultar o referir al paciente a un centro de tercer nivel y considerar el uso de zonisamida, clobazam, clonacepam, levetiracetam o topiramato.

No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina o fenitoína por el riesgo de empeoramiento de las crisis.

Crisis mioclónicas: utilizar ácido valproico como primera opción. Considerar levetiracetam o topiramato si el ácido valproico no es apropiado o bien tolerado. Si el FAE de primera línea escogido no es eficaz o bien tolerado utilizar un tratamiento combinado con levetiracetam, ácido valproico o topiramato. Si la terapia de combinación no es eficaz o bien tolerada consultar o referir al paciente a un centro de tercer nivel y considerar el uso de zonisamida, clobazam, clonacepam, o piracetam. No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina o fenitoína por el riesgo de empeoramiento de las crisis.

Crisis tónicas o atónicas: Utilizar ácido valproico como primera opción. Utilizar lamotrigina en terapia de combinación con el ácido valproico si éste no es eficaz o bien tolerado. Si la terapia de combinación no es eficaz o bien tolerada consultar considerar el uso de rufinamida o topiramato o referir al paciente a un centro de tercer nivel.

3.2.2. SÍNDROMES EPILÉPTICOS.

Espasmos infantiles: Consultar o referir al paciente a un especialista. En pacientes que no presentan esclerosis tuberosa se utilizan corticoides (prednisona, ACTH) o vigabatrina como primera opción. Si el paciente padece esclerosis tuberosa utilizar vigabatrina como primera opción. En este caso si la vigabatrina es ineficaz utilizar un corticoide.

Síndrome de Dravet: Consultar o referir al paciente a un especialista. Considerar ácido valproico o topiramato como tratamientos de primera línea. Si estos tratamientos son ineficaces o no bien tolerados consultar o referir al paciente a un especialista y considerar tratamientos de combinación con estos dos fármacos entre sí o con clobazam o estiripentol (o incluso combinaciones de ácido valproico + topiramato + clobazam o ácido valproico + estiripentol + clobazam). No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, lamotrigina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina o fenitoína.

Síndrome de Lennox-Gastaut: Consultar o referir al paciente a un especialista. Considerar ácido valproico como tratamiento de primera línea. Utilizar lamotrigina como tratamiento de combinación con ácido valproico si este no es eficaz o bien tolerado. Consultar o referir al paciente a un especialista si este tratamiento no funciona. Otros tratamientos que se pueden considerar son el topiramato y la rufinamida. No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina.

Epilepsia parcial benigna de la infancia con puntas centrotemporales, Síndrome de Panayotopoulos y Epilepsia de punta-onda occipital de inicio tardío: Comentar con la familia la indicación o no de tratamiento. En este tipo de epilepsia se puede asumir la presencia de crisis pues serán pocas y de corta duración. Utilizar oxcarbacepina, carbamacepina, lamotrigina o levetiracetam como tratamientos de primera línea. Si el tratamiento de primera línea fracasa revalorar el diagnóstico y escoger una alternativa entre estas 5 opciones (oxcarbacepina, carbamacepina, lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico).

Epilepsia generalizada primaria: Ofrecer ácido valproico como tratamiento de elección. Si éste es inadecuado o no bien tolerado ofrecer lamotrigina. Tener en cuenta que la lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas. Se puede ofrecer levetiracetam o topiramato, aunque este último tiene un peor perfil de efectos secundarios, sobre todo cognitivos. Si los FAEs de primera línea no son eficaces o bien tolerados utilizar tratamiento de combinación con lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico o topiramato. Si el tratamiento de combinación no es eficaz o bien tolerado consultar o referir al paciente a un especialista de tercer nivel y considerar el tratamiento con clobazam, clonacepam o zonisamida. No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina, fenitoína.

Epilepsia mioclónica juvenil: Ofrecer ácido valproico como tratamiento de primera línea. Considerar levetiracetam, lamotrigina o topiramato si el ácido valproico no es eficaz o no es bien tolerado. Tener en cuenta que el topiramato tiene un perfil menos favorable de efectos secundarios y que la lamotrigina puede empeorar las crisis mioclónicas. Si los FAEs de primera línea no son eficaces o bien tolerados utilizar tratamiento de combinación con lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico o topiramato. Si el tratamiento de combinación no es eficaz o bien tolerado consultar o referir al paciente a un especialista de tercer nivel y considerar el tratamiento con clobazam, clonacepam o zonisamida. No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina o fenitoína.

Epilepsia sólo con crisis tónico-clónicas generalizadas: ofrecer ácido valproico o lamotrigina o levetiracetam. Si se sospecha que pueda asociar crisis mioclónicas o epilepsia mioclónica juvenil utilizar ácido valproico a no ser que se considere poco apropiado. Si los FAEs de primera línea no son eficaces o bien tolerados utilizar tratamiento de combinación con clobazam, lamotrigina, levetiracetam, ácido valproico o topiramato.

Epilepsia ausencia infantil o juvenil: ofrecer ácido valproico o etosuximida como primera opción. Si hay riesgo importante de convulsión tónico-clónica utilizar el ácido valproico como primera opción. Utilizar lamotrigina como opción si el ácido valproico y etosuximida se ineficaces o no bien tolerados. En tales casos valorar si estamos ante una manifestación de ausencias frontales con un EEG de sueño. Si dos FAEs de primera opción son ineficaces considerar la combinación de dos de estos tres FAES: ácido valproico, etosuximida y lamotrigina. Si la terapia de combinación no es eficaz o bien tolerada consultar o referir al paciente a un centro de tercer nivel y considerar el uso de zonisamida, clobazam, clonacepam, levetiracetam o topiramato. No utilizar carbamacepina, oxcarbacepina, tiagabina, pregabalina, gabapentina, vigabatrina o fenitoína por el riesgo de empeoramiento de las crisis.

Otras epilepsias: Los síndromes de punta-onda continua del sueño, el síndrome de Landau-Kleffner y la epilepsia mioclónica astática necesitan manejo por pediatras especializados con experiencia. En general requieren al menos una politerapia de tres fármacos entre valproico, clobazam, levetiracetam, y etosuximida. Muchos casos refractarios precisan tratamiento con ACTH

3.3. Programación del seguimiento del niño epiléptico.

Antes del alta se debe programar el seguimiento posterior. Todos los niños con epilepsia deben tener un seguimiento reglado. El primer control tras el alta se realiza a las 4 semanas de haber alcanzado la dosis total para evaluar eficacia terapéutica, tolerabilidad y posibles efectos adversos. Las siguientes valoraciones se realizarán en general en cada 3-12 meses según el tipo de epilepsia. En estas visitas conviene proporcionar información sobre la epilepsia, opciones terapéuticas, medicaciones y efectos secundarios, posibilidad de recurrencia de la crisis, manejo ambulatorio de las crisis, seguridad, prevención de accidentes relacionados con las crisis, medidas de apoyo social y pronóstico del proceso.

Conviene vigilar los efectos secundarios de la medicación, especialmente los neuropsiquiátricos y cognitivos. Los controles rutinarios de analíticas sanguíneas no están indicados y sólo si la situación clínica del niño lo aconseja.

La obtención de niveles de antiepilépticos se hará si hay sospecha de falta de cumplimentación, sospecha de intoxicación, ajuste de dosis, manejo de interacciones farmacocinéticas y ante situaciones especiales como fallo de órgano (insuficiencia renal o hepática asociadas).

Hay indicación de estudio de hemostasia previa a cirugía en pacientes que toman ácido valproico. Anomalías menores en determinaciones analíticas que cursan asintomáticas no suelen ser indicación de modificación de tratamiento antiepiléptico.

El EEG cuando la evolución clínica es buena no es preciso repetir hasta programar la retirada.

4. Descompensación del paciente epiléptico.

Los pacientes con epilepsia suponen el 1% de las visitas a urgencias pediátricas. En cerca de la mitad de los casos se trata de pacientes epilépticos conocidos en tratamiento con FAEs. Los pacientes epilépticos conocidos pueden ingresar fundamentalmente por descompensación de sus crisis o por efectos secundarios de su tratamiento antiepiléptico.

4.1. Descompensación de la epilepsia.

4.1.1. Causas. Los principales desencadenantes de crisis epilépticas en pacientes epilépticos conocidos son: baja concentración sérica de los FAEs (por mala cumplimentación, insuficiente dosificación por inicio reciente de la medicación o modificaciones en la dosis, por interacciones con otros fármacos) y circunstancias como la privación de sueño, aumento del estrés, fiebre, consumo de alcohol o de tóxicos en adolescentes o de otros fármacos, alteraciones metabólicas, etc.

4.1.2. Anamnesis. Por lo tanto en el paciente que ingresa por descompensación se investigará: abandono, confusión u olvido de la medicación, baja dosificación de los FAEs o cambios recientes en el tratamiento, consumo de fármacos que puedan promover crisis (aminofilina, teofilina, metilfenidato, antibióticos beta-lactámicos, antipsicóticos, anticolinérgicos, antidepresivos, etc.), consumo de tóxicos o drogas en adolescentes, cambios en el ritmo vigilia-sueño, privación de sueño y estrés, procesos febriles agudos o alteraciones metabólicas que puedan precipitar crisis.

4.1.3. Indicaciones de ingreso del paciente epiléptico conocido. Pueden ser indicaciones de ingreso las crisis que duran más de 15 minutos, crisis que se repiten en periodos cortos de tiempo, si el paciente no recupera por completo el conocimiento después de una hora, presenta un déficit neurológico no habitual, hay afectación cardiorrespiratoria o si la crisis es diferente a las que ha tenido con anterioridad.

4.1.4. Exploraciones complementarias. Si el paciente presenta una crisis aislada, similar a las que ha tenido con anterioridad, desencadenada por un claro factor precipitante y vuelve a su estado normal, puede ser innecesario realizar pruebas complementarias. Si no existe una causa conocida para la crisis, el paciente no recupera la conciencia tras la misma o ha cambiado la semiología o frecuencia de las mismas puede ser necesario realizar el mismo estudio que en un paciente sin antecedente de crisis.

4.1.5. Estudio analítico. Considerar la determinación de hemograma y estudio bioquímico si hay fiebre, alteraciones persistentes del nivel de conciencia, focalidad persistente, se trata de lactantes o hay sospecha de efectos secundarios de la medicación antiepiléptica. Se hará una determinación de sustancias tóxicas si hay sospecha de su consumo. Hay que indicar el estudio de niveles de antiepilépticos, si están disponibles en el laboratorio, en aquellos casos con tratamiento previo para evaluar dosificación inadecuada o falta de cumplimiento. Aquí es importante conocer la hora de la última administración para saber si nos encontramos en el pico o valle de la dosis, según la farmacocinética del anticonvulsivo. Si el paciente acude por convulsiones y se quiere valorar el cumplimiento hay que obtener una muestra antes de administrar la dosis de carga. Puede ser necesario la determinación de niveles tras la administración de una dosis de carga de algunos FAEs (ej. 2 horas tras la administración fenotína).

4.1.6. Estudio de neuroimagen. En pacientes epilépticos conocidos y estudiados previamente por TAC o RM no es necesario realizar una TAC si el paciente se ha recuperado normalmente después de la crisis. Pueden ser indicaciones de TAC urgente en el paciente epiléptico conocido haber sufrido un traumatismo craneal grave, el estado epiléptico sin factor desencadenante claro, déficit focal nuevo o persistente, cambios en la semiología, duración, frecuencia de las crisis o alteración prolongada del estado mental, signos de hipertensión endocraneal, signos meníngeos, cefalea intensa persistente, tratamiento anticoagulante actual o antecedentes de neoplasia o de inmunodepresión.

4.1.7. EEG. Solicitaremos un nuevo EEG especialmente ante episodios distintos a las crisis habituales, crisis no controladas, para monitorización de la respuesta en un estado epiléptico, ante la falta de recuperación de la conciencia tras una crisis, estados confusionales, o nivel de conciencia fluctuante de causa desconocida y sospecha de estado de mal epiléptico no convulsivo de ausencias o parcial complejo.

4.1.8. Estudio de LCR. En pacientes con crisis asociada a fiebre si el nivel de conciencia es bueno, no hay signos meníngeos, ni déficit focal conviene realizar una observación estrecha y estudiar el origen de la fiebre. Si hay signos meníngeos o mala evolución (ej. deterioro persistente del nivel de conciencia, repetición de las crisis) o persistencia de la fiebre sin hallar foco infeccioso es aconsejable realizar una punción lumbar. Conviene considerar la realización de TAC craneal previa a la punción lumbar especialmente si hay riesgo de hipertensión endocraneal.

4.2. Efectos adversos de los FAEs.

En algunas situaciones pueden ser graves, de riesgo vital y motivar el ingreso del paciente. Se clasifican en idiosincrásicos como el síndrome de Stevens-Johnson, agranulocitosis, fallo hepático, etc. y dosis dependiente como los efectos neurotóxicos presentes en todos los FAEs en mayor o menor medida (somnolencia, ataxia, diplopía, visión borrosa, cambios en el estado de ánimo, etc.). Estos últimos suelen ser leves y no suelen provocar el ingreso del paciente.

4.3. Actitud terapéutica en la descompensación del paciente epiléptico AEs.

4.3.1 CRISIS PRECIPITADAS POR BAJA DOSIFICACIÓN DEL FAE o por una concentración insuficiente del mismo: aumentar la dosis de forma gradual. Si el factor precipitante de la crisis ha sido la introducción de un nuevo FAE hay que intentar sustituirlo.

4.3.2 EFECTOS ADVERSOS DEPENDIENTES DE LA DOSIS: en casos leves se puede disminuir la dosis un 25-50% y esperar 2 semanas a que se desarrolle tolerancia, para aumentar la dosis progresivamente. Si el efecto es más grave retirarlo uno o dos semividas y reanudarlo a una dosis más baja. Si el descenso de la dosis produce empeoramiento de la crisis y el efecto secundario no es tolerable será necesario cambiar de FAE.

4.3.3 EFECTOS ADVERSOS IDIOSINCRÁSICOS GRAVES: se debe sustituir rápidamente el FAE causante por otro que habitualmente no produzca este tipo de efecto y vigilar al paciente de forma estrecha administrando el tratamiento (corticoides, de soporte) que se considere necesario.

4.3.4 AGRAVAMIENTO DE LA EPILEPSIA (CRISIS PROLONGADA, EN SALVAS O INHABITUAL):

mantener al paciente en observación, realizar exploraciones complementarias según la pauta expuesta para corregir o tratar los factores precipitantes. Si hay un gran riesgo de recidiva precoz de las crisis por niveles bajos de FAEs, por tratarse de crisis en salvas, un estado de mal epiléptico o crisis diferentes a las padecidas con anterioridad es conveniente aumentar las dosis de FAE que esté tomando para conseguir concentraciones adecuadas para el control de las crisis. Con algunos fármacos como valproico, levetiracetam, fenitoína, fenobarbital puede ser útil la administración de una dosis endovenosa. Con los demás FAEs el incremento se hará por vía oral de forma más o menos rápida. En ocasiones puede ser necesario modificar el tratamiento previo o recurrir a tratamientos de combinación con otros FAEs dependiendo del tipo de crisis y síndrome epiléptico según las recomendaciones expuestas previamente en este capítulo.

4.4. Medidas preventivas de nuevas crisis.

Las medidas preventivas de una mala cumplimentación consisten en disminuir en lo posible el número de FAEs y el número de dosis. Los pacientes omiten las dosis de forma inversamente proporcional al número de FAEs y el número de dosis. En cuanto al alcohol es aconsejable prohibir cualquier consumo en epilepsias generalizadas como la epilepsia mioclónica juvenil en adolescentes. Fármacos como derivados anfetamínicos, antipsicóticos, antidepresivos, etc disminuyen el umbral crítico de las convulsiones o interaccionan con los FAEs disminuyendo su concentración plasmática. Si es necesario el empleo de estos fármacos deben prescribirse los de menor efecto proconvulsivante, en las mínimas dosis posibles y con una introducción lenta. También algunos FAEs pueden incrementar la frecuencia e intensidad de las crisis epilépticas. Así, la carbamacepina puede exacerbar las crisis de las ausencias típicas, y atípicas, crisis atónicas, tónicas y mioclónicas en pacientes con epilepsia generalizada. Puede ser necesario reconsiderar el diagnóstico del tipo de epilepsia y ajustar la medicación a un FAE adecuado.

4.5. Derivación a especialistas de tercer nivel.

Si las crisis no se controlan, hay dudas diagnósticas o fracaso de tratamiento el paciente debe ser remitido a especialistas de tercer nivel. Pueden ser indicaciones de derivación la falta de control de la epilepsia tras 2 años de medicación, tras el empleo de 2 FAEs, si el paciente sufre efectos secundarios inaceptables, hay lesión estructural cerebral (por ejemplo hamartoma hipotalámico) hay comorbilidad psicológica o psiquiátrica. Estos servicios de tercer nivel deben disponer de un equipo multidisciplinar con experiencia en el manejo de epilepsias complejas.

Estos equipos deben incluir psicólogos, psiquiatras, trabajadores sociales, terapeutas ocupacionales, neurorradiólogos, neurofisiólogos, neuropediatras, neurocirujanos. Los niños con epilepsia resistente a tratamiento deben ser remitidos a centros terciarios para considerar el empleo de dieta cetógena, estimulación del nervio vago o cirugía de la epilepsia.

5. Cambio de antiepiléptico.

Si el tratamiento pautado no es eficaz por persistencia de las crisis o no es bien tolerado por sus efectos secundarios, se puede intentar la monoterapia con otro fármaco. Se inicia tratamiento con un segundo antiepiléptico (una alternativa de primera o segunda opción) y se aumenta la dosis hasta la dosis eficaz o máxima tolerada. Entonces se disminuye lentamente la dosis del primer antiepiléptico. Es precisa una vigilancia especial en el periodo de cambio. El cambio de un anticomitial por otro en circunstancias normales se efectúa ambulatoriamente introduciendo el nuevo antiepiléptico hasta dosis terapéuticas según su uso habitual. Llegados a este punto se inicia el descenso del antiepiléptico sustituido habitualmente 1/4 por semana salvo PB que programará cada dos semanas.

Cambio de antiepiléptico agudo o programado. En general el cambio de un antiepiléptico es un proceso relativamente lento en semanas o meses por lo común relacionado con la falta de eficacia de la medicación inicialmente propuesta. Este proceder se sustenta en la posibilidad de provocar un aumento de las crisis y de los efectos secundarios durante la sustitución. Sin embargo, en ocasiones puede ser necesario un cambio más rápido de la medicación como en el caso de reacciones idiosincráticas a la medicación. También en el caso de pacientes descompensados en hospitalización para una sustitución antes del alta.

La mayoría de la experiencia se refiere a fármacos como VPA, OXB, CBZ, PB, PHE, centro del presente capítulo. Son muy escasas las referencias sobre cambios rápidos con los nuevos antiepilépticos.

Cuando un antiepiléptico ha de sustituirse por otro de forma rápida han de tenerse en cuenta dos consideraciones:

- El nivel terapéutico se debe conseguir lo más rápido y seguro posible para retirar el fármaco inicial.
- Debe tenerse en cuenta la interacción farmacocinética entre ambos antiepilépticos. Esta generará cambios asimismo rápidos por la situación inicial y final.

Cambio a VPA. Los niveles terapéuticos de VPA pueden conseguirse sin provocar efectos adversos graves con una introducción rápida. Aconsejamos la vía intravenosa a dosis de carga de 20 mg/kg/día para seguir con una perfusión de 1 mg/kg/hora las siguientes 24 horas y pasar a la vía oral con entre 30 y 40 mg/kg/día en dos o tres dosis. El paciente hospitalizado puede discontinuar la PHE y el PB tras el primer día y la CBZ y OXC en tercios cada 48 horas.

Cambio a CBZ. La introducción de CBZ de manera rápida debe sopesar el hecho de que no puede ser tolerada a dosis terapéuticas durante los primeros días de tratamiento. Además, es un fármaco con capacidad de autoinducción de su metabolismo y también puede sufrir la inducción por otras drogas que deberán ser tenidas en cuenta. El proceso de heteroinducción y autoinducción del metabolismo de la CBZ es reversible y su efecto aproximado tanto para la inducción como la de inducción es de 4 a 6 días.

Pacientes tomando PHE, PB, primidona. No es un caso frecuente en nuestro medio pues ya casi no se usan como tratamiento de primera línea. Con estos fármacos al ser inductores, la dosis de CBZ inicial será de 10 mg/kg día con incrementos diarios de 5 mg/kg hasta dosis de 30-40mg/kg/día. La dosis del antiepiléptico inicial puede reducirse un tercio tras la introducción de la CBZ, otro tercio a los dos días y el último tercio a los 5 días. A partir de este momento y transcurridos 5 días la dosis de CBZ deberá reducirse en 5 -10 mg/kg/día ya que cesará la inducción de su metabolismo.

Pacientes tomando VPA o antiepiléptico no inductor. La introducción de CBZ y derivados puede ser a dosis de 5-10 mg/kg con incrementos 10 mg/kg cada 5 días, hasta dosis de 30 mg/kg/día. La dosis de VPA puede reducirse 1/3 con la introducción de CBZ, otro 1/3 a los 2-3 días y suspenderlo el 5-7º día.

Sustitución por PHE. La PHE puede conseguir niveles desde el primer día sin aparente toxicidad, por lo que puede administrarse una dosis de carga oral o intravenosa y proseguir con la dosis de mantenimiento. Es un fármaco muy utilizado en situaciones de emergencia. No suele provocar sedación ni alteración hemodinámica. En el caso de los niños con su volumen de distribución mayor que en el adulto se prescriben dosis de carga de 20 mg/kg para continuar con dosis de 5-10 mg/kg/día en dos o tres dosis. La discontinuación del tratamiento de PH o PMD puede hacerse de inmediato mientras que la de CBZ y VPA se aconseja retirar en tercios cada 48 horas.

Cambio a PB. Aunque esta sustitución es rara en nuestro medio y en países occidentales, este fármaco sigue teniendo gran importancia como anticomicial en el mundo en general. Su introducción no puede ser inmediata como en el caso de la PHE y se aconseja conseguir sus niveles terapéuticos de 20 mg/L en 4 días. Se inicia con 3 mg/kg/día con subidas de 3.5 - 4 y 5 mg/kg/día en los días 2º, 3º y 4º respectivamente. El 5º día se pasará a la dosis de mantenimiento a 3 mg/kg/día. Si estaba con PHE ésta se puede retirar directamente el 2º día y si estaba con CBZ o VPA la retirada se hará en tercios cada 48 horas.

Cuando un paciente debe quedar a dieta absoluta por algún motivo y está tomando un antiepiléptico del que se dispone de formulación parenteral (fenitoína, valproato, fenobarbital, clonacepam, levetiracetam y lacosamida) se puede administrar el fármaco manteniendo la misma posología hasta que se toleren de nuevo la vía oral. En los pacientes que toman FAE por vía oral sin disponibilidad de presentación parenteral se debe sustituir el FAE habitual por otro FAE eficaz en el tipo de epilepsia del paciente que sí disponga de presentación parenteral con una dosis de carga intravenosa del nuevo, para seguir con dosis de mantenimiento hasta que se pueda reiniciar la ingesta oral. Posteriormente puede reintroducirse su FAE habitual e iniciar el descenso paulatino del empleado transitoriamente.

En definitiva, **el manejo de un cambio abrupto de medicación debe ser hospitalario ya que existe el riesgo de descompensación de las crisis y la progresión a un estatus convulsivo.** En general los nuevos antiepilépticos no cuentan con experiencia suficiente para ser utilizados de este modo salvo el levetiracetam que parece mostrar un buen perfil para su introducción rápida y cuenta con presentación parenteral.

En caso de duda se aconseja asociar una benzodiacepina durante una transición cuando es preciso retirar la medicación previa de forma rápida y se opta por un antiepiléptico de segunda generación.

6. Antiepilépticos: farmacología básica y sus interacciones.

6.1. Farmacología básica de los FAEs.

La eficacia de los FAEs según el tipo de crisis se resume en la tabla 8. Las indicaciones, dosificación, efectos secundarios de los FAEs quedan reflejados en el anexo I. La elección de los antiepilépticos en determinadas patologías comórbidas debe también tenerse en cuenta. En la tabla 9 se muestra un resumen para la elección según la patología concurrente del paciente epiléptico.

6.2. Interacciones farmacológicas.

Las interacciones farmacocinéticas de los FAEs entre sí y con otros fármacos aumentan o reducen los niveles séricos y como consecuencia sus efectos. Estas interacciones son frecuentes y clínicamente relevantes. Cuando se pueden valorar los niveles séricos de los FAEs afectados, existe la posibilidad de controlar la interacción farmacocinética y corregir su influencia. En la tabla 10 se indican las interacciones farmacocinéticas entre los FAEs. En general los FAEs de primera generación tienen intensas interacciones entre ellos y sobre los FAEs de segunda generación. Los de segunda generación influyen poco o nada sobre otros FAEs, lo que los hace más adecuados para la politerapia.

7. Tablas.

Tabla 8. Eficacia de los FAEs según el tipo de crisis.					
FAE	Parciales y secundariamente generalizadas	Generalizadas tónico-clónicas	Ausencias	Mioclónicas	Atónicas/Átonas
CBZ		+	+	-	-
CLB/CZP	+	+	¿+?	+	+
ESL	+	¿?	¿?	¿?	¿?
ESM	0	0	+	¿+?	0
PHT	+	+	-	-	-
GBP	+	¿+?	-	-	0
LCM	+	¿+?	¿?	¿?	¿?
LTG	+	+	+	+()	+
LEV	+	+	¿+?	+	¿?
OXC	+	+	-	-	-
PB/PRM	+	+	0	¿+?	¿+?
PGB	+	¿+?	¿?	¿?	¿?
RTG	+	¿?	¿?	¿?	¿?
RFN	+	0	¿?	¿?	+
TGB	+	-	-	-	0
TPM	+	+	¿+?	+	+
VGB	+	¿+?	-	-	¿?
VPA	+	+	+	+	+
ZNS	+	+	+	+	¿+?

+ = Eficaz. ¿+? = Probablemente eficaz. 0 = Ineficaz. - = Empeoramiento. () = Descrito empeoramiento en algunos pacientes. ¿? = Desconocido

CBZ: carbamacepina, CLB: clobazam, CZP: clonacepam, ESL: acetato de eslicarbacepina.

ESM: etosuximida, PHT: fenitoína, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LTG: lamotrigina, LEV: levetiracetam, OXC: oxcarbacepina, PB: fenobarbital, PRM: primidona, PGB: pregabalina, RTG: retigabina, RFN: rufinamida, TGB: tiagabina. TPM: topiramato, VGB: vigabatrina, VPA: valproico, ZNS: zonisamida

Tabla 9. Elección del antiepiléptico según comorbilidad asociada.

	Recomendables	Precaución	No recomendables
Insuficiencia hepática	GBP, LEV, PGB, TPM, LCM y ESL	BZD, CBZ, LTG, OXC, ESM, PHT, PRM, TGB y ZNS	VPA
Insuficiencia renal	CBZ, PHT, VPA, BZD, TGB y ESM	GBP, LEV, LTG, OXC, PB, PGB, PRM, TPM, ZNS, LCM y ESL	
Trasplante renal	BZD, LTG y VPA	LEV, PGB, GBP y TPM	
Trasplante hepático	GBP, LEV, PGB y TPM	PHT, CBZ, OXC, PB, LTG, ZNS	VPA
Trasplante de médula ósea	GBP, LEV, LTG y TPM		VPA, CBZ, OXC, PB y PRM
Depresión	CBZ, GBP, LTG, OXC, PGB y VPA		PB, PHT, PRM, TGB y TPM
Ansiedad	VPA, PGB, GBP y BZD		LEV
Psicosis	LTG, OXC, VPA		LEV, TPM, VGB y ESM
Migraña	TPM, VPA, GBP		

BZD: benzodiacepinas, CBZ: carbamacepina, ESL: acetato de eslicarbacepina. ESM: etosuximida, GBP: gabapentina, LCM: lacosamida, LEV: levetiracetam, LTG: lamotrigina, OXC: oxcarbacepina, PB: fenobarbital, PHT: fenitoína, PRM: primidona, PGB; pregabalina, RTG: retigabina, TGB: tiagabina, TPM: topiramato, VPA; valproico, ZNS: zonisamida

Tabla 10. Interacciones farmacocinéticas entre FAEs.

FAE	Efecto sobre el nivel estable del FAE basal													
Añadido	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LCM	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	ZNS
CBZ	----	↓↓	∅	↑↑,↓	↓↓	∅	∅	∅	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
ESM	∅	----	∅	∅	↓	∅	∅	∅	∅	∅	?	?	?	?
PB	↓↓	↓↓	----	↑,↓↓	↓↓	∅	∅	∅	↓↓	↓	∅	↓↓	↓↓	↓↓
PHT	↓↓	↓↓	↑	----	↓↓	∅	∅	∅	↓↓	↓	↓↓	↓↓	↓↓	↓↓
VPA	∅,↑E	↑,↓	↑↑	∅,#	----	∅	∅	∅	↑↑	∅	∅	∅	↓?	↓
GBP	∅	∅	∅	↑?	∅	----	∅	∅	?	∅	?	?	∅	?
LCM	∅	∅	∅	∅	∅	∅	----	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
LEV	∅	∅	∅	↑?	∅	∅	∅	----	∅	∅	?	?	?	?
LTG	∅	∅	∅	∅	↓	∅	∅	∅	----	∅	?	?	∅	∅
OXC	↓,↑E	∅	↑	↑↑	∅	?	∅	∅	↓	----	?	?	↓	?
PGB	∅	?	∅	∅	∅		∅	∅			----	?	?	?
TGB	∅	∅	∅	∅	∅,↓?	?	∅	?	?	?	?	----	?	?
TPM	∅	?	∅	↓	∅,↓	?	∅	∅	∅,↓	∅	?	?	----	?
ZNS	∅,↓	?	∅	∅	∅	?	∅	?	∅	?	?	?	?	----

Una flecha indica cambios ligeros y dos flechas cambios importantes que requieren ajuste de dosis y/o monitorización de niveles séricos. ∅: sin cambios. ?: no hay datos concluyentes. ↑E: aumenta la 10,11-epoxi-carbamacepina, #: aumenta la PHT y la TGB libre. CBZ: carbamacepina. ESM: etosuximida. PB: fenobarbital. PHT: fenitoína. VPA; valproico. GBP: gabapentina. LCM: lacosamida. LEV: levetiracetam. LTG: lamotrigina., OXC: oxcarbacepina. PGB; pregabalina. TGB: tiagabina. TPM: topiramato, ZNS: zonisamida.

8. Anexos.

Anexo I. Indicaciones, dosificación, efectos secundarios de los FAEs.

FÁRMACO	VÍA	INDICACIONES/INFORMACIÓN TERAPÉUTICA	EFECTOS SECUNDARIOS
CARBAMACEPINA (comp 200 mg, 400 mg)	VO	Crisis parciales simples, complejas y con generalización secundaria, crisis tónico-clónicas generalizadas. Dosis inicial 5 mg/kg/día (2-3 tomas); incrementar gradualmente hasta mantenimiento: 15-30 mg/kg/día: máximo 35 mg/kg/día (< 6 a), 1000 mg/día (6-12 a), 1600 mg/día (> 12 a). Ajustar según nivel. No efectivo en ausencias ni crisis mioclónicas. Nivel terapéutico: monoterapia 8-12 mcg/ml, politerapia 4-8 mcg/ml.	Dosis dependientes: mareo, diplopía, somnolencia, ataxia, nistagmus, vértigo, náuseas, vómitos, neuropatía periférica. Idiosincrásicos: exantema, dermatitis exfoliativa, aplasia medular, leucopenia, etc.
CLOBAZAM (comp 10, 20 mg)	VO	Benzodiacepina. Epilepsias generalizadas (tónico-clónicas, ausencias mioclónicas) y focales como fármaco asociado. Dosis inicial 0,5 mg/kg/día (2-3 tomas); incrementar hasta 2 mg/kg/día. Dosis eficaz habitual 10-20 mg/día. Puede haber tolerancia para el efecto antiepiléptico a largo plazo.	Sedación, ataxia, alteración de la atención, irritabilidad, hipotonía muscular, etc.

CLONACEPAM (comp 0,5 y 2 mg, gotas 1 ml=2,5 mg, amp 1 ml= 1 mg)	VO IV	Benzodiacepina. Epilepsias generalizadas y focales (especialmente ausencias atípicas, crisis tónicas y atónicas como fármaco asociado. Estatus epiléptico. Tolerancia en tratamientos prolongados. Dosis inicial 0,01-0,03 mg/kg/día (2-3 tomas). Incrementos cada 3-5 días en 0,01-0,03 mg/kg/día. Dosis de mantenimiento habitual 0,1-0,3 mg/kg/día. Dosis máxima 3-8 mg/día. Estado epiléptico 0,03 mg/kg IV lento en 2 minutos. Dosis máxima niños 0,5 mg. Dosis máxima adultos 1 mg. Repetir en 10 minutos y/o iniciar perfusión continua 0,01-0,03 mg/kg/h.	Somnolencia, hipotonía, ataxia, irritabilidad paradójica, hipersalivación, hipersecreción bronquial, incontinencia o retención urinaria; agranulocitosis (rara), hepatitis. Hipotensión y apnea en bolo IV rápido
DIAZEPAM (comp 2,5, 5, 10 y 25 mg, gotas 2 mg/ml, sup 5 y 10 mg. microenema 5 y 10 mg amp 10 mg/2ml)	VO Rectal IV	Benzodiacepina. Tratamiento agudo de crisis epiléptica 0,3 mg/kg IV lento, máximo 10 mg. Se puede repetir a los 10-15 min. Rectal 0,5 mg/kg/dosis máxima 10 mg. Fármaco antiepiléptico añadido en crisis mioclónicas, crisis parciales, ausencias atípicas. Dosis inicio 0,1 mg/kg/día (2-3 tomas); incrementar según eficacia y tolerancia hasta 0,8 mg/kg/día, máximo 40 mg/día.	Somnolencia, mareo, ataxia, confusión, sequedad de boca, hipersecreción bronquial, sialorrea. Vía IV puede producir hipotensión grave, depresión respiratoria, etc.

ESLICARBACEPINA, ACETATO DE (comp 800 mg)	VO	Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Dosis de inicio aproximada 5 mg/kg/día (1 dosis). Incrementos semanales en aproximadamente 10 mg/kg/día hasta dosis aproximada de 30 mg/kg/día La dosis inicial recomendada en adultos es 400 mg y deberá aumentarse a 800 mg/día pasadas 1-2 semanas. La dosis puede incrementarse a 1200 mg/día Indicado en Ficha en adultos Técnica en terapia adyuvante de crisis focales con o sin generalización secundaria.	Somnolencia, vómitos, diplopía, vértigo, temblores, problemas de coordinación, erupción cutánea, etc.
ESTIRIPENTOL (caps 250 mg, 500 mg, polvo para susp oral 250 y 500 mg)	VO	Indicado en Ficha Técnica como terapia adyuvante para crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave de la infancia (Sdr de Dravet) que no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato Administración en 2-3 dosis. Inicio de tratamiento a lo largo de 3 días hasta alcanzar dosis de 50 mg/kg junto a clobazam y valproato	Anorexia, pérdida de peso, insomnio, somnolencia, ataxia, hipotonía, distonía, neutropenia, agresividad, hipercinesia, náuseas, vómitos, etc

ETOSUXIMIDA (caps 250 mg)	VO	Crisis de ausencias, epilepsia mioclónica con ausencias, epilepsia de punta-onda continua del sueño, estado de mal epiléptico generalizado no convulsivo, ausencias atípicas de epilepsias generalizadas primarias. Iniciar con 10-15 mg/kg/día (2-3 tomas). Incrementos semanales hasta una dosis final de 30-40 mg/kg/día. Rango terapéutico 40-100 microgramos/ml.	Dosis dependientes: sedación, mareo, náuseas, vómitos Idiosincrásicos: dolor abdominal, hepatitis, aplasia de médula ósea, exantema, síndrome lúpico, etc.
FENITOÍNA (caps 100 mg, comp 100 mg, amp 100 mg/2ml y 250 mg/5ml)	VO IV	Epilepsias parciales con o sin generalización secundaria, epilepsia parcial simple o compleja, epilepsia de gran mal del despertar (2ª línea): Dosis 5-7 mg/kg/día. Máximo 300 mg/día. Ajustar según niveles (No usar en crisis mioclónicas o ausencias) Estados de mal (IV) tónico-clónico: dosis de carga 15-20 mg/kg (max 1000 mg) IV lento a ritmo < 1-3 mg/kg/min o < 50 mg/min diluido en SSF (nunca en SG5%). Monitorizar ECG y TA. Si hipotensión, bradicardia disminuir ritmo o suspender. Mantenimiento 5-10 mg/kg/día (2-3 tomas). Margen Terapéutico estrecho: 10-20 microgramos/ml.	Dosis dependientes: náuseas, vómitos, ataxia, nistagmus, diplopía, confusión Idiosincrásicos: hipertrichosis, hiperplasia, alteraciones dentales y del tejido conectivo, exantema, hepatitis tóxica, lupus, discrasias sanguíneas. Vía IV: hipotensión, bradicardia, arritmias, flebitis, etc.

FENOBARBITAL (comp 15, 50, 100 mg amp 200 mg/ml)	VO IV	Crisis generalizadas tónico clónicas y crisis parciales simples. Dosis neonatos 4 mg/kg/día (1-2 tomas), lactantes 5-8 mg/kg/día (1-2 tomas), niños 3-5 mg/kg/día (1-2 tomas). Estado epiléptico 15-20 mg/kg IV máximo 300 mg (ritmo de perfusión inferior a 100 mg/minuto). Se puede repetir dosis de 5-10 mg/kg a los 10-20 minutos Mantenimiento 5-10 mg/kg/día (1-2 tomas).	Dosis dependiente: sedación, depresión respiratoria, nistagmus, ataxia, dificultad de aprendizaje, depresión Idiosincrásicos: excitación paradójica, déficit de atención, Sdr de Stevens-Johnson, anemia megaloblástica, etc.
GABAPENTINA (caps 300 y 400 mg comp 600 y 800 mg)	VO	Crisis focales. Dosis de inicio 10 mg/kg/día (máximo 300 mg/día). Incrementos semanales en 10 mg/kg/día. Dosis de mantenimiento 15-60 mg/kg en 3 dosis (900-3600 mg/día). Aprobado en Ficha Técnica en monoterapia en niños mayores de 12 años y en terapia combinada en mayores de 6 años.	Somnolencia, astenia, mareo, ataxia, diplopía, mioclonías, cefalea, exantema, edema, leucopenia, etc.

LACOSAMIDA (comp 50, 100, 150, 200 mg, susp 15 mg/ml, vial 200 mg/20 ml)	VO IV	Crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria. Dosis de inicio aproximada en niños 1,5 mg/kg/día (2 dosis), máximo 50 mg/12 h. Incrementos semanales en aproximadamente 1,5 mg/kg/día (máx en 50 mg cada 12 h) hasta dosis de aproximada de 6 mg/kg/día (máximo 200 mg/12 h). Aprobado en Ficha Técnica para su uso en adolescentes (16-18 años) y adultos.	Mareos, náuseas, diplopía, vómitos, visión borrosa, cefalea, temblor, etc.
---	----------	--	--

LAMOTRIGINA (comp dispersables 2, 5, 25, 50, 100, 200 mg)	VO	Crisis focales, generalizadas, ausencias típicas, atípicas y crisis atónicas. Sdr de Lennox Gastaut. Monoterapia: dosis inicial 2 semanas 0,3 mg/kg/día (2 dosis), 2 semanas 0,6 mg/kg/día, incrementar en 0,6 mg/kg/día cada 1-2 semanas hasta dosis final de 1-10 mg/kg/día. Con Valproico: dosis inicial 2 semanas 0,15 mg/kg/día (2 dosis), 2 semanas 0,3 mg/kg/día, incrementar como máximo en 0,3 mg/kg/día cada 1-2 semanas hasta dosis final 1-5 mg/kg/día (máx 200 mg/día). Con inductores enzimáticos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, primidona) dosis inicial 0,6 mg/kg/día (2 dosis), 2 semanas 1,2 mg/kg/día, incrementar en 1,2 mg/kg/día cada 1-2 semanas hasta 5-15 mg/kg/día.	Somnolencia, ataxia, mareos, náuseas, vómitos, diarrea, Sdr de Stevens-Johnson, etc.
--	-----------	---	---

LEVETIRACETAM comp 250, 500, 1000 mg granulado 250, 500, 100 mg susp 100 mg/ml vial 500 mg/5ml	VO IV	Epilepsias focales con o sin generalización secundaria, mioclónicas, crisis tónico-clónicas generalizadas, epilepsias refractarias. Dosis de inicio 10 mg/kg/día. Incremento cada 1-2 semanas en 10 mg/kg/día. Dosis de mantenimiento habitual: 30 mg/kg/día (hasta 60 mg/kg/día). Dosis máxima diaria 1500 mg/12 h. Estado epiléptico 20-30 mg/kg IV diluido en SG o SSF a pasar en 10 minutos Aprobado en Ficha Técnica en monoterapia en mayores de 16 años y como terapia concomitante en crisis parciales a partir de 1 mes de vida, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia generalizada idiopática a partir de 12 años.	Somnolencia, astenia, fatiga, mareos, cefalea, hiperactividad, temblor alteración de la memoria, agitación, depresión, pensamiento lento, etc.
--	------------------	---	---

MIDAZOLAM (amp 15 mg/3 ml, 5 mg/5 ml, amp 50mg/10 ml)	IN IO Rectal IV IM	Benzodiacepina. Tratamiento agudo de crisis agudas y prolongadas. Dosis intranasal, intrabucal, rectal 0,2-0,5 mg/kg, intravenoso a dosis de 0,2-0,3 mg/kg (máximo 10 mg). Estado Epiléptico: Bolo 0,2 mg/kg (máximo 10 mg) en 1 minuto seguido de perfusión continua a 0,05-0,2 mg/kg/h con incrementos de 0,2 mg/kg/h hasta conseguir control o hasta 2 mg/kg/h.	Depresión respiratoria, cefalea, discinesia, amnesia, debilidad muscular, etc
OXCARBACEPINA (Susp 60 mg/ml)	VO	Crisis parciales con o sin generalización secundaria con crisis tónico-clónicas Dosis inicio 8-10 mg/kg/día (2 dosis) (max 600 mg/día). Incrementos semanales en 10 mg/kg/día (max 600 mg/día) hasta dosis de mantenimiento 30-45 mg/kg/día (600-2400 mg/día). Aprobado en Ficha Técnica en niños de 6 años o mayores.	Somnolencia, mareo, ataxia, cefalea, diplopía, náuseas, vómitos, pérdida de memoria, exantema, Sdr de Stevens-Johnson., Sdr lúpico, etc.
PERAMPANEL (comp 2, 4, 6, 8, 10, 12 mg)	VO	Crisis de inicio parcial con generalización secundaria en pacientes de 12 años o mayores. Dosis inicio 2 mg/día, incrementos en 2 mg/día hasta dosis de mantenimiento 4-8 mg/día (máximo 12 mg/día).	Mareo, somnolencia, disminución o aumento de apetito, ataxia, disartria, irritabilidad, visión borrosa, etc.

PREGABALINA (caps 25, 75, 150 300 mg)	VO	Crisis parciales con o sin generalización secundaria. Dosis (adultos) inicio 150 mg/día (2-3 dosis). Incrementos semanales hasta máximo 600 mg/día En Ficha Técnica sólo indicación en adultos.	Cefalea, mareo, somnolencia, aumento de apetito, euforia, confusión, irritabilidad, ataxia, temblor, etc.
PRIMIDONA (comp 250 mg)	VO	Crisis parciales con o sin generalización secundaria y crisis tónico-clónicas generalizadas. Iniciar con 10 mg/kg/día (3 dosis). Incrementos semanales hasta dosis media 20-30 mg/kg/día (3 dosis).	Dosis dependientes: sedación, depresión respiratoria, nistagmus, ataxia, dificultad en el aprendizaje, etc.
RETIGABINA (comp 50, 100, 200, 300, 400 mg)	VO	Aprobado en Ficha Técnica para el tratamiento complementario de crisis parciales con o sin generalización secundaria en adultos mayores de 18 años Dosis máxima de inicio 300 mg (100 mg 3 veces al día). La dosis total se incrementa un máximo de 150 mg por semana. La dosis de mantenimiento efectiva es de 600-1200 mg/día	Aumento de apetito y peso, mareo, somnolencia, fatiga, confusión, vértigo, parestesias, temblor, etc.

RUFINAMIDA (comp 100, 200, 400 mg; susp 40 mg/ml)	VO	Sdr. de Lennox-Gastaut. Aprobado en Ficha Técnica como terapia coadyuvante en Sdr de Lennox- Gastaut en mayores de 4 años. Dosis inicial 10 mg/kg/día (2 dosis), aumentos semanales en 10 mg/kg/día hasta dosis max 45 mg/kg/día (2 dosis). El valproico disminuye el aclaramiento de rufinamida. En niños < 30 kg que reciben valproato se aconseja escalada más lenta y dosis máx más baja.	Mareo, somnolencia, ataxia, vómitos, diarrea, fiebre, exantema, etc.
SULTIAMO (comp 200 mg)	VO	Medicación extranjera. Crisis focales, generalizadas, espasmos infantiles. Dosis inicio 3-5 mg/kg/día (3 tomas). Incremento semanal según respuesta hasta máximo 15 mg/kg/día. Monitorizar niveles (2-12 mcg/ml).	Náuseas, vómitos, cefalea, depresión, inquietud, insomnio, ataxia, parestesias, acidosis metabólica. Raro: polineuropatía, estado epiléptico, etc.

TIAGABINA (comp 2,5, 5, 10, 15 mg)	VO	Indicado en Ficha Técnica como tratamiento añadido de crisis parciales con o sin generalización secundaria que no se controlan con otros antiepilépticos en adolescentes mayores de 12 años y adultos. La dosis inicial es de 5-10 mg de tiagabina con incrementos semanales de 5-10 mg hasta dosis habitual de 15-30 mg (2-3 dosis) (30-50 mg si se toma con fármacos que producen inducción enzimática)	Depresión, nerviosismo, dificultad para la concentración, vértigo, temblor, somnolencia, diarrea, cansancio, equimosis, etc
---	----	---	---

TOPIRAMATO (comp dispersables 15, 25, 50 mg comp 25, 50, 100 y 200 mg)	VO	Crisis focales, tónico clónicas generalizadas y Sdr. de Lennox- Gastaut. Monoterapia: dosis inicio 0,5-1 mg/kg/día (2 tomas) con incrementos cada 1-2 semanas en 0,5-1 mg/kg/día hasta dosis de mantenimiento 3-6 mg/kg/día (2 tomas). Politerapia: dosis inicio 1-3 mg/kg/día (máximo 50 mg/día) (2 tomas) con incrementos cada 1-2 semanas en 1-3 mg/kg/día hasta dosis de mantenimiento 5-9 mg/kg/día. Aprobado en Ficha Técnica en monoterapia en niños > 6 años en crisis parciales con o sin generalización secundaria y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias. Aprobado como tratamiento de combinación en > 2 años en crisis parciales con o sin generalización secundaria, crisis tónico-clónicas generalizadas primarias y crisis asociadas al Sdr. de Lennox- Gastaut.	Dosis dependientes: somnolencia, mareo, confusión, dificultad en el lenguaje, astenia, depresión, nerviosismo, anorexia, ataxia, parestesias, pérdida de peso Idiosincrásicos: litiasis renal, anhidrosis, glaucoma de ángulo cerrado, etc.
--	-----------	---	--

VALPROICO, Ácido (solución 200 mg/ml, comp 200 y 500 mg, crono 300, 500 mg, vial 400mg/4ml)	VO IV	Crisis focales, generalizadas, tónico-clónicas, tónicas, atónicas. De 1ª elección en ausencias y crisis mioclónicas. Dosis inicio 10-15 mg/kg/día (2-3 dosis) vo (máximo 600 mg/día); escalada semanal en 10 mg/kg/día hasta dosis de mantenimiento de 30-60 mg/kg/día (máximo 2500 mg/día). Niveles 50-100 mcg/ml. Estado epiléptico. Tratamiento agudo de crisis: Dosis de carga 20 mg/kg IV (3-5 minutos) seguido de perfusión a 1-2 mg/kg/h; ajustar a ritmo para mantener niveles plasmáticos de 70-100 mcg/ml. No administrar en coagulopatía, hepatopatía o sospecha metabolopatía.	Dosis dependientes; temblor, náuseas, vómitos, dispepsia, aumento del tiempo de hemorragia, trombopenia, aumento de peso, irritabilidad Idiosincrásicos: pérdida de pelo (asociar biotina), hepatitis tóxica, ovario poliquístico, disfunción cognitiva y comportamental, rara pancreatitis, etc.
VIGABATRINA (comp y granulado 500 mg)	VO	Indicado en combinación con otros antiepilépticos en epilepsia focal refractaria con o sin generalización secundaria. Sdr de West. Dosis inicio 50 mg/kg/día. Incrementos en 25-50 mg/kg/día hasta dosis 150-200 mg/kg/día: Dosis máxima 3 g/día.	Dosis dependiente: somnolencia, ataxia, visión borrosa, cefalea, molestias gastrointestinales Idiosincrásica: reducción concéntrica del campo visual irreversible, agresividad, psicosis, etc.

ZONISAMIDA (caps 25, 50 y 100 mg)	VO	Eficaz en crisis parciales con o sin generalización secundaria, crisis tónico clónicas, mioclónicas, ausencias Dosis inicial aproximada en niños 2 mg/kg/día (2 dosis) con incrementos cada 1-2 semanas en 2 mg/kg/día hasta una dosis media de aproximada de 8 mg/kg/día (2 dosis) (máximo 12 mg/kg/día) o 500 mg/día. Dosis adultos en monoterapia inicial de 100 mg/día (2 dosis) con incrementos cada 15 días en 100 mg/día hasta una dosis media de 300 mg/día (máximo 500 mg/día) (2 dosis). Dosis adultos en politerapia inicial de 100 mg/día con incrementos cada 15 días en 100 mg/día hasta una dosis media de 300 mg/día (máximo 500 mg/día). Aprobado en Ficha Técnica en adultos en monoterapia o terapia combinada en el tratamiento de crisis parciales con o sin generalización secundaria.	- sudoración (oligohidrosis) e hipertermia (mayor riesgo en niños) (precaución en uso concomitante con topiramato), somnolencia, anorexia, dificultad para la concentración, ataxia, mareo, apatía, etc
---	-----------	--	--

Anexo II. Mecanismo de acción de los FAEs.

Mecanismo	Primera generación						Segunda generación								
	BZD	CBZ	ESM	PB	PHT	VPA	GBP	LEV	LTG	OXC	PGB	TGB	TPM	VGB	ZNS
Inhibición de canales de sodio	+	++	±?	+	++	+	±?		++	++			+		+
Inhibición de canales de calcio L		+											+		
Inhibición de canales de calcio N y P/Q	+			+	+		++	±?	+	+	++				+
Inhibición de canales de calcio T talámicos			++			±?									++
Activación de canales de potasio		±?	±?							+			+		
Inhibición de corrientes I _h							+		+						
Facilitación gabérgica:															
• Aumento de la síntesis						+	+								+
• Aumento de la liberación						+	+								
• Inhibición de la recaptación						+	+					++		+	
• Inhibición de la GABA-transaminasa						+	+							++	
• Agonismo receptor GABA _A	++			++	+			±					+		
• Agonismo receptor GABA _B							+							+	
Inhibición glutamérgica:															
• Inhibición de la liberación		+		+	+	+	+	±?	+	+	+			+	+
• Antagonismo receptor NMDA															
• Antagonismo receptores AMPA				+											
• Antagonismo receptores KA													+		
Inhibición de la liberación de aspártico						+									
Fijación a SV2A								++							
Inhibición de la anhidrasa carbónica													±		±

++: Efecto principal; +: Efecto secundario; ±: efecto ligero; ?: Efecto dudoso; *A: altas concentraciones.

9. Bibliografía.

- 1) American Academy of Pediatrics. Subcommittee on febrile seizures. Febrile Seizures: Guideline for the neurodiagnostic evaluation of the child with a Simple Febrile Seizure. Pediatrics 2011;127(2):389-394.
- 2) Herranz Fernández JL. Mauri Llerda JA. Asociaciones de fármacos antiepilépticos en la epilepsia de difícil control. En: Juan Carlos Sánchez Alba, Vicente Villanueva Haba editores. Epilepsia de difícil control. Barcelona: Viguera editores, S.L., 2010. p. 161-196
- 3) Hirtz D et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. Neurology 2000;55:616-623
- 4) Kimia A et al. Yield of lumbar puncture of the children that present with their first complex febrile seizure. Pediatrics 2010;126:62-69
- 5) Massot Tarrús, A. Crisis epilépticas en Urgencias en el paciente epiléptico conocido. Revista del Grupo de Epilepsia de la Sociedad Española de Neurología 2009;(3):16-21
- 6) Riviello J et al. Practice Parameter: Diagnostic assessment of the child with status epilepticus (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. Neurology 2006;67:1542-1550.
- 7) The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care NICE clinical guideline 137. Disponible en www.nice.org.uk/cg137
- 8) Vademecum farmacológico. En: Alfonso Verdú Pérez, Asunción García Pérez, Beatriz Martínez Menéndez editores. Manual de Neurología Infantil. 1ª ed. Madrid: Ediciones Publimed, 2008. p. 1071-1095
- 9) Pediatric epilepsy: diagnosis and therapy/edited by John M. Pellock, Blaise F.D. Bourgeois, W. Edwin Dodson; associate editors, Douglas R. Nordli Jr., Raman Sankar.—3rd ed. New York. 2008.
- 10) Engel, Jerome; Pedley, Timothy A. Title: Epilepsy: A Comprehensive Textbook, 2nd Edition Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2008.
- 11) P.J. Serrano-Castro, J.C. Sánchez-Álvarez, F.M. Cañadillas-Hidalgo, J.M. Galán-Barranco, V. Moreno-Alegre, J.M. Mercadé-Cerdá, en representación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia para el diagnóstico y tratamiento del paciente con una primera crisis epiléptica en situaciones de urgencia. Rev Neurol. 2009;48:39-50.

- 12) Seneviratne U. Management of the first seizure: an evidence-based approach. *Postgrad Med J* 2009;85:667-673.
- 13) Wiebe S, Tellez-Zenteno J, Shapiro M. An evidence-based approach to the first seizure. *Epilepsia* 2008;49(Suppl.1):50-57.
- 14) Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Mercadé Cerdá JM, Sancho Rieger J, Mauri Llerda JA, López González FJ, Salas Puig X. Ed Luzan 5. 2012. Madrid.
- 15) Wilmschurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, Carrizosa J, Elia M, Craiu D, Jovic NJ, Nordli D, Hirtz D, Wong V, Glauser T, Mizrahi EM, Cross JH. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia*. 2015 Aug;56(8):1185-97.
- 16) Palao Duarte, S. Pérez Sempere, A. Epilepsia, situaciones de comorbilidad en enfermedades sistémicas. En: Arias M, de la Peña P, Pérez D, Villanueva V. editores. ARPE. Diseño de un programa de aprendizaje por resolución de problemas en epilepsia. Luzán 5, S.A. de Ediciones, 2011. p. 100-106.
- 17) Ottman R, Hirose S, Jain S, Lerche H, Lopes-Cendes I, Noebels JL, Serratosa J, Zara F, Scheffer IE. Genetic testing in the epilepsies--report of the ILAE Genetics Commission. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):655-70.
- 18) Ream MA, Patel AD. Obtaining genetic testing in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2015 Oct;56(10):1505-14.
- 19) Mefford HC. Clinical Genetic Testing in Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2015. Jul-Aug;15(4):197-201.
- 20) Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, Bare M, Bleck T, Dodson WE, Garrity L, Jagoda A, Lowenstein D, Pellock J, Riviello J, Sloan E, Treiman DM. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr*. 2016 Jan-Feb;16(1):48-61.
- 21) Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Harvey AS, Kuzniecky R, Hertz-Pannier L, Vezina LG; ILAE, Committee for Neuroimaging, Subcommittee for Pediatric. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Sep;50(9):2147-53.
- 22) Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr;58(4):522-530. doi: 10.1111/epi.13670. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28276060.

- 23) Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, Vanhatalo S, Yozawitz E, de Vries LS, Puthenveettil Vinayan K, Triki CC, Wilmschurst JM, Yamamoto H, Zuberi SM. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia*. 2021 Mar;62(3):615-628. doi: 10.1111/epi.16815. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33522601.