

CONSENSO CHILENO DE MANEJO DE FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS EN ALGUNOS SÍNDROMES ELECTRO-CLÍNICOS Y OTRAS EPILEPSIAS EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Tomás Mesa¹, Isabel López², Jorge Förster¹, Maritza Carvajal², Perla David³, Lilian Cuadra³ y Participantes⁴

INDICE

I.	Introducción	1
II.	Objetivos	1
III.	Método	1
IV.	Resultados. Propuestas de Tratamiento y Fundamentos	2
	IV.1 Síndrome de West (SW)	2
	IV.2 Epilepsia Mioclónica Severa de la Niñez o Síndrome de Dravet (SD)	4
	IV.3 Epilepsia Occipital Benigna de inicio precoz en la niñez o Síndrome de Panayiotopoulos (SP)	4
	IV.4 Epilepsia Rolándica o Epilepsia Parcial Benigna con Espigas Centro-Temporales (EBECT)	5
	IV.5 Epilepsia Occipital de la Infancia de tipo tardío (tipo Gastaut)	6
	IV.6 Síndrome de Lennox- Gastaut (SLG)	7
	IV.7 Encefalopatía Epiléptica de Punta-Onda Continua durante el Sueño Lento (ESES)	7
	IV.8 Síndrome de Landau Kleffner (SLK)	9
	IV.9 Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN) o Picnolepsia	10
	IV.10 Epilepsia Ausencia Juvenil (EAJ)	11
	IV.11 Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ)	12
	IV.12 Epilepsia con sólo Crisis Tónico-Clónicas Generalizadas	13
	IV.13 Crisis Febriles	13
	IV.14 Estado Epiléptico Generalizado (SEG) en niños y adolescentes	14
	IV.15 Estado Epiléptico no Convulsivo - Focal (Parcial) y Ausencias	16
	IV.16 Epilepsias Focales	17
V.	Discusión	18
VI.	Conclusión	19
VII.	Bibliografía	20
VIII.	Anexos	
	Anexo 1: Comité de Trabajo	26
	Anexo 2: Participantes en el Consenso Chileno de Fármacos Antiepilepticos	26
	Anexo 3: Síndromes Electro-Clínicos y otras Epilepsias	27
	Anexo 4: Guías y Normas	28
	Anexo 5: Niveles de evidencia y grados de recomendación	29
	Anexo 6: Programa de Reunión entre los participantes del Consenso	30
	Anexo 7: Tabla de Fármacos Antiepilepticos	31
	Tabla Resumen de Recomendaciones	32
	Abreviaturas.	33

1 Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE)

2 Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA)

3 Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI)

4 Participantes: Acevedo C., Acevedo K., Alvarez C., Amarales C., Andrade L., Aránguiz J.L., Avendaño M., Burón V., Cabrera R., Coria C., Devilat M., Ehrmantraut A., Escobari J., Flandes A., González J., González J. E., Hernández M., López F., Margarit C., Menéndez P., Pavéz R., Ponce de León S., Ribera D., Rios L., Rivera G., Rojas C., Rojas S., Serrano S., Solari F., Triviño D., Troncoso L., Varela X., Venegas V., Wicki A., Witting S., Zapata, C.

I.- INTRODUCCIÓN:

Por iniciativa de tres instituciones: Liga Chilena contra la Epilepsia (LICHE), miembro del Capítulo Chileno del Bureau Internacional contra la Epilepsia (IBE), Sociedad de Epileptología de Chile (SOCEPCHI), Capítulo Chileno de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) y la Sociedad de Psiquiatría y Neurología de la Infancia y Adolescencia (SOPNIA) de Chile, se convoca a un consenso de especialistas sobre el uso de fármacos antiepilépticos (FAEs) en algunos Síndromes y otras Epilepsias en niños y adolescentes.

La(s) Epilepsia(s) son una de las condiciones crónicas más frecuentes, con una incidencia por año estimada en 45-114/100.000 y una prevalencia aproximada de 1% (Lavados 1992). Las Epilepsias que se presentan en niños y adolescentes, son un grupo heterogéneo de condiciones con características, tratamiento y pronóstico diversos. Las tendencias en su tratamiento farmacológico experimentan cambios rápidos en el tiempo. Factores tales como la introducción de nuevas formulaciones de FAEs tradicionales y la aparición en las últimas décadas de una nueva generación de FAEs, con nuevos mecanismos de acción y características farmacocinéticas más favorables, han dado pie a numerosos estudios clínicos que, por una parte aportan nuevas evidencias y por otra, dificultan al clínico su decisión de tratamiento (Perucca 2005, Shorvon 2007, 2009).

Con el propósito de consensuar la elección de FAEs en los numerosos Síndromes Epilépticos y Epilepsias en niños y jóvenes y considerando las múltiples posibilidades de elección de la farmacopea de antiepilépticos en nuestro país, se hace imperativo revisar las evidencias científicas respecto de su prescripción y llegar a un acuerdo para formular recomendaciones terapéuticas racionales.

II.- OBJETIVOS

Objetivo general:

Establecer un consenso de especialistas chilenos sobre el uso de fármacos antiepilépticos en algunos Síndromes Epilépticos y Epilepsias de niños y adolescentes, de mayor frecuencia o más difícil manejo.

Objetivos específicos:

- 1- Conocer las prácticas actuales de prescripción de FAEs en Chile.
- 2- Revisar la evidencia científica sobre la utilización de fármacos en determinados Síndromes Epilépticos y Epilepsias.

- 3- Proponer la utilización racional de FAEs, considerando su efectividad y disponibilidad en nuestro medio.

- 4- Consensuar su utilización en los Síndromes y Epilepsias seleccionados.

III.- MÉTODO:

- 1- Se constituye un Comité de Trabajo compuesto por seis integrantes -dos de cada institución convocante- que asume los roles de organización, convocatoria, recolección, revisión, análisis crítico de la información, discusión y redacción de la propuesta final.

- 2- Se convoca a un grupo de 46 médicos especialistas en Epilepsias o con dedicación al manejo y tratamiento de las Epilepsias, tanto de la Región Metropolitana, como de todas las regiones de Chile, para la realización de un consenso sobre el uso de FAEs en algunos Síndromes y Epilepsias de niños y adolescentes (Anexo 1 y 2).

- 3- En base a la clasificación de Síndromes Electroclínicos y otras Epilepsias, publicada por la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE (Berg 2010), se selecciona un grupo de trece Síndromes y Epilepsias cuyo tratamiento farmacológico será sometido a consenso. Por razones de práctica clínica habitual, se agregan otros tres cuadros: estado epiléptico generalizado, estado epiléptico no convulsivo y crisis focales (Anexo 3). Se excluyen las crisis neonatales y algunas epilepsias refractarias.

- 4- Previo a la reunión de consenso, se realiza una encuesta a cada uno de los participantes, sobre el uso de FAEs en estas epilepsias, cuyos resultados fueron presentados y publicados en las revistas oficiales de cada institución (Carvajal 2010 a, 2010 b).

- 5- Se encarga un trabajo específico por síndrome, a subgrupos de participantes, para buscar evidencias en el uso de FAEs en los diferentes Síndromes Electroclínicos y otras Epilepsias. A todos ellos, se les envía las guías y reportes de expertos disponibles: National Health Service-UK (NHS), 2009; National Institute for Clinical Excellence (NICE), Clinical Guideline 20, 2004; Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2000; ILAE Treatment Guidelines, 2006; Guía Clínica Ministerio de Salud de Chile, 2008; Guía de la Sociedad Andaluza de Epilepsia, 2009; Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007; Reports of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy; II: Treatment of refractory epilepsy, 2004a, 2004b. Además se sugiere una metodología de

revisión de la literatura por síndrome, de la manera que se enumera en el punto 6.

6- Se recomienda emplear las siguientes fuentes de información para categorizar niveles de evidencia y proponer grados de recomendación (Anexo 5).

- a. Guías de tratamiento de Epilepsias, Síndromes Epilépticos o crisis epilépticas (Anexo 4).
- b. Base de datos Cochrane.
- c. Medline.
- d. Publicaciones en revistas indexadas.

7- El Consenso se efectúa el viernes 28 de Mayo de 2010 con asistencia de 42 especialistas. En esta reunión, cada subgrupo encargado, realiza una presentación de 10 minutos por Síndrome y Epilepsia, según programa previamente acordado (Anexo 6).

8- Posteriormente cada uno de los subgrupos expositores, envía su propuesta por correo electrónico al comité de expertos.

9- Luego de un análisis exhaustivo y discusión de los documentos expuestos, el Comité de Trabajo uniforme y concluye criterios que remite a los expositores para su aceptación final.

10- Se incluye en este documento una tabla de FAEs que considera abreviaturas, dosis recomendadas, vías de administración, niveles plasmáticos y algunas variables farmacocinéticas. (Anexo 7, Tabla 1).

11- Además se elabora una tabla resumen que reúne las principales sugerencias de tratamiento (Anexo 7, tabla 2).

12- No existen conflictos de interés de los participantes. El financiamiento fue otorgado por fondos de investigación de LICHE. El comité de expertos y los participantes actuaron voluntariamente y sin remuneraciones.

IV.- RESULTADOS

Los resultados se presentan por síndromes de acuerdo a la Clasificación ILAE 2010 y se organizan de acuerdo al siguiente esquema:

- **Introducción:** Breve descripción del síndrome o epilepsia
- **Propuesta de Tratamiento Farmacológico:** Se presenta en opciones que representan una recomendación. En cada opción, los FAEs se recomiendan en monoterapia (salvo que se especifique lo contrario) y se ordenan por orden alfabético, puesto que no se establece prioridad en su uso. En algunos casos el tratamiento se recomienda en fases secuenciales.
- **Fundamentos:** se sintetizan los resultados más relevantes con sus respectivas citas bibliográficas.

Nota: se entiende por **eficacia** la capacidad de un FAE para lograr libertad de crisis; **tolerancia** a la capacidad del organismo para soportar ciertos fármacos. Se evalúa por la incidencia, severidad e impacto de efectos adversos. Por último el término **efectividad** involucra conceptos de eficacia y tolerabilidad, se refleja en la tasa de retención de pacientes en el tratamiento.

IV.1 SÍNDROME DE WEST

El Síndrome de West (SW) es una encefalopatía epiléptica del lactante caracterizada por crisis de tipo espasmos, una alteración del electroencefalograma (EEG) denominada hipsarritmia y deterioro psicomotor. El SW no responde a FAEs habituales. El principal factor de pronóstico neurológico de pacientes con SW es la etiología. Se ha señalado que la precocidad de inicio de un tratamiento, efectivo en resolver los espasmos y la hipsarritmia, favorecería el pronóstico. El objetivo de corto plazo del tratamiento es el cese completo de las crisis de espasmos y la desaparición de la hipsarritmia.

a) Propuesta de tratamiento

Para pacientes con SW no portadores de Esclerosis Tuberosa (ET)

Primera opción:

- Cura de corticotropina (ACTH) sintética (tetracosáctido: Synachten Depot®, ampollas de 1 mg/1ml) 0.05 mg/kg/dosis i.m., día por medio por 2 semanas. La equivalencia aproximada con ACTH natural es 1mg= 100 UI.
- En pacientes con SW de causa precisada, se inicia simultáneamente Ácido Valproico (VPA) en dosis de 20 mg/kg/d, 3 dosis al día, cada 8 h, y hasta alcanzar una dosis de 50 mg/kg/d, como FAE de mantención. No es recomendable utilizar VPA si no se ha descartado previamente enfermedades metabólicas que pudieran agravarse con este FAE.
 - En consideración a los riesgos inherentes de una terapia esteroideal en un lactante, este tratamiento se realizará en forma ambulatoria sólo cuando sea posible un control clínico estrecho del paciente. En los casos de lactantes menores, comorbilidad, ruralidad extrema o etiología no precisada, se recomienda iniciar tratamiento con el paciente hospitalizado. Previo al tratamiento, es necesario realizar un examen clínico acucioso y estudios de laboratorio: hemograma, electrolitos plasmáticos, proteína C reactiva (PCR), glicemia y radiografía de tórax.
 - Dado el efecto hipertensivo de ACTH, en lactantes que reciban comidas, se indicará una dieta hiposódica.

- Se solicitará a los padres llevar un registro diario de crisis, horario, número salvas y de espasmos en cada una de ellas, además de un registro de posibles efectos adversos de tratamiento: irritabilidad, alza térmica u otros síntomas que sugieran complicaciones.
- Control clínico a los 7 días o antes según evolución, con especial atención a cuadros febriles, diarreas e hipertensión arterial (HTA), en cuyo caso se tomarán las conductas correspondientes, incluido la eventual suspensión de la cura esteroideal. Se agregará VPA en pacientes que hayan completado un estudio metabólico normal. La realización de un EEG en este momento, dependerá del criterio clínico.
- Control clínico y EEG a los 14 días.
 - Si clínicamente hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, se finaliza cura y se mantiene al paciente con VPA de mantención.
 - Si persisten crisis o EEG se mantiene con hipsarritmia, se procede a:
- Segunda cura de Synachten de iguales características a la primera y controles clínicos semanales, manteniendo VPA. En caso de fracaso de tratamiento (crisis/EEG) se procede a:

Segunda opción:

- Vigabatrina (VGB) (comprimidos 500 mg), dosis 100 mg/kg/d, cada 12 h.
 - Control clínico a los 7 días. EEG según criterio clínico:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento hasta 6 meses en consideración a los posibles daños retinianos.
 - Si persisten crisis y/o EEG alterado, aumentar la dosis de VGB a 150mg/kg/d, cada 12 h.
 - Control clínico y EEG a los 14 días:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento hasta 6 meses.
 - Si persisten crisis y/o EEG alterado, aumentar dosis de VGB a 200 mg/kg/d, cada 12 h.
 - Control clínico y EEG a los 30 días:
 - Si hay cese completo de espasmos y normalización del EEG, mantener tratamiento hasta 6 meses.
 - Si persisten crisis y/o EEG alterado continuar con:

Tercera opción:

- Topiramato (TPM): iniciar con dosis de 25 mg/d cada 12 h y aumentar 25 mg cada 7 días, hasta una dosis

máxima aproximada de 25 mg/kg/d cada 12 h, según la respuesta clínica.

- LEV (Levetiracetam)

Otras opciones no farmacológicas

- Dieta Cetogénica.

Para pacientes con Síndrome de West y Esclerosis Tuberosa

Primera Opción:

- VGB

b) Fundamentos

- ACTH ha demostrado tener el mejor nivel de evidencia en cuanto a su eficacia para el control de espasmos y resolución de hipsarritmia en el corto plazo (Nivel de evidencia 1 y 3 en dos trabajos, Grado B de recomendación). Lo sigue VGB (Nivel de evidencia 3 y 4, Grado C de recomendación) (SIGN 2005, Mackay 2004, Hancock 2009).
- No hay evidencia de superioridad de ACTH natural sobre el sintético, ni en sus resultados ni en su perfil de efectos adversos, por lo tanto es “legítimo” y “óptimo” administrar a nuestros pacientes el ACTH sintético disponible en Chile. En consideración a que la vida media del ACTH sintético es prolongada (más de 48 h), se propone actualmente el uso de esquemas de días alternos (López 1991, Yanagaki 1999, Lux 2004).
- No hay evidencia suficiente para establecer las dosis exactas de ACTH o corticoides a utilizar, sin embargo existe acuerdo en cuanto a evitar tratamientos prolongados (como orientación, no más de 6 semanas), en razón de los severos efectos adversos y mortalidad observados con tratamientos de larga duración. El esquema de dosis altas de ACTH no ha demostrado asociarse a menor tasa de recaídas que el esquema de dosis bajas (Hrachovy 1994). Dosis altas de ACTH son mejores que Prednisona (PRS) (Hrachovy 1983, Baram 1996).
- El uso de VGB es de elección en pacientes con SW y Esclerosis Tuberosa (ET) (Chiron 1997, Eltermann 2001). Las dosis altas de VGB son más efectivas que las dosis bajas (Eltermann 2001). El efecto adverso del compromiso del campo visual por VGB es dependiente de dosis acumulada (Kossoff 2010). Por esta razón se propone su uso como tratamiento agudo para la resolución de los espasmos por un lapso no superior a 6 meses.
- ACTH y VGB tienen efectos adversos y toxicidad que son limitantes para su uso; ellos son dependientes de dosis y duración de tratamiento.

- TPM revela una eficacia cercana a 50%, en el control de los espasmos (Kossoff 2010).
- Existen escasos estudios con LEV e incluyen pocos casos (Tsao 2009, Kossoff 2010).
- Dieta Cetogénica: Un estudio prospectivo reciente en lactantes logró un 62% de cese de espasmos con esta dieta, versus un 90 % con ACTH (Kossoff 2008).

IV.2 EPILEPSIA MIOCLÓNICA SEVERA DE LA NIÑEZ o SÍNDROME DE DRAVET

El Síndrome de Dravet (SD) es una encefalopatía epiléptica de etiología genética, que se inicia en el primer año de vida con crisis generalizadas o unilaterales prolongadas, gatilladas por fiebre. Luego se desarrollan crisis afebriles, frecuentes episodios de estado epiléptico y otros tipos de crisis refractarias que incluyen crisis mioclónicas, ausencias atípicas y crisis parciales. El EEG presenta cambios progresivos con alteraciones generalizadas, focales y multifocales no patognomónicas. El SD es típicamente resistente a tratamientos antiepilépticos convencionales. Otras manifestaciones que se evidencian en el curso de esta epilepsia son deterioro cognitivo, mioclonus interictal, torpeza motora y ataxia. El pronóstico cognitivo es pobre y el riesgo de muerte súbita (SUDEP) se estima en un 15%, siendo significativamente mayor que en otras epilepsias.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- Asociación: VPA y Clobazam (CLB)
 - o Fenobarbital (PB) y CLB

Segunda opción:

- Asociación: TPM y CLB
 - o LEV y CLB.

Tercera opción:

- Terapia agregada (add-on): Bromuro de Potasio o Stiripentol.

No recomendables

- Carbamazepina (CBZ), Lamotrigina (LTG), Fenitoína (PHT), VGB.
- Evitar uso simultáneo de más de tres FAEs.

Medidas preventivas generales

- Evitar baños calientes.

- Uso de lentes polarizados o cualquier otra medida para reducir la fotosensibilidad cuando está presente.
- Tratamiento vigoroso de la fiebre y de las crisis febriles.

Otros tratamientos

- ACTH o corticoides.
- Dieta Cetogénica.
- Inmunoglobulinas
- Estimulador Vagal (VNS)

b) Fundamentos

- Las publicaciones de tratamiento de SD son en su mayoría estudios no controlados (Kassaï 2008).
- Los dos únicos estudios aleatorios y controlados, comparan Stiripentol contra placebo, como terapia agregada (add on). Se demostró efectividad en reducir crisis en el corto plazo, pero no hay reportes sobre la evolución posterior (Kassaï 2008).
- Algunos FAEs como CBZ, LTG, PHT y VGB están contraindicados por su baja efectividad en controlar crisis y por aumentar o inducir crisis mioclónicas (Arzimanoglou 2009).
- En estudios prospectivos y retrospectivos no controlados de dieta cetogénica, se ha reportado una disminución >50% de las crisis en 2/3 a 3/4 de los pacientes, con seguimiento de 1 a 3 años (Caraballo 2005, Dravet. 2010, Dressler 2010).
- Esta propuesta se basa en opiniones de expertos y en reportes de series clínicas de pacientes portadores de SD (Dravet 2002, Tanabe 2008, Arzimanoglou 2009).

IV.3 EPILEPSIA OCCIPITAL BENIGNA DE INICIO PRECOZ EN LA NIÑEZ (SÍNDROME DE PANAYIOTOPOULOS)

La Epilepsia Occipital Benigna de Inicio Precoz en la Niñez o Síndrome de Panayiotopoulos (SP). Corresponde a un síndrome electro-clínico edad dependiente, de etiología desconocida, aunque hay factores genéticos involucrados (Taylor 2008). Se inicia en promedio a los 5 años de vida, 75% entre 3 y 6 años. Las crisis típicas comienzan con manifestaciones autonómicas tales como: vómitos, palidez, sudoración, siendo el vómito lo más frecuente; son seguidas de desviación tónica de la mirada, alteración de conciencia y pueden finalmente evolucionar a una crisis hemiclónica o generalizada (Libenson 1999). Los eventos ocurren durante el sueño en el 66%. El EEG presenta espigas occipitales interictales (Ohtsu 2003). Es un cuadro de excelente pronóstico, entre 30-50% tiene una crisis única, siendo el promedio general de tres episodios; alrededor de un

40% de los casos presenta estado epiléptico parcial. La remisión ocurre uno o dos años después del inicio, con buen pronóstico cognitivo. (Panayiotopoulos 1989).

a) Propuesta de tratamiento

Frente a una primera crisis, se recomienda no instalar tratamiento continuo sino intermitente, indicando el uso de Benzodiazepinas (BZD) sólo para control de crisis:

- Diazepam (DZP) rectal 0.5 mg/kg.
- Midazolam (MDZ) intranasal/ bucal 0.25 mg/kg.

En caso de decidir tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas, prolongadas o por insistencia de los padres:

Primera opción:

- CBZ, Oxcarbazepina (OXC)

Segunda opción:

- CLB, LEV, LTG, VPA.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia Nivel 1 o 2, para el tratamiento de SP. Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeñas, no hay estudios aleatorios o de comparaciones de tratamiento. Las series reportadas incluyen los dos tipos de Epilepsia Occipital -precoz y tardía- y también epilepsias sintomáticas.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- Entre un tercio y la mitad de los pacientes con SP experimentan sólo una crisis y un promedio de tres crisis en total. En esto se basa la recomendación de no instalar tratamiento continuo después de la primera crisis (Panayiotopoulos 1999, Lada 2003, Oguni 1999).
- Cerca de un 25% de los casos presenta crisis múltiples y prolongadas. Alrededor de un 40% presenta al menos una vez crisis prolongadas mayores de 30 minutos o episodios de estado epiléptico autonómico (Lada 2003, Ferrie 1997, 2007). Esta tendencia es característica de este síndrome y aunque no representa riesgos severos para el niño, ha sido considerada como fundamento para la indicación de tratamiento continuo.
- En 50-60% de los pacientes, la remisión ocurre

dentro de los dos primeros años desde el inicio, la mayoría remite a la edad de 12 años (Oguni 1999, Panayiotopoulos 1999).

- Un 85-90% remite con CBZ (Panayiotopoulos 1999, Ferrie 1997).

IV.4 EPILEPSIA ROLÁNDICA O EPILEPSIA PARCIAL BENIGNA CON ESPIGAS CENTRO-TEMPORALES

La Epilepsia Rolándica o Epilepsia Parcial benigna con espigas centro-temporales (EBECT) es la epilepsia idiopática más frecuente y mejor conocida. Tiene una base genética, siendo más frecuente en varones. Se inicia entre los 3 y 13 años y se manifiesta por crisis breves, habitualmente durante el sueño. Las crisis se inician con despertar y luego clonías de una hemicara (mejilla, lengua, labios, laringe) con preservación de la conciencia, a veces con bloqueo del lenguaje (afasia, anartria) y salivación abundante, por compromiso orofaríngeo (Chahine 2006). En el EEG se aprecian espigas o puntas centro-temporales de gran amplitud, a menudo seguidas de onda lenta, que se activan durante el sueño, con tendencia a difundir y cambiar de hemisferio, lo que potencialmente determina repercusiones neuropsicológicas negativas (Binnie 1993, Baglietto 2001). La evolución es casi siempre buena, con control electro-clínico en la pubertad, aunque existen formas atípicas (Aicardi 1982, Fejerman 2009).

a) Propuesta de tratamiento

En caso de decidir tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas, prolongadas o por insistencia de los padres:

Primera opción:

- CBZ, OXC o VPA.

Segunda opción:

- CLB (en dosis única nocturna), Clonazepam (CNZ), LEV, LTG.

La duración recomendada del tratamiento es de dos años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia Nivel 1 o 2, para evaluar eficacia y efectividad en el tratamiento de EBECT.
- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- Dada la baja frecuencia de las crisis, su escaso riesgo y la tendencia espontánea a la remisión, es discutible el uso de FAEs en tratamiento continuo en la mayoría de los casos. Se sostiene que alrededor de un 30% necesitará terapia con FAEs, por lo tanto parece razonable no indicar tratamiento si el niño y la familia aceptan esta postura, especialmente cuando sólo se presentan crisis nocturnas. En un trabajo de seguimiento a largo plazo (Ambrosetto et al 1990) no se encontró diferencias entre el grupo tratado y no tratado, en términos de promedio de crisis, duración de la epilepsia activa, edad de la última crisis, frecuencia de recurrencia y el resultado global.

- La opinión de expertos está dividida entre el uso inicial de CBZ (especialmente formas de liberación retardada, por la mejor adherencia) y OXC o VPA. Los que prefieren escoger VPA lo hacen basándose en la advertencia que en las formas de EBECT de evolución atípica, la CBZ puede precipitar una Encefalopatía epiléptica de punta-onda continua durante el sueño lento (ESES) (Fejerman 2009).

- OXC en monoterapia es efectiva a largo plazo en prevenir crisis y normalizar el EEG en las formas típicas de EBECT. Además parece preservar las funciones cognitivas y habilidades conductuales (Tzitziridou 2005).

- Un estudio comparativo entre LEV y CBZ muestra efectividad para ambos (Coppola 2007).

- LEV en dosis entre 1000 y 2500 mg/d, tiene adecuada eficacia y tolerabilidad (Verrotti et al 2007).

- LTG es uno de los pocos FAEs que suprime las descargas epileptiformes de la EBECT y no parece afectar negativamente la cognición (Pressler 2006).

- GBP (Bourgeois 1998) y Sulthiame (STM) (Rating 2000) han sido considerados tratamientos efectivos para este síndrome. Se ha reportado deterioro de función cognitiva con STM (Wirrell 2008).

- Se ha reportado el uso efectivo de BZD (De Negri 1997). Un estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorio, en pacientes con EBECT y crisis frecuentes, demuestra la efectividad de CLB en dosis nocturna única, frente a CBZ (Andrade 2009).

IV.5 EPILEPSIA OCCIPITAL DE LA INFANCIA DE TIPO TARDÍO (TIPO GASTAUT)

Es una epilepsia parcial idiopática de la niñez que se inicia habitualmente hacia los 8 años, pero puede ocurrir entre los 3 y los 16 años de edad. Las crisis

comienzan con sintomatología visual elemental en forma de alucinaciones, amaurosis y luego asociación con otros síntomas occipitales, tales como ilusiones sensoriales, desviación tónica de los globos oculares, mioclonías palpebrales o cierre repetitivo de los ojos. Las crisis, que habitualmente se presentan en vigilia, son seguidas por cefalea post ictal (Andermann 1998) y a menudo se asocian a actividad paroxística rítmica occipital en el EEG, que aparece sólo al abrir y cerrar los ojos (Newton 1983, Du 2007).

Es un síndrome epiléptico poco frecuente, representando el 4% de todas las epilepsias benignas y sólo el 0.38% del total de las epilepsias de la edad pediátrica.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- CBZ, OXC.

Segunda opción:

- LEV, LTG, VPA.

Tercera opción:

- CLB.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis, tiempo después del cual se procederá a la suspensión, independientemente de que se mantengan las alteraciones en el EEG.

b) Fundamentos

- No existe evidencia nivel 1 o 2 para el tratamiento de la Epilepsia Occipital de la Infancia de tipo tardío.

- Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeña, no hay estudios aleatorios, ni de comparaciones de tratamiento. Las series descriptivas reportadas incluyen los dos tipos de Epilepsia Occipital -precoz y tardía- y también epilepsias sintomáticas.

- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la evidencia acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis parciales y otras epilepsias parciales benignas de la infancia.

Opiniones de expertos:

- La frecuencia de crisis en esta forma de epilepsia es extremadamente variable y existe una tendencia espontánea a la remisión. Por lo tanto existe discusión acerca de la necesidad de un tratamiento continuo. En la literatura revisada se sostiene que siempre debe ser tratada con FAEs porque las crisis típicas pueden ser inusualmente frecuentes y tener generalización secundaria.

- Se aconseja CBZ basado en la indicación de FAEs

clásicos en descargas extratemporales (ILAE 2004). Se tiende a preferir el uso de CBZ de liberación retardada, dada la mayor comodidad en su dosificación. Existen sólo cuatro estudios abiertos prospectivos con CBZ y OXC.

- La CBZ se indica como primera elección, sin embargo hay que mencionar algunos reportes de casos con empeoramiento de crisis, tal como ocurre en otras epilepsias parciales “benignas”.
- La eficacia de LTG está fundamentada en 2 estudios abiertos prospectivos (Panayiotopoulos 1993).
- El uso de LEV está fundamentado en un estudio abierto prospectivo de 12 casos, con 91.6% libres de crisis a los 6 meses y 100 % libres de crisis a los 12 meses, con normalización del EEG en 56% (Verrotti 2009).
- Gastaut y Low (1997) publican acerca de la gran eficacia de CLB para manejo de crisis prolongadas. En las series publicadas, la respuesta al tratamiento en monoterapia es buena con reducción pronta y desaparición de las crisis.

IV.6 SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) corresponde a una encefalopatía epiléptica severa de inicio en la niñez que se caracteriza por:

- Alta frecuencia de crisis epilépticas, principalmente generalizadas, que pueden ser tónicas, atónicas y ausencias atípicas. Aproximadamente la mitad de los pacientes presentan uno o más episodios de estado epiléptico.
- Anormalidades características en el EEG. La actividad de base del trazado es desorganizada y lenta, con un patrón ictal o interictal caracterizado por descargas de espiga onda lenta de frecuencia menor a 2,5 Hz, así como la presencia de paroxismos de actividad espicular rítmica rápida de 10 a 20 Hz.
- Deterioro cognitivo con retardo mental.

Existen múltiples etiologías, siendo frecuentemente precedido por algún otro tipo de encefalopatía epiléptica. Un número de casos se inicia en un niño previamente normal (Stephani 2006).

Corresponde al 3-6% de los niños con epilepsia, con claro predominio masculino (5:1).

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA como FAE base.

Segunda opción:

- Asociar CLB, LTG, TPM.

Tercera opción:

- FAEs no disponibles en Chile, tales como: Felbamato (FBM), Rufinamida (RFM), Zonisamida (ZNS).

Otros Tratamientos:

Existen otras posibilidades terapéuticas tales como Inmunoglobulinas, corticoides y ACTH, pero no están avaladas por ensayos clínicos doble ciego.

b) Fundamentos

Una revisión reciente de la literatura (Hancock 2010), demuestra que no se dispone de evidencia Nivel 1 ó 2 para el tratamiento de este síndrome, existiendo limitaciones metodológicas determinadas tanto por la complejidad del cuadro como por la homologación de resultados esperados. No existen evidencias suficientes que permitan recomendar un tratamiento estándar para el SLG y estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos.

Opiniones de expertos:

- Se insiste en descartar etiologías metabólicas antes de usar VPA. Estos pacientes generalmente van a requerir más de un FAE y se prefiere inicialmente VPA como fármaco de base, dada la gran experiencia acumulada de su uso en diferentes tipos de crisis (Van Rijckevorsel 2008).

- Entre las BZD se prefiere CLB por tener menor efecto sedativo y por su eficacia en crisis atónicas (drop attacks), pero a dosis altas (1mg/kg/d) (Michael 2008, Conry 2009, Kalra 2010).

- La recomendación de LTG o TPM se basa en la experiencia de su uso en otras epilepsias refractarias (Arzimanoglou 2009, Colin 2009).

- Un estudio de 1993 en SLG, muestra la eficacia de FBM en terapia agregada versus placebo, con disminución significativa las crisis atónicas y tónico-clónicas (The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome 1993).

- Existen al menos cuatro publicaciones en relación a efecto positivo de RFM, FAE aún no disponible en Chile (Cheng-Hakimian 2006, Wheless 2009, Gerhard 2010, Lara 2010). Estas sugieren que RFM es segura y bien tolerada como terapia agregada.

- Un estudio coreano multicéntrico (Su Jeong 2008) prueba la eficacia clínica de ZNS en SLG. A 62 pacientes con SLG que se les agregó ZNS, el 27,4% de ellos tuvieron reducción de crisis mayor de 75%.

- CBZ, OXC no tienen beneficio demostrado pudiendo agravar crisis generalizadas (ausencias atípicas, atónicas).

IV.7 ENCEFALOPATÍA EPILÉPTICA DE PUNTA-ONDA CONTINUA DURANTE EL SUEÑO LENTO (ESES)

La epilepsia parcial de punta-onda continua durante el sueño lento (ESES) fue descrita en 1971 por Patry, Lyagoubi y Tassinari (Patry 1971). Es reconocida como tal por la ILAE en 1989 y está incluida entre las epilepsias y síndromes indeterminados en relación a si son focales o generalizados. El comienzo de este síndrome suele ser insidioso con crisis focales motoras o crisis focales con compromiso de conciencia o crisis generalizadas (clónicas unilaterales o bilaterales, tónico-clónicas, atónicas), que ocurren durante el sueño y ausencias atípicas en vigilia. Nunca ocurren crisis tónicas.

Es descrita como una encefalopatía epiléptica, autolimitada y edad dependiente (más frecuente entre los 3 y 7 años), en la cual la actividad epiléptica mantenida produce un deterioro cognitivo y conductual evolutivo, (Tassinari, 1992).

El patrón característico del EEG consiste en punta-onda continua y difusa durante el sueño de onda lenta, que ocupa el 85-100% del trazado. El diagnóstico también es válido en presencia de un deterioro neurocognitivo y conductual de varios meses, aunque la anomalía EEG ocupe menos del 85% del sueño lento. Este patrón EEG no es específico y también puede observarse en la evolución natural de distintas epilepsias, tales como el Síndrome de Landau-Kleffner (SLK), Epilepsia Rolándica Atípica y Epilepsia Focal secundaria a lesiones estructurales (Aicardi 1982, Beaumanoir 1995, Baglletto, 2001, Tassinari 2005).

A pesar de la evolución usualmente benigna de las crisis, el pronóstico es reservado, por la presencia de afecciones neuropsicológicas, cambios conductuales, deterioro motor o síndrome opercular epileptiforme adquirido, posiblemente relacionado con el patrón de estado epiléptico. En su curso clínico se distinguen tres etapas: Pre ESES, ESES (1-2 años) y periodo de estabilización (2-7 años), (Tassinari 1992).

a) Propuesta de tratamiento

El objetivo clave del tratamiento es eliminar completamente la actividad epiléptica continua del sueño en los 12-24 meses siguientes al diagnóstico, por ser el período crítico para evitar el desarrollo de secuelas graves cognitivas y conductuales (García-Peña 2010). Siempre se debe realizar una evaluación neuropsicológica y fonoaudiológica al momento del diagnóstico. Se plantean fases secuenciales de tratamiento según respuesta del EEG.

Fase I

- Retirar fármacos potencialmente agravantes: CBZ, PB, PHT, que pueden empeorar el cuadro clínico-

electroencefalográfico, (Nickels 2008).

- VPA en asociación a una cura de DZP e.v. u oral en dosis de 0.5-2 mg/kg, durante 3-4 semanas. Control clínico y EEG.

Fase II

- VPA en asociación con CLB, Etosuximida (ESM), LEV o Sulthiame (no disponible en Chile). Control clínico y EEG.

Fase III

- Corticoides: Se recomienda su uso precoz (antes de tres meses de tratamiento, sin remisión EEG) y por tiempo prolongado. Se han probado distintos esquemas:
 - Prednisona oral 1-2 mg/kg/d, por 6 meses o más.
 - ACTH en dosis diaria (ACTH natural 100u/d, aprox Synacten 1mg/d), retiro lento durante 3 meses.
 - Metilprednisolona en pulsos e.v. 20 mg/kg/d por 3 días, repitiendo esquema cada 4 días por 3 veces.
 - Metilprednisolona en pulsos, seguida de PRS oral 2 mg/kg/día por 1 mes y luego retiro gradual. El retiro de corticoides se ha asociado a recaída de ESES y deterioro neuropsicológico.

- Se han comunicado algunos casos de tratamiento exitoso con Inmunoglobulina e.v., que también ha resultado efectiva en recaídas. La dosis administrada es de 400 mg/kg/día por 5 días o 2 g/kg en 24 h y luego la misma dosis una vez cada 3 semanas según respuesta (Fayad 1997, Arts 2009).

Otras alternativas no farmacológicas:

- Tratamiento quirúrgico: resección, transección subpial, hemisferectomía, callosotomía.
- Dieta Cetogénica.

b) Fundamentos

- Al revisar la evidencia, las principales dificultades radican en que la historia natural del cuadro no se conoce. Las series publicadas son pequeñas y de corto plazo y el desenlace clínico no sólo debe evaluarse en base a las crisis, que generalmente son de fácil control, sino que en relación al deterioro de la función del lenguaje y a las anomalías cognitivas y conductuales (Tassinari 2005, Boel 1989).

- No hay estudios comparativos y sistemáticos entre las distintas terapias mencionadas, así como tampoco se encuentran recomendaciones en guías clínicas (NICE, SIGN, The Cochrane Collaboration).

- La mayoría de los autores (Tassinari2005, Nickels, 2008, García Peñas 2010) plantea un tratamiento inicial con VPA, al que se puede añadir precozmente BZDs (DZP, CLB) y/o ESM o Sulthiame. Con estos FAEs suele conseguirse el control de las crisis en casi todos los casos, aunque no es tan fácil normalizar el patrón de EEG de sueño que puede persistir alterado en el 40% de los tratados (De Negri 1997, Scheltens-de Boer, 2009).

- Se discute cuál puede ser la utilidad real de los FAEs, aunque algunos son beneficiosos como VPA, BZD, LEV y STM.

Ante todo, se debe evitar la politerapia agresiva en estos pacientes y no es conveniente usar en forma mantenida FAEs con efecto sedante o depresor sobre el sistema nervioso central. En muchas ocasiones, la simple reducción de la politerapia es el mejor tratamiento y sirve para mejorar clínica y eléctricamente el síndrome (García-Peñas 2010).

- Los corticoides son útiles en ESES, en particular sobre la función cognitiva, por lo que se prefiere su uso precoz, en altas dosis y por tiempos prolongados. Sin embargo no hay estudios que avalen recomendaciones específicas (Lerman 1991, Tsuru 2000, Sinclair 2005).

- No se ha establecido el tiempo de uso de DZP o corticoides y depende de la respuesta individual de cada paciente y experiencia de cada centro.

- Inmunoglobulinas: en reporte de casos se ha comunicado tratamiento exitoso con administración e.v. También han resultado efectivas en caso de recaídas. La evidencia disponible es sólo de tipo 4 (Fayad 1997, Arts 2009).

IV. 8 SINDROME DE LANDAU KLEFFNER

El Síndrome de Landau Kleffner (SLK) se manifiesta como una encefalopatía epiléptica, con crisis focales motoras, mioclónicas y menos frecuentemente tónico-clónicas secundariamente generalizadas.

Se caracteriza por un compromiso primario del lenguaje, con regresión del lenguaje adquirido debido a una agnosia verbal auditiva, también conocida como “afasia epiléptica adquirida (Smith 2003). Se inicia a los 3-4 años, con anomalías electroencefalográficas paroxísticas, de predominio temporal posterior, que se incrementan notoriamente durante el sueño lento, presentándose como un status de espiga-onda continua. Solamente el 70-80% de los casos puede presentar crisis epilépticas (Massa 2000).

Si la actividad epileptiforme comienza precozmente

y no es eliminada antes de que concluya el período crítico de desarrollo del lenguaje, el deterioro de éste y de otras funciones neuro-cognitivas será permanente, especialmente si la presencia de espiga-onda continua permanece por más de 3 años. (Rossi 1999 Nieuwenhuis 2006).

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA en dosis altas (para lograr niveles plasmáticos sobre 100ug/ml) asociado a cura de corticoides, consistente en pulsos de metilprednisolona (20 mg/kg/d) por 3 días, repitiendo esquema cada 4 días por 3 veces. Se continúa con corticoides en esquema oral, enfatizándose su uso precoz y prolongado: PRS (2 mg/kg/d) por 6 meses, dosis inicial por 1 mes y luego retiro gradual 0.5 mg/kg por mes.

Parámetro de eficacia: la disminución del índice espiga-onda a menos de un 50%. Si el paciente no responde clínica o electroencefalográficamente, se continúa con la opción siguiente:

Segunda opción:

- Asociación: VPA y ESM
o
VPA y BZD (CLB o DZP)

Tercera opción:

- Inmunoglobulinas e.v. 400 mg/kg/d por 5 días o 2 g/kg en 24 horas y luego 400 mg/kg una vez cada 3 semanas según la respuesta.

Es posible considerar el tratamiento quirúrgico en pacientes seleccionados.

Fármacos no recomendados:

- CBZ, PB y PHT, especialmente por efectos negativos en el área neuropsicológica.

Seguimiento clínico-electroencefalográfico.

1. Evaluación de cambio clínico, en relación a la instauración de tratamiento.
2. Recaída clínica, ya sea crisis epilépticas o deterioro de los aspectos neurocognitivos.
3. Realizar EEG al inicio y al mes de tratamiento. Evaluar eficacia con Índice espiga onda de sueño no REM.

Guía para el diagnóstico electroencefalográfico del Síndrome de Landau-Kleffner con Parámetros cuantitativos:

Para laboratorios de EEG tradicionales:

- Registrar vigilia y sueño de 1 hora sin inducción

farmacológica.

- Calcular distribución de actividad epileptiforme durante diferentes etapas de sueño.

Índice Espiga Onda (IEO): Es el porcentaje de espiga onda en sueño lento.

- Se calcula contando los segundos que presentan espiga onda, cada 10 segundos, durante todo el periodo de sueño no REM. Se suman los segundos con actividad epileptiforme y se dividen por la cantidad de tiempo evaluado. Se expresa en porcentaje de tiempo ocupado con actividad epileptíca.

Diagnóstico: con índice del primer no REM o de siesta, mayor a 50%.

Índice Espiga Onda (IEO)

- 0 No hay EO
- 1 0- 20%
- 2 20- 50%
- 3 50-85%
- 4 >85%

b) Fundamentos

- El desconocimiento de la historia natural de este cuadro, los reportes de series clínicas con un bajo número de casos que comunican resultados a corto plazo y la necesidad de evaluar el desenlace clínico en relación al deterioro de la función de lenguaje y no sólo a las crisis (que habitualmente son de fácil control), hacen difícil revisar la evidencia. No hay estudios comparativos y sistemáticos entre las distintas terapias mencionadas, así como tampoco se encontraron recomendaciones en guías clínicas (NICE, SIGN). La evidencia disponible es sólo de Nivel 4 (Mikati 2005).

- De los nuevos FAEs, LEV ha sido el más efectivo. Para LTG no existen estudios disponibles (Lagae 2009).

- Inmunoglobulinas: en reportes de casos se ha comunicado tratamientos exitosos con la administración e.v.. También han resultado efectivas en caso de recaídas (Arts 2009).

- El tratamiento quirúrgico es una opción en casos seleccionados, cuando se demuestra que la anomalía electroencefalográfica es unilateral. Se ha publicado beneficio en dos tercios de los casos operados, pero la recuperación funcional completa es improbable (Irwin 2001, Cross 2009).

IV.9 EPILEPSIA AUSENCIA DE LA NIÑEZ O PICNOLEPSIA

La Clasificación de las Epilepsias de la ILAE, reconoce 4 síndromes con crisis de ausencias:

- Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN)
- Epilepsia Ausencia Juvenil (EAJ)
- Epilepsia Mioclónica Juvenil
- Epilepsia con Ausencias Mioclónicas

La Epilepsia Ausencia de la Niñez (EAN) es la epilepsia más frecuente en la niñez (10 a 15%). Se trata de un Síndrome electro-clínico genético, edad dependiente, caracterizado por múltiples crisis de desconexión de segundos de duración, que ocurren en vigilia, con un EEG con descargas de espiga-onda generalizadas bilaterales, sincrónicas y simétricas a 3 cps. Se inicia entre los 4 y 13 años de edad, tiene buena respuesta a los fármacos y es de evolución benigna. Entre un 30% y 50% de los niños afectados presentan crisis TCG (tónico clónica generalizadas). El 18% de pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) pueden haberse iniciado como EAN.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- VPA.

Segunda opción:

- ESM.

Tercera opción:

- LTG.

Cuarta opción:

- Si no hay respuesta a monoterapia, se administra biterapia:
VPA y LTG, como primera opción.
VPA y ESM, como segunda opción.

FAEs no recomendados:

- CBZ, OXC, PB, PHT, VGB pueden agravar las crisis.

b) Fundamentos

- Etosuximida ha sido el FAE históricamente usado en el tratamiento de EAN, con eficacia demostrada en el control de crisis de ausencia. Si bien ha sido desplazada en su uso por VPA (Villarreal 1978) existen diversos reportes actuales que refuerzan su vigencia (Kiorboe 1964, Arzimanoglou 2010, Striano 2010).

- Un estudio multicéntrico aleatorio, doble ciego que incluyó 453 niños con EAN, por 16-20 semanas, demostró efectividad similar de VPA (58%) y ESM (53%) vs LTG (29 %) (Glauser, 2010). Un meta-análisis

que compara la efectividad de ESM, LTG y VPA en EAN, demuestra resultados similares (Posner 2005a, 2005b).

- LTG comparada con placebo, es efectiva en monoterapia para EAN recién diagnosticada (Frank, 1999). En un estudio abierto Nivel 3, LTG resultó con similar efectividad que VPA a 12 meses, logrando este último control de crisis en menor tiempo (Coppola 2004).

- Las guías y recomendaciones revisadas (ILAE 2006, AAN 2004, NICE 2004, SEN 2009) con evidencia Nivel 3, plantean:

- VPA, ESM y LTG son posiblemente eficaces y efectivos en EAN.
- VPA y ESM tienen similar eficacia y efectividad.
- VPA y ESM son recomendados como terapia de primera línea.
- Si la terapia inicial elegida fue VPA y fracasa, se recomienda como segunda opción ESM y luego LTG.
- Si la terapia inicial utilizada es ESM y fracasa, se recomienda administrar VPA como segunda opción y luego LTG.

Comentario

Se recomienda VPA en primera línea por el riesgo de crisis TCG en EAN, su disponibilidad en nuestro medio y la experiencia en su uso clínico. ESM podría considerarse como primera opción, dada su menor incidencia de efectos neuro-cognitivos adversos, pero no cubre las crisis TCG.

IV.10 EPILEPSIA AUSENCIA JUVENIL

En EAJ, las crisis de ausencia son las que predominan, pero coexisten crisis TCG en un 80% de los casos y crisis mioclónicas esporádicas en un 20% de ellos. La edad de presentación es entre los 9 -13 años en un 70% de pacientes, con un rango entre 5 a 20 años de edad.

a) Propuesta de tratamiento

Tratamiento farmacológico en varones:

Primera opción:

- VPA

Segunda opción:

- LTG

Tercera opción:

- Asociación: LTG y VPA

○
ESM y LTG o PB o VPA
(estos últimos en dosis menores)

Tratamiento farmacológico en mujeres:

Primera opción:

- VPA, usar formulaciones de liberación extendida, en dosis no superiores a 1000 mg/día.
- LTG.

Segunda opción:

- Asociación: LTG y VPA

○
ESM y LTG o PB o VPA
(estos últimos en dosis menores)

Otras opciones de FAEs para varones y mujeres: LEV, ZNS o tratamiento coadyuvante con CLB o CNZ.

b) Fundamentos

- Los trabajos revisados corresponden a estudios sobre grupos de pacientes con “crisis de ausencias típicas”, “epilepsia con crisis de ausencias”, “epilepsias idiopáticas generalizadas” y “crisis de ausencias”.

- No existen trabajos Nivel 1 que apoyen un determinado tratamiento para EAJ.

- VPA logra un completo control de crisis de ausencia en un 68% de los pacientes a los doce meses, con efecto más rápido que LTG. También suprime las descargas epileptiformes en el EEG en un 84% de los casos.

- La elección de LTG en mujeres se fundamenta por el mayor potencial teratogénico del VPA y sus efectos colaterales en el área endocrinológica. Habría un efecto sinérgico entre VPA y LTG (Coppola 2004).

- Estudios de Nivel 4 muestran eficacia de la ESM en el tratamiento de las ausencias, logrando control de crisis en un 42 a 65% (Kioboe 1964). En otro estudio Nivel 2, tanto VPA como ESM lograron reducción de 90% de las crisis, en el 49% de los pacientes (Glauser 2010).

- Entre los FAEs nuevos, trabajos Nivel 3 y 4 muestran que LTG es el más eficaz en reducir las ausencias, sin importar el tipo de síndrome. En ausencias y en monoterapia, muestra un 50 % de libertad de crisis a los 10 meses. El efecto adverso más común, fue el exantema alérgico y exacerbaciones ocasionales de mioclonías (Coppola 2004).

- Varios estudios clínicos muestran eficacia mayor a placebo de LEV y ZNS en crisis de ausencia (Linuma 2004, Wilfong 2005, Striano 2008). No hay estudios doble ciego aleatorios controlados que lo verifiquen (Hughes 2009, Penovich 2009).

- Basados en opiniones de expertos, CBZ, OXC y PHT son ineficaces e incluso podrían empeorar las crisis por lo que estarían contraindicadas (Sato 1982).

IV. 11 EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La Epilepsia Mioclónica Juvenil (EMJ) es un síndrome electro-clínico que se presenta en adolescentes y adultos, cuyo diagnóstico requiere de la presencia de crisis mioclónicas generalizadas (100%) que se asocian a crisis TCG en un alto porcentaje de los casos (80-90%), a crisis de ausencias (25-30%) y a respuesta fotoparoxística anormal (40%). Corresponde aproximadamente al 10% de todas las epilepsias.

En EMJ se distingue 4 grupos: a) grupo clásico (72%) de inicio en la adolescencia con crisis mioclónicas o TCG y crisis de ausencias infrecuentes; b) grupo que se inicia con Epilepsia de Ausencias de la Niñez y evoluciona a EMJ (18%), más refractario a tratamiento, logrando libertad de crisis en alrededor de un 7%; c) grupo que se inicia con Epilepsia de Ausencias Juveniles y evoluciona a EMJ (7%) y d) grupo de EMJ con crisis astáticas (3%), que tendrían una tasa de libertad de crisis de 56-62%.

Los pacientes que combinan los 3 tipos de crisis, tienden a presentar mayor resistencia al tratamiento.

a) Propuesta de tratamiento

Tratamiento farmacológico en varones:

Primera opción:

- VPA (una proporción de los pacientes logra control de crisis con bajas dosis).

Segunda opción:

- LTG o LEV en monoterapia. La elección de FAE se realiza considerando el tipo de crisis dominante (LTG más eficaz en ausencias y LEV en crisis mioclónicas). Además se toma en cuenta las comorbilidades y características individuales de la persona.

Tratamiento farmacológico en mujeres:

Primera opción:

- VPA, usar formulaciones de liberación extendida, en dosis no superiores a 1000 mg/día.
- LTG
- LEV

Cualquiera de estos FAEs puede ser seleccionado en primera opción en monoterapia, dependiendo del tipo de crisis dominante, comorbilidades y características individuales de la persona.

Otras opciones de FAEs para varones y mujeres: TPM o tratamientos coadyuvantes con CLB o CNZ.

Consideraciones relevantes para el tratamiento

- En EMJ la falta de sueño y la ingesta de alcohol

notoriamente contribuyen a precipitar crisis. Estos aspectos deben ser discutidos explícitamente con los pacientes.

- El uso simultáneo de anticonceptivos hormonales disminuye significativamente los niveles plasmáticos de LTG.

FAEs no recomendados (potenciales agravadores de crisis)

- CBZ, PHT y VGB.
- LTG podría agravar las crisis mioclónicas.

b) Fundamentos

• VPA: Ha sido considerado el FAE de primera elección y patrón de comparación de otros FAEs en EMJ, en base a resultados de diversas series clínicas. VPA controla adecuadamente el 85% de los 3 tipos de crisis (Delgado-Escueta 1984, Mazurkiewicz-Beldzińska 2010). Con dosis bajas de 500 mg/d es posible mantener al paciente libre de crisis (Karlovassitou-Koriari 2002). Sus desventajas son que existe un grupo refractario y los conocidos efectos adversos, especialmente teratogénicos (Mintzer 2010). El uso de dosis diarias menores a 1g y de formulaciones de liberación extendida, reduce los riesgos de teratogenicidad (Vajda 2004).

• LTG: Su uso en EMJ se basa en series clínicas, estudios retrospectivos y prospectivos. Su efectividad es menor a VPA, sin embargo tiene menor probabilidad de presentar eventos adversos y mejor tolerancia (Marson 2007a). Su eficacia relativa es mayor en crisis de ausencias (Mazurkiewicz-Beldzińska 2010). LTG tendría indicación como primera opción en mujeres en edad fértil, teniendo en cuenta que puede agravar las crisis mioclónicas (Crespel 2005).

• LEV: Su uso se basa en la efectividad observada en series clínicas, estudios retrospectivos y prospectivos, especialmente en crisis TCG y mioclónicas (Sharpe 2007). Este FAE sería efectivo en disminuir las descargas epileptiformes y la fotosensibilidad en EMJ. También es un coadyuvante efectivo y bien tolerado para los pacientes con epilepsias con crisis mioclónicas (Noachtar 2008). Su eficacia y tolerancia apoyarían su uso en EMJ.

• TPM: tendría especial utilidad para el tratamiento de crisis TCG. Su uso puede considerarse en presencia de comorbilidades como obesidad y/o migraña. Es relevante considerar su efecto negativo sobre la función cognitiva (Levisohn 2007).

• CLB: se prescribe como coadyuvante (Kalra 2010).

• CNZ: ayuda al control de crisis mioclónicas en asociación a VPA, en especial en pacientes que muestran reacciones adversas o requieren dosis muy

altas de VPA (Verrotti 2006).

- FAEs que deterioran crisis: Se ha descrito precipitación o agravamiento de crisis con CBZ, GBP, OXC, PHT y VGB (Perucca 1998, Somerville 2009)
- También hay reportes de exacerbación de crisis, especialmente mioclónicas con LTG (Crespel 2005).

Guías y normas

ILAE 2006: No hay estudios Nivel 1, 2 y 3. Estudios nivel 4 sugieren que CZP, LEV, LTG, TPM, VPA, ZNS pueden mostrar alguna eficacia en pacientes recién diagnosticados con EMJ. Estudios Nivel 4 muestran que CBZ, GBP, OXC, PHT, TGB y VGB pueden agravar crisis de ausencias y crisis mioclónicas.

Guía NICE (2004) indica VPA y LTG como primeras opciones de tratamiento; se recomienda precaución en el uso de VPA en mujeres, por el riesgo de daño al embrión/feto in útero. La Opinión de Expertos Europeos señala ambos fármacos como posibles primeras opciones, sin embargo en varones se inclina por VPA y en mujeres por LTG (Wheless 2007).

IV. 12 EPILEPSIA CON SOLO CRISIS TÓNICO-CLÓNICAS GENERALIZADAS

La epilepsia con sólo crisis TCG es una epilepsia genéticamente determinada, que se ha vinculado al locus de EJM1. Se presenta en sujetos con un examen neurológico y mental normal, con un rango de presentación entre los 6 - 47 años (máximo de incidencia: 16 a 17 años); el 80% tiene su primera crisis TCG en la segunda década de la vida. Es levemente predominante en hombres (55%).

En este tipo de epilepsia, las crisis TCG ocurren al despertar (17 a 53% de los pacientes), mientras está despierto (23 a 36%) o durante el sueño (27% al 44%). En el EEG interictal, la actividad de base es normal, con descargas bilaterales, sincrónicas generalizadas de espiga/onda y poliespiga/onda en la mitad de los pacientes. En forma infrecuente hay anomalías focales, en ausencia de descargas generalizadas. El 13% de los pacientes tiene descargas fotosensibles.

Esta epilepsia tiene la más alta incidencia de recaída al suspender el tratamiento (83% versus EMJ 80%). La prevalencia es muy baja (0.9% de las epilepsias generalizadas idiopáticas). La asociación a otros tipos de crisis, como crisis mioclónicas o ausencias, excluye el diagnóstico.

a) Propuesta de tratamiento farmacológico

Primera opción:

- LTG o VPA.

La elección de FAE se realiza considerando género, comorbilidades y otras variables individuales de la persona.

Segunda opción:

- LEV, TPM.

Consideraciones generales

Evitar factores precipitantes, privación de sueño, fatiga y consumo excesivo de alcohol.

b) Fundamentos

- No existe evidencia de estudios Nivel 1 ó 2 para el tratamiento de la Epilepsia con sólo crisis TCG. Las publicaciones incluyen casos aislados o series pequeñas, no hay estudios aleatorios o de comparaciones de tratamiento.

- Estas recomendaciones se basan en opiniones de expertos y en la acerca de la efectividad de FAEs en el tratamiento de crisis TCG.

- Un estudio aleatorio, controlado, no doble ciego, que compara LTG, TPM y VPA, demostró que VPA es significativamente más eficaz que LTG y TPM en el control de crisis TCG. VPA es mejor tolerado que TPM. Debe considerarse los efectos adversos potenciales de VPA en mujeres de edad fértil (Marson 2007).

- Estudios de series de casos sugieren que el VPA es efectivo en crisis generalizadas.

- En series de casos retrospectivos el VPA presenta el mejor índice de remisión, seguido por TPM y LMT (SIGN 2005).

IV. 13 CRISIS FEBRILES

Se presentan en el lactante y preescolar habitualmente entre los 3 m y 5 a, asociadas a fiebre, en ausencia de infección del SNC. Se excluyen niños con crisis afebriles previas o concomitantes (Camfield 1997).

Los factores de riesgo para una posterior epilepsia al momento de la primera crisis febril son: examen neurológico alterado, crisis febriles complejas, estado epiléptico febril y epilepsia en familiares de primer grado. El riesgo de epilepsia aumenta con la presencia de más factores de riesgo. (Nelson 1976).

Las crisis febriles complejas son aquellas que son focales, que duran más de 15 minutos o que se repiten en las primeras 24 horas. Un 60-70% de los que presentan una primera crisis febril no tiene ninguno

de estos factores, la duración es breve (entre 1 y 3 minutos) en el 91 % de los casos; sólo en un 9% las crisis febriles son crisis prolongadas (> 15 min). El riesgo de epilepsia posterior en crisis febriles simples es de sólo 1-2% (población general 0,5-1%).

En la Clasificación Internacional de las Epilepsias y Síndromes Epilépticos (ILAE 1989), las crisis febriles se ubican en Síndromes especiales. En el nuevo reporte de Clasificación ILAE 2005-2009 (Berg 2010), se catalogan en el grupo de “condiciones con crisis epilépticas que tradicionalmente no se diagnostican como epilepsias per se”.

Consideraciones generales:

- Lo más importante es la educación respecto a benignidad, manejo de crisis y manejo de fiebre. (American Academy of Pediatrics 1999).
- Todo niño menor de 5 años que presente una crisis febril debe ser evaluado por un médico para descartar patología aguda del SNC u otras.
- Ante un paciente con crisis prolongada, el médico de Urgencia, debe utilizar el protocolo de tratamiento de estado epiléptico.

a) Propuesta de tratamiento farmacológico:

Cada vez se demuestra menos aconsejable el uso continuo de FAEs. Ningún tratamiento continuo está recomendado en niños con una o más crisis febriles simples.

Tratamiento de las crisis:

- Se recomienda uso de BZDs via rectal, bucal o nasal.

• Frente a recurrencias de crisis febriles se plantean las siguientes alternativas de tratamiento:

Tratamiento intermitente profiláctico:

- Verificada un alza febril, medicar con FAE de inmediato.
 - DZP oral/rectal: 0.5 mg/kg/dosis x 2 veces con intervalo de ocho horas, el primer día de fiebre.
 - MDZ nasal/ bucal 0.25mg/kg/dosis inmediato al alza febril. Se repite la dosis a las ocho horas el primer día de fiebre.
 - CLB oral: 0.4 mg/kg/dosis c/12 h, el primer día de fiebre.

Tratamiento intermitente sólo de la crisis:

En caso de crisis febril administrar de inmediato:

- DZP rectal: 0.5 mg/kg/dosis
- MDZ nasal/ bucal 0.25 mg/kg/dosis

Tratamiento continuo:

Su indicación es excepcional. En caso de decidir

tratar las crisis en forma continua, por ser repetidas y prolongadas (de más de 15 min) o por fracaso de terapias previas:

- PB a menores de 1 año. VPA después del año de edad.

La duración recomendada del tratamiento es de 2 años sin crisis o hasta los 5 años de edad, tiempo después del cual se procederá a la suspensión.

Estado Epiléptico Febril:

- DZP ampollas de 10 mg/2 ml, 0.5 mg/kg, e.v. o rectal.
- MDZ 0.25 mg/kg/dosis nasal/ bucal.
- MDZ 0.5 mg/kg por dosis e.v. y luego infusión continua.

b) Fundamentos

- Dado el pronóstico benigno de las Crisis Febriles, el tratamiento profiláctico no está indicado (Sadleir 2007) (Grado de Recomendación B).
- El uso de MDZ bucal es seguro y eficaz en el tratamiento de crisis epilépticas en niños (McIntyre 2005, Bhattacharyya 2006) (Grado de Recomendación A).
- DZP rectal durante períodos febriles es efectivo en prevenir recurrencia y no afecta a largo plazo el desarrollo cognitivo (Scottish I. Guidelines 2003) (Grado de Recomendación A).
- Ensayos aleatorios doble ciego, controlados con placebo sostienen que el DZP administrado durante la fiebre reduce la recurrencia de Crisis Febriles (Sadleir 2007) (Grado de Recomendación B).
- El uso de CLB como terapia intermitente en crisis febriles es segura y eficaz (Tondi 1987, Gupta 2002).

Opiniones de expertos:

Las crisis febriles simples no causan daño estructural alguno. Se discute si existe riesgo de daño cuando el paciente presenta crisis febriles prolongadas. Sólo un pequeño porcentaje presenta riesgo de desarrollar una epilepsia del lóbulo temporal y esclerosis temporal mesial. Algunas epilepsias, como la Epilepsia Mioclónica Severa de la infancia o Síndrome de Dravet, pueden iniciarse con crisis febriles prolongadas.

IV. 14 ESTADO EPILÉPTICO GENERALIZADO

El Estado Epiléptico es la urgencia neurológica más frecuente en niños. Su incidencia en la población general es de 10-20/100.000, siendo los niños y los

ancianos los más afectados (Bassin 2002). De acuerdo al tipo de crisis que se presenten, el Estado Epiléptico se subdivide en 2 categorías: generalizado convulsivo y no convulsivo (Gastaut 1983, Dodson 1993) (IV.15). Un 50 a 75 % de los estados epilépticos son generalizados (Shorvon 2007). El Estado Epiléptico Generalizado se define como la ocurrencia de una crisis prolongada o una serie de crisis, sin recuperación completa de la conciencia entre ellas. Aún resulta controvertido establecer la duración exacta para diferenciar un Estado Epiléptico de una crisis, sin embargo existe acuerdo en distinguir 2 definiciones, cada una de ellas con una duración diferente, dependiendo del tipo clínico de Estado Epiléptico y su potencial severidad: a) la definición clásicamente usada, una crisis mayor de 30 minutos o crisis recurrentes sin recuperación de conciencia entre ellas por un período mayor de 30 min (Commission on Epidemiology and Prognosis, ILAE. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. 1993). b) en consideración a la severidad y a la necesidad de un manejo terapéutico oportuno, para el Estado Epiléptico Generalizado (SEG) convulsivo se establece una definición operacional que implica la ocurrencia de una crisis convulsiva generalizada, continua -o dos o más crisis- de duración igual o mayor a 5 min, durante las cuales el paciente no recupera su nivel de conciencia basal. Esta definición es la que se recomienda utilizar para efectos de iniciar tratamiento del SEG (Lowenstein 1999).

Tanto el diagnóstico oportuno como el tratamiento precoz son esenciales para disminuir la morbilidad y evitar complicaciones a futuro de un SEG. Los protocolos de manejo permiten maximizar las probabilidades de controlar las crisis (Knake 2009).

a) Propuesta de tratamiento

Se propone esquema según Figura 1.

b) Fundamentos

- La evidencia existente en la literatura médica sobre el tratamiento de SEG en niños es limitada.
- La revisión de la literatura, protocolos y guías de tratamiento nos permite tomar decisiones, teniendo como objetivo asegurar un tratamiento apropiado, rápido y efectivo en condiciones o situaciones comunes. También nos permite ahorrar tiempo en los Servicios de Urgencia y disminuir así los potenciales errores en el enfrentamiento inmediato del paciente.
- Las auditorías de manejo del SEG, concluyen que los errores más frecuentes son:
 - No seguir protocolos, lo que condiciona mayores tiempos de manejo y más admisiones en Unidades de Cuidados Intensivos.
 - Uso de dosis inadecuadas (bajas) o más de 2

dosis de BDZ.

- Retraso en uso de tratamiento de segunda línea o de anestésicos (Yoong 2009).
- Las BDZ son de primera elección en la fase inicial del SEG dada su acción rápida, múltiples vías de administración y su uso como fármaco pre-hospitalario (Evidencia Nivel 1, recomendación A) (Appleton 2008).
 - El LZP 0,1 mg/kg/dosis y el DZP 0,3 mg/kg/dosis e.v., han mostrado la misma eficacia en el tratamiento del SEG.
 - El DZP rectal es eficaz para yugular una crisis.
 - El MDZ 0,3 mg/kg/dosis vía bucal es más efectivo que el DZP 5 o 10 mg/dosis vía rectal e igual de efectivo por vía nasal que el DZP e.v., por lo tanto es una buena alternativa en el manejo pre-hospitalario (sin vía venosa disponible) de una crisis. En este aspecto tendría ventajas sobre el uso de DZP rectal, dadas las dificultades de aplicación que este último tiene (Appleton 2008, Knudsen 1979, McIntyre 2005, McMullan 2010).
- El PB a dosis de carga de 20 mg/kg/dosis ev., si bien tiene efectividad demostrada, no tiene igual recomendación que la PHT. Ha estado en desuso debido a sus efectos adversos, especialmente sobre el nivel de conciencia, pero tiene una recomendación empírica en niños menores de 6 meses (Evidencia Nivel 3, recomendación C). Es de elección cuando: no hay vía venosa segura disponible (riesgo de extravasación de PHT), no hay monitor cardíaco disponible, el paciente es usuario crónico de PHT o es portador de patología cardiovascular (Garr 1999, Brevoord 2005, Treiman 1998).
- Los fármacos de tercera línea, se deben usar cuando se llega a la refractariedad del SEG, lo que no es objeto de esta revisión. No poseen evidencia ni niveles de recomendación, por lo que el uso de otras drogas antiepilépticas, LEV o VPA (Trinka 2007) por ejemplo, o de anestésicos se debe analizar según el caso.

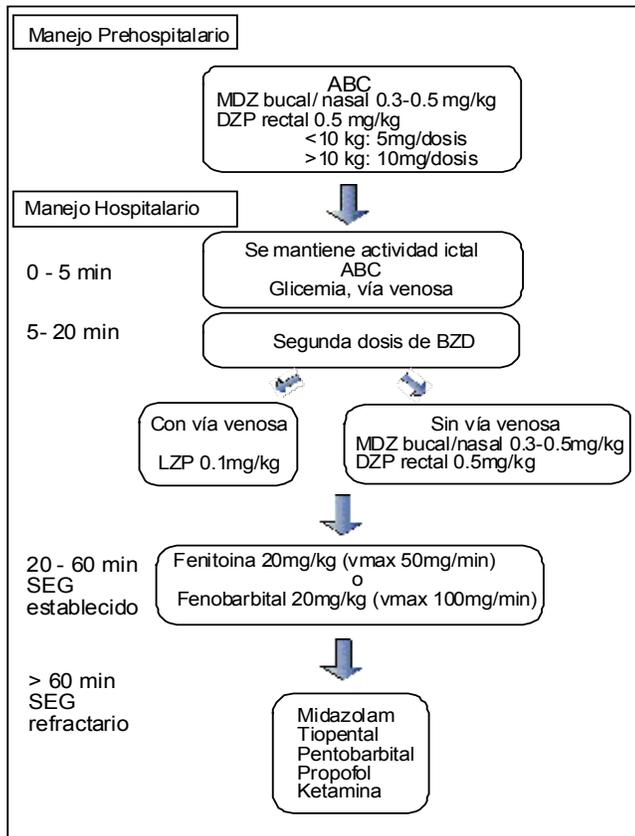


Figura 1. Protocolo de manejo de Estado Epiléptico Generalizado

IV. 15 ESTADO EPILÉPTICO NO CONVULSIVO: AUSENCIAS Y FOCAL (O PARCIAL)

En el Research Foundation Workshop que tuvo lugar en Oxford (2004) (Walker 2005), se definió Estado Epiléptico no Convulsivo (EENC) como un rango de condiciones que difieren en su etiología, pronóstico y manejo, en las cuales la actividad crítica electroencefalográfica es prolongada y resulta en síntomas clínicos no convulsivos.

Entre un 25 a 50 % del todos los Estados Epilépticos corresponden a EENC (Shorvon 2007). Los pacientes con EENC pueden presentar una amplia variedad de manifestaciones clínicas: coma, confusión, somnolencia, afasia, síntomas autonómicos anormales, así como manifestaciones motoras sutiles: mioclonías palpebrales, automatismos bucales o manuales, giros versivos de la cabeza o nistagmo. En niños, el EENC se presenta en contextos diversos: síndrome epilépticos específicos (Síndrome de Dravet, Epilepsia astático-mioclónica, Síndrome de Lennox-Gastaut, Síndrome

de Panayiotopoulos), encefalopatías no progresivas, encefalopatías agudas (infecciosas, traumáticas, AVE, tóxicas etc.). La morbilidad y mortalidad de EENC depende principalmente de su etiología y de la precocidad del diagnóstico, siendo de peor pronóstico cuando se presenta en pacientes comatosos en quienes crisis e injuria actúan sinérgicamente en la producción de daño cerebral (Korff 2007).

Si bien el EENC debe ser tratado en forma precoz y activa, es necesario evitar el sobretatamiento, particularmente en niños con cuadros de mejor pronóstico o encefalopatías no progresivas. La agresividad del tratamiento dependerá de los factores antes señalados, considerando que los tratamientos endovenosos, anticonvulsivantes y anestésicos, tienen riesgos potenciales de morbilidad y daño. (Thomas 2007).

El Estado Epiléptico no Convulsivo se clasifica en:

A) Generalizado:

- Ausencias (típicas/atípicas)

B) Focal (Parcial):

- Simple (sin afectación de conciencia)
 - Somatosensitivo
 - Sensorial
 - Autonómico (vegetativo)
 - Psíquico (afectivo)
 - Combinación de los anteriores
- Complejo (con afectación de conciencia)

a) Propuesta de tratamiento

Estado Epiléptico de Ausencias:

- Iniciar con BZD en dosis habituales.
 - Vía venosa disponible LZP 0.1 mg/kg, máx. 4 mg, DZP 0.3-0.5 mg/kg, máx. 10 mg.
 - Vía venosa no disponible: MDZ nasal/bucal 0.25 mg/kg, DZP rectal 0.5 mg/kg.
- Continuar con VPA e.v. 15-45 mg/kg, en bolos de 6 mg/kg/min. Mantención: infusión de 1mg/kg/hora. Nota: Si VPA e.v. no está disponible, administrar por vía oral (sonda nasogástrica) en dosis de carga de 30 mg/kg, seguido de tratamiento de mantención en dosis habituales.

Estado Epiléptico Focal (Parcial):

- BZD en dosis habituales.
- Vía venosa disponible LZP 0.1 mg/kg, máx. 4 mg, DZP 0.3-0.5 mg/kg, máx. 10 mg.
- Vía venosa no disponible: MDZ nasal/ bucal 0.25 mg/kg, DZP rectal 0.5 mg/kg.

- Administración e.v. de un FAE de mantención
 - PHT 15-20 mg/kg e.v.
 - PB 15-20 mg/kg. ev.
 - VPA 15-45 mg/kg en bolos de 6 mg/kg/min, seguidos de infusión de 1 mg/kg/hora.

b) Fundamentos

- Considerando que el EENC presenta diversas etiologías y que no está asociado a la misma gravedad, urgencia de tratamiento o riesgo de secuelas que el Estado Epiléptico Generalizado (SEG), se hace difícil sugerir un tratamiento estándar.
- No existen estudios que aporten evidencia de calidad para definir cuál es el mejor tratamiento farmacológico en estos casos. Las recomendaciones existentes se sustentan en la opinión de expertos y se derivan de los estudios orientados a definir el tratamiento farmacológico en el SEG, que se considera la mejor evidencia disponible por ahora.
- El VPA e.v. se usa como alternativa en aquellos pacientes que no responden a la PHT o las BDZ, mostrando una baja incidencia de efectos adversos. Existen, hasta ahora, unos 20 estudios publicados de VPA, que incluyen más de 500 pacientes adultos y niños. En 3/4 de los pacientes la resolución de las crisis fue antes de 20 minutos. Esto es avalado por guías de algunas guías de práctica clínica. Se propone su uso como FAE de segunda línea y mantención en Estado Epiléptico de Ausencias.

IV. 16 EPILEPSIAS FOCALES

Los términos “Epilepsias Focales” o “Síndromes Epilépticos Focales”, que reemplazan al término “Epilepsias Parciales”, se refieren a la existencia de una zona anatómica y/o funcional del encéfalo que está afectada. Según las áreas encefálicas comprometidas, se manifestarán los diferentes tipos de crisis. Las crisis se subdividen en crisis sin compromiso de conciencia (previamente conocidas como simples) y las que presentan compromiso de conciencia (previamente denominadas complejas). Obedecen a múltiples etiologías constituyendo un 30% de las epilepsias. La mayoría (60-70%), logran un adecuado control de las crisis con FAEs. Este grupo, no constituye un síndrome epiléptico, su inclusión tiene el objetivo práctico de implementar un manejo farmacológico, mientras se logra clasificar el tipo de epilepsia.

a) Propuesta de tratamiento

Primera opción:

- CBZ, OXC

Segunda opción:

- VPA

Tercera opción:

- LEV, LTG, TPM

b) Fundamentos

El uso de FAEs en epilepsias focales en niños, está fundamentado por:

- Guías de tratamiento antiepiléptico de ILAE, que incluye una revisión de la literatura desde los años 1940 al 2005 (considerando Medline, Cochrane), con un total de 25 estudios aleatorios, controlados, doble ciego, además un meta-análisis de monoterapia inicial en niños con crisis de inicio focal. Sólo un estudio presenta evidencia Nivel 1 (Guerreiro 1997). Este estudio doble ciego aleatorio, comparativo entre OXC-PHT, concluye que ambas tienen igual eficacia, pero la tolerancia y permanencia de los pacientes en tratamiento es significativamente mejor con OXC que PHT. OXC es un tratamiento eficaz y efectivo como monoterapia inicial en niños con crisis de inicio focal recién diagnosticados. (grado A de recomendación).
- Estudios con evidencia Nivel 2 no existen.
- Estudios con evidencia Nivel 3, concluyen que CBZ, PB, PHT, TPM y VPA son posiblemente eficaces y efectivos como monoterapia inicial en niños con epilepsias parciales (grado C de recomendación) (Glauser 2006).
- LTG y VGB son potencialmente eficaces y efectivos, como monoterapia inicial en niños con crisis parciales (grado D de recomendación), (Glauser 2006).
- En un meta-análisis, que incluyó estudios aleatorios con niños y adultos, (Gamble 2006), se compara LTG y CBZ en monoterapia, concluyéndose que LTG fue mejor tolerada, sin embargo, el tiempo transcurrido sin crisis fue mayor con CBZ.
- El estudio SANAD 2007 para crisis parciales (nivel 3), considera que la eficacia y tolerabilidad de LTG en monoterapia, es significativamente mejor que el tratamiento estándar con CBZ y que otros FAEs nuevos, como TPM y GBP. La LTG no presentó ventajas significativas al compararla con OXC, y no es inferior a CBZ en la remisión de crisis a 12 meses plazo (Marson 2007).
- En la Opinión de Expertos Europeos, se recomienda CBZ y OXC como monoterapia inicial, para crisis focales con compromiso de conciencia. También se considera VPA como FAE apropiado para primera línea de tratamiento (Wheless 2007).

V. DISCUSIÓN

Estas recomendaciones de tratamiento de las epilepsias, son el resultado de un trabajo amplio que considera la experiencia clínica de los especialistas convocados (expresada en la encuesta y en discusión presencial), las condiciones particulares de nuestro país, la disponibilidad de FAEs y la búsqueda selectiva de los mejores niveles de evidencia científica existente en la literatura a la fecha.

No es objetivo de este trabajo abordar otros aspectos como evaluaciones diagnósticas y otros tratamientos de las epilepsias.

Existe gran cantidad de publicaciones acerca del tratamiento farmacológico de las epilepsias, sin embargo muchas de ellas están orientadas a satisfacer las regulaciones formales previas a la comercialización de una nueva molécula y no responden a las preguntas acerca de decisiones clínicas (Marson 2009). Los trabajos clínicos en niños son más escasos que en adultos y aquellos que alcanzan niveles 1 ó 2 de evidencia son aún más difíciles de encontrar. Lo anterior queda de manifiesto cuando revisamos los fundamentos de cada recomendación, observándose que muchos de ellos están apoyados en estudios de Nivel de evidencia 3 ó 4, en otras guías clínicas o en consensos de expertos. Entonces cobra relevancia la revisión crítica de la información disponible, adecuando las recomendaciones a la realidad clínico-terapéutica de nuestro país y a las condiciones sociales, económicas y culturales de cada familia.

La encuesta chilena acerca de la terapia farmacológica de epilepsias del niño y adolescente (Carvajal 2010a, Carvajal 2010b), demuestra que existe poca uniformidad entre los médicos, en la elección del tratamiento con FAEs en los diferentes síndromes epilépticos, con ciertas excepciones tales como Epilepsia de Ausencia de la Niñez y Síndrome de West. Además hay diferencias en la elección del FAE cuando se está en la práctica pública o privada. En la práctica privada se opta por formulaciones de vida media prolongada y FAEs de última generación, que aunque son más costosos, favorecen la adherencia al tratamiento. Todo esto confirma la necesidad de la realización de éste Consenso.

La información obtenida en la reunión de Consenso, es analizada y discutida por los autores hasta consensuar estas recomendaciones. En función de las características metodológicas explicadas, el presente documento puede clasificarse como una guía de práctica clínica de consenso, que según la nomenclatura de Liberati (1998) constituye el segundo escalón de calidad dentro de las guías de práctica clínica.

Este consenso se ha basado en el supuesto que todo niño o adolescente que inicia tratamiento con FAEs tiene un diagnóstico indiscutible de epilepsia y muy probablemente de un síndrome electro-clínico u otra epilepsia específica. Por lo tanto la confirmación diagnóstica debe ser una condición previa a la prescripción medicamentosa.

En términos generales se acepta que el inicio de tratamiento farmacológico se decida luego de una segunda crisis no provocada, puesto que la presentación de un segundo evento, eleva considerablemente la ocurrencia de otros (Hauser 1998). Este principio general deberá someterse al buen criterio clínico, por ejemplo en el caso de epilepsias focales idiopáticas de la niñez, cuyo curso es típicamente benigno y con baja frecuencia de crisis, en que el neurólogo podrá concordar con el paciente y su familia la no prescripción de FAEs. En contraste, en situaciones con muy alto riesgo de recurrencia y/o crisis con mayor potencial de daño, como es el caso de epilepsias secundarias a lesiones cerebrales de alta epileptogenicidad o pacientes con EEG muy alterado, el clínico podrá decidir iniciar terapia sin esperar un segundo evento. Por otra parte, algunas epilepsias se presentan siempre con múltiples crisis como son las Epilepsias de Ausencias o el Síndrome de West.

La monoterapia es el “patrón oro” en el tratamiento de las epilepsias (Glauser 2006), de hecho en casi todos los casos consensuados, ésta es la recomendación en primera, segunda e incluso tercera opción. Son excepciones a esta regla las encefalopatías epilépticas tales como SLG, ESES o SLK.

Las posibilidades de primera opción de tratamiento, incluyen FAEs disponibles en el sistema público y otros disponibles en Chile, pero de acceso más restrictivo. Si bien no se señala explícitamente en las recomendaciones específicas, cuando se prescribe VPA o CBZ, es conveniente optar por las formulaciones de liberación controlada siempre que sea posible, en consideración a facilitar la adherencia y a mejorar la eficacia y tolerancia del tratamiento. La decisión de recomendar VGB, FAE no disponible en el sistema público de salud, como primera opción de tratamiento en el caso de Síndrome de West con esclerosis tuberosa, se fundamenta en la evidencia acumulada en relación a su eficacia, en este caso particular, que supera en este momento a cualquiera otra alternativa.

Se estima que un 47% de pacientes con epilepsia recién diagnosticada logra un adecuado control con el primer fármaco indicado y un 14% adicional después de la segunda o tercera opción (Kwan 2000). Vale mencionar que en el último tiempo y en relación a la disponibilidad de nuevos agentes antiepilépticos con

nuevos mecanismos de acción, menos efectos adversos y menor perfil de interacciones entre drogas (Perucca 2005, Schmidt. 2009), se ha replanteado el concepto de politerapia racional, como una alternativa a evaluar precozmente en pacientes refractarios (Shorvon 2009, French 2009).

Cuando se prescribe un FAE, se recomienda titular su dosis considerando las recomendaciones, la tolerancia y la respuesta clínica de cada paciente. Es importante enfatizar que un grupo importante de pacientes logra remisión de crisis con dosis bajas. Si esto no ocurre y antes de definir el fracaso de la primera opción farmacológica, se recomienda titular hasta las dosis máximas toleradas; luego iniciar un segundo fármaco en monoterapia. Cuando sea necesario avanzar a una segunda opción de tratamiento, el primer FAE será disminuido paulatinamente sólo cuando el segundo FAE haya alcanzado una dosis adecuada y estable.

Luego del fracaso de dos monoterapias por tiempos adecuados (definido en relación a la frecuencia de crisis) y en dosis máximas, deberá evaluarse la posibilidad de una epilepsia refractaria con el probable paso a politerapia.

Previo a ello, es necesario reconsiderar las siguientes posibilidades:

- Eventos Paroxísticos no Epilépticos.
- Correcto diagnóstico de síndrome epiléptico/tipo de crisis.
- Adherencia al tratamiento.
- Uso "real" de dosis máximas toleradas.
- Presencia de otros factores que gatillen crisis.
- Posibilidad de agravación de crisis por FAEs.

Durante el tratamiento antiepiléptico, la evaluación de efectos adversos debe ser una práctica clínica permanente.

Es necesaria la medición de niveles plasmáticos (NP) en las siguientes situaciones:

- Dudas acerca de adherencia a tratamiento
- Sospecha clínica de toxicidad.
- Persistencia de crisis a pesar de dosis adecuadas.
- Cambios inesperados en la respuesta clínica.

Para una adecuada medición e interpretación de NP se recomienda:

- Medirlo en condiciones de estado estable (salvo situaciones excepcionales).
- Tomar la muestra previo a la administración de la siguiente dosis del FAE, particularmente en FAEs de vida media corta (NP mínimo).
- Interpretar los resultados considerando factores que potencialmente alteren la relación entre dosis

y respuesta clínica: edad, alteración de proteínas e interacciones.

Un período de 2 años de tratamiento sin crisis, es usualmente aceptado como duración adecuada de un tratamiento antiepiléptico en la mayoría de los Síndromes.

VI. CONCLUSIÓN

El presente trabajo se entiende como una recomendación. La selección del FAE a prescribir es una decisión del médico en conjunto con su paciente y familia, que considerará las opciones para cada síndrome epiléptico y tipo de crisis, pero incluyendo además las características individuales: edad, sexo, comorbilidades, otros tratamientos en curso, planes y recursos de salud, situación geográfica, entre otros, para asegurar la adherencia necesaria al tratamiento. El objetivo es obtener el máximo beneficio en términos de control de crisis, con un mínimo de efectos adversos y la mejor calidad de vida.

En suma, este documento de consenso pretende ser una guía práctica de orientación para ayudar a las decisiones de tratamiento en situaciones clínicas concretas. Su objetivo final es ofrecer una mejor calidad de atención a los niños y adolescentes con epilepsias, a través de decisiones fundadas que contribuyan a disminuir la variabilidad de las decisiones terapéuticas. La elaboración de esta guía ha requerido consensuar la evidencia actualmente disponible en la literatura, las opiniones de los participantes y del Comité de Trabajo. Como tal, constituye un instrumento dinámico que deberá ser objeto de revisiones sistemáticas periódicas.

VII. BIBLIOGRAFÍA

- Aarts JH, Binnie CD, Smit AM, Wilkins AJ. Selective cognitive impairment during focal and generalized epileptiform EEG activity. *Brain*. 1984;107:293-308.
- Aicardi J, Chevrie JJ. Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 1982 ;24(3):281-92.
- Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; 31:802-5
- American Academy of Pediatrics. Committee on Quality Improvement, Subcommittee on Febrile Seizures: Practice Parameter: Long-term treatment of the child with simple febrile seizures. *Pediatrics* 1999; 103 (6):1307-1309
- Andermann F, Zifkin B. The benign occipital epilepsies of childhood: an overview of the idiopathic syndromes and of the relationship to migraine. *Epilepsia* 1998; 39:S9-S23
- Andrade R., García-Espinosa A., Machado-Rojas A., García-González M.E., Trápaga-Quincoses O., Morales-Chacón L.M. Estudio prospectivo, abierto, controlado y aleatorio de clobazam frente a carbamacepina en pacientes con crisis frecuentes de epilepsia rolándica. *Rev Neurol* 2009; 49 (11): 581-586
- Appleton R., Macleod S., Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2008, Issue 3
- Arts WF, Aarsen FK, Scheltens-de Boer M, Catsman-Berrevoets CE. Landau-Kleffner syndrome and CSWS syndrome: treatment with intravenous immunoglobulins. *Epilepsia*. 2009; 50: Suppl 7:55-8
- Arzimanoglou A. Dravet syndrome: From electroclinical characteristics to molecular biology. *Epilepsia* 2009; 50:3–9
- Arzimanoglou A., et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8:82-93
- Arzimanoglou A, Ryvlin P, Perucca E. When the past challenges the present: are older antiepileptic drugs still the best choice in childhood absence epilepsy? *Lancet Neurol* 2010; 9 (5):457-9
- Baglietto MG, Battaglia FM, Nobili L, et al. Neuropsychological disorders related to interictal epileptic discharges during sleep in benign epilepsy of childhood with centrotemporal or Rolandic spikes. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43(6):407-12.
- Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, et al. High-dose corticotrophin(ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375–379
- Bassin S., Smith TL., Bleck T. Clinical Review: Status Epilepticus. *Critical Care* 2002; 6:137-142
- Beaumanoir A. EEG data. En Beaumanoir A, Bureau M, Deonna T, et al, eds. *Continuous Spikes and Waves During Slow Sleep: Acquired Epileptic Aphasia and Related Conditions*. London: John Libbey; 1995, pp. 217-223
- Beaumanoir, A. The Landau-Kleffner syndrome. En J. Roger, M. Bureau, CH. Dravet, FE. Perret y P. Wolf (Eds.), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Londres: John Libbey (2ª edición) 1992. pp. 231-243
- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, Engel J, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010; 51(4): 676-685
- Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37:126-33
- Bhattacharyya M, Kalra V, Gulati S. Intranasal midazolam vs rectal diazepam in acute childhood seizures. *Pediatr Neurol* 2006; 34:355-9
- Billard C, Autret A, Laffont F, Lucas B, Degiovanni F. Electrical status epilepticus during sleep in children: a reappraisal from eight new cases. In: Serman MB, Shouse MN, Passouant P, editors. *Sleep and Epilepsy*. Londres y New York. Academic Press 1982 p. 481-491
- Binnie CD. Significance and management of transitory cognitive impairment due to subclinical EEG discharges in children. *Brain Dev* 1993; 15 (1):23-30
- Boel M, Casaer P. Continuous spikes and waves during slow sleep: a 30 months follow up study of neuropsychological recovery and EEG findings. *Neuropediatrics*. 1989;20(3):176-80.
- Bourgeois B, Brown W, Pellock JM, et al. Gabapentin (Neurontin) monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (BECTS): A 36-week, double blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 1998; 39(6):163
- Brevoord J, Joosten K, Arts W, Van Rooij R, de Hoog, M. Status Epilepticus: Clinical Analysis of a Treatment Protocol Based on Midazolam and Phenytoin. *J Child Neurol* 2005; 20:476–81.
- Camfield PR, Camfield CS, Hirtz DH. Treatment of febrile seizures. In: Engel J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1305-9
- Cañadillas-Hidalgo F.M., Sánchez-Álvarez J.C., Serrano-Castro P.J., Mercadé-Cerdá J.M. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2009; 49:41-71
- Caraballo RH, Cersosimo RO, Sakr D, Cresta A, Escobal N, Fejerman N. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. *Epilepsia* 2005; 46:1539–1544.
- Carvajal M., Cuadra L, David P., Förster J., Mesa T., López I. Encuesta Chilena acerca de Terapia Farmacológica de Epilepsias del Niño y Adolescente.

- Revista Chilena de Epilepsia* 2010;10(2):29-38.
- Carvajal M., Cuadra L., David P., Förster J., Mesa T., López I. Encuesta Chilena acerca de Terapia Farmacológica de Epilepsias del Niño y Adolescente. *Rev. Chil. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc.* 2010;21(Supl):32-33
 - Carvajal M., Cuadra L., Devilat M., Laso J., Olivares O., Ramírez D., Rivera E., Salinas J., Gómez V., Lemp G. *Guía Clínica “Epilepsia en el Niño”* Ministerio de Salud Año 2008 (GPC anterior 2005) Grupo Normativo Epilepsia Minsal www.minsal.cl
 - Chahine LA, Mikati MA. Benign pediatric localization related epilepsies. Part II. Syndromes in childhood. *Epileptic Disord* 2006; 8 (4): 243-58
 - Cheng-Hakimian A, Anderson GD, Miller JW. Rufinamide: pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *Int J Clin Pract* 2006, 60, 1497-1501
 - Chin R, Neville B, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott R. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet* 2008; 7: 696–703
 - Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Research* 1997; 26:389–95
 - Colin F, Amit P. Treatment of Lennox-Gastaut Syndrome. *Eu J Paediatr Neurol* 2009, 30:1-12
 - Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592–6.
 - Conry JA, Ng YT, Paolicchi JM, Kernitsky L, Mitchell WG, et al. Clobazam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2009, 50(5): 1158-66.
 - Coppola G, Auricchio G, Federico R et al. 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
 - Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, 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(5):281-4
 - Coppola G, Licciardi, F, Sciscio N, Russo F, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine as first-line drug in childhood absence epilepsy: a clinical and neurophysiological study. *Brain Dev* 2004, 26, 26-29
 - Crespel A, Genton P, Berramdane M, Coubes P, Monicard C, Baldy-Moulinier M, Gelisse P. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology*, 2005; 65:762–764
 - Cross J.H., Neville B.G.R. The surgical treatment of Landau-Kleffner Syndrome. *Epilepsia* 2009;50(Suppl.7):63-67
 - Delgado-Escueta A.V. and Enrique-Bacsal, F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology*, 1984 34: 285-94
 - De Negri M. Electrical status epilepticus during sleep (ESES). Different clinical syndromes: towards a unifying view? *Brain Dev* 1997; 19: 447-51.
 - De Negri M, Baglietto MG, Gaggero R. Benzodiazepine (BDZ) treatment of benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev* 1997; 19(7):506
 - Dodson WE Epilepsy Foundation of America’s Working Group of Status Epilepticus. *JAMA* 1993; 270: 854-859
 - Dravet C, Bureau M, Oguni H, Fukuyama Y, Cokar O. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). En: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, editors. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. 3rd ed. London: John Libbey, 2002:81-103.
 - Dressler, A, Stöcklin, B, Reithofer, E, et al.. Long-term outcome and tolerability of the ketogenic diet in drug-resistant childhood epilepsy—The Austrian experience. *Seizure*. 2010;19(7):404-8
 - Du J-C, Chien Y-H, Weng W-C, Shen Y-Z, Lee W-T. Clinical Analysis of Childhood Occipital Lobe Epilepsy in 43 Taiwanese Patients. *Ped Neurology*. 2007; 36, (6): 387-392
 - Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, et al. Randomised trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57:1416 –1421
 - Fayad MN, Choueiri R, Mikati M. Landau-Kleffner syndrome: consistent response to repeated intravenous γ -globulindoses: a case report. *Epilepsia* 1997; 38: 489-94.
 - Fejerman N. Atypical rolandic epilepsy. *Epilepsia*. 2009 Aug;50 Suppl 7:9-12.
 - Ferrie CD, Beaumanoir A, Guerrini R, et al. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1997; 38: 285-93
 - Ferrie CD, Caraballo R, Covanis A. et al. Autonomic Status Epilepticus in Panayiotopoulos Syndrome and Other Childhood and Adult Epilepsies: A Consensus View. *Epilepsia* 2007, 48:1165–1172
 - Ferrie CD, Robinson RO, Knott C, Panayiotopoulos CP. Lamotrigine as an add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 91:200-202
 - Frank LM., Enlow T., Holmes GL. et al. Lamictal (Lamotrigine) Monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40:973—979
 - French JA, Faught E. Rational polytherapy. *Epilepsia*. 2009;50 (Suppl 8):63-8.
 - French JA, Kanner AM, Bautista J, et Al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs, I: Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2004; 45(5):401-9.
 - Gamble CL, Williamson PR, Marson AG. Lamotrigine versus carbamazepine monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD001031.
 - García-Peñas J. 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
- Garr RE, Appleton RE, Robson WJ, Molyneux EM. Children presenting with convulsions (including status epilepticus) to a paediatric accident and emergency department: an audit of a treatment protocol. *Dev Med Child Neurol* 1999; 41: 44-7
- Gastaut H. Classification of Status Epilepticus. *Adv Neurol* 1983; 34:15-35
- Gastaut H, Low M. Antiepileptic properties of clobazam. *Epilepsia* 1979; 20:4374
- Gerhard K. et al First European long-term experience with the orphan drug rufinamide in childhood-onset refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010, 17:546-8.
- Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Chadwick D., Guerreiro C, Kälviäinen R., Mattson R, Perucca E and Tomson T ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes *Epilepsia* 2006;47(7):1094-1120
- Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, et al. Childhood Absence Epilepsy Study Group. Ethosuximide, valproic acid and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *N Engl J Med.* 2010;362(9):790-9
- Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Research* 1997; 27:205-213
- Guptaa, S. Febrile seizures: an overview and use of clobazam as intermittent therapy. *Paediatrics Today* 2002; Vol 5, Nº 2, Pages 244-249.
- Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, issue 4.
- Hancock E, Osborne J, Edwards SW. Treatment of infantile spasms (Cochrane review). *In the Cochrane Library*, Issue 4, 2009 UK John Wiley and Sons.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, Annegers JF, Anderson VE. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998; 338: 429–34).
- Hrachovy RA, Frost JD, Kellaway P, Zion TE. Double-blind study of ACTH versus prednisone therapy in infantile spasms. *J Pediatr* 1983; 103:641–4
- Hrachovy RA, Frost JD Jr, Glaze DG. High-dose, long-duration versus low-dose, short-duration corticotropin therapy for infantile spasms. *J Pediatr* 1994; 124:803–806
- Hughes JR. Absence seizures: a review of recent reports with new concepts. *Epilepsy Behav.* 2009;15:404-12.
- Irwin K, Birch V, Lees J, Polkey C, Alarcon G, Binnie C, Smedley M, Baird G, Robinson RO. Multiple subpial transection in Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2001 Apr;43(4):248-52
- Kalra V, Seth R, Mishra D, Saha NC. Clobazam in refractory childhood epilepsy. *Indian J Pediatr.* 2010;77:263-6
- Karlovassitou-Koriari A, Alexiou D, Angelopoulos P, et al. Low dose sodium valproate in the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *J Neurol.* 2002; 249:396–9
- Kassaï B, Chiron C, Augier S. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008, 49:343-348
- Kiorboe E, Paludan J, Trolle E, Overvad E. Zarontin (Ethosuximide) in the treatment of petit mal and related disorders. *Epilepsia* 1964; 5:83-89
- Korff CM, Nordli DR Jr. Diagnosis and management of nonconvulsive status epilepticus in children. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007, 3(9):505-16).
- Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009 May;15(1):10-4.
- Korff, C, Laux, L, Kelley, K, et al. Dravet syndrome (severe myoclonic epilepsy in infancy): a retrospective study of 16 patients. *J Child Neurol* 2007; 22:185.
- Kossoff EH. Infantile spasms. *Neurologist.* 2010;16(2):69-75.
- Kossoff EH, Hedderick EF, Turner Z, et al. A case-control evaluation of the Ketogenic diet versus ACTH for new-onset infantile spasms. *Epilepsia* 2008; 49:1504–1509
- Knudsen FU. Rectal administration of diazepam in solution in the acute treatment of convulsions in infants and children. *Arch Dis Child* 1979;54:855–7
- Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342 (5):314-9.
- Lada C, Skiadas K, Theodorou V, Loli N, Covanis A. A study of 43 patients with Panayiotopoulos syndrome, a common and benign childhood seizure susceptibility. *Epilepsia* 2003; 44:81-8
- Lagae L. Rational treatment options with AEDs and ketogenic diet in Landau-Kleffner syndrome: Still waiting after these years. *Epilepsia* 2009, 50:59-62
- Lara V., Yunni Y..Cost-utility analysis of rufinamide versus topiramate and lamotrigine for the treatment of children with Lennox-Gastaut Syndrome in the United Kingdom. *Seizure* 2010; 19: 1-11
- Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, Lavados P. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand.* 1992;85(4):249-56.
- Lerman P, Lerman-Sagie T, Kivity S: Effect of early corticosteroid therapy for Landau-Kleffner syndrome. *Dev Med Child Neurol* 33:257-260, 1991
- Levisohn PM, Holland KD Topiramate or valproate in patients with juvenile myoclonic epilepsy: a randomized open-label comparison. *Epilepsy Behav.* 2007; 10:547-52
- Libenson MH, Caravale B, and Prasad A. N Clinical correlations of occipital epileptiform discharges in children *Neurology* (1999); 53: 265-276

- Liberati A, Barro G. Clinical Guidelines: Their social and cultural dimensions and their medico legal implications. *Epidemiol Prev* 1998;22:72-73
- Linuma K, Haginoya K. Clinical efficacy of zonisamide in childhood epilepsy after long term treatment: a post marketing, multiinstitutional Survey. *Seizure* 2004; 13S:S34-S39
- López I, Troncoso M, Troncoso L, Novoa F. Tratamiento de espasmos masivos con ACTH sintético. *Rev Chil Pediatr* 1991;62: 315-320,
- Lowenstein D, Bleck T, Macdonald R. It's Time to Revise the Definition of Status Epilepticus. *Epilepsia* 1999;40(1):120-122,
- Lux AL, Edwards SW, Hancock E, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1773–1778
- Mackay MT, Weiss SK, Adams-Webber T, 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 –1681.
- Marescaux C, Hirsch E, Finck S, et al: Landau-Kleffner syndrome: A pharmacologic study of five cases. *Epilepsia* 31:768-777, 1990.
- Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M, et al. SANAD Study group. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalized and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007;369:1016–1026
- Marson AG et al. SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 24; 369:1000-1015
- Marson AG, Williamson PR. Interpreting regulatory trials in epilepsy. *Curr Opin Neurol*. 2009;22(2):167-73.
- Massa R, de Saint-Martin A, Hirsch E, Marescaux C, Motte J, Seegmuller C, Kleitz C, Metz-Lutz M. Landau-Kleffner syndrome: sleep EEG characteristics at onset. *Clin Neurophysiol*. 2000;111 Suppl 2:S87-93
- Mazurkiewicz-Beldzińska M, Szmuda M, Matheisel A. Long-term efficacy of valproate versus lamotrigine in treatment of idiopathic generalized epilepsies in children and adolescents. *Seizure* 2010 ;19:195-7
- McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse W, Phillips B, Martland T, Berry K, Collier J, Smith S, Choonara I. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 205–10
- McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17:575-82
- Michael B, Marson AG. Clobazam as an add-on in the management of refractory epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16;(2):CD004154.
- Mikati MA, Shamseddine AN. Management of Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Drugs* 2005;7(6):377-89
- Mintzer S. Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol* 2010; 23:164-9.
- National Institute for Health for Clinical Excellence. Clinical guideline 20. *The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care*. London October 2004. URL: <http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline>
- Nelson KB, Ellenberg JH. Predictors of epilepsy in children who have experienced febrile seizures. *N Engl J Med* 1976;295:1029-33
- Newton R, Aicardi J. Clinical findings in children with occipital spike-wave complexes suppressed by eye-opening. *Neurology* 1983; 33:1526-1529
- Nickels K, Wirrell E. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol* 2008; 15: 50-60.
- Nieuwenhuis L, Nicolai J. The pathophysiological mechanisms of cognitive and behavioral disturbances in children with Landau – Kleffner syndrome or epilepsy with continuous spike-and-waves during slow-wave sleep. *Seizure* 2006; 15:249-58
- Noachtar S, Andermann E, Meyvish P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J; N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the treatment of idiopathic generalized epilepsy with myoclonic seizures. *Neurology*. 2008; 70:607-16
- Ohtsu M, Oguni H, Hayashi K, Funatsuka M, Imai K, Osawa M. EEG in children with early-onset benign occipital seizure susceptibility syndrome: Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsia*. 2003 44:435-42
- Oguni H, Hayashi K, Imai K, Hirano Y, Mutoh Y, Osawa M. Study on the early-onset variant of benign childhood epilepsy with occipital paroxysms otherwise described as early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome. *Epilepsia* 1999; 40: 1020-30
- Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms: a 15-year prospective study. *Ann Neurol* 1989; 26:51-56
- Panayiotopoulos CP. Benign childhood epilepsy with occipital paroxysms. In: Andermann F, Beaumanoir A, Mira L, Roger J, Tassinari CA, eds. *Occipital seizures and epilepsies in children*. London: John Libbey & Co., 1993:151-164
- Panayiotopoulos CP. Early-Onset Benign Childhood Occipital Seizure Susceptibility Syndrome: A Syndrome to Recognize. *Epilepsia* 1999; 40:621-630
- Patry G, Lyagoubi S, Tassinari CA. Subclinical “electrical status epilepticus” induced by sleep in children. A clinical and electroencephalographic study of six cases. *Arch Neurol*. 1971 Mar;24(3):242-52.
- Penovich PE., Willmore LJ. Use of a new antiepileptic drug or an old one as first drug for treatment of absence epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.8):37-41.

- Perucca E. Pharmacokinetic Variability of New Antiepileptic Drugs. *Ther Drug Monit.* 2005; 27:714-717.
- Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia.* 1998; 39:5-17.
- Posner EB, Mohamed K, Marson AG. A systematic review of treatment of typical absence seizures in children and adolescents with ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine. *Seizure.* 2005;14(2):117-22.
- Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 19;(4)
- Prasad K, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007: CD003723. DOI:10.1002/14651858.CD003723.pub2
- Pressler RM, Binnie CD, Coleshill SG, Shorley GH, Robinson RO. Effect of lamotrigine on cognition in children with epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1495-1499
- Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000; 41(10):1284-8
- Rossi PG, Parmeggiani A, Posar A, Scaduto MC, Chiodo S, Vatti G. Landau-Kleffnersyndrome (LKS): long-term follow-up and links with electrical status epilepticus during sleep (ESES). *Brain Dev.* 1999;21(2):90-8
- Rudis MI, Touchette DR, Swadron SP, Chiu AP, Orlinsky M. Cost-Effectiveness of Oral Phenytoin, Intravenous Phenytoin, and Intravenous Fosphenytoin in the Emergency Department *Ann Emerg Med* 2004;43(3):386
- Sadleir L, Scheffer I. Clinical Review. Febrile seizures, *BMJ* 2007;334:307-311
- Sato S, White BG, Penry JK et al. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32:157-163
- Scheltens-de Boer M. Guidelines for EEG in encephalopathy related to ESES/CSWS in children. *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 7):S13-7.
- Schmidt D. Drug treatment of epilepsy: Options and limitations. *Epilepsy Behav.* 2009;15:56-65
- Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure.* 2008; 17:64-8
- Shorvon SD. Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: the first 50 years, 1909-1958. *Epilepsia.* 2009;50 Suppl 3:69-92.
- Shorvon SD, Trinka E, Walker MC. The Proceedings of the First London Colloquium on Status Epilepticus—University College London. *Epilepsia,* 2007; 48 (Suppl. 8):1–3,
- SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): *Diagnosis and management of epilepsies in children and young people, a national clinical guideline.* March 2005. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>
- Sinclair BD, Snyder TJ: Corticosteroids for the treatment of Landau-Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 32:300-306, 2005
- Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl.8):31-39
- Smith MC, Hoepfner TJ. Epileptic encephalopathy of late childhood: Landau-Kleffner syndrome and the syndrome of continuous spikes and waves during slow-wave sleep. *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):462-72
- Stephani U. The natural history of myoclonic astatic epilepsy (Doose syndrome) and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2006; 47 (suppl. 2): 53-5
- Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia* 2008;49:425–30.
- Striano P, Minetti C. Epilepsy: old drugs do the trick in childhood absence epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2010;6(8):420-1.
- Su Jeong You, Hoon-Chul Kang, Heung Dong Kim, Hyun Sug Lee and Tae-Sung Ko Clinical efficacy of zonisamide in Lennox-Gastaut syndrome: Korean multicentric experience. *Brain Dev* 2008;30: 287-90
- Tanabe T, Awaya Y, Matsuishi T et al. Management of and prophylaxis against status epilepticus in children with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI; Dravet syndrome) – A nationwide questionnaire survey in Japan. *Brain Dev.* 2008 Nov;30(10):629-35
- Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, et al: The electrical status epilepticus syndrome. *Epilepsy Res Suppl* 6:111-115, 1992
- Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Electrical Status Epilepticus during slow sleep (ESES or CSWS) including acquired epileptic aphasia (Landau-Kleffner syndrome). In: Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence.* 4th edition. London: John Libbey, 2005: 295-314.
- Taylor I, Berkovic SF, Kivity S, Scheffer IE. Benign occipital epilepsies of childhood: clinical features and genetics. *Brain.* 2008;131 (Pt 9):2287-94.
- The Cochrane Collaboration: <http://www.cochrane.org/>
- The Felbamate Study Group. Efficacy of Felbamate in Childhood Epileptic Encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome) *N Engl J Med* 1993; 328:29-33
- Thomas P. How urgent is the treatment of nonconvulsive status epilepticus? *Epilepsia.* 2007;48 S8:44-5
- Tondi M, Carboni F, Deriu A, Manca S, Mastropaolo C. Intermittent therapy with clobazam for simple febrile convulsions. *Dev Med Child Neurol.* 1987;29:830-1.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status Epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med*

- 1998; 339:792–8
- Trinka E. The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia* 2007;48 (Suppl.8):49-51
 - Tsao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2009;5:289–299
 - Tsuru T, Mori M, Mizuguchi M, et al: Effects of high-dose intravenous corticosteroid therapy in Landau-Kleffner syndrome. *Pediatr Neurol* 22:145-147, 2000
 - Tzitiridou M, Panou T, Ramantani G, et al. Oxcarbazepine monotherapy in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a clinical and cognitive evaluation. *Epilepsy Behav* 2005;7(3):458-67
 - Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, Graham J, Cook M, Lander C, Eadie MJ. Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *J Clin Neurosci* 2004; 11:854–858.
 - Van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2008;4(6) 1001-19
 - Verrotti A, Coppola G, Manco R, et al. Levetiracetam monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 2007; 16(3):271-5
 - Verrotti A, Manco R, Marco G, Chiarelli F, Franzoni E. The treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Rev Neurother* 2006; 6:847-854
 - Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, Mohn A, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut. *Acta Neurol Scand* 2009, 120(5): 342-346
 - Villarreal HJ, Wilder BJ, Willmore LJ. et al. Effect of valproic acid on spike and wave discharges in patients with absence seizures. *Neurology* 1978; 28:886-891
 - Vining EP. Ethosuximide in childhood absence epilepsy-older and better. *N Engl J Med.* 2010, 4;362(9):843-5
 - Walker M, Cross H, Smith S, Young C et al. Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy Research Foundation workshop reports. *Epileptic Disord.* 2005 Sep;7(3):253-96.
 - Wheless JW, Clarke DF, Arzimanoglou A et Al. Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, *Epileptic Disord* 2007. 9, (4) 353-412
 - Wheless JW, Conry J, Krauss G, Mann A, LoPresti A, Narurkar M. Safety and tolerability of rufinamide in children with epilepsy: a pooled analysis of 7 clinical studies. *J. Child Neurol* 2009; 24: 1520-5
 - Wilfong A, Schultz R. Zonisamide for absence seizures. *Epilepsy Res* 2005;64:31–4.
 - Wirrell E, Sherman EM, Vanmastright R, Hamiwka L. Deterioration in cognitive function in children with benign epilepsy of childhood with central temporal spikes treated with sulthiame. *J Child Neurol* 2008; 23:14–21
 - Yanagaki S, Oguni H, Hayashi K, et al. A comparative study of high dose and low-dose ACTH therapy for West syndrome. *Brain Dev* 1999; 21:461–467
 - Yoong M, Chin R F M and Scott R C. Management of convulsive status epilepticus in children. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009; 94: 1-9

VIII.- ANEXOS

ANEXO 1

COMITÉ DE TRABAJO

Dr. Tomás Mesa
Dr. Jorge Förster
LICHE

Dra. Maritza Carvajal
Dra. Isabel López
SOPNIA

Dra. Perla David
Dra. Lilian Cuadra
SOCEPCHI

ANEXO 2

PARTICIPANTES en el CONSENSO CHILENO de FAEs:

Nombre	Lugar de trabajo
Dr. Acevedo, Carlos	Clínica Alemana de Santiago. U. de los Andes. Santiago
Dra. Acevedo, Keryma	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dra. Alvarez, Carolina:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago.
Dra. Amarales, Claudia:	H. Dr. Lautaro Navarro Avaria. Punta Arenas.
Dra. Andrade, Lucila:	H. Carlos Van Buren. Valparaíso.
Dr. Aránguiz, Juan Luis:	H. Monseñor Fernando Ariztía Ruiz. Vallenar.
Dra. Avendaño, Marisol:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Burón, Verónica:	H. Luis Calvo Mackenna. Clínica Alemana. Santiago.
Dr. Cabrera, Rodrigo:	H. San Juan de Dios. La Serena.
Dra. Carvajal, Maritza:	H. Exequiel González Cortés. USACH, SOPNIA. Santiago.
Dra. Coria, Carolina:	H. Clínico Herminda Martín. Chillán.
Dra. Cuadra, Lilian:	Instituto de Neurocirugía Asenjo, H. Dr. Sótero del Río. SOCEPCHI. Santiago
Dra. David, Perla:	SOCEPCHI. Santiago
Dr. Devilat, Marcelo:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago
Dr. Ehrmantraut, Andrés:	H. "San Juan de Dios". Curicó
Dr. Escobari, Javier:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Flandes, Anita:	H. Clínico Regional. Valdivia.
Dr. Förster, Jorge:	H. Dr. Sótero del Río. Pontificia Universidad Católica de Chile. LICHE. Santiago
Dr. González, Jaime:	H. Regional Dr Leonardo Guzmán. Antofagasta.
Dr. González, Juan Enrique:	H. Exequiel González Cortés. Santiago
Dra. Hernández, Marta:	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dra. López, Francisca:	H. San Borja Arriarán. Santiago
Dra. López, Isabel:	Clínica Las Condes. SOPNIA. Santiago
Dra. Margarit, Cynthia:	H. San Juan de Dios. Santiago
Dr. Menéndez, Pedro:	Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago
Dr. Mesa, Tomás:	Pontificia Universidad Católica de Chile. LICHE. Santiago
Dra. Pavéz, Ruth:	H. San Pablo. Coquimbo.
Dra. Ponce de León, Sonia:	H. San José. Osorno.
Dra. Ribera, Daphne:	H. Naval Almirante Adriaola. Talcahuano.
Dra. Ríos, Loreto:	Clínica Las Condes. Santiago
Dr. Rivera, Gianni:	H. Regional Hernán Henríquez. Temuco
Dra. Rojas, Carla:	H. San Borja Arriarán. Santiago
Dra. Rojas, Soledad:	H. Regional. Talca.
Dra. Serrano, Sandra:	H. Guillermo Grant Benavente. Concepción.
Dra. Solari, Francesca:	Hospital San Juan de Dios. Santiago.
Dra. Triviño, Daniela:	H. Luis Calvo Mackenna. Santiago.
Dra. Troncoso, Ledía:	H. San Borja Arriarán. Santiago.
Dra. Varela, Ximena:	Clínica Las Condes, Universidad de Chile. Santiago.
Dra. Venegas, Viviana:	H. San Juan de Dios. Santiago.
Dr. Wicki, Alvaro:	H. Dr. Víctor Ríos Ruiz. Los Angeles.
Dra. Witting, Scarlett:	H. San Borja Arriarán. Santiago.
Dr. Zapata, Camilo:	H. San Vicente. Arauco

ANEXO 3

SINDROMES ELECTROCLÍNICOS Y OTRAS EPILEPSIAS

Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Modificada (En negrita los Síndromes o Epilepsias analizados).

I-Síndromes Electroclínicos ordenados por edad de presentación

1-Periodo Neonatal

- a- Epilepsia neonatal familiar benigna
- b- Encefalopatía mioclónica temprana
- c- Síndrome de Ohtahara

2- Lactante

- a. Crisis parciales migratorias de la infancia
- b. Síndrome de West**
- c. Epilepsia mioclónica de la infancia
- d. Epilepsia infantil benigna
- e. Epilepsia infantil familiar benigna
- f. Síndrome de Dravet**
- g. Encefalopatía mioclónica en trastornos no-progresivos

3- Pre-escolares y escolares

- a. Crisis febriles plus
- b. Síndrome de Panayiotopoulos**
- c. Epilepsia con crisis mioclónicas atónicas (anteriormente astáticas)
- d. Epilepsia benigna de la infancia con puntas centro-temporales**
- e. Epilepsia nocturna autosómica dominante del lóbulo frontal
- f. Epilepsia occipital de la infancia de inicio tardío (Tipo Gastaut)**
- g. Epilepsia con ausencias mioclónicas
- h. Síndrome de Lennox-Gastaut**
- i. Encefalopatía epiléptica con punta y onda continuas durante el sueño**
- j. Síndrome de Landau-Kleffner**
- k. Epilepsia ausencia de la niñez**

4-Adolescencia y Adultez

- a. Epilepsia ausencia juvenil**
- b. Epilepsia mioclónica juvenil**
- c. Epilepsia con sólo crisis tónico-clónicas generalizadas**
- d. Epilepsia mioclónica progresiva
- e. Epilepsia autosómica dominante con signos auditivos
- f. Otras epilepsias familiares del lóbulo temporal

5-Relaciones menos específicas con la edad

- a. Epilepsia familiar focal con foco variable (de la niñez a la adultez)
- b. Epilepsias reflejas

II-Constelaciones Características

- 1. Epilepsia mesial del lóbulo temporal con esclerosis hipocampal
- 2. Síndrome de Rasmussen
- 3. Crisis gelásticas con hamartoma hipotalámico
- 4. Epilepsia-Hemiconvulsión-Hemiplejía
- 5. Epilepsia que no caben dentro de las categorías previas, que pueden distinguirse en base a la presencia o ausencia de una lesión estructural o metabólica (causa presumible) y luego en base al inicio primario de las crisis (focal o generalizada).

III-Epilepsias atribuidas y organizadas por causas estructurales-metabólicas

- 1. Malformaciones del desarrollo cortical (hemimegalencefalia, heterotopías).
- 2. Síndromes neurocutáneos (complejo Esclerosis Tuberosa, Sturge-Weber, etc.).
- 3. Tumores
- 4. Infecciones
- 5. Trauma
- 6. Angiomas
- 7. Lesiones perinatales
- 8. Accidentes vasculares
- 9. Otros

IV- Epilepsias de causas desconocidas

V- Entidades con crisis epilépticas que tradicionalmente no se diagnostican como una forma de epilepsia en sí mismo.

- 1. Crisis neonatales benignas
- 2. Crisis febriles**

Otras

- 1. Estado Epiléptico Generalizado**
- 2. Estado Epiléptico no Convulsivo: Ausencias y Focal**
- 3. Epilepsia Focal**

ANEXO 4

GUIAS y NORMAS:

A. Berg A.T., Berkovic S.F., Brodie M.J. et al. Revised Terminology and Concepts for Organization of Seizures and Epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 2010;51:676-685.

B. Cañadillas-Hidalgo F.M., Sánchez-Álvarez J.C., Serrano-Castro P.J., Mercadé-Cerdá J.M. Guía de práctica clínica de consenso de la Sociedad Andaluza de Epilepsia sobre prescripción de fármacos antiepilépticos genéricos. *Rev Neurol* 2009;49:41-71.

C. Carvajal M., Cuadra L.,Devilat M.,Laso J. ,Olivares O., Ramírez D.,Rivera E.,Salinas J., Gómez V., Lemp G. Guía Clínica "Epilepsia en el Niño" Ministerio de Salud Año 2008 (GPC anterior 2005) Grupo Normativo Epilepsia Minsal www.minsal.cl

D. French J.A., Kanner A.M., Bautista J. et al. American Academy of Neurology. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy. *Neurology* 2004;62:1252-1260

E. Glauser T., Ben-Menachem E., Bourgeois B., Cnaan A., Chadwick D., Guerreiro C., Kälviäinen R., Mattson R.,Perucca E. and Tomson T. ILAE Treatment Guidelines: Evidence-based Analysis of Antiepileptic Drug Efficacy and Effectiveness as Initial Monotherapy for Epileptic Seizures and Syndromes. *Epilepsia* 2006;47(7):1094-1120

F. Liberati A., Barro G. Clinical Guidelines: Their social and cultural dimensions and their medico legal implications. *Epidemiol Prev* 1998;22:72-73

G. National Institute for Health for Clinical Excellence (NICE), Clinical guideline 20. The Epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. London October 2004. URL: [http:// www.nice.org.uk/CG020NICEguideline](http://www.nice.org.uk/CG020NICEguideline)

H. National Health System (NHS). Clinical Guidelines: Epilepsy, drugs therapy, 2009, www.gosh.nhs.uk/clinical_information/clinical_guidelines/cm_g_guideline_00_043

I. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network): Diagnosis and management of epilepsies in children and young people, a national clinical guideline. March

2005. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign81.pdf>

J. Wheless et al., Treatment of pediatric epilepsy: European expert opinion, 2007, *Epileptic Disord* 2007;9 (4) 353-412

ANEXO 5

En este anexo se presentan los criterios para categorizar los NIVELES de EVIDENCIA de los estudios seleccionados, y los consiguientes GRADOS de RECOMENDACIÓN, utilizados en la elaboración de este Consenso.

Estas clasificaciones son las incluidas en las Guías Clínicas de Epilepsia en el Niño MINSAL 2008.

Calificación de la Evidencia

Nivel	Descripción
1	Revisiones Sistemáticas de ensayos aleatorios metodológicamente válidos; ensayos clínicos aleatorios de alto poder que estén libres de sesgos mayores.
2	Revisiones sistemáticas de ensayos aleatorios o ensayos clínicos aleatorios sin los resguardos metodológicos apropiados para evitar sesgos.
3	Revisiones Sistemáticas de estudios de cohorte o casos y controles bien conducidos; estudio de cohorte o casos y controles con bajo riesgo de sesgo.
4	Estudios de cohorte o casos y controles con alto riesgo de sesgo, confusión o azar y cuya relación no sea causal.
5	Estudios no analíticos, ejemplo: series de casos, reporte de casos.
6	Opinión de expertos, en ausencia de la evidencia de los niveles antes mencionados.

Grados de Recomendación

Grados de recomendación	Nivel de evidencia sobre la cual se basa	Significado con relación a la intervención
AA	Al menos 1 evidencia del nivel 1 con un desenlace clínicamente significativo.	Hay evidencia óptima para recomendarla.
A	Al menos 1 evidencia del nivel 1.	Hay buena evidencia para recomendarla.
B	Evidencias del nivel 2. La revisión sistemática debe ser sometida a la aprobación del grupo de consenso.	Hay evidencia aceptable para recomendarla.
C	Evidencias del nivel 3 o 4 que deben ser sometidas a la aprobación del grupo de consenso.	Después de analizar las evidencias disponibles con relación a los posibles sesgos, el grupo de consenso las admite y recomienda la intervención.
D	La evidencia es insuficiente o no existe.	Los estudios disponibles no sirven como evidencia, pero el grupo de consenso considera que la intervención es favorable y la recomienda.

ANEXO 6

PROGRAMA

CONSENSO DE MANEJO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN ALGUNOS SINDROMES ELECTROCLÍNICOS Y OTRAS EPILEPSIAS EN NIÑOS Y JÓVENES

Fecha: Viernes 28 de Mayo 2010
Horario: 08:30 a 16:00 hrs
Lugar: Hotel Marriot. Santiago.

08:30-08:45 hrs: Introducción: Dr. T. Mesa
08:45-09:00 hrs: Resultado de Consenso Chileno de uso de Fármacos Antiepilépticos en adultos.
Dr. M. Campos
09:00-09:15 hrs: Guías existentes: Drs. P. David e I. López
09:15-09:30 hrs: Recomendaciones del Grupo Normativo de MINSAL: Dra. L. Cuadra.
09:30-09:45 hrs: Resultado de Encuesta: Drs. M. Carvajal y J. Förster
09:45-10:00 hrs: Café
10:00-12:30 hrs: Presentación de propuestas de trabajo: 10 minutos por Síndrome.
12:30-14:30 hrs: Almuerzo
14:30-15:30 hrs: Presentación de propuestas de trabajo: 10 minutos por Síndrome.
15:30-16:00 hrs: Conclusión y cierre: Comité organizador

ANEXO 7

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos, dosis y niveles plasmáticos de FAEs de uso habitual en niños y adolescentes

FÁRMACO ANTIEPILEPTICO	Abr.	Unión a proteínas (%)	Tiempo para estado estable (días)	Vida Media (h)	Dosis de inicio (mg/kg/día)	Dosis de mantención (mg/kg/día)	Fracionamiento sugerido	Rango de niveles plasmáticos (mg/l)
Acido Valproico	VPA	>90	2-4	11-20	10-15	15-20	1-3 Dependiente de formulación	50-100
Carbamazepina	CBZ	75	2-4	8-20	4-10	15-30	2-4 Dependiente de edad y formulación	4-12
Clobazam	CLB	85	7-10	10-30	0.25-1	0.3-1 máx:2	1-3	00.3-0.3
Clonazepam	CNZ	85	3-10	17-56	0.01-0.03	0.1-0.2	3	0.02-0.07
Diazepam	DZP	>90		24-48	e.v.:0.3-0.5 máx 10 mg rectal: 0.5-1			
Etosuccida	ESM	0	7-10	40-60	10	15-40	2	40-100
Fenitoína	PHT	90	5-17	30-100	Oral:5 e.v.:20 (carga)	5-8 15-20	2	10-20
Fenobarbital	PB	55	12-24	70-140	Oral: RN: 3-5 lactantes: 3-5 e.v.:20 (carga)	RN: 5-8 Lactantes: 3-6	1-2	15-40
Gabapentina	GBP	0	1-2	5-9	5-10	10-50	3-4	2-20
Lamotrigina	LTG	55	3-6 (5-15 con VPA)	15-35 (30-90 con VPA)	Con VPA: 0.15 doblar dosis c/2 semanas Sin VPA: 0.5 doblar dosis c/2 semanas	Con VPA hasta 5 Sin VPA hasta 15	1-2	2-15
Levetiracetam	LEV	0	1-2	6-8	5-10	20-60	2	12-46
Lorazepam	LZP	90		8-24	e.v.:0.05-0.5 máx 4 mg		velocidad máx de infusión e.v. 2mg/min	
Midazolam	MDZ	>95		2 - 6	i.m. o e.v.:0.2-0.5 nasal/bucal:0.25-0.5			
Primidona	PRM	10	2-4	7-22	5	10-25	3-4	5-10
Oxcarbazepina	OXC	40	2-3	8-15	5-10	30-50	2	3-35
Tiagabina#	TGB	96	1-2	4-13	0.25	05-2	3	0.02-0.2
Topiramato	TPM	15	4-5	20-30	0.5-1	2-10	2	5-20
Vigabatrina	VGB	0	1-2	5-8	50	100-150	2	0.8-36
Zonisamida*	ZNS	50	9-12	50-70	2	4-12	2	10-40

RN: recién nacido; e.v.: endovenoso; i.m.: intramuscular

*No se recomienda en <18 á

#No se recomienda en <12 á

Tabla 2. Resumen de Recomendaciones de Tratamiento Farmacológico en algunos Síndromes Electro-Clínicos y otras Epilepsias.

Síndrome Epiléptico	FAEs primera opción	FAEs segunda opción	FAEs tercera opción	FAEs no recomendados
Síndrome de West Síndrome de West con ET	ACTH +VPA VGB	VGB ACTH+VPA	LEV, TPM	
Síndrome de Dravet (SD)	VPA+CLB PB+CLB	LEV+CLB TPM+CLB	Asociar Sifipental o Bromuro de potasio	CBZ, LTG, PHT, VGB
Síndrome de Panayiotopoulos (SP)	CBZ, OXC	CLB, LEV, LTG, VPA		
Epilepsia Parcial Benigna con Espigas Centro-temporales (EBECT)	CBZ, OXC, VPA	CLB (en dosis única nocturna), CNZ, LEV, LTG		
Epilepsia Occipital de la Infancia de Tipo Tardío	CBZ, OXC	LEV, LTG, VPA,	CLB	
Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG)	VPA	Asociar CLB o LTG o TPM	FBM, RFM, ZNS	
Encefalopatía Epiléptica de Punta-onda continua durante el sueño lento (ESES)	DZP+VPA	Asociar CLB o ESM o LEV o Sulthiame	ACTH o Metilprednisolona o Prednisona Inmunoglobulinas	CBZ, PB, PHT
Síndrome de Landau-Kieffner	VPA+ metilprednisolona Seguido de Prednisona	Asociación VPA+BZD, VPA+ESM+BZD	Inmunoglobulinas	PB, PHT y CBZ
Epilepsia de Ausencias de la niñez	VPA	ESM	LTG o Asociar VPA+LTG o VPA+ESM	CBZ, OXC, PB, PHT, VGB
Epilepsia Ausencia Juvenil	Mujeres: VPA, LTG Varones: VPA	 Varones: LTG	Mujeres: LTG+ VPA o, VPA+ESM o, LTG+ESM o PB+ESM Varones: LTG+ VPA o, VPA+ESM o, LTG+ESM o PB+ESM	
Epilepsia Mioclónica juvenil	Mujeres: VPA, LTG, LEV Varones: VPA	 Varones: LEV, LTG	 TPM Asociar CLB o CNZ	CBZ, VGB, FT
Epilepsia con solo Crisis Tónico-clónicas Generalizadas	VPA, LTG	LEV, TPM		
Epilepsias Focales	CBZ, OXC	VPA	LEV, LTG, TPM	

Tabla 3. Fármacos antiepilépticos y abreviaturas empleadas

Acetazolamida	ACZ		Gabapentina	GBP
Acido Valproico	VPA		Ketamina	KTM
Acido Valproico e. v.	VPA e. v.		Lamotrigina	LTG
Benzodiazepina	BZD		Levetiracetam	LEV
Carbamazepina	CBZ		Lorazepam	LZP
Carbamazepina retard	CBZ -R		Midazolam	MDZ
Clobazam	CLB		Prednisona	PRS
Clonazepam	CZP		Primidona	PRM
Corticotropina	ACTH		Propofol	PPF
Diazepam oral	DZP		Oxcarbazepina	OXC
Diazepam rectal	DZP-R		Rufinamida	RFM
Divalproato	DVPA		Sulthiame	STM
Divalproato E-R	DVPA-ER		Topiramato	TPM
Etosuximida	ESM		Tiopental	TPHT
Felbamato	FBM		Vigabatrina	VGB
Fenitoína	PHT		Zonisamida	ZNS
Fenobarbital	PB			