

EL TRATAMIENTO DE LAS EPILEPSIAS 2004

Guía terapéutica de la Sociedad Catalana de Neurología

Dr. Santiago Arroyo, Servicio de Neurología, Froedtert Hospital, Medical College of Wisconsin

Dr. Jaume Campistol, Servicio de Neurología, Hospital Sant Joan de Deu

Dr. Emilio Comes, Servicio de Neurología, Hospital del Sagrat Cor

Dra. Pilar Fossas, Servicio de Neurología, Hospital de Mataró

Dr. Ignacio Martínez, Servicio de Neurología, Hospital Mutua de Terrassa

Dr. Libert Padró, Servicio de Neurología, Hospital Vall d'Hebrón

Dr. Antonio Ugarte, Servicio de Neurología, Hospital de Manresa

Dr. Joan Santamaria, Servicio de Neurología, Hospital Clínic de Barcelona

Y la Sociedad Catalana de Neurología (*)

CORRESPONDENCIA:

Dr. Santiago Arroyo
Department of Neurology
Froedtert Hospital
Medical College of Wisconsin
9200 W Wisconsin Avenue
53226 Milwaukee
United States
Tel.: +1-414 805 5337
Fax: +1-212 259 0469

TITULO ABREVIADO: El tratamiento de las epilepsias

PALABRAS CLAVE: Fármacos antiepilépticos, epilepsia, crisis epilépticas, guía terapéutica.

Índice

I. RESUMEN.....	4
II. INTRODUCCIÓN.....	5
III. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS.....	6
A. DEFINICIÓN DE CRISIS Y EPILEPSIA.....	6
B. CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS.....	6
1. <i>Clasificación de las crisis epilépticas.....</i>	6
2. <i>Clasificación sindrómica y etiológica.....</i>	7
IV. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LAS EPILEPSIAS.....	8
A. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO.....	8
B. INICIO DEL TRATAMIENTO.....	8
C. RETIRADA DE LA MEDICACIÓN ANTIEPILÉPTICA.....	9
D. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS (FAES).....	10
1. <i>¿Monoterapia o politerapia?.....</i>	10
2. <i>Fármacos antiepilépticos (Anexos D-I).....</i>	11
3. <i>Tipo de crisis o epilepsia y antiepiléptico de elección.....</i>	12
a) Crisis parciales.....	12
b) Crisis generalizadas.....	13
c) Epilepsias generalizadas convulsivas.....	13
d) Epilepsia mioclónica juvenil.....	13
e) Síndrome de ausencias infantiles/juveniles.....	14
f) Epilepsias mioclónicas severas.....	14
g) Síndrome de Lennox-Gastaut.....	15
h) Espasmos infantiles (síndrome de West).....	15
4. <i>Tratamiento farmacológico en situaciones especiales.....</i>	16
a) Convulsiones febriles no complicadas.....	16
b) Estado de mal epiléptico.....	16
c) Epilepsia infantil:.....	17
d) Ancianos.....	18
e) Enfermedades médicas:.....	19
f) Gestación(Anexo I).....	19
E. OTROS TRATAMIENTOS PARA EPILEPSIAS REFRACTARIAS.....	21
1. <i>Estimulador vagal:.....</i>	21
2. <i>Dieta cetógena.....</i>	21
3. <i>Tratamiento quirúrgico.....</i>	21
V. ANEXOS.....	23
A. CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS (SEGÚN LA COMISIÓN INTERNACIONAL DE LA LIGA INTERNACIONAL CONTRA LA EPILEPSIA) ²⁴⁸	23
B. CLASIFICACIÓN DE LAS EPILEPSIAS Y DE LOS SÍNDROMES EPILÉPTICOS ⁹	24
2.2 <i>Criptogénicos o sintomáticos.....</i>	25
• <i>Síndrome de West o espasmos infantiles.....</i>	25
• <i>Síndrome de Lennox-Gastaut.....</i>	25
• <i>Epilepsia con crisis mioclónicas astáticas.....</i>	25
• <i>Epilepsia con ausencias mioclónicas.....</i>	25
2.3 <i>Sintomáticos.....</i>	25
• <i>Etiología no especificada.....</i>	25
• <i>Encefalopatía mioclónica temprana.....</i>	25
• <i>Encefalopatía infantil temprana con brotes de supresión.....</i>	25
• <i>Otras.....</i>	25
• <i>Síndromes específicos.....</i>	25
3. <i>Epilepsias o síndromes sin determinar si son generalizados o focales.....</i>	25

C.	NIVELES DE EVIDENCIA ESTABLECIDAS POR LA AGENCIA PARA LA SALUD Y LA POLÍTICA DE INVESTIGACIÓN DE ESTADOS UNIDOS.....	26
D.	PRESENTACIONES DE LOS ANTIEPILÉPTICOS EN VÍA ORAL, DOSIFICACIÓN Y NIVELES PLASMÁTICOS 27	
E.	PRESENTACIONES DE LOS ANTIEPILÉPTICOS EN VÍA INTRAVENOSA, DOSIFICACIÓN Y NIVELES PLASMÁTICOS.....	30
F.	PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LOS ANTIEPILÉPTICOS	31
G.	ANTIEPILÉPTICOS DE ELECCIÓN EN LOS DIVERSOS TIPOS DE EPILEPSIAS (CONSENSO ENTRE LOS AUTORES DEL PRESENTE ARTICULO EN FUNCIÓN DEL GRADO DE EVIDENCIA)	32
H.	ANTIEPILÉPTICOS DE ELECCIÓN EN DIVERSAS ENFERMEDADES.....	34
I.	ANTIEPILÉPTICOS EN MUJERES	35
VI.	BIBLIOGRAFÍA	36

I. RESUMEN

Introducción: En los últimos quince años el tratamiento de las epilepsias ha experimentado notables avances que han llevado a cambios importantes en la forma de tratar esta patología. Sin embargo, la introducción de nuevos fármacos y de nuevas terapias no farmacológicas ha creado una cierta incertidumbre entre los profesionales con respecto a sus indicaciones concretas. En 1999, un grupo de neurólogos de la Sociedad Catalana de Neurología consensuamos una Guía Terapéutica sobre el tratamiento de las epilepsias. En el presente trabajo, hemos actualizado el texto y las indicaciones de los tratamientos utilizando las técnicas de la medicina basada en la evidencia.

Métodos: Un panel de ocho neurólogos con especial dedicación al diagnóstico y tratamiento de la epilepsia revisó la literatura con el objeto de valorar la evidencia disponible respecto a los tratamientos de las epilepsias. Los tratamientos se catalogaron en función de la existencia de grados de evidencia para los mismos y las indicaciones se consensuaron en función de criterios clínicos.

Resultados: Se ha elaborado un documento consensuado en el que se exponen las normas generales para el uso de los fármacos antiepilépticos y las indicaciones de otros tratamientos no farmacológicos.

Conclusiones: El presente documento representa una guía terapéutica consensuada para el tratamiento de las epilepsias.

II. Introducción

La epilepsia es una enfermedad frecuente en nuestra población:

- La prevalencia de la epilepsia activa es del 6,42/1000 (38.520 pacientes en Cataluña)¹.
- La incidencia anual de epilepsia es del 30,9-56,8/100.000, es decir entre 1854-3408 nuevos afectados cada año en Cataluña siendo esta incidencia muy superior en niños y ancianos.
- La incidencia acumulativa de epilepsia llega a ser entre el 1,3% y el 3,1% a los 80 años¹.

La epilepsia acarrea diversos riesgos dependiendo del tipo de crisis, de la causa que las produjo y del control farmacológico que se consiga. Se ha observado, por ejemplo, un incremento de la mortalidad en pacientes con epilepsia². Además, la epilepsia no controlada lleva a una importante morbilidad física y social.

En los últimos quince años han acontecido importantes avances en múltiples áreas relacionadas con la epilepsia. Por una parte, el conocimiento de los mecanismos básicos de las epilepsias ha dado lugar a hipótesis de trabajo para el desarrollo de nuevos fármacos. Por otro lado, nuevos métodos diagnósticos como el registro vídeo-EEG prolongado y las diversas técnicas de resonancia magnética (RM) han permitido un mejor diagnóstico. Finalmente, hemos asistido a un cambio en el tratamiento de las epilepsias en relación a la disponibilidad de ocho nuevos antiepilépticos, a la posibilidad de realizar tratamiento quirúrgico de ciertas epilepsias no controladas con fármacos y el uso del estimulador vagal o la dieta cetógena.

III. Definición y clasificación de las epilepsias

A. Definición de crisis y epilepsia

Una crisis epiléptica es la manifestación clínica que aparece en relación a una alteración del funcionamiento neuronal autolimitada. Dependiendo del área cerebral afectada la crisis tiene manifestaciones diversas (motoras, sensitivas, psíquicas, etc.). Las crisis se originan por muy diversos mecanismos que suelen producir un exceso de excitación neuronal o un defecto de inhibición.

La epilepsia es un trastorno del sistema nervioso central caracterizada por la repetición de dos o más crisis epilépticas no provocadas por una causa inmediatamente identificable. La ocurrencia de una única crisis no permite el diagnóstico de epilepsia. Sin embargo, en ciertos casos se puede considerar el tratamiento prolongado tras una única crisis si el diagnóstico de sospecha es de muy probable repetición en un breve espacio de tiempo o si una nueva crisis pudiera representar un serio riesgo para el paciente.

El diagnóstico de epilepsia se basa fundamentalmente en una anamnesis y exploración física detenidas que son complementadas con un electroencefalograma (EEG) y una prueba de imagen estructural. La resonancia magnética cerebral (RM) es la prueba de primera elección³. La tomografía axial computerizada es parte de la rutina diagnóstica en urgencias pero no debe sustituir a la RM para la evaluación completa⁴. En algunos casos de epilepsias benignas (ausencias infantiles, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia rolándica benigna) con presentación típica no es necesario realizar pruebas de imagen.

Una vez se diagnostica la epilepsia se pauta, en la mayor parte de los casos, un tratamiento prolongado. Excepciones a esta regla son algunas epilepsias benignas de la infancia. El tratamiento se mantiene por lo general por un período de dos a cinco años. Globalmente, alrededor de un 50% de los pacientes responden de forma completa al tratamiento inicial con un sólo fármaco antiepiléptico^{5,6}, aunque la posibilidad de respuesta depende en gran medida del tipo de síndrome epiléptico y de la etiología. Al paciente que no presenta ninguna crisis durante este período de 2-5 años se le considera en remisión. En la mayor parte de las epilepsias se puede considerar, tras este período, reducir la medicación lentamente hasta su supresión total⁷. De estos pacientes en remisión, aproximadamente un 30% recurrirán⁸.

B. Clasificación de las epilepsias

La epilepsia se clasifica por tipos de crisis y en síndromes epilépticos definidos que engloban por lo general varios tipos de crisis^{9,10}.

1. Clasificación de las crisis epilépticas

Las crisis epilépticas pueden ser parciales o generalizadas (Anexo A):

Las crisis parciales son aquellas que se originan en un lugar concreto del cerebro (tienen un foco) y son, por tanto, de origen temporal, frontal, occipital o parietal. Hay dos tipos de crisis parciales: simples, si no se asocian a pérdida de contacto con el medio externo, o complejas, si hay una alteración de la conciencia con pérdida de la capacidad de respuesta y memoria durante la crisis. Las crisis parciales simples consisten en sensaciones o percepciones anormales de tipo visual, sensitivo, psíquico u olfativo, o en una actividad motora (movimientos clónicos, posturas tónicas). Las crisis parciales

complejas se caracterizan por mirada ausente y la realización de actos más o menos complejos y repetitivos (automatismos manuales desorganizados u organizados, movimientos de deglución o chupeteo, etc.) y amnesia de lo sucedido durante el período que dura la crisis y el inmediato período postcrítico. El 50% de los pacientes con crisis parciales presentan generalización secundaria y esta generalización ocurre de forma variable en función del control de su epilepsia.

Las crisis generalizadas pueden ser convulsivas (como son las crisis tónico-clónicas, mioclónicas o tónicas) o no convulsivas (ausencias o atónicas).

La Comisión de Clasificación de la Liga Internacional Contra la Epilepsia ha publicado recientemente un borrador para una nueva clasificación de las crisis y de los síndromes epilépticos ¹¹ y un glosario de términos ¹². Sin embargo, esta nueva clasificación es todavía una propuesta que de materializarse en los próximos años sufrirá numerosos cambios. Por ello, no hemos considerado prudente su inclusión en este texto.

2. Clasificación sindrómica y etiológica

Las epilepsias se clasifican en síndromes que agrupan pacientes con una presentación y curso similar aunque con frecuencia de diversas etiologías (Anexo B). Globalmente se clasifican en epilepsias localizadas o focales y en epilepsias generalizadas. Además, las epilepsias se clasifican según su etiología del modo siguiente:

- Idiopáticas: sin etiología conocida, en las que se postula un factor genético.
- Sintomáticas: epilepsias en personas con historia de un daño neurológico previo que potencialmente aumenta el riesgo de epilepsia, tal y como son el traumatismo craneo-encefálico, accidente cerebro-vascular, meningitis, encefalitis, una encefalopatía estática (de origen pre o perinatal manifestada con retraso mental o parálisis cerebral infantil) o una encefalopatía evolutiva (neurodegenerativa o metabólica).
- Criptogénicas: son aquellas epilepsias en las que no se encuentra un factor de riesgo pero en las que se piensa puede haber una etiología. El ejemplo más típico es la epilepsia del lóbulo temporal asociada a esclerosis del hipocampo sin factor etiológico conocido.

Asimismo, las crisis (pero no la epilepsia) pueden ser sintomáticas agudas si ocurren en cercanía temporal - una semana - con una afectación neurológica de cualquier índole, como, por ejemplo, una infección del sistema nervioso central, un traumatismo craneal, privación de alcohol, accidente cerebro-vascular, o una alteración metabólica o tóxica. Es importante distinguir entre crisis agudas sintomáticas y epilepsia sintomática. Las primeras son reactivas y no precisan tratamiento prolongado. Sin embargo, la epilepsia sintomática implica en su definición la ocurrencia de crisis espontáneas con un antecedente patológico previo, razón por la que precisa de tratamiento a largo plazo.

IV. Tratamiento farmacológico de las epilepsias

A. Tratamiento profiláctico

En diversas circunstancias se ha planteado el tratamiento profiláctico de las crisis epilépticas agudas asociadas trauma craneal grave, infartos cerebrales o tumores cerebrales, así como el tratamiento de una primera crisis sin factor agudo precipitante. Sin embargo, dado que no hay evidencia de que los fármacos antiepilépticos de que disponemos en la actualidad sean antiepiléptogénicos¹³⁻¹⁵, no está indicado en general el tratamiento preventivo a largo plazo en pacientes con estas patologías o con una primera crisis. A continuación, se destacan algunas situaciones patológicas mencionando el Grado de Evidencia y el Tipo de Recomendación para el tratamiento de acuerdo a la Agencia para la Salud y la Política de Investigación de Estados Unidos¹⁶.

- *Profilaxis de crisis tras intervenciones neuroquirúrgicas*: La fenitoina y la carbamacepina reducen el riesgo de crisis agudas sintomáticas (durante los primeros días tras la intervención) pero no el riesgo de epilepsia (a largo plazo)^{17,18} [Grado de evidencia Ia,b, tipo de recomendación A]
- *Crisis post-traumáticas*: El tratamiento profiláctico con fenitoina, carbamacepina y valproato es eficaz para evitar las crisis tempranas (tras el traumatismo) pero no reduce la incidencia de epilepsia o morbi-mortalidad del traumatismo¹⁹⁻²² [Grado de evidencia Ia,b, tipo de recomendación A]. Por ello, se aconseja el tratamiento únicamente durante el período agudo (durante una o dos semanas).
- *Tumores o metástasis cerebrales*: No se recomienda el tratamiento profiláctico para pacientes con tumores cerebrales sin crisis^{23,24} [Grado de evidencia Ia,b, tipo de recomendación A]. Asimismo, se considera apropiada la reducción progresiva y eventual suspensión del tratamiento antiepiléptico tras la primera semana post operatoria, siempre que el paciente no hay presentado ninguna crisis²⁴ [Grado de evidencia Ia,b, tipo de recomendación A].
- *Crisis relacionadas con alcohol*: El lorazepam disminuye el riesgo de crisis agudas por privación alcohólica [Grado de evidencia Ia,b, tipo de recomendación A], pero no está recomendado en la profilaxis a largo plazo.
- *Infartos cerebrales*: La incidencia acumulativa de presentar crisis no provocadas en pacientes con accidentes cerebro vasculares sin historia previa de epilepsia llega hasta el 19% a los 6 años. La incidencia de crisis en el período agudo (dos primeras semanas del ictus) es del 3-5%, ocurriendo la mayoría en ellas las primeras 24 horas²⁵. Sin embargo, no se ha demostrado que el tratamiento antiepiléptico reduzca la incidencia de epilepsia y sólo está indicado durante el período agudo si ha habido crisis y en casos de crisis recurrentes no agudas²⁶ [Grado de evidencia IIa, tipo de recomendación B].

B. Inicio del tratamiento

El tratamiento tras una primera crisis disminuye de forma significativa el riesgo de recurrencia a medio plazo²⁷⁻²⁹ [Grado de evidencia Ib]. Sin embargo, en general no se recomienda el tratamiento antiepiléptico tras la primera crisis debido a que: 1) en muchos casos es difícil de obtener un diagnóstico de certeza ante una primera crisis; 2) no hay evidencia de que el tratamiento precoz disminuya el riesgo de sufrir una epilepsia

fármaco-resistente, ni de que modifique el curso de la enfermedad³⁰. De hecho el 70% de los pacientes alcanza una remisión superior a cinco años con o sin tratamiento^{31,32} [Grado de evidencia IIa]; 3) no hay evidencia alguna de que una crisis de breve duración pueda producir daño cerebral en el ser humano^{33,34}; 4) el uso de fármacos antiepilépticos tiene un potencial impacto en el estado neurocognitivo y puede asociarse con otros efectos adversos³⁵.

Por otro lado, circunstancias que favorecen el tratamiento tras una primera crisis son: 1) en pacientes con factores de riesgo para epilepsia (lesión cerebral, EEG focal, retraso mental) en los que el riesgo de recurrencia mucho mayor³⁶; 2) en determinados pacientes adultos el riesgo de una segunda crisis puede ser inaceptable para su vida socio-laboral, 3) si el paciente puede sufrir un accidente en relación a la siguientes crisis que sea grave o mortal³⁷.

Por todo ello, es difícil consensuar una forma de actuar que sea aceptable en todas las circunstancias y la decisión de tratar una primera crisis debe de hacerse de forma individualizada^{38,39} [Tipo de recomendación C]. Tras una segunda crisis el riesgo de una tercera es superior al 65%^{40,41} por lo que el tratamiento está, en general, indicado [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A].

A continuación, se exponen sugerencias para la indicación de tratamiento, siempre teniendo en cuenta que la indicación debe de ser individualizada:

- En un *niño* con una primera crisis con o sin factores de riesgo de recurrencia no está en general indicado el tratamiento^{36,40,42} [Grado de evidencia IIb, Tipo de recomendación B]. En las crisis agudas sintomáticas se podría considerar el tratamiento durante la fase aguda.
- En pacientes *adultos con una primera crisis generalizada convulsiva sin etiología evidente*, el tratamiento disminuye el riesgo de una segunda crisis^{27,43,44} [Grado de Evidencia IIa, Tipo de recomendación A] pero no suele indicarse dada la baja recurrencia de las crisis. La decisión de tratar debe hacerse de forma individualizada dependiendo de las consecuencias físicas sociales o psicológicas que la recurrencia de crisis pueda provocar en el sujeto. Por ejemplo, podría indicarse el tratamiento en el caso de existir un importante riesgo laboral
- En pacientes con una *crisis aguda sintomática* la recurrencia es relativamente baja y en la mayor parte de los casos no está indicado el tratamiento a largo plazo, especialmente si las crisis ocurren en el seno de una deprivación enólica o de una alteración metabólica⁴⁵ [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A]. Por otra parte, está indicado el tratamiento durante el período agudo de la enfermedad⁴⁵ [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A].
- En aquellos pacientes con una *crisis remotamente sintomática*, ya sea parcial o generalizada, y EEG anormal está en general indicado el tratamiento ya que el riesgo de recurrencia es elevado (alrededor del 70% a los 2 años) [Grado de evidencia IV, Tipo de recomendación C]. Si el EEG es normal el riesgo de una nueva crisis es de alrededor del 50% y la decisión sobre la conveniencia del tratamiento debe ser individualizada.

C. Retirada de la medicación antiepiléptica

Cuando un paciente ha permanecido sin crisis por un período de varios años, se puede plantear la decisión de retirar el tratamiento. Se han realizado numerosos estudios tratando de valorar cuando y en qué población de pacientes está justificada la retirada

del tratamiento⁴⁶. Globalmente un 31.2% de los niños y un 39.4% de los adultos tendrán una recurrencia tras la retirada de medicación⁴⁶.

La Academia Americana de Neurología hizo una revisión de las indicaciones de la retirada de la medicación⁴⁶. De acuerdo con sus recomendaciones la medicación antiepiléptica se puede retirar si: 1) paciente ha estado medicado y sin crisis durante dos a cinco años; 2) el paciente que solo presentó un único tipo de crisis parcial o generalizada; 3) la exploración neurológica y el coeficiente intelectual son normales; 4) el EEG se normaliza durante el tratamiento [Grado de evidencia IIa, Tipo de recomendación B]. Los pacientes que cumplen estos criterios tienen una posibilidad de un 69% en adultos y de un 61% en niños de tener una remisión de su epilepsia. La retirada del tratamiento siempre debe de hacerse paulatinamente⁴⁴.

Un reciente meta-análisis ha mostrado que únicamente hay evidencia de Tipo I para la retirada de antiepilépticos en niños con crisis controladas durante dos o más años, especialmente si han presentado crisis parciales o un EEG anormal⁴³ [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A]. Sin embargo, no hay suficiente evidencia sobre cuando retirar la medicación en niños con crisis generalizadas o en adultos con crisis parciales o generalizadas⁴³.

Como la decisión de retirar el tratamiento es difícil y está en función de la aceptación del riesgo de recurrencia por parte del paciente, la decisión debe ser realizada de forma conjunta entre el médico y el paciente.

D. Fármacos antiepilépticos (FAEs)

El tratamiento médico comienza con la toma del fármacos en monoterapia a dosis estandarizadas. En aquellos pacientes que continúan con crisis se incrementa la dosis hasta conseguir el control de las mismas o llegar a la dosis máxima tolerable⁴⁷. Los niveles plasmáticos sirven de guía para el facultativo, pero no deben de ser en sí mismos un elemento definitivo para impedir la subida de la medicación por encima de los niveles séricos establecidos para poblaciones.

Aproximadamente el 50% de los pacientes responden a un primer fármaco^{5,6,48}. En los pacientes no controlados se procede a la sustitución o a la adición de un nuevo fármaco⁴⁹. Por desgracia, únicamente un pequeño porcentaje de los pacientes no controlados con una primera medicación logran el control al sustituirla por un segundo o tercer fármaco^{5,6,50}.

La elección de un FAE está determinada por la eficacia en el determinado tipo de epilepsia y por los potenciales efectos adversos que pueda conllevar.

1. ¿Monoterapia o politerapia?

En la actualidad se considera que la monoterapia es preferible a la terapia añadida en los pacientes con epilepsia de reciente comienzo, dado que en general la asociación de anticonvulsivantes no potencia de forma marcada su efectividad y sí puede potenciar su toxicidad^{5,6,49,51,52} [Grado de evidencia II, Tipo de recomendación B]. Por otro lado, un reciente estudio aleatorizado abierto ha mostrado que la biterapia no es más tóxica que la monoterapia comparando carbamacepina o valproato con la asociación de ellos⁵³ [Grado de evidencia Ia]. Sin embargo, el estudio no evaluó el potencial riesgo de efectos adversos idiosincrásicos y de interacciones medicamentosas que tiene la politerapia, y no demuestra una mayor eficacia de la politerapia. Por tanto, es nuestro consenso que la monoterapia debe ser la terapia inicial. Se puede considerar la terapia añadida en aquellos pacientes en los que la monoterapia con uno o dos fármacos

consecutivos no haya sido suficiente para el control total de las crisis ^{54,55} [Grado de evidencia IIa Tipo de recomendación B].

2. Fármacos antiepilépticos (Anexos D-I)

En los últimos 10 años han sido comercializados ocho fármacos antiepilépticos (FAEs) (vigabatrina, lamotrigina, felbamato, gabapentina, topiramato, tiagabina, oxcarbacepina y levetiracetam), lo que ofrece al clínico una mayor posibilidad en la elección del tratamiento. La aparición de numerosos fármacos antiepilépticos responde a:

- La falta de eficacia en el control total de las crisis epilépticas de los fármacos “clásicos” (fenitoina, carbamacepina, ácido valproico, benzodiazepinas, etosuximida, fenobarbital, y primidona) en una parte de la población con esta enfermedad.
- Un intento de conseguir fármacos más fáciles de usar, con menos interacciones que los clásicos, es decir con mejores características farmacocinéticas y con menos efectos adversos.
- Tratar de lograr una mayor eficacia o ampliar el arsenal terapéutico con fármacos con distintos mecanismos de acción.

En los siguientes párrafos se discutirán las ventajas e inconvenientes de los nuevos fármacos respecto a los clásicos (carbamacepina, fenitoina, fenobarbital, benzodiazepinas y ácido valproico):

En general, los nuevos FAEs presentan un perfil farmacocinético más favorable (Anexo F). Al contrario que la mayor parte de los antiepilépticos clásicos, los nuevos FAEs no se unen significativamente a proteínas plasmáticas, no interfieren (o lo hacen en menor medida) con las enzimas microsomales hepáticas y sus interacciones son menos frecuentes. Esto hace más fácil su asociación, entre sí y con otros fármacos.

El perfil de efectos adversos de los nuevos FAEs es también favorable comparado con los FAEs clásicos. En los ensayos comparativos en monoterapia la lamotrigina ⁵⁶, vigabatrina ⁵⁴, gabapentina ⁵⁷ y la oxcarbacepina ⁵⁸ han mostrado menor número de efectos adversos que la carbamacepina [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A]. El topiramato tiene una frecuencia similar de efectos adversos pero perfil diferente cuando se compara con la carbamacepina o el ácido valproico ⁵⁹.

Los nuevos FAEs, al contrario que los clásicos, parecen tener un menor riesgo de hipersensibilidad, o toxicidad severa hematológica o hepática ^{60,61}. Indudablemente, dado que su comercialización y uso en grandes poblaciones es reciente y que los efectos graves idiosincrásicos son raros es posible que en el futuro aparezcan algunas de estas complicaciones. Las cuatro complicaciones más severas comunicadas de estos nuevos fármacos son la aparición de un síndrome de Stevens-Johnson con lamotrigina ⁶², la restricción del campo visual con la vigabatrina ⁶³ y la anemia aplásica y hepatopatía severa asociada al felbamato. Recientes estudios han mostrado que el síndrome de Stevens-Johnson asociado a la lamotrigina se evita en gran medida si se hace una escalada lenta comenzando con dosis bajas ^{64,65} [Nivel de evidencia IIB, Grado de recomendación B]. La vigabatrina se ha asociado entre un 19 y el 60% de los pacientes tratados a una restricción del campo visual, siendo esta restricción de variable severidad ^{66 67 68} [Grado de evidencia IIa]. La restricción del campo visual parece ser irreversible y probablemente sea debida a un efecto tóxico por acúmulo de GABA en la retina ^{69,70}. Debido a este efecto adverso el uso de la vigabatrina se ha restringido fundamentalmente a niños con espasmos infantiles. El felbamato se ha asociado a anemia aplásica (1/5000) y fallo hepático (1/35000), lo que ha restringido también su uso ⁷¹ [Grado de evidencia

Iib]. Únicamente se han publicado dos casos aislados de fallo hepático grave, posiblemente en relación al tratamiento con lamotrigina⁷² o topiramato⁷³.

Finalmente, la repercusión sobre el estado cognitivo de los nuevos FAEs tal vez sea menor que el de los FAEs clásicos. Sin embargo, las dificultades de análisis de los estudios realizados sobre el tema impiden asegurarlo⁷⁴. En cualquier caso, el fenobarbital es probablemente el fármaco que tenga mayor repercusión negativa en la cognición, especialmente en los niños⁵⁰.

3. Tipo de crisis o epilepsia y antiepiléptico de elección

a) Crisis parciales

Las crisis parciales son el tipo de crisis más prevalente (70%)⁷⁵. De los pacientes con este tipo de crisis, el 50% presentan además crisis secundariamente generalizadas. Todos los antiepilépticos clásicos (a excepción de la etosuximida) o los nuevos están indicados en el tratamiento de la epilepsia focal.

Diversos ensayos clínicos comparativos han tratado de analizar las diferencias en eficacia y tolerabilidad de los antiepilépticos clásicos: carbamacepina-fenobarbital-fenitoina-primidona⁵⁰, carbamacepina-fenobarbital-fenitoina-valproato⁷⁶, valproato-carbamacepina^{77,78}, carbamacepina-fenitoina⁷⁹, clobazam-carbamacepina-fenitoina⁸⁰ [Grado de evidencia Ia,b]. Dado que los resultados son difíciles de comparar y a veces contradictorios, recientemente se han llevado a cabo meta-análisis sobre la eficacia comparativa los fármacos clásicos para esta indicación. En ellos se observa que:

- No hay evidencia de diferencias significativa de eficacia entre la carbamacepina y la fenitoina⁸¹ [Grado de evidencia Ia].
- No hay evidencia de diferencias significativa de eficacia entre el ácido valproico y la fenitoina⁸² [Grado de evidencia Ia].
- La carbamacepina es superior en eficacia al ácido valproico⁸³ [Grado de evidencia Ia].
- El fenobarbital tiene una eficacia similar a la fenitoina pero un significativo mayor número de retiradas por efectos adversos⁸⁴ [Grado de evidencia Ia].

Por lo tanto, de entre los fármacos clásicos, la carbamacepina o la fenitoina serían de elección. Indudablemente, el perfil de efectos adversos a largo plazo no se analizó en estos meta-análisis y es de enorme relevancia a la hora de pautar un nuevo fármaco durante años. En este sentido la carbamacepina posiblemente tenga menos efectos adversos relevantes a largo plazo que la fenitoina por lo que es considerada el fármaco de elección de entre los clásicos [Grado de Evidencia IV, Tipo de recomendación C].

Se han publicado diversos ensayos comparativos entre los nuevos FAEs y los clásicos en las crisis parciales demostrando similar eficacia: lamotrigina-carbamacepina⁵⁶, lamotrigina-ácido valproico⁸⁵, gabapentina-carbamacepina⁵⁷, oxcarbacepina-carbamacepina⁵⁸, oxcarbacepina-valproato⁸⁶, oxcarbacepina-fenitoina⁸⁷, topiramato-carbamacepina-valproato⁵⁹. La única excepción es la vigabatrina que se ha demostrado inferior en eficacia a la carbamacepina en dos ensayos^{54,88}. No hay ensayos comparativos publicados de la tiagabina o el levetiracetam con los FAEs clásicos. Por otra parte, recientes meta-análisis realizados para evaluar la eficacia y toxicidad relativa de los nuevos antiepilépticos han mostrado que no hay suficientes datos para establecer diferencias significativas entre los fármacos, tanto en la eficacia como en la tolerabilidad⁸⁹⁻⁹¹ [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A]. Por ello, se precisarían estudios

aleatorizados doble-ciego comparativos para evaluar su eficacia relativa. El único estudio comparativo entre dos nuevos fármacos ha sido publicado recientemente y compara la lamotrigina con la gabapentina en crisis parciales o generalizadas de reciente comienzo⁹². El ensayo muestra que ambos fármacos son similarmente eficaces y bien tolerados [Grado de evidencia Ib].

En nuestro país los antiepilépticos clásicos están registrados para su uso en la epilepsia parcial en monoterapia o politerapia. De los nuevos antiepilépticos la lamotrigina, gabapentina, oxcarbacepina y el topiramato están aprobados para su uso en monoterapia y por tanto pueden considerarse de primera línea. La elección del fármaco en un sujeto concreto vendrá dada por el perfil potencial de efectos adversos u otras consideraciones más que por la eficacia.

La epilepsia rolándica es un tipo de epilepsia parcial idiopática y benigna de la infancia en la que en general no está indicado el tratamiento [Grado de evidencia IV, Tipo de recomendación C]. En los casos en los que la frecuencia de las crisis o la ansiedad de los padres hacen preciso el tratamiento, este puede hacerse con carbamacepina, ácido valproico, gabapentina o topiramato^{93,94}.

b) Crisis generalizadas

En este epígrafe se comenta el tratamiento de las crisis generalizadas de reciente comienzo que no estén incluidas dentro de epilepsias generalizadas idiopáticas (epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia ausencia, etc.). Esto es debido a que numerosos ensayos clínicos han incluido tanto crisis parciales como generalizadas dentro de los criterios de inclusión permitiendo por tanto el uso de ciertos fármacos en esta indicación. Es importante destacar, que algunos de estos fármacos como la carbamacepina o la fenitoina, aunque están indicados en crisis generalizadas no están indicados en epilepsias generalizadas donde tal vez pudieran empeorar la epilepsia⁹⁵.

Los siguientes ensayos clínicos han comparado la eficacia relativa de distintos fármacos en monoterapia para el tratamiento de las crisis generalizadas: clobazam-carbamacepina-fenitoina⁸⁰, oxcarbacepina-fenitoina^{87,96}, oxcarbacepina-valproato⁸⁶, oxcarbacepina-carbamacepina⁵⁸, lamotrigina-fenitoina⁹⁷, lamotrigina-carbamacepina⁵⁶, gabapentina-lamotrigina⁹², topiramato-carbamacepina-valproato⁵⁹. En todos ellos los fármacos ensayados resultaron similarmente eficaces en este tipo de crisis [Nivel de evidencia Ib]. Asimismo, se ha comparado el topiramato en monoterapia con dos dosis diferentes (50 mg comparado con 400 mg) mostrando mayor eficacia la dosis alta⁹⁸. [Nivel de evidencia Ib]. Dos recientes meta-análisis no han demostrado diferencias entre el valproato-carbamacepina⁸³ y fenobarbital-fenitoina⁸⁴ en el tratamiento de las crisis generalizadas. Debido a los amplios intervalos de confianza no es posible inferir la existencia de bioequivalencia entre los FAEs.

c) Epilepsias generalizadas convulsivas

El ácido valproico, la lamotrigina y el topiramato son fármacos eficaces en las epilepsias generalizadas convulsivas^{56,77,99,100,101} [nivel de evidencia IIb para el valproato y Ib para la lamotrigina y topiramato en pacientes no controlados con valproato].

d) Epilepsia mioclónica juvenil

No hay ningún ensayo publicado hasta el momento que demuestre la eficacia de los FAEs en la epilepsia mioclónica juvenil. Por otro lado, hay una amplia experiencia clínica en cuanto a la alta eficacia del valproato en esta epilepsia, lo que la hace de primera elección¹⁰²⁻¹⁰⁶ [Tipo de evidencia III, Grado de recomendación B]. La

lamotrigina^{107,108} o el topiramato¹⁰⁰ [Grado de evidencia III], se han demostrado eficaces en el tratamiento de pacientes con este diagnóstico que habían fracasado previamente al valproato. Por otro lado, se han descrito casos de agravamiento de las mioclonias en pacientes tratados con esta lamotrigina^{109,110}, lo que hace que su uso en monoterapia en esta indicación sea discutido. Otras medicaciones potencialmente útiles son la zonisamida, el clonacepam o el levetiracetam [Grado de evidencia IV]

La fenitoina, carbamacepina, oxcarbacepina, vigabatrina, tiagabina tal vez puedan empeorar el control de las crisis en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil, aunque la evidencia es escasa⁹⁵ [Grado de evidencia IV].

e) Síndrome de ausencias infantiles/juveniles

El síndrome de ausencias infantil o juvenil tiene como principal tratamiento el ácido valproico¹¹¹ [Nivel de evidencia Ib]. Dos ensayos aleatorizados han mostrado que la etosuximida es tan eficaz como el valproato para el control de las ausencias^{112,113} [Nivel de evidencia Ib]. Sin embargo, la etosuximida no reduce el riesgo de presentar crisis convulsivas que, a los largo de la evolución, se asocian a los síndromes de ausencias hasta en un 35% de los casos¹¹⁴⁻¹¹⁶ [Nivel de evidencia Ib]. Por ello, la etosuximida no es en general de primera elección [Nivel de recomendación B]. En los casos en los que las ausencia no se controlan con ácido valproico se puede asociar etosuximida [Nivel de recomendación B].

La lamotrigina se ha demostrado asimismo eficaz en dos ensayos en ausencias infantiles^{99,117} [Nivel de evidencia Ib]. No se han publicado ensayos comparativos entre el ácido valproico y la lamotrigina, por lo que es difícil de determinar diferencias en eficacia o tolerabilidad para esta indicación.

Otros fármacos potencialmente útiles en niños con ausencias refractarias o intolerancia a fármacos de primera línea son el clonacepam¹¹⁸ o el clobazam¹¹⁹ [Grado de evidencia III]. El topiramato también ha mostrado una potencial eficacia en un estudio abierto¹²⁰ [Grado de evidencia III].

En las ausencias está contraindicado el uso de la vigabatrina, carbamacepina, fenobarbital fenitoina y de la tiagabina¹²¹⁻¹²³ [Grado de evidencia IV, Tipo de recomendación C]. Un ensayo doble-ciego con gabapentina ha mostrado su falta de eficacia pero no empeoramiento de las ausencias¹²⁴ [Grado de evidencia Ib].

f) Epilepsias mioclónicas severas

Las crisis mioclónicas, especialmente si están englobadas dentro de un síndrome metabólico o degenerativo, son de difícil tratamiento. El FAE de elección para las epilepsias mioclónicas (epilepsia mioclónica-astática, epilepsia con ausencias mioclónicas, mioclonias palpebrales con ausencias, epilepsias mioclónicas progresivas) es el ácido valproico¹²⁵ al que se puede asociar una benzodiacepina¹²⁶ o piracetam¹²⁷ o fenobarbital^{126,128} o zonisamida¹²⁹ [Grado de evidencia Ib para el piracetam, III para el valproato y IV para el resto]. En la epilepsia con ausencia mioclónica o en las mioclonias palpebrales con ausencias la adición de etosuximida puede ser eficaz¹²⁹ [Grado de evidencia IV]. La adición de piracetam puede ser también útil para el control de las mioclonias¹²⁷ [Grado de evidencia Ib]. Se ha postulado el uso de terapia combinada con ácido valproico, benzodiacepina (clonacepam) y piracetam a alta dosis para el control de las epilepsias mioclónicas refractarias [Grado de evidencia IV]. La lamotrigina puede agravar la epilepsia mioclónica severa¹³⁰, aunque la evidencia es anecdótica [Grado de evidencia IV]. La vigabatrina, gabapentina y carbamacepina están contraindicadas en las epilepsias mioclónicas⁷⁴ [Grado de evidencia IV].

Entre los nuevos fármacos el levetiracetam se ha mostrado útil en las mioclonias posthipóxicas y en pacientes con epilepsias mioclonias¹³¹⁻¹³⁴ [Grado de evidencia III, tipo de recomendación B]. El topiramato se ha utilizado con éxito asimismo en pacientes con epilepsias mioclónicas severas¹³⁵⁻¹³⁷ [Grado de evidencia III, Tipo de recomendación B]

g) Síndrome de Lennox-Gastaut

El ácido valproico es considerado clásicamente el fármaco de primera línea para este síndrome. Sin embargo, no hay ningún ensayo clínico publicado en esta indicación¹³⁸ [grado de evidencia IV]. La lamotrigina¹³⁹, el felbamato¹⁴⁰ y el topiramato¹⁴¹ [Grado de evidencia Ia] son eficaces en este síndrome en terapia añadida, habitualmente al valproato. No hay estudios comparativos entre estos FAEs por lo que es difícil saber su eficacia relativa, que es en cualquier caso moderada dada la severidad de las crisis de este síndrome.

Otros fármacos potencialmente eficaces son el levetiracetam y la zonisamida¹⁴² [Grado de evidencia IV]. En ocasiones es útil la adición de benzodiacepina para tratar de mejorar la eficacia (clobazam, clonacepam, nitrazepam, cloracepato), aunque estas medicaciones son más útiles en terapia intermitente (administradas únicamente en los brotes de crisis)¹⁴³ [Grado de evidencia IV].

La vigabatrina aunque de moderada eficacia^{144,145} [Grado de evidencia III] puede incrementar las mioclonias^{144,145} por lo que se ha utilizado en el tratamiento de pacientes refractarios a las otras medicaciones. La gabapentina, fenobarbital, carbamacepina o fenitoina son poco efectivas o pueden exacerbar las crisis^{146,147} [grado de evidencia IV].

h) Espasmos infantiles (síndrome de West)

El tratamiento actual se centra en cuatro fármacos: vigabatrina, ácido valproico, ACTH y prednisona. Además, inicialmente se administra piridoxina intravenosa para descartar la posibilidad de crisis piridoxin dependientes¹⁴⁸.

Tanto la vigabatrina¹⁴⁹ como el valproato¹⁵⁰ han demostrado su eficacia en ensayos controlados con placebo o dosis baja (de vigabatrina). Otros ensayos comparativos han demostrado ausencia de diferencias significativas (dado el poder estadístico de los ensayos) entre la vigabatrina-ACTH¹⁵¹, nitrazepam-ACTH¹⁵², prednisona-ACTH¹⁵³, por lo que todos ellos pueden considerarse fármacos de primera línea para esta indicación [Grado de evidencia IIb, Tipo de Recomendación B].

La vigabatrina es significativamente más eficaz que los otros tratamientos con pacientes con síndrome de West causado por la esclerosis tuberosa y se considera de primera elección para esta indicación¹⁵⁴ [Grado de evidencia IIb, Tipo de Recomendación B].

Los ensayos clínicos realizados en el síndrome de West tienen una metodología pobre con una baja inclusión de pacientes e insuficiente poder estadístico. En ninguno de los estudios se ha evaluado de forma rigurosa la eficacia de los tratamientos a largo plazo tanto en cuanto la epilepsia como al desarrollo psicomotor. Por todo ello, es difícil de asegurar cuál es la terapia mejor en este síndrome^{155,156} [Grado de evidencia Ia]. En Europa, la tendencia actual es el uso inicial de la vigabatrina, seguido del valproato y en tercer lugar del ACTH/prdnisona/hidrocortisona [Grado de evidencia IV, Tipo de Recomendación C]. Este modo de proceder se basa más en el perfil de efectos adversos que en la eficacia relativa de las medicaciones.

Finalmente, otros fármacos potencialmente útiles son la zonisamida^{157,158} [Grado de evidencia IIa, Tipo de recomendación B], la lamotrigina¹⁵⁹, el topiramato^{160,161} o el felbamato¹⁶²⁻¹⁶⁵ [Grado de evidencia III, Tipo de recomendación B].

4. Tratamiento farmacológico en situaciones especiales

a) Convulsiones febriles no complicadas

Las convulsiones febriles se definen como las crisis convulsivas provocadas por fiebre no debida a infección intracraneal. Ocurren entre los 6 meses y 6 años de vida y afectan hasta el 4 % de la población infantil. Aunque en el pasado las convulsiones febriles se trataban con fenobarbital numerosos estudios han señalado que no precisan tratamiento antiepiléptico prolongado dado que:

- la recurrencia de las crisis (más de tres) es infrecuente^{36,166}.
- las crisis en si mismas no tienen morbilidad o mortalidad⁹⁶
- el tratamiento profiláctico con fenobarbital o valproato, aunque reduce las recurrencias, puede provocar efectos adversos (especialmente cognitivos) significativos¹⁶⁷ [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A]

En la actualidad se recomienda que los padres utilicen el diacepam rectal durante las convulsiones febriles [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A]. Sin embargo, el uso del diacepam profiláctico durante cualquier episodio febril en niños con historia de convulsiones febriles está controvertido y por muchos desaconsejado¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Se reserva el tratamiento profiláctico prologando o el tratamiento con diacepam de cualquier episodio febril para aquellos niños con crisis febriles complicadas (prolongadas, focales o asociadas a hemiparesia)^{171,172}. En estos casos el ácido valproico sería de elección [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A].

b) Estado de mal epiléptico

Clásicamente definido como crisis prolongadas (de duración superior a los 30 minutos) o crisis subintrantes sin recuperación del nivel de conciencia normal entre ellas durante 30 minutos. Sin embargo, en la actualidad se tiende a considerar que un paciente está en estado de mal (EM) si tiene una crisis de duración superior a 10 minutos^{173,174}. El EM tiene una incidencia de 18,3/100.000 habitantes, siendo más frecuente en menores de un año y mayores de 60¹⁷⁵ y una mortalidad elevada: 23%¹⁷⁶.

El tipo de tratamiento depende de si el EM es generalizado convulsivo, generalizado no convulsivo (estado de ausencia) o parcial no convulsivo¹⁷⁷. El EM es una situación grave que requiere un tratamiento urgente. La pauta de tratamiento establecida es la siguiente¹⁷⁷:

1. Conseguir vía venosa, sangre para iones, bioquímica general (glucosa, creatinina, etc.) y tóxicos (incluyendo niveles de antiepilépticos en pacientes con epilepsia conocida).
2. Monitorización continua EEG (si es posible).
3. Administrar una benzodiazepina intravenosa (diacepam –0.15 mg/kg-o clonacepam – 0.015 mg/Kg - o midazolam -0,025-0.1 mg/Kg -¹⁷⁸⁻¹⁸⁰[Grado de evidencia IIa]. En ausencia de vía venosa se puede administrar vía intramuscular midazolam¹⁸¹ o diacepam rectal. La única benzodiazepina que ha demostrado su eficacia en monoterapia en un ensayo aleatorizado en el EM es el lorazepam intravenoso¹⁸⁰, pero no está comercializada en nuestro país [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A].
4. En los estados de mal generalizados convulsivos:

- Administrar una dosis de carga de fenitoina intravenosa (18 mg/Kg./ a < 50 mg/min.)^{45,180} [Grado de evidencia I, Tipo de recomendación A]. Si el paciente no se controla o el EEG no se ha normalizado se administrara otro bolus de 5 mg/Kg, pudiéndose llegar hasta una dosis total de 30 mg/Kg¹⁸² [Grado de evidencia IV, Tipo de Recomendación C]. Otra opción es el fenobarbital intravenosos (15 mg/Kg) que es tan eficaz como la fenitoina y el diacepam [Grado de evidencia I, Tipo de Recomendación A]. En general se prefiere la fenitoina al fenobarbital por el menor impacto en el estado de conciencia y el menor riesgo hipoventilación o parada respiratoria, aunque puede ser una buena opción en pacientes en los que la fenitoina este contraindicada. La fosfenitoina intravenosa o intramuscular es posiblemente igual de efectiva en esta indicación y provoca de forma significativa menos efectos adversos^{183,184} [Grado de evidencia III]. Hay experiencia con el ácido valproico intravenoso sea asimismo eficaz^{185,186} [Grado de evidencia III]. Sin embargo, no se han publicado hasta el momento ensayos comparativos entre el protocolo habitual (benzodiazepina y fenitoina) y el ácido valproico intravenoso, por lo que no se considera un fármaco de primera línea para esta indicación¹⁸⁵.
 - En aproximadamente un 30% de los casos, el estado de mal no se controla con las medicaciones iniciales¹⁸⁷ (EM refractario). Las opciones terapéuticas principales en estos casos son: midazolam, propofol o pentobarbital intravenosos¹⁸⁸⁻¹⁹¹. Un reciente meta-análisis ha demostrado que la manera más efectiva de conseguir el control del EM es alcanzar un EEG isoelectrico, no habiendo evidencia de diferencias significativas entre éstos tratamientos¹⁹⁰ [Grado de evidencia I, Tipo de recomendación A]. La administración de estos fármacos hacen necesaria la intubación por la depresión respiratoria que producen y el ingreso del paciente en cuidados intensivos por la frecuente hipotensión.
 - En los estados de mal parciales el tratamiento inicial es similar al de los generalizados. En los casos refractarios la decisión de administrar propofol o midazolam o pentobarbital (y por tanto de intubar e ingresar al paciente en UCI) debe de ser cuidadosamente meditada. No hay clara evidencia que el estado de mal parcial simple o complejo en sí mismo provoque daño cerebral permanente y por otra parte la morbi-mortalidad de la intubación y el ingreso en la UCI puede ser importante especialmente en el paciente debilitado. De hecho el tratamiento excesivamente agresivo no mejora necesariamente el pronóstico y puede incrementar la mortalidad¹⁹² [Grado de evidencia III].
5. En los estados de ausencias o mioclónicos: Una benzodiazepina (clonacepam o diacepam) y el ácido valproico (15 mg/kg., en 3 minutos) intravenoso son las medicaciones de elección^{185,186,193,194} [Grado de evidencia III]. A los 30 minutos de la infusión inicial se puede poner una bomba de infusión de valproato (1 mg/kg./hora) o administrar la medicación vía oral. En casos refractarios puede ser útil la adición de acetazolamida intravenosa (250 mg en niños o adultos con peso inferior a 35 Kg. o 500 mg)¹⁹⁵ o etosuximida vía sonda nasogástrica¹⁹⁶ o el propofol¹⁹⁷ [Grado de evidencia IV].

c) Epilepsia infantil:

Los niños requieren una atención global dirigida no sólo al tratamiento de las crisis sino también al impacto en la vida cotidiana de la epilepsia y de los problemas que pueden asociarse (retraso mental, hemiparesia). Además, es necesario valorar la adecuada integración escolar y familiar. Por lo tanto, la valoración inicial debe

comprender una detallada evaluación del comportamiento, el estado cognitivo y funcional y de la situación escolar y socio-familiar.

El tratamiento farmacológico sigue unas pautas similares a las de los adultos, con las siguientes salvedades:

- En los niños las epilepsias benignas (convulsiones neonatales idiopáticas, convulsiones neonatales familiares benignas, epilepsia rolándica o epilepsia occipital benignas) no requieren tratamiento ⁹⁴ [Grado de evidencia IV, Tipo de Recomendación C].
- La farmacocinética de algunos fármacos puede cambiar en neonatos, lactantes y niños con respecto a adultos. En los neonatos, la hipoalbuminemia relativa lo que hace que aumenten los niveles plasmáticos libres de las medicaciones con alta unión a proteínas (fenitoina, ácido valproico) ¹⁹⁸. Por otra parte, el metabolismo hepático es lento lo que prolonga la vida media de los FAEs metabolizados ^{199,200}. En los niños el aclaramiento de los FAEs es en general mayor que en adultos, lo que hace que sea preciso administrar dosis mayores.
- En el tratamiento con FAEs en el niño es esencial valorar el impacto de los FAEs sobre el comportamiento o el estado neurocognitivo. Se deben evitar los barbitúricos o benzodiacepinas por producir con frecuencia hiperactividad o somnolencia ²⁰¹.
- Las reacciones idiosincrásicas dermatológicas son más frecuentes en niños que en adultos, especialmente con la lamotrigina ²⁰²
- En los niños menores de dos años hay un riesgo mayor de hepatotoxicidad severa y de déficit de carnitina por ácido valproico, especialmente en aquellos con enfermedad metabólica subyacente ²⁰³.

d) Ancianos

La prevalencia de la epilepsia en el anciano es elevada llegando al 1,2% ²⁰⁴. La epilepsia y su tratamiento tiene unas características propias que hacen que su manejo difiera en varios aspectos con respecto a la epilepsia en jóvenes o adultos ^{205,206}. Hechos diferenciadores son: 1) distinta etiología (frecuentemente crisis parciales de origen cerebrovascular); 2) posible mayor morbilidad en relación con las crisis (especialmente las convulsivas); 3) la especial respuesta a los fármacos antiepilépticos que hace más probable la intoxicación a dosis “habituales” ²⁰⁷. Esto es debido a que las propiedades farmacocinéticas de los antiepilépticos, y posiblemente las farmacodinámicas, son distintas en los ancianos ²⁰⁸. Por ello, existe en los ancianos un mayor potencial de toxicidad a nivel del sistema nervioso central y se recomienda una reducción de las dosis de antiepilépticos en un 20%. Además, la introducción de los fármacos debe hacerse de forma más lentamente progresiva que en adultos ²⁰⁹.

La elección de antiepilépticos en los ancianos depende de su efectividad en el control de las crisis, del perfil de efectos secundarios, de las potenciales interacciones con otros fármacos y de la presencia de patología previa (hepatopatía, nefropatía). La valoración de la eficacia relativa de los antiepilépticos en los ancianos precisa en la mayor parte de los casos de una extrapolación de los datos obtenidos en ensayos aleatorizados en adultos ²¹⁰, ya que solo se ha publicado un ensayo específicamente dirigido a esta población (lamotrigina-carbamacepina) ²¹¹. En este ensayo se mostró una ausencia de diferencias significativas entre los dos fármacos en cuanto a la eficacia, pero la lamotrigina tuvo mejor tolerabilidad [Grado de evidencia Ib, Tipo de Recomendación A]

La epilepsia localizada es la más frecuente en los ancianos (más del 70% de todas las epilepsias)²⁰⁴. La lamotrigina, el ácido valproico, el topiramato o la gabapentina son los fármacos con potencial buen perfil eficacia/toxicidad para el tratamiento del anciano [Grado de evidencia Ib para la lamotrigina y IV para el resto]. El tratamiento crónico con fenitoina a dosis habituales (300 mg/día) provoca con frecuencia toxicidad neurológica [Grado de evidencia IV], debiendo de utilizarse dosis iniciales de 200 mg/día. Este fármaco presenta además un alto riesgo de interacciones con otros fármacos y tiene potencialmente un efecto cardiotoxico que puede provocar arritmias en el anciano²¹². Por todo ello, no se considera de primera elección. La carbamacepina, aunque de primera elección en adultos, se asocia en el anciano a frecuente intolerancia por efectos adversos centrales (temblor, mareo, sedación, ataxia)²¹³ [Grado de evidencia Ib]. La oxcarbacepina puede ser una buena elección en ancianos sanos, sin embargo en pacientes con enfermedad renal o polimedcados el riesgo de hiponatremia es relativamente alto²¹⁴, por lo que su uso debe ser cuidadosamente meditado [Grado de evidencia IV, Tipo de Recomendación C]. El fenobarbital y la primidona ocupan un tercer lugar dado la relativa alta frecuencia de efectos secundarios⁶³ [Grado de evidencia IV]. Dado que la tiagabina y el levetiracetam no están aprobados en monoterapia no se justifica su elección como fármacos iniciales en la actualidad.

En el tratamiento de las crisis (epilepsias) generalizadas tónico-clónicas idiopáticas o criptogénicas en el anciano se ha recomendado el uso de ácido valproico o lamotrigina dado su potencial buena tolerabilidad^{112,215-217} [Gado de evidencia IV, Tipo de Recomendación C].

e) Enfermedades médicas:

En la tabla del Anexo H se muestran las indicaciones y precauciones de los FAEs en las enfermedades médicas más habituales.

f) Gestación(Anexo I)

En el pasado se desaconsejaba el embarazo en las mujeres epilépticas, basándose más en prejuicios que en datos científicos. Sin embargo, más del 90% de las gestaciones llegan a buen término con el manejo adecuado, razón por la que hoy día no debe contraindicarse la gestación, incluso en epilepsias pobremente controladas²¹⁸⁻²²⁰.

La gestación se considera de alto riesgo debido no sólo a la posibilidad de presentar crisis durante la misma sino a la mayor incidencia de problemas durante la gestación y en el neonato²²⁰. La incidencia de prematuridad y muerte fetal o neonatal es de dos a tres veces superior que en la población general²¹⁸. La paciente debe de ser informada antes de la gestación sobre los efectos potenciales que las crisis o los FAEs puedan tener sobre el feto: teratogenicidad, riesgo de aumento de las crisis, problemas de la lactancia²¹⁹.

Durante la gestación las crisis pueden aumentar (15%), disminuir (24%) o no cambiar de frecuencia (61%)²²¹. Las dos causas mas frecuentes de incremento de las crisis son la falta de cumplimiento de la dosis prescrita (generalmente por miedo a los efectos teratogénicos de los FAE) o los cambios en la farmacocinética de los antiepilépticos²²².

En 1998 un comité de expertos de la Academia Americana de Neurología publicó una revisión de las recomendaciones sobre el tratamiento durante la gestación. En esta revisión se resaltaba que muchas de estas recomendaciones se basan en una

plausibilidad biológica pero no en estudios basados en resultados (reducción de teratogenicidad, mejor control del embarazo) [Grado de evidencia III-IV]²²³:

- Conviene hacer un seguimiento frecuente de la paciente (cada 4-8 semanas) y determinar los niveles de antiepilépticos. El objetivo es mantener a la paciente con niveles plasmáticos en el rango terapéutico inferior y sin crisis parciales complejas o generalizadas tónico-clónicas. Las crisis parciales simples no suponen un riesgo para el feto o la madre motivo por el cual su control no es estrictamente necesario
- Es muy recomendable la monoterapia, ya que múltiples trabajos han mostrado un incremento marcado de la teratogenicidad en relación directa al número de FAEs empleados^{224,225} [Grado de evidencia II, Tipo de recomendación B] .
- La elección del FAE en la mujer fértil debe ser realizada en función al tipo de epilepsia valorando el riesgo potencial de malformaciones.
- Todos los FAEs clásicos son potencialmente teratogénicos, sin que haya estudios que puedan avalar la menor teratogenicidad de un fármaco frente a otro. Por este motivo, no está justificado cambiar el fármaco durante la gestación^{223,226} .
- La teratogenicidad de los nuevos FAEs no está todavía delineada. Datos iniciales indican que la vigabatrina, topiramato, oxcarbacepina, tiagabina, levetiracetam y gabapentina son potencialmente teratogénicos ya que pueden producir en mayor o menor grado malformaciones en ratones o conejos^{227,228} . Se desconoce su potencial teratogénico en humanos. La lamotrigina no se han asociado a malformaciones en ratones y no es mutagénica in vitro. Sin embargo, dada su relativamente reciente introducción no hay datos fiables para recomendarlos de modo preferente durante la gestación.
- La teratogenicidad esta en general relacionada con dosis altas y politerapia, por lo que conviene reducir las dosis o el número de FAEs antes de la gestación. En este sentido, siempre que sea posible, se sugiere realizar ajustes o cambios en la medicación con un mínimo de seis meses antes de la gestación, de forma que se minimize el riesgo de recidivas en los primeros meses de embarazo.
- Conviene realizar una determinación de alfafetoproteína en sangre y una ecografía de alta resolución a las 18-20 semanas para poder detectar de forma precoz muchas de las potenciales malformaciones.
- Se recomienda la administración de ácido fólico (5 mg/día) previo a la gestación y durante la misma ya que se disminuye significativamente el riesgo de malformaciones del tubo neural²²⁹⁻²³¹ .
- En las pacientes tratadas con fármacos inductores enzimáticos conviene, aproximadamente dos semanas antes de la fecha prevista de parto, pautar tratamiento con vitamina K 20 mg/día e inyectar 1 mg intramuscular de vitamina K al neonato, para evitar riesgo de hemorragias por déficit de esta vitamina²³²
- En general, la lactancia no está contraindicada en las mujeres con epilepsia. Sin embargo, el impacto que la privación de sueño pueda tener en la madre

y la alta concentración de ciertos FAEs en la leche materna (Anexo 8)^{223,233,234}, hacen que en algunos casos se desaconseje.

E. Otros tratamientos para epilepsias refractarias

1. Estimulador vagal:

El estimulador vagal es una nueva técnica para el control de las crisis refractarias^{235,236}. Está indicado en crisis parciales y permite una reducción significativa del número de crisis en aproximadamente un 30% de los pacientes^{235,236} [Grado de evidencia Ia, Tipo de recomendación A]. Existe cierta evidencia de su eficacia en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut refractario a otras medicaciones^{237,238} [Grado de evidencia III, Tipo de recomendación B]. La indicación de su implantación debe de ser hecha en Unidades de Epilepsia y su implantación requiere un cirujano familiarizado con la técnica de implantación.

2. Dieta cetógena.

La dieta cetógena está indicada en niños con epilepsias resistente a medicaciones ya sea parcial o generalizada. Recientes ensayos aleatorizados han demostrado que la dieta es altamente eficaz en el 30-50% de estos pacientes^{239,240} [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A]. También hay evidencia de su eficacia en los espasmos infantiles²⁴¹ [Grado de evidencia III, Tipo de recomendación B]. La iniciación de la dieta precisa un ingreso hospitalario y un equipo médico multidisciplinario (neurólogo, pediatra, dietista) con experiencia en este tratamiento. Dado que la dieta es muy restrictiva y requiere la ingestión de importantes cantidades de grasas se considera su uso sólo en pacientes que hayan sido resistentes o hayan presentado importantes efectos adversos con los FAEs.

3. Tratamiento quirúrgico

La cirugía de la epilepsia es una alternativa al tratamiento médico en aquellos pacientes con epilepsia fármaco-resistente²⁴². Para determinar su calidad de candidato a cirugía el paciente debe ser evaluado en una unidad de epilepsia con especial dedicación a la evaluación pre-quirúrgica^{243,244}.

En los pacientes con epilepsia temporal o epilepsia extratemporal con lesión asociada en Resonancia Magnética la cirugía permite el control de las crisis en un 50-80% de los casos²⁴⁵. Únicamente se ha publicado un ensayo aleatorizado que demuestra que la cirugía del lóbulo temporal es eficaz en el control total de las crisis y produce una mejoría significativa de la calidad de vida de los pacientes²⁴⁶ [Grado de evidencia Ib, Tipo de recomendación A]. Para el resto de las indicaciones o procedimientos quirúrgicos la evidencia proviene de estudios retrospectivos con diversos problemas metodológicos [Grado de evidencia III-IV, Tipo de recomendación B-C].

La seguridad que permiten las nuevas técnicas diagnósticas (vídeo-EEG, RM de alta definición, SPECT cerebral), quirúrgicas y de anestesia hacen que la cirugía de la epilepsia no sea ya una técnica de última elección sino un tratamiento más que en algunos casos estará indicado tempranamente²⁴⁷. Por ejemplo, los pacientes con epilepsia temporal con esclerosis de hipocampo o lesión, especialmente si es del lóbulo temporal derecho, son óptimos candidatos a cirugía y esta se puede indicar cuando el paciente no haya sido controlado con dos o tres medicaciones²⁴⁷ [Grado de evidencia IV, Tipo de recomendación C].

V. ANEXOS

A. Clasificación de las crisis epilépticas (según la Comisión Internacional de la Liga Internacional Contra la Epilepsia)²⁴⁸

CRISIS PARCIALES

1. Crisis parciales simples (con síntomas o signos motores, sensitivos, autonómicos o psíquicos)
2. Crisis parciales complejas (con disminución del nivel de conciencia)
 - Parciales simples seguidas de parcial compleja
 - Crisis parciales complejas desde el inicio
3. Crisis parciales complejas que evolucionan a generalización secundaria

CRISIS GENERALIZADAS

1. No-convulsivas:
 - Ausencias
 - Crisis atónicas
3. Convulsivas:
 - Crisis generalizadas tónico-clónicas
 - Crisis tónicas
 - Crisis mioclónicas

CRISIS SIN CLASIFICAR

B. Clasificación de las epilepsias y de los síndromes epilépticos⁹

1. Epilepsias localizadas (focales)

1.1 Idiopáticas

- Epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales
- Epilepsia de la infancia con paroxismos occipitales
- Epilepsia primaria de la lectura

1.2 Sintomáticas

- Epilepsia parcial continua progresiva de la infancia (síndrome de Kojewnikow)
- Síndromes caracterizados por crisis con modos específicos de precipitación
- Epilepsias del lóbulo temporal
- Epilepsias del lóbulo frontal
- Epilepsias del lóbulo parietal
- Epilepsias del lóbulo occipital

1.3 Criptogénicas

- Epilepsias del lóbulo temporal
- Epilepsias del lóbulo frontal
- Epilepsias del lóbulo parietal
- Epilepsias del lóbulo occipital

2. Epilepsias o síndromes generalizados

2.1 Idiopáticos

- Convulsiones neonatales benignas familiares
- Convulsiones neonatales benignas
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia
- Ausencia infantil
- Ausencia juvenil
- Epilepsia con crisis de gran mal al despertar
- Otras epilepsias generalizadas idiopáticas
- Epilepsias con crisis precipitadas por modos de activación específicos

2.2 Criptogénicos o sintomáticos

- Síndrome de West o espasmos infantiles
- Síndrome de Lennox-Gastaut
- Epilepsia con crisis mioclónicas astáticas
- Epilepsia con ausencias mioclónicas

2.3 Sintomáticos

- Etiología no especificada
 - Encefalopatía mioclónica temprana
 - Encefalopatía infantil temprana con brotes de supresión
 - Otras

- Síndromes específicos

3. Epilepsias o síndromes sin determinar si son generalizados o focales

3.1 Con crisis generalizadas y focales

- Crisis neonatales
- Epilepsia mioclónica severa de la infancia
- Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento
- Afasia epiléptica adquirida (Síndrome de Landau-Kleffner)
- Otras

3.2 Sin claras crisis generalizadas o focales

4. Síndromes especiales

- Convulsiones febriles
- Crisis aisladas o estado de mal epiléptico aislado
- Crisis en el seno de una alteración metabólica o tóxica

C. Niveles de evidencia establecidas por la Agencia para la Salud y la Política de Investigación de Estados Unidos

Tipo y nivel de evidencia ¹⁶		Recomendación
Ia	Evidencia obtenida con meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados	A Al menos un ensayo clínico aleatorizado de alta calidad y consistencia cuyo resultado verse sobre la recomendación específica
Ib	Evidencia obtenida con al menos un ensayo clínico aleatorizado	
Iia	Evidencia obtenida con al menos un ensayo clínico no aleatorizado	B Presencia de estudios clínicos bien realizados aunque no aleatorizados en el área de la recomendación. Potencialmente extrapolable de evidencia indirecta de estudios de nivel I o II.
Iib	Evidencia obtenida con al menos un estudio experimental bien diseñado	
III	Evidencia obtenida con al menos un estudio no experimental bien diseñado descriptivo, tales como estudios comparativos, estudios correlaciones o estudios de casos.	
IV	Evidencia obtenida por informes de comités de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de expertos en el tema.	C Evidencia obtenida de informes de comités de expertos u opiniones y/o experiencia clínica de expertos en el tema. Indica la ausencia de estudios clínicos de alta calidad que sean directamente aplicables o una extrapolación de los niveles de evidencia I, II o III.

D. Presentaciones de los antiepilépticos en vía oral, dosificación y niveles plasmáticos

	PRESENTACIÓN	Inicio	Escalada	Dosis de Mantenimiento
Fenobarbital	Gardenal® (50 mg/comp.) Luminal® (100mg/comp.) Luminaletas® (15 mg/comp.)	Adultos: 100 mg/día Niños: 3 mg/Kg./día	Adultos: 50mg/día cada 3 semanas Niños: 1 mg/Kg./día cada semana	Adultos: 150-300 mg/día Ancianos: 100 mg/día Niños: 3-5 mg/Kg./día
Primidona	Mysoline® (250 mg/comp.)	Adultos: 125 mg/día Niños: 5 mg/Kg/día	Adultos: 125 mg/días cada semana Niños: 5 mg/Kg/día cada semana	Adultos: 750-1500 mg/día Niños: 15-20 mg/Kg/día
Fenitoina (*)	Epanutin® (100 mg/cap) Neosidantoina® (100 mg/comp.)	Dosis de carga VO: Adultos: 20 mg/kg./día/ 8 horas Niños: 15 mg/Kg./día/8 horas Inicio: Adultos: 300 mg/día/8 horas Niños: 6-10 mg/Kg./día/8 horas	No precisa	Adultos: 300-600 mg/día/8-12 h Ancianos: 200 mg/día/12 h Niños: 6-10 mg/Kg./día Lactantes: 20 mg/Kg./día
Carbamacepina	Tegretol® 200 mg y 400 mg (comp.)	Adultos: 200 mg/día/12horas Niños: 4-5 mg/Kg./día/8-12 horas	Adultos: 100 mg/5 días Niños: 5 mg/Kg./cada semana	Adultos: 800-1800 mg/día/12-8h; Ancianos: 600 mg/día/8h Niños: 10-30 mg/Kg./día
Ácido valproico	Depakine® 200 mg y 500 mg (comp.) Depakine® solución (1cc = 200mg) Depakine Crono® 300 mg y 500 mg (comp.)	Adultos: 500 mg/día (crono) o 200 mg/8 horas (normal) Niños: 15 mg/Kg./día	Adultos: 300-500 mg/3 días Niños: 15 mg/Kg./3 días	Adultos: 1000-3000 mg/día/8-12h; Niños: 30-50 mg/kg./día (hasta 200 mg/Kg./día en epilepsias graves -S. West-)
Etosuximida	Etosuximida Faes® (caps. 250 mg)	Adultos: 500 mg/día/12 horas Niños: 10 mg/Kg./día	Adultos:250 mg/día cada semana Ancianos: 125 mg/día cada semana Niños: 10 mg/Kg./día cada semana	Adultos: 750-2000 mg/día/12 horas Niños: 20-40 mg/Kg./día

Clonacepam	Rivotril®, comp. 0,5 y 2 mg, gotas 2,5 mg/ml	Adultos: 0,5 mg/12 h Niños: 0,05-0,1 mg/Kg./día	Adultos: 0,5 mg/día cada semana	Adultos: 1,5-6 mg/día/12-8 h Niños: 0,05-0,2 mg/Kg./día
Clobazam	Noiafren® 10 y 20 mg (comp.)	Adultos: 10-15mg/día Niños: 0,25 mg/kg/día	Adultos: 10 mg/ día cada semana Niños: 0,25 mg/kg/día cada semana	Adultos: 30-60 mg/día/8h Niños: 0,5-1 mg/Kg./día
Lamotrigina	Lamictal® o Labileno® o Crisomet®: 25, 50, 100 y 200 mg (comp.); Labileno® y Lamictal® 5 y 25 mg (comp. dispersables). Crisomet® 2,5,25,50 mg (comp. dispersables)	Adultos: 50 mg/día (25 mg en días alternos si se asocia a ácido valproico) Niños: 0.6 mg/Kg./día (0,2 mg/Kg./día con ácido valproico)	Adultos: 50-100 mg/ día cada semana (25 mg/ día cada semana con ácido valproico) Niños: 0,6 mg/Kg./ día cada dos semanas o 0.15 mg/kg/día cada dos semanas si se administra con ácido valproico)	Adultos: 200-500 mg/día/12h (con ácido valproico 100-200 mg/día) Niños: 5-15 mg/Kg./día (con ácido valproico 1-5 mg/Kg./día)
Gabapentina	Neurontin® (300, 400, 800 mg.caps) Equipax® 300 y 400 mg, caps)	Adultos: Día 1º: 400mg/día Día 2º: 400 mg/12h Día 3º: 400 mg/8h Niños: Día 1: 4 mg/Kg./día	Adultos: 400 mg/ día cada semana Niños: 4 mg/Kg/día cada semana	Adultos: 1800-3600 mg/día Niños: 10-50 mg/Kg/día
Vigabatrina	Sabrillex® 500mg (comp y sobres)	Adultos: 500 mg/12 h Niños: 40 mg/Kg./día	Adultos: 500 mg/ día cada semana Niños: 25 mg/Kg./ día cada semana	Adultos: 2-4 gr./día/12h Niños: 40-80 mg/K/día (hasta 200 en el S. De West)
Tiagabina	Gabitril® (comp. 5,10, 15 mg)	Adultos: 2,5 mg/12 h Niños > 12 años igual que adultos	Adultos: 5 mg/ día cada semana Niños > 12 años igual que adultos	Adultos: 30-70 mg/día/8h Niños > 12 años: 15-30 mg/día/8 horas
Topiramato	Topamax® (comp. 15, 25, 50, 100 y 200 mg)	Adultos: 25 mg/24 h Niños: 1 mg/Kg/día/12 horas	Adultos: 25-50 mg/ día cada semana Niños: 1 mg/Kg/día cada semana	Adultos: 200-1000 mg/día/12h Niños: 3-9 mg/Kg/día
Felbamato	Taloxa® (comp. 400, 600 mg, suspensión oral 600 mg/5 ml)	Adultos: 400-600 mg/día/12 horas Niños: 7,5-15 mg/Kg./día/12 horas	Adultos: 400-600 mg/día/cada semana Niños: 7,5-15 mg/Kg./cada semana	Adultos: 1600-3600 mg/día/12 horas Niños: 45 mg/Kg./día/12 horas (máximo 3600 mg/día)
Oxcarbacepina	Trileptal® (300 y 600 mg comp.)	Adultos: 150-300 mg/12 horas	Adultos: 300 mg/día cada 4-	Adultos 2400 mg/día/12 horas

El tratamiento de las epilepsias
S. Arroyo et al.

		Niños >4 años: 8-10 mg/kg/día	7 días Niños: 5-10 mg/Kg/día cada 4-7 días Adultos: 500-1000 mg/día cada semana	Niños: 30-45 mg/Kg/día/12 horas Adultos: 6000 mg/día/12 horas
Levetiracetam	Keppra® (500 y 1000 mg comp.)	Adultos: 250-500 mg/12 horas		

 (*) Existen además dos combinaciones de FAEs: Epilantín y Epanutin con Fenobarbitona: (100 mg de fenitoína y 50 mg de fenobarbital)

E. Presentaciones de los antiepilépticos en vía intravenosa, dosificación y niveles plasmáticos

	PRESENTACIÓN	Inicio y mantenimiento
Fenobarbital	Luminal®: 200 mg/ampolla IV	Adultos: Infusión de 20 mg/Kg. a 100 mg/min. seguido de infusión continua de 0,1 mg/Kg./min. (1-4 mg/Kg./día) Neonatos: infusión 20 mg/kg. seguido de dosis de mantenimiento de 3-4 mg/Kg./día Niños: infusión 20 mg/kg. seguido de dosis de mantenimiento de 1-4 mg/Kg./día
Fenitoína	Fenitoína Rubio® 250 mg/ampolla IV	Infusión de 20 mg/Kg. a 50 mg/minuto (adultos) o 15-25 mg/minuto (ancianos) o 1 mg/kg./min. (niños) seguido de infusiones de mantenimiento de 300-600 mg/día (adultos) o 15 mg/Kg./día (lactantes) o 10 mg/Kg./día (niños) en 3-4 dosis.
Ácido valproico	Depakine inyectable® 400 mg/ampolla IV	Adultos: 15 mg/kg. en 3 min. seguido a los 30 minutos de perfusión con bomba de infusión de 1 mg/Kg./hora (máximo 25 mg/Kg./día Niños y lactantes: 20 mg/kg., en 3 min. Seguido a los 30 minutos de perfusión con bomba de infusión de 1 mg/Kg./hora (máximo 40 mg/Kg./día
Midazolam	Dormicum® 5 ó 15 mg/ampolla IV o IM	Adultos: bolo de 200 microgr/Kg. Seguido de infusión de 0,75-1 microgramos/Kg./min. ²⁴⁹ Niños: 150 microgr/kg. en bolo seguido de infusión de 1-5 microgramos/kg./min. ¹⁸⁸
Diacepam	Valium® 10 mg/ampolla IV	Adultos: 10 mg en dos minutos Niños: 0,5 mg/Kg en dos minutos
Clonacepam	Rivotril® 1 mg/ampolla	Adultos: 1 mg en dos minutos Lactantes o niños: 0,5 mg en dos minutos

F. Propiedades farmacocinéticas de los antiepilépticos

	Absorción	Inducción enzimática	Unión a proteínas	Farmacocinética lineal	Potencial de interacción con otros FAEs	Interacciones con otros fármacos
Fenobarbital	>80%	Si	55%	Si	Alto	Si
Fenitoina	>80%	Si	90%	No	Alto	Si
Carbamacepina	>80%	Si	70-80%	Si (***)	Alto	Si
ácido Valproico	>80%	Inhibición	>90%	Dosis dependiente	Medio	Mínimas
Etosuximida	>80%	No	No	Si	Medio	Mínimas
Clonacepam	>80%	No	86%	Si	Medio	Mínimas
Lamotrigina	>80%	Inhibición	55%	Si	Medio	Mínimas
Gabapentina	35%(*)	No	No	Dosis dependiente	No	No
Vigabatrina	>80%	No	No	Si	Bajo	No
Tiagabina	>80%	No	96% (**)	Si	Bajo	Mínimas
Topiramato	>80%	No	<20%	Si	Bajo	Mínimas
Oxcarbacepina	100%	Si	40% (MHD)	Si	Medio	Mínimas
Levetiracetam	100%	No	<10%	Si	No	No

(*) a dosis de 1600 mg/día

(**) poco significativo dada su baja dosis relativa

(***) inicialmente tiene una cinética dependiente del tiempo por fenómeno de autoinducción, una vez alcanzada la dosis estable la cinética es lineal.

G. Antiepilépticos de elección en los diversos tipos de epilepsias (consenso entre los autores del presente artículo en función del grado de evidencia)

	1ª elección (*)	2ª elección/terapia añadida(*)	Otros(*)	No indicados (*)
Crisis parciales	Ácido valproico Carbamacepina, Fenitoina, Gabapentina, Lamotrigina, Oxcarbacepina Topiramato	Clobazam Levetiracetam Tiagabina	Fenobarbital, Primidona	
Epilepsias generalizadas convulsivas	Ácido valproico, Lamotrigina Topiramato	Felbamato	Benzodiacepina, Levetiracetam, Fenobarbital, Primidona	Etosuximida
Epilepsia mioclónica juvenil	Ácido valproico	Lamotrigina Topiramato	Benzodiacepina, Levetiracetam, Fenobarbital, Primidona	Carbamacepina, Fenitoina, Gabapentina, Oxcarbacepina, Tiagabina, Vigabatrina
S. de ausencias (infantil o juvenil)	Ácido valproico	Etosuximida Lamotrigina	Benzodiacepina (**), Topiramato	Carbamacepina, Fenitoina, Oxcarbacepina, Tiagabina, Vigabatrina

Epilepsias mioclónicas sintomáticas o criptogénicas	Ácido valproico	Benzodiacepina Fenobarbital Levetiracetam Piracetam Topiramato	Etosuximida Lamotrigina	Carbamacepina, Fenitoína, Gabapentina, Oxcarbacepina, Tiagabina, Vigabatrina
Síndrome de Lennox- Gastaut	Ácido valproico	Lamotrigina, Topiramato	Benzodiacepina Levetiracetam Felbamato Zonisamida	
Espasmos infantiles	Vigabatrina, Ácido valproico	ACTH, Prednisona	Benzodiacepina Felbamato Levetiracetam Topiramato Zonisamida	

(*) Fármacos en orden alfabético

(**) Clobazam o clonacepam o nitrazepam

H. Antiepilépticos de elección en diversas enfermedades

	Preferentemente indicados (*)	Uso con precaución (**)	Desaconsejados
Hepatopatía	Gabapentina, levetiracetam, oxcarbacepina, topiramato	Carbamacepina, clonacepam, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, tiagabina	Ácido valproico
Nefropatía	Ácido valproico, carbamacepina, clonacepam, fenitoina, tiagabina	Gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, topiramato, oxcarbacepina	
Cardiopatía	Ácido valproico, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, tiagabina, topiramato	Fenitoina, carbamacepina	
Porfiria	Gabapentina, oxcarbacepina, bromuro	Clonacepam, Diacepam	Carbamacepina, ácido valproico, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, tiagabina, primidona topiramato

(*) La indicación de uno de estos FAEs depende también del tipo de epilepsia, de la severidad de la enfermedad o de las potenciales interacciones con la medicación concomitante.

(**) Estos FAEs precisan de un ajuste en su dosificación o del número de tomas al día.

I. Antiepilépticos en mujeres

Antiepiléptico	Cambios durante la gestación	Teratogenicidad	Porcentaje de la concentración de FAEs en leche materna respecto a la concentración sérica²³³	Interacción con anticonceptivos orales
Fenobarbital	Disminución de nivel plasmático	Si	50%	Si
Fenitoína	Disminución de nivel plasmático	Si	30%	Si
Carbamacepina	Aumento del epóxido	Si	50%	Si
ácido valproico	Sin cambios	Si	10%	No
Etosuximida	Sin cambios	Si	90%	No
Clonacepam	Sin cambios	Si	Desconocido	No
Lamotrigina	Disminución de nivel plasmático	No en animales (*)	65%	Los anticonceptivos reducen significativamente el nivel plasmático de la lamotrigina
Gabapentina	Se desconocen	En animales (*)	Desconocido	No
Vigabatrina	Se desconocen	En animales (*)	3,6% ²³⁴	No
Tiagabina	Se desconocen	En animales (*)	Desconocido	No
Topiramato	Se desconocen	En animales (*)	1,5%	Si
Oxcarbacepina	Se desconocen	En animales (*)	Alto ²⁵⁰	Si
Levetiracetam	Se desconocen	En animales (*)	Desconocido	No

(*) Fármacos en los que se desconoce la teratogenicidad en humanos dada la poca experiencia debido a su reciente comercialización

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Hauser WA, Hesdorffer DC. Incidence and prevalence. In: Hauser WA, Hesdorffer DC, editors. *Epilepsy: Frequency, causes and consequences*. New York: Demos, 1990: 1-51.
2. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JWAS, Hart YM, Goodridge DMG, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1995; 344:918-921.
3. Heinz ER, Heinz TR, Radtke R, Darwin R, Drayer BP, Fram E et al. Efficacy of MR vs CT in epilepsy. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152:347-352.
4. Consensus statements: medical management of epilepsy. *Neurology* 1998; 51:S39-S43.
5. Kwan P, Brodie MJ. Effectiveness of First Antiepileptic Drug. *Epilepsia* 2001; 42(10):1255-1260.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314-319.
7. Shinnar S, Vining EPG, Mellits ED, D'Souza BJ, Holden K, Baumgartner RA et al. Discontinuing antiepileptic medication in children with epilepsy after two years without seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:976-980.
8. Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis [see comments]. *Neurology* 1994; 44:601-608.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30:389-399.
10. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985; 26:268-278.
11. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ilae task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(6):796-803.
12. Blume WT, Luders HO, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde BW, Engel J, Jr. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42(9):1212-1218.

13. Arroyo S, Brodie MJ, Avanzini G, Baumgartner C, Chiron C, Dulac O et al. Is refractory epilepsy preventable? *Epilepsia* 2002; 43(4):437-444.
14. Loscher W. New visions in the pharmacology of anticonvulsion. *Eur J Pharmacol* 1998; 342:1-13.
15. Temkin NR, Jarell AD, Anderson GD. Antiepileptogenic agents: how close are we? *Drugs* 2001; 61(8):1045-1055.
16. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical Practice Guidelines 1, 107. 1993. Rockville, MD, AHCPR Publication No. 92-0023.

Ref Type: Generic

17. Kuijlen JM, Teernstra OP, Kessels AG, Herpers MJ, Beuls EA. Effectiveness of antiepileptic prophylaxis used with supratentorial craniotomies: a meta-analysis. *Seizure* 1996; 5:291-298.
18. De Santis A, Villani R, Sinisi M, Stocchetti N, Perucca E. Add-on phenytoin fails to prevent early seizures after surgery for supratentorial brain tumors: a randomized controlled study. *Epilepsia* 2002; 43(2):175-182.
19. Temkin NR, Dikmen SS, Wilensky AJ, Keihm J, Chabal S, Winn HR. A randomized, double-blind study of phenytoin for the prevention of post-traumatic seizures. *N Engl J Med* 1990; 323:497-502.
20. Hauser WA. Prevention of post-traumatic epilepsy. *N Engl J Med* 1990; 323:540-542.
21. Schierhout G, Roberts I. Prophylactic antiepileptic agents after head injury: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:108-112.
22. Temkin NR, Dikmen SS, Anderson GD, Wilensky AJ, Holmes MD, Cohen W et al. Valproate therapy for prevention of posttraumatic seizures: a randomized trial. *J Neurosurg* 1999; 91:593-600.
23. Glantz MJ, Cole BF, Friedberg MH, Lathi E, Choy H, Furie K et al. A randomized, blinded, placebo-controlled trial of divalproex sodium prophylaxis in adults with newly diagnosed brain tumors. *Neurology* 1996; 46:985-991.
24. Glantz MJ, Cole BF, Forsyth PA, Recht LD, Wen PY, Chamberlain MC et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54(10):1886-1893.
25. Arboix A, Garcia-Eroles L, Massons JB, Oliveres M, Comes E. Predictive factors of early seizures after acute cerebrovascular disease. *Stroke* 1997; 28:1590-1594.

26. So EL, Annegers JF, Hauser WA, O'Brien PC, Whisnant JP. Population-based study of seizure disorders after cerebral infarction. *Neurology* 1996; 46:350-355.
27. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53:1149-1152.
28. Chandra B. First seizure in adults: to treat or not to treat [published erratum appears in *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(1):89]. *Clin Neurol Neurosurg* 1992; 94 Suppl:S61-3.
29. Camfield P, Camfield C, Dooley J, Smith E, Garner B. A randomized study of carbamazepine versus no medication after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1989; 39:851-852.
30. Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology* 1996; 46:41-44.
31. Goodridge DMG, Shorvon SD. Epileptic seizures in a population of 6000. I: Demography, diagnosis and classification and the role of the hospital services. *BMJ* 1983; 287:641-644.
32. Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1979; 20:729-737.
33. Camfield PR. Recurrent seizures in the developing brain are not harmful. *Epilepsia* 1997; 38:735-737.
34. Shinnar S, Hauser WA. Do occasional brief seizures cause detectable clinical consequences? *Prog Brain Res* 2002; 135:221-235.
35. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 2:S46-65:S46-S65.
36. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics* 1996; 98:216-225.
37. Aminoff MJ. Do nonconvulsive seizures damage the brain?--No. *Arch Neurol* 1998; 55:119-120.
38. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990; 336:1271-1274.
39. Elwes RD, Chesterman P, Reynolds EH. Prognosis after a first untreated tonic-clonic seizure. *Lancet* 1985; 2:752-753.

40. Camfield PR, Camfield CS, Dooley JM, Tibbles JA, Fung T, Garner B. Epilepsy after a first unprovoked seizure in childhood. *Neurology* 1985; 35:1657-1660.
41. Hauser WA, Rich SS, Jacobs MP, Anderson VE. Patterns of seizure occurrence and recurrence risks in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24:516-517.
42. Campistol J. Cuándo debe iniciarse el tratamiento antiepiléptico crónico. *Rev Neurol* 1997; 25:350-355.
43. Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001902.
44. Chadwick D. Does withdrawal of different antiepileptic drugs have different effects on seizure recurrence? Further results from the MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Study. *Brain* 1999; 122:441-448.
45. Cranford RE, Leppik IE, Patrick B, Anderson CB, Kostick B. Intravenous phenytoin in acute treatment of seizures. *Neurology* 1979; 29:1474-1479.
46. Anonymous. Practice parameter: A guideline for discontinuing antiepileptic drugs in seizure-free patients--Summary Statement. *Neurology* 1996; 47:600-602.
47. Lesser RP, Pippenger CE, Lüders HO, Dinner DS. High-dose monotherapy in treatment of intractable seizures. *Neurology* 1984; 34:707-711.
48. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Studies No. 118 and No. 264 Group. *Neurology* 1996; 47:68-76.
49. Schmidt D, Richter K. Alternative single anticonvulsant drug therapy for refractory epilepsy. *Ann Neurol* 1986; 19:85-87.
50. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313:145-151.
51. Schmidt D. Reduction of two-drug therapy in intractable epilepsy. *Epilepsia* 1983; 24:368-376.
52. Morris JC, Dodson WE, Hatlelid JM, Ferrandelli JA. Phenytoin and carbamazepine alone and in combination: anticonvulsant and neurotoxic effects. *Neurology* 1987; 37:1111-1118.
53. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42(11):1387-1394.

54. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin vs. carbamazepine monotherapy in newly diagnosed focal epilepsy: a randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Res* 1996; 25:257-262.
55. Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26:423-432.
56. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/Carbamazepine Monotherapy Trial Group [published erratum appears in *Lancet* 1995 Mar 11;345(8950):662] [see comments]. *Lancet* 1995; 345:476-479.
57. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945- 77. *Neurology* 1998; 51:1282-1288.
58. Dam M, Ekberg R, Loyning Y, Waltimo O, Jakobsen K. A double-blind study comparing oxcarbazepine and carbamazepine in patients with newly diagnosed, previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1989; 3:70-76.
59. Privitera MD. Randomized double-blind trial comparing valproate, carbamazepine and topiramate. *Acta Neurol Scand.* 2002;(In Press)
60. Arroyo S, de la MA. Life-threatening adverse events of antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2):155-174.
61. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions [see comments]. *Lancet* 1999; 353:2190-2194.
62. Messenheimer J, Mullens EL, Giorgi L, Young F. Safety review of adult clinical trial experience with lamotrigine. *Drug Saf* 1998; 18:281-296.
63. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings [see comments]. *Neurology* 1998; 50:614-618.
64. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40:985-991.
65. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999; 33(10):1037-1042.

66. Toggweiler S, Wieser HG. Concentric visual field restriction under vigabatrin therapy: extent depends on the duration of drug intake. *Seizure* 2001; 10(6):420-423.
67. Nousiainen I, Mantjarvi M, Kalviainen R. No reversion in vigabatrin-associated visual field defects. *Neurology* 2001; 57(10):1916-1917.
68. Malmgren K, Ben Menachem E, Frisen L. Vigabatrin visual toxicity: evolution and dose dependence. *Epilepsia* 2001; 42(5):609-615.
69. Spence SJ, Sankar R. Visual field defects and other ophthalmological disturbances associated with vigabatrin. *Drug Saf* 2001; 24(5):385-404.
70. Sills GJ, Patsalos PN, Butler E, Forrest G, Ratnaraj N, Brodie MJ. Visual field constriction: accumulation of vigabatrin but not tiagabine in the retina. *Neurology* 2001; 57(2):196-200.
71. French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999; 52(8):1540-1545.
72. Arnon R, DeVivo D, Defelice AR, Kazlow PG. Acute hepatic failure in a child treated with lamotrigine. *Pediatr Neurol* 1998; 18:251-252.
73. Bjoro K, Gjerstad L, Bentdal O, Osnes S, Schrumph E. Topiramate and fulminant liver failure [letter]. *Lancet* 1998; 352:1119.
74. Cochrane HC, Marson AG, Baker GA, Chadwick DW. Neuropsychological outcomes in randomized controlled trials of antiepileptic drugs: a systematic review of methodology and reporting standards. *Epilepsia* 1998; 39:1088-1097.
75. Keranen T, Sillanpaa M, Riekkinen PJ. Distribution of seizure types in an epileptic population. *Epilepsia* 1988; 29:1-7.
76. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomised comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58:44-50.
77. Richens A, Davidson DL, Cartlidge NE, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult onset epilepsy. Adult EPITEG Collaborative Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57:682-687.
78. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med* 1992; 327:765-771.

79. Troupin A, Moretti Ojemman L, Halpern L, Dodrill C, Wilkus R, Friel P et al. Carbamazepine-A double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977; 27:511-519.
80. Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:952-959.
81. Tudur SM, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001911.
82. Tudur S, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001769.
83. Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43(5):505-513.
84. Taylor S, Tudur S, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002217.
85. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, Chang GY, Messenheimer J, Nyberg J et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures [see comments]. *Neurology* 1998; 51:1018-1025.
86. Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ et al. A double-blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 26:451-460.
87. Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27:195-204.
88. Kalviainen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekkinen PJS. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52:989-996.
89. Marson AG, Hutton JL, Leach JP, Castillo S, Schmidt D, White S et al. Levetiracetam, oxcarbazepine, remacemide and zonisamide for drug resistant localization-related epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Res* 2001; 46(3):259-270.
90. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38:859-880.

91. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996; 313(7066):1169-1174.
92. Brodie MJ, Chadwick DW, Anhut H, Otte A, Messmer SL, Maton S et al. Gabapentin versus Lamotrigine Monotherapy: A Double-blind Comparison in Newly Diagnosed Epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43(9):993-1000.
93. Verrotti A, Latini G, Trotta D, Giannuzzi R, Salladini C, Chiarelli F. Population study of benign rolandic epilepsy: is treatment needed? *Neurology* 2002; 59(3):476.
94. Bourgeois BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000; 41(8):1057-1058.
95. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22:75-80.
96. Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27:205-213.
97. Steiner TJ, Dellaportas CI, Findley LJ, Gross M, Gibberd FB, Perkin GD et al. Lamotrigine monotherapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* 1999; 40:601-607.
98. Arroyo S, Squires L, Wang S, Twyman RE. Topiramate: effective as monotherapy in dose-response study in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 (Suppl. 7):241. (Abstract)
99. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, Vajda FJ, Danta G, Black AB et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:1329-1333.
100. Montouris GD, Biton V, Rosenfeld WE. Nonfocal generalized tonic-clonic seizures: response during long-term topiramate treatment. Topiramate YTC/YTCE Study Group. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1:S77-81:S77-S81.
101. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52:1330-1337.
102. Sundqvist A, Nilsson BY, Tomson T. Valproate monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy: dose-related effects on electroencephalographic and other neurophysiologic tests. *Ther Drug Monit* 1999; 21:91-96.
103. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia* 1994; 35:285-296.

104. Bourgeois BF. Clinical aspects of epilepsy including diagnosis, management, pharmacotherapy, and surgery. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993; 6:233-239.
105. Penry JK, Dean JC, Riela AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia* 1989; 30 Suppl 4:S19-23; discussion S24-7:S19-S23.
106. Sundqvist A, Tomson T, Lundkvist B. Valproate as monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy: dose-effect study. *Ther Drug Monit* 1998; 20:149-157.
107. Gericke CA, Picard F, Saint-Martin A, Strumia S, Marescaux C, Hirsch E. Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study. *Epileptic Disord* 1999; 1(3):159-165.
108. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996; 5:149-151.
109. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schuck S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2000; 55(11):1758.
110. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology* 2001; 56(10):1424-1425.
111. Jeavons PM, Clark JE, Maheshwari MC. Treatment of generalized epilepsies of childhood and adolescence with sodium valproate ("epilim"). *Dev Med Child Neurol* 1977; 19:9-25.
112. Sato S, White BG, Penry JK, Dreifuss FE, Sackellares JC, Kupferberg HJ. Valproic acid versus ethosuximide in the treatment of absence seizures. *Neurology* 1982; 32:157-163.
113. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol* 1982; 24(6):830-836.
114. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: Remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology* 1996; 27:912-918.
115. Currier RD, Kooi KA, Saidman LJ. Prognosis of pure petit mal. *Neurology* 1963; 13:959-967.
116. Obeid T, Awada A. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy. *Neurology* 1997; 49:1187.
117. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia* 1999; 40:973-979.

118. Mikkelsen B, Birket-Smith E, Bradt S, Holm P, BP, Lung M et al. Clonazepam in the treatment of epilepsy. A controlled clinical trial in simple absences, bilateral massive epileptic myoclonus, and atonic seizures. *Arch Neurol* 1976; 33:322-325.
119. Clobazam in treatment of refractory epilepsy: the Canadian experience. A retrospective study. Canadian Clobazam Cooperative Group. *Epilepsia* 1991; 32:407-416.
120. Cross J. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002; 11(6):406.
121. Corda D, Gelisse P, Genton P, Dravet C, Baldy-Moulinier M. Incidence of drug-induced aggravation in benign epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2001; 42(6):754-759.
122. Guerrini R, Belmonte A, Genton P. Antiepileptic drug-induced worsening of seizures in children. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 3:S2-10:S2-10.
123. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998;(In Press)
124. Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L, Anhut H, Garofalo E, Ebersole J. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996; 11:470-475.
125. Hurst DL. Severe myoclonic epilepsy of infancy. *Pediatr Neurol* 1987; 3:269-272.
126. Uthman BM, Reichl A. Progressive Myoclonic Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2002; 4(1):3-17.
127. Koskiniemi M, Van Vleymen B, Hakamies L, Lamusuo S, Taalas J. Piracetam relieves symptoms in progressive myoclonus epilepsy: a multicentre, randomised, double blind, crossover study comparing the efficacy and safety of three dosages of oral piracetam with placebo. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:344-348.
128. Murphy K, Delanty N. Primary Generalized Epilepsies. *Curr Treat Options Neurol* 2000; 2(6):527-542.
129. Wallace SJ. Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29:147-154.
130. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39:508-512.
131. Schauer R, Singer M, Saltuari L, Kofler M. Suppression of cortical myoclonus by levetiracetam. *Mov Disord* 2002; 17(2):411-415.

132. Krauss GL, Bergin A, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 56(3):411-412.
133. Genton P, Gelisse P. Suppression of post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 57(6):1144-1145.
134. Genton P, Gelisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Epileptic Disord* 2000; 2(4):209-212.
135. Glauser TA. Topiramate in the catastrophic epilepsies of childhood. *J Child Neurol* 2000; 15 Suppl 1:S14-S21.
136. Nieto-Barrera M, Candau R, Nieto-Jimenez M, Correa A, del Portal LR. Topiramate in the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Seizure* 2000; 9(8):590-594.
137. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, Langevin P, Ronen G. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy--a cautionary note. *Can J Neurol Sci* 1999; 26(4):271-273.
138. Schmidt D, Bourgeois B. A risk-benefit assessment of therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Drug Saf* 2000; 22(6):467-477.
139. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39:495-501.
140. The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328:29-33.
141. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, Reife R, Lim P, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52:1882-1887.
142. Shields WD. Investigational antiepileptic drugs for the treatment of childhood seizure disorders: a review of efficacy and safety. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2:S24-S29.
143. Chamberlain MC. Nitrazepam for refractory infantile spasms and the Lennox-Gastaut syndrome. *J Child Neurol* 1996; 11(1):31-34.
144. Feucht M, Brantner-Inthaler S. Gamma-vinyl-GABA (vigabatrin) in the therapy of Lennox-Gastaut syndrome: an open study. *Epilepsia* 1994; 35:993-998.
145. Luna D, Dulac O, Pajot N, Beaumont D. Vigabatrin in the treatment of childhood epilepsies: a single-blind placebo-controlled study. *Epilepsia* 1989; 30:430-437.

146. Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996; 46:852-853.
147. Snead OC, Hosey LC. Exacerbation of seizures in children by carbamazepine. *N Engl J Med* 1985; 313:916-921.
148. Pietz J, Benninger C, Schafer H, Sontheimer D, Mittermaier G, Rating D. Treatment of infantile spasms with high-dosage vitamin B6. *Epilepsia* 1993; 34:757-763.
149. Elterman RD, Shields WD, Mansfield KA, Nakagawa J. Randomized trial of vigabatrin in patients with infantile spasms. *Neurology* 2001; 57(8):1416-1421.
150. Dyken PR, DuRant RH, Minden DB, King DW. Short term effects of valproate on infantile spasms. *Pediatr Neurol* 1985; 1:34-37.
151. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38:1270-1274.
152. Dreifuss F, Farwell J, Holmes G, Joseph C, Lockman L, Madsen JA et al. Infantile spasms. Comparative trial of nitrazepam and corticotropin. *Arch Neurol* 1986; 43:1107-1110.
153. Baram TZ, Mitchell WG, Tournay A, Snead OC, Hanson RA, Horton EJ. High-dose corticotropin (ACTH) versus prednisone for infantile spasms: a prospective, randomized, blinded study. *Pediatrics* 1996; 97:375-379.
154. Chiron C, Dumas C, Jambaque I, Mumford J, Dulac O. Randomized trial comparing vigabatrin and hydrocortisone in infantile spasms due to tuberous sclerosis. *Epilepsy Res* 1997; 26:389-395.
155. Hancock E, Osborne JP, Milner P. The treatment of West syndrome: a Cochrane review of the literature to December 2000. *Brain Dev* 2001; 23(7):624-634.
156. Hancock E, Osborne JP, Milner P. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001770.
157. Yanai S, Hanai T, Narazaki O. Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21:157-161.
158. Suzuki Y, Nagai T, Ono J, Imai K, Otani K, Tagawa T et al. Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spasms. *Epilepsia* 1997; 38:1035-1038.
159. Mikati MA, Fayad M, Koleilat M, Mounla N, Hussein R, Kazma A et al. Efficacy, tolerability, and kinetics of lamotrigine in infants. *J Pediatr* 2002; 141(1):31-35.

160. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:1324-1328.
161. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1:S91-S94.
162. Cilio MR, Kartashov AI, Vigevano F. The long-term use of felbamate in children with severe refractory epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 47(1-2):1-7.
163. Hosain S, Nagarajan L, Carson D, Solomon G, Mast J, Labar D. Felbamate for refractory infantile spasms. *J Child Neurol* 1997; 12(7):466-468.
164. Stafstrom CE. The use of felbamate to treat infantile spasms. *J Child Neurol* 1996; 11(2):170-171.
165. Hurst DL, Rolan TD. The use of felbamate to treat infantile spasms. *J Child Neurol* 1995; 10(2):134-136.
166. Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med* 1992; 327:1122-1127.
167. Rantala H, Tarkka R, Uhari M. A meta-analytic review of the preventive treatment of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1997; 131:922-925.
168. Rosman NP, Colton T, Labazz J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329:79-84.
169. Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures [see comments]. *J Pediatr* 1990; 117:490-494.
170. Camfield P, Camfield C. Diazepam to prevent febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329:2034.
171. Berg AT, Shinnar S. Complex febrile seizures. *Epilepsia* 1996; 37:126-133.
172. Maytal J, Shinnar S. Febrile status epilepticus. *Pediatrics* 1990; 86:611-616.
173. Shinnar S, Berg AT, Treiman DM, Hauser WA, Hesdorffer DC, Sackellares JC et al. Status epilepticus and tiagabine therapy: review of safety data and epidemiologic comparisons. *Epilepsia* 2001; 42(3):372-379.
174. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Shinnar R. How long do new-onset seizures in children last? *Ann Neurol* 2001; 49(5):659-664.
175. Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Incidence of status epilepticus in Rochester, Minnesota, 1965-1984. *Neurology* 1998; 50:735-741.

176. DeLorenzo RJ, Hauser WA, Towne AR, Boggs JG, Pellock JM, Penberthy L et al. A prospective, population-based epidemiologic study of status epilepticus in Richmond, Virginia. *Neurology* 1996; 46:1029-1035.
177. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338:970-976.
178. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345(9):631-637.
179. Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17(2):106-110.
180. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:792-798.
181. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13:92-94.
182. Treiman DM. Therapy of status epilepticus in adults and children. *Curr Opin Neurol* 2001; 14(2):203-210.
183. DeToledo JC, Ramsay RE. Fosphenytoin and phenytoin in patients with status epilepticus: improved tolerability versus increased costs. *Drug Saf* 2000; 22(6):459-466.
184. Ramsay RE, DeToledo J. Intravenous administration of fosphenytoin: options for the management of seizures. *Neurology* 1996; 46:S17-9.
185. Hodges BM, Mazur JE. Intravenous valproate in status epilepticus. *Ann Pharmacother* 2001; 35(11):1465-1470.
186. Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55:722-724.
187. Mayer SA, Claassen J, Lokin J, Mendelsohn F, Dennis LJ, Fitzsimmons BF. Refractory status epilepticus: frequency, risk factors, and impact on outcome. *Arch Neurol* 2002; 59(2):205-210.
188. Lal Koul R, Raj Aithala G, Chacko A, Joshi R, Seif Elbualy M. Continuous midazolam infusion as treatment of status epilepticus. *Arch Dis Child* 1997; 76:445-448.
189. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. Midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Critical Care Medicine* 1993; 21:991-994.

190. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43(2):146-153.
191. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Bates JE, Thompson TB, Mayer SA. Continuous EEG monitoring and midazolam infusion for refractory nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2001; 57(6):1036-1042.
192. Litt B, Wityk RJ, Hertz SH, Mullen PD, Weiss H, Ryan DD et al. Nonconvulsive status epilepticus in the critically ill elderly. *Epilepsia* 1998; 39:1194-1202.
193. Andermann F, Robb JP. Absence status: A reappraisal following review of thirty-eight patients. *Epilepsia* 1972; 13:177-187.
194. Hovinga CA, Chicella MF, Rose DF, Eades SK, Dalton JT, Phelps SJ. Use of intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1999; 33:579-584.
195. Cascino GD. Nonconvulsive status epilepticus in adults and children. *Epilepsia* 1993; 34 Suppl 1:S21-S28.
196. Browne TR, Dreifuss FE, Dyken PR, Goode DJ, Penry JK, Porter RJ et al. Ethosuximide in the treatment of absence (pepfit mal) seizures. *Neurology* 1975; 25:515-524.
197. Crouteau D, Shevell M, Rosenblatt B, Dilenge ME, Andermann F. Treatment of absence status in the Lennox-Gastaut syndrome with propofol. *Neurology* 1998; 51:315-316.
198. Frey OR, von Brenndorff AI, Probst W. Comparison of phenytoin serum concentrations in premature neonates following intravenous and oral administration. *Ann Pharmacother* 1998; 32:300-303.
199. Fischer JH, Lockman LA, Zaske D, Kriel R. Phenobarbital maintenance dose requirements in treating neonatal seizures. *Neurology* 1981; 31:1042-1044.
200. Sanchez-Alcaraz A, Quintana MB, Lopez E, Rodriguez I. Valproic acid clearance in children with epilepsy. *J Clin Pharm Ther* 1998; 23:31-34.
201. American Academy of Pediatrics. Behavioral and cognitive effects of anticonvulsant therapy. Committee on Drugs. *Pediatrics* 1985; 76:644-647.
202. Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 7:S22-6:S22-S26.
203. Dreifuss FE, Langer DH. Hepatic considerations in the use of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 2:S23-9.

204. de la Court A, Breteler MMB, Meinardi H, Hauser WA, Hofman A. Prevalence of epilepsy in the elderly: the Rotterdam study. *Epilepsia* 1996; 37:141-147.
205. Rowan AJ. Reflections on the treatment of seizures in the elderly population. *Neurology* 1998; 51:S28-S33.
206. Arroyo S, Kramer G. Treating Epilepsy in the Elderly: Safety Considerations. *Drug Saf* 2001; 24(13):991-1015.
207. Ramsay E, Rowan AJ, Pryor FM, Collins J, VA Cooperative Study Group 428. Seizures in the older patient: demographics, diagnosis, and treatment. *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl. 7):172. (Abstract)
208. Willmore LJ. The effect of age on pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 5:S14-21:S14-S21.
209. Willmore LJ. Management of epilepsy in the elderly. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 6:S23-33.
210. Cameron H, Macphee GJ. Anticonvulsant therapy in the elderly--a need for placebo controlled trials. *Epilepsy Res* 1995; 21:149-157.
211. Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37:81-87.
212. Binder L, Trujillo J, Parker D, Cuetter A. Association of intravenous phenytoin toxicity with demographic, clinical, and dosing parameters. *Am J Emerg Med* 1996; 14:398-401.
213. Thomas RJ. Seizures and epilepsy in the elderly [see comments]. *Arch Intern Med* 1997; 157:605-617.
214. Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, Dam M, Dulac O, Friis ML et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104(3):167-170.
215. Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:639-644.
216. Schlumberger E, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35:359-367.
217. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as an add-on drug in the management of Lennox- Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32:305-307.

218. Sabers A, aRogvi-Hansen B, Dam M, Fischer-Rasmussen W, Gram L, Hansen M et al. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:164-170.
219. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1998; 51:944-948.
220. Morrell MJ. Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 1999; 53:S42-S48.
221. Tomson T, Lidbom U, Ekqvist B, Sundqvist A. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia* 1994; 35:122-130.
222. Schmidt D, Canger R, Avanzini G. Change in seizure frequency in pregnant epileptic women. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1983; 46:751-755.
223. Zahn CA, Morrell MJ, Collins SD, Labiner DM, Yerby MS. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* 1998; 51:949-956.
224. Lindhout D, Meinardi H, Meijer JW, Nau H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology* 1992; 42:94-110.
225. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, Sato Y, Wada T, Sato T et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia* 1980; 21(6):663-680.
226. Delgado-Escueta AV, Janz D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. [Review]. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5):149-60.
227. Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Padmanabhan R. Teratogenic effects of vigabatrin in TO mouse fetuses. *Teratology* 1997; 55:165-176.
228. Jones MW. Topiramate--safety and tolerability. *Can J Neurol Sci* 1998; 25:S13-S15.
229. Eller DP, Patterson CA, Webb GW. Maternal and fetal implications of anticonvulsive therapy during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:523-534.
230. Kishi T, Fujita N, Eguchi T, Ueda K. Mechanism for reduction of serum folate by antiepileptic drugs during prolonged therapy. *J Neurol Sci* 1997; 145:109-112.

231. Hendel J, Dam M, Gram L, Winkel P, Jorgensen I. The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. *Acta Neurol Scand* 1984; 69:226-231.
232. Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L, Eskes T, Motohara K, Mommens L. Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:884-888.
233. Zahn C. Neurologic care of pregnant women with epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 8:S26-31:S26-S31.
234. Tran A, O'Mahoney T, Rey E, Mai J, Mumford JP, Olive G. Vigabatrin: placental transfer in vivo and excretion into breast milk of the enantiomers. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:409-411.
235. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51:48-55.
236. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(1):CD002896.
237. Labar D, Murphy J, Tecoma E. Vagus nerve stimulation for medication-resistant generalized epilepsy. E04 VNS Study Group. *Neurology* 1999; 52:1510-1512.
238. Labar D, Nikolov B, Tarver B, Fraser R. Vagus nerve stimulation for symptomatic generalized epilepsy: a pilot study. *Epilepsia* 1998; 39:201-205.
239. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102:1358-1363.
240. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch Neurol* 1998; 55:1433-1437.
241. Kossoff EH, Pyzik PL, McGrogan JR, Vining EP, Freeman JM. Efficacy of the ketogenic diet for infantile spasms. *Pediatrics* 2002; 109(5):780-783.
242. Engel J, Jr. Surgery for seizures. *N Engl J Med* 1996; 334:647-652.
243. Arroyo S. Surgery for epilepsy: evaluation and indication. *Neurologia* 1996; 11 (Suppl 4):122-128.
244. Arroyo S, Freeman JM. Epilepsy surgery in children: state of the art. *Adv Pediatr* 1994; 41:53-81.
245. Engel J, Jr. Epilepsy surgery. *Curr Opin Neurol* 1994; 7:140-147.

246. Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5):311-318.
247. Engel J, Jr. The timing of surgical intervention for mesial temporal lobe epilepsy. A plan for a randomized clinical trial. *Arch Neurol* 1999; 56:1338-1341.
248. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
249. Parent JM, Lowenstein H. Treatment of refractory generalized status epilepticus with continuous infusion of midazolam. *Neurology* 1994; 44:1837-1840.
250. Bulau P, Paar WD, von Unruh GE. Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34:311-313.