



Ciclo de Metodología Científica II 2018

Acceso a fármacos antiepilépticos en Uruguay, ¿nuestros niños, niñas y adolescentes están en desventaja?

Facultad de Medicina - Universidad de la República

- **Grupo: 47**
- Cátedra de Neuropediatría
- **Orientador:** Prof. Agdo. Dr. Alfredo Cerisola
- **Estudiantes:** María Paula Frade

Lucía López

Sofía Marta

Isabel Pigola

Lucía Rodríguez Chiancone

Lucía Rodríguez Silva

Octubre 2018

ÍNDICE

Resumen.....	2
Introducción.....	3
Objetivos.....	6
Metodología.....	6
Resultados.....	7
- ACTH.....	8
- Benzodiazepinas de administración no intravenosa.....	8
- Brivaracetam.....	9
- Cannabidiol.....	10
- Eslicarbazepina.....	10
- Estiripentol.....	11
- Lacosamida.....	11
- Levetiracetam.....	12
- Perampanel.....	12
- Piridoxina.....	13
- Rufinamida.....	13
- Sultiamo.....	14
- Zonisamida.....	14
Discusión.....	16
Conclusiones y perspectivas.....	17
Referencias bibliográficas.....	18
Agradecimientos.....	26
Anexos.....	27

RESUMEN

La epilepsia es definida como un trastorno cerebral caracterizado por la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica, asociado a cierta predisposición crónica a sufrir dichas crisis, que determina consecuencias a nivel neurobiológico, cognitivo, psicológico y social ¹. Presenta una alta prevalencia, representando uno de los trastornos neurológicos más frecuentes, gravado de elevada morbimortalidad y gran impacto socioeconómico.

Existe una amplia gama de tratamientos para esta patología, siendo el farmacológico un pilar fundamental para mejorar la calidad de vida del paciente.

En este contexto, el objetivo del estudio será revisar los fármacos antiepilépticos (FAE) indicados a nivel mundial para el tratamiento de la epilepsia en la población pediátrica que no se encuentran disponibles en Uruguay.

Metodología: se realizó una revisión narrativa a partir de una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (Timbó, Cochrane, PubMed), sitios web de asociaciones y organismos relacionados y libros de texto de referencia. En primera instancia se estableció una comparación para identificar los fármacos no disponibles a nivel nacional y a partir de los resultados obtenidos se llevó a cabo una búsqueda específica sobre cada uno, para valorar las indicaciones, ventajas y desventajas de los mismos.

Resultados y discusión: los fármacos analizados presentaron múltiples beneficios, entre ellos su mayor eficacia, mejor perfil de seguridad y tolerancia, comodidad con respecto a su posología y vía de administración y su indicación para el tratamiento de síndromes específicos.

Conclusiones: de la presente revisión se desprende que Uruguay cuenta con un arsenal terapéutico limitado para el tratamiento de la epilepsia en la población pediátrica, lo que supone una desventaja para los niños del país. De contar con los fármacos analizados, se dispondría de mayores posibilidades terapéuticas, lo cual podría mejorar la calidad de vida del niño y su familia.

Palabras clave: Epilepsia; Fármacos antiepilépticos; Pediatría; Neuropediatría; Uruguay.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es definida por la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) en el año 2005 como un trastorno cerebral caracterizado por la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica asociado a una predisposición crónica a sufrir crisis epilépticas, que determina consecuencias a nivel neurobiológico, cognitivo, psicológico y social. Se entiende como crisis epiléptica a “la ocurrencia transitoria de signos y síntomas debidos a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro”¹.

En el año 2014, la ILAE establece tres criterios para definir la epilepsia desde el punto de vista práctico: “1. Aparición de al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) con una separación mayor a 24 horas; 2. Aparición de una crisis no provocada (o refleja) y probabilidad de que aparezcan más crisis durante los 10 años siguientes similar al riesgo de recurrencia general (al menos 60%) después de dos crisis no provocadas; 3. Diagnóstico de un síndrome epiléptico”².

Se estima que el 1% de la población (50 millones de personas a nivel mundial^{3, 4} y puntualmente 30.000 en Uruguay) padece esta condición, lo que la convierte en uno de los trastornos neurológicos más frecuentes^{4, 6}.

Con respecto a la clasificación de la epilepsia, se deberían considerar tres niveles: tipo de crisis (inicio focal, inicio generalizado, o inicio desconocido), tipo de epilepsia (focal, generalizada, focal y generalizada combinada o desconocida), síndrome epiléptico (si lo constituye). En los tres niveles, siempre que sea posible, debe identificarse su etiología. Un síndrome epiléptico constituye un conjunto de características de presentación de esta enfermedad que se manifiestan de forma asociada (ej. edad de presentación, tipo de crisis, patrón electroencefalográfico, severidad, comorbilidades, consideraciones etiológicas, pronósticas y terapéuticas)^{6, 7}. Los síndromes epilépticos que condicionan un estado en el cual la propia actividad epileptógena repetida y mal controlada genera un deterioro severo y progresivo de las funciones cerebrales que repercuten en las capacidades cognitivas y comportamentales, más allá de lo esperado por la patología de base, configuran las denominadas encefalopatías epilépticas. Dentro de ellas se destacan: síndrome de West, síndrome de Dravet, síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de Landau-Kleffner y epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento⁶.

En cuanto a la mortalidad relacionada con la epilepsia, puede ser consecuencia directa de las convulsiones (por ejemplo por traumatismos) o de su etiología. Por otra parte, puede estar asociada a causas no relacionadas con las anteriores⁶. A modo de ejemplo, el riesgo de suicidio en estos pacientes es tres veces más elevado que en la población general⁴ y aquellos pacientes con epilepsias refractarias al tratamiento presentan probabilidad aumentada de sufrir muerte súbita^{4, 6}. Finalmente, el uso de fármacos antiepilepticos (FAE) en dosis fuera del rango terapéutico es otra causa de muerte digna de mención⁶.

Esta enfermedad también es causa de considerable morbilidad, tanto en lo neurobiológico como en lo psicosocial. Con respecto a las alteraciones en la esfera neurobiológica, se deben a las crisis y los diversos traumatismos que estas pueden generar, desde quemaduras y fracturas hasta daño cerebral. Sumado a lo anterior, cabe destacar el deterioro cognitivo secundario a convulsiones frecuentes y descargas eléctricas continuas y difusas, siendo esta asociación especialmente fuerte en el caso de las encefalopatías epilépticas ⁶. Asimismo, un estudio reciente evidenció que la epilepsia severa configura el cuarto lugar dentro de las enfermedades discapacitantes ⁸.

En lo psicosocial se destaca la dificultad para asumir el diagnóstico y el sentimiento de limitación para la realización y disfrute de actividades de la vida diaria (a nivel escolar, recreativo y laboral), ya sea por el temor a sufrir nuevas crisis o por la estigmatización social que conlleva esta patología. Estos pacientes poseen una incidencia aumentada de ciertos trastornos psiquiátricos como ser depresión, ansiedad y aislamiento social ^{4,6}.

Se desprende de lo dicho previamente que el enfoque del tratamiento debe estar dirigido no solo al control de las crisis, sino también a la prevención de sus repercusiones neurobiológicas y psicosociales ⁶.

Finalmente, también es considerable el gran impacto económico que genera esta condición, tanto por sus costos directos como indirectos. Los primeros incluyen los vinculados a la atención sanitaria, diagnóstico, tratamiento y sus efectos adversos, hospitalizaciones, traslados y atención en salud mental. Tampoco son despreciables los costos indirectos, como la pérdida de empleo, disminución de productividad laboral y de ingresos. Particularmente, en lo que refiere a la población pediátrica, se destacan el fracaso y ausentismo escolar por consultas y crisis reiteradas; sumado a los costos y horas que deben invertir los familiares en relación a gestiones médicas del niño ^{9, 10, 11}.

En lo que respecta al tratamiento, existen diversas modalidades terapéuticas, entre ellas se encuentran la higiénico-dietética (por ejemplo la dieta cetogénica), farmacológica, estimulación del nervio vago y el tratamiento quirúrgico ⁶.

Específicamente en cuanto al tratamiento farmacológico, diversos estudios han demostrado que con el uso de FAE el 80% de los pacientes logran reducir la frecuencia de las crisis en los primeros dos años ^{4,6}. En la población pediátrica, donde se observan las formas más severas de esta enfermedad ⁴, aproximadamente 60% de los pacientes alcanzan el control de las crisis con un único fármaco, mientras que 25-30% son refractarios al tratamiento médico ¹². Se entiende como refractario a aquel paciente que no responde al uso adecuado de antiepilépticos, a máximas dosis toleradas, durante el mínimo período necesario ⁶.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), aproximadamente 80% de los pacientes con epilepsia proceden de países de bajos y medianos ingresos, y se estima que de estos, tres cuartas partes no reciben el tratamiento que requieren ^{3, 4}, lo cual constituye una importante brecha terapéutica ³.

En relación a la situación en Uruguay, existen dos registros que listan los fármacos disponibles. Uno de ellos es el formulario terapéutico de medicamentos (FTM), creado por el Ministerio de Salud Pública (MSP), que contiene los fármacos con los que deben contar obligatoriamente todos los prestadores de salud ¹³. El segundo registro es el farmanuario, una guía farmacológica y terapéutica que incluye la totalidad de los principios activos y presentaciones comerciales de los medicamentos disponibles en el país ¹⁴.

La presente revisión bibliográfica pretende analizar los fármacos indicados en el tratamiento de la epilepsia en la población pediátrica a nivel mundial que no están incluidos en el FTM.

La relevancia de este tema se fundamenta en lo previamente analizado en cuanto a su significativa prevalencia, elevada morbimortalidad, gran impacto socioeconómico y sobre la calidad de vida del paciente y su entorno. Dichas repercusiones pueden ser, en gran medida, prevenibles a través del control o la reducción de las crisis mediante un adecuado tratamiento farmacológico ⁶.

Al tratarse de una revisión bibliográfica resulta pertinente la realización de una breve reseña acerca de los niveles de evidencia y grados de recomendación.

En el contexto de la práctica de la medicina basada en la evidencia, los estudios de investigación se clasifican según un sistema jerarquizado en distintos niveles que establecen diferentes grados de recomendación. Este sistema permite valorar de forma crítica la solidez y calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos ¹⁵.

Según el tipo de estudio, las variables consideradas, la duración de la intervención, la muestra seleccionada y su representatividad, se establecen niveles de evidencia que van de I a IV. En el nivel I, el de mayor evidencia, se encuentran los ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA) o meta-análisis de los mismos, llevados a cabo en una muestra representativa de la población, que tengan como variable principal la eficacia o efectividad de una intervención y de 48 semanas o más de duración. En el otro extremo se encuentra el nivel IV que está dado por ensayos clínicos no aleatorizados prospectivos controlados, por series de casos, u opinión de expertos. En anexos se adjunta la “Tabla 2. Escala de evidencia para estudios potencialmente relevantes”, propuesta por la ILAE en 2013 en su revisión actualizada sobre la eficacia de los FAE ¹⁶.

Como se mencionó anteriormente, el nivel de evidencia más alto para evaluar la eficacia, seguridad y perfil farmacocinético de un fármaco resulta de los ECCA. Dado que su realización

en niños presenta múltiples desafíos a nivel clínico, operacional y ético, muchos fármacos son aprobados para su uso en adultos y posteriormente son utilizados en niños sin que se hayan estudiado en esta población ¹⁷.

Existen ciertos tipos de convulsiones (por ejemplo las focales) con fisiopatología compartida entre adultos y niños, donde los FAE pueden tener efectos similares ¹⁸. En ellas cobra especial importancia la extrapolación de datos de los ECCA realizados en adultos como una herramienta predictiva para evaluar la eficacia en niños y ha sido sugerido como un alternativa para la aprobación de fármacos en población pediátrica en menor tiempo ¹⁷. Sin embargo, existen características, como ser la farmacocinética y seguridad, que no son extrapolables, así como tampoco lo es su eficacia en síndromes epilépticos y encefalopatías que son exclusivas de este grupo etéreo ^{17, 18}.

OBJETIVOS

Objetivo general: Analizar las indicaciones, ventajas y desventajas de los FAE utilizados en la edad pediátrica que no se encuentran en el FTM.

Objetivos específicos:

- Evaluar las diferencias existentes entre los FAE disponibles en países desarrollados en comparación con Uruguay.
- Indagar sobre las consecuencias de la brecha terapéutica valorando el impacto clínico de la falta de disponibilidad de ciertos FAE (o de su presentación) en Uruguay sobre el curso de la enfermedad y calidad de vida de los pacientes, haciendo énfasis en eficacia, seguridad, presentaciones farmacológicas, posología, entre otros.

METODOLOGÍA:

El diseño del presente estudio consiste en una revisión narrativa de documentos científicos referentes a la temática.

En primer lugar se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el tema general, en donde se consideraron artículos relativos al tratamiento farmacológico de la epilepsia. Para ello se utilizaron portales digitales de bases de datos de literatura científica como lo son PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews y Portal Timbó. Como estrategia de búsqueda se empleó el término MeSH “Anticonvulsants”, junto con los siguientes filtros: edad de 0-18 años, lenguaje español e inglés, disponibilidad a texto libro completo y campo de búsqueda (término presente en título o abstract). A su vez, fueron consultados los sitios web de asociaciones referentes en el tema (ILAE) y de organismos relacionados, tanto nacionales como internacionales (OMS, MSP, Organización Panamericana de la Salud). Por último, fueron

utilizados libros de texto de referencia, el listado de fármacos incluidos en el FTM (versión 2012) y en el farmanuario uruguayo (versión 2018).

En segundo lugar se realizó una comparación entre los FAE indicados en pediatría a nivel mundial y los disponibles en Uruguay tanto en el FTM como en el farmanuario. De esta comparación se desprenden las variables a analizar: ventajas y desventajas de los fármacos (o sus presentaciones) indicados en pediatría para el tratamiento de la epilepsia que no se encuentran disponibles a nivel nacional.

Luego se realizaron búsquedas específicas de los FAE seleccionados: "ACTH", "benzodiazepines", "brivaracetam", "cannabidiol", "eslicarbazepine", "estiripentol", "lacosamide", "levetiracetam", "perampanel", "pyridoxine", "rufinamide" "sultiame" y "zonisamide". Los artículos fueron filtrados según su idioma (incluyéndose estudios disponibles en inglés y español), según la edad de los participantes (menores de 18 años), y se seleccionaron artículos gratuitos a texto completo, por lo que el único criterio de exclusión fue el acceso restringido a los mismos. No se limitó la búsqueda por año de publicación ni por diseño de estudio (se analizaron tanto revisiones como ensayos clínicos).

Posteriormente se procedió a la lectura crítica del total de artículos obtenidos en base a los criterios mencionados, y fueron excluidos aquellos que no fueron considerados relevantes para el objetivo de la revisión.

Del conjunto de textos analizados para cada fármaco, se extrajeron diferentes datos para el análisis de las variables como indicaciones, eficacia, vía de administración, presentación, efectos adversos e interacciones farmacológicas. Para la discusión se estructuró la información recabada en diversos apartados según el fármaco y se realizó una tabla comparativa entre los mismos.

RESULTADOS

Entre los fármacos indicados para el tratamiento de la epilepsia en niños a nivel internacional que no se encuentran disponibles en Uruguay, se decide revisar por su relevancia los que se listan a continuación: ACTH, benzodiazepinas de administración intranasal e intrarrectal, brivaracetam, cannabidiol, eslicarbazepina, estiripentol, lacosamida, perampanel, piridoxina, rufinamida, sultiamo y zonisamida. También se decide incluir el análisis del levetiracetam, fármaco listado en el farmanuario ¹⁴ pero no en el FTM ¹³, por lo tanto disponible en Uruguay pero cuyo acceso se encuentra restringido.

ACTH

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) está indicada como primera línea para el tratamiento del síndrome de West (espasmos infantiles) ^{6, 19, 20, 21, 22, 23, 24}, síndrome Landau Kleffner ^{6, 22}, síndrome Lennox-Gastaut ^{6, 19} y epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento ^{6, 22}.

Si bien los espasmos infantiles son de difícil control y no tienen buena respuesta a los FAE convencionales ²⁵, el tratamiento hormonal es eficaz para el manejo de las crisis, mejora los registros electroencefalográficos, el desarrollo, el comportamiento, y el lenguaje ^{19, 22, 26}. Sin embargo, la tasa de recaída es alta (entre 30 y 70%) ^{22, 24, 26}. En comparación con la vigabatrina, la ACTH tiene mayor eficacia (excepto para esclerosis tuberosa y malformaciones cerebrales) pero presenta más efectos adversos y una respuesta menos duradera ²¹.

Andrew Lux y colaboradores realizaron un ECCA en niños menores de 1 año (United Kingdom Infantile Spasms Study). Los resultados sostienen que el tratamiento hormonal (tanto con prednisolona como con ACTH) durante 14 días previene en mayor medida la ocurrencia de los espasmos que la vigabatrina ²⁵.

Sin embargo, Jithangi Wanigasinghe y colaboradores realizaron un ECCA simple ciego en el que se concluyó que, en comparación con la ACTH, la prednisolona debería considerarse de primera línea para el tratamiento del síndrome de West por su mejor respuesta electroclínica, control sostenido de los espasmos, vía de administración más práctica, bajo costo y disponibilidad universal ²⁷.

Dado que la ACTH se inactiva en el tracto gastrointestinal, debe ser administrada por vía intramuscular ²⁸.

El tratamiento con ACTH conlleva significativos efectos adversos, entre ellos alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión arterial, hiperglicemia, infecciones ^{19, 20, 26, 27}, irritabilidad ^{19, 26, 27}, elevación de las enzimas hepáticas, atrofia cerebral, hemorragia intracraneal ²⁷, supresión hipotalámica y pituitaria, psicosis, aumento de peso y efusión subdural ²⁰. Dentro de los efectos adversos con mayor gravedad se encuentran la sepsis severa, hipertrofia cardíaca y muerte ^{19, 27}. Por lo tanto, la elevada morbimortalidad asociada opaca su beneficio terapéutico ²⁴.

No existen reportes sobre interacciones farmacológicas entre la ACTH y las demás drogas antiepilépticas ¹⁸.

BENZODIACEPINAS DE ADMINISTRACIÓN NO INTRAVENOSA

Las benzodiazepinas están indicadas para el tratamiento agudo de las crisis epilépticas y del status epilepticus ⁶.

Sus vías de administración pueden ser clasificadas como no-intravenosas (bucal, intramuscular, intranasal e intrarrectal) e intravenosa ²⁹. No existen diferencias significativas entre las diferentes vías en cuanto a su efectividad para el tratamiento del status epilepticus ³⁰.

Si bien las benzodiazepinas más utilizadas (lorazepam, midazolam y diazepam) están disponibles en Uruguay, no se cuenta con las presentaciones intrarrectal e intranasal. Estas vías de administración poseen las ventajas de ser indoloras y de administración sencilla y rápida ³¹, no requieren personal médico para su uso y permiten iniciar precozmente el tratamiento a nivel prehospitalario ³².

En cuanto a los efectos adversos se destaca la irritación del sitio de administración. Las vías no-intravenosas presentan menor incidencia de depresión respiratoria ³³.

Intrarrectal: el diazepam intrarrectal ha sido el tratamiento de elección para las crisis en el ámbito prehospitalario. Presenta alta liposolubilidad, lo que se traduce en un rápido efecto anticonvulsivante ^{32,34}.

Su administración demostró una reducción significativa de la recurrencia de las crisis y del tiempo de hospitalización. A pesar de ser una medicación efectiva y segura, presenta un alto nivel de rechazo debido a su vía de administración ³¹.

Su presentación en gel es la única disponible en Estados Unidos como terapia de rescate ³⁵.

Se destaca que el estreñimiento y la diarrea pueden alterar su absorción ³⁶.

Intranasal: esta vía de administración presenta mayor aceptación por parte del paciente y su familia, en contraposición a la vía intrarectal que impone un estrés psicosocial mayor, particularmente en adolescentes ^{33,37}.

Como ejemplo se destaca el midazolam intranasal. Este fármaco es efectivo en el tratamiento en fases tempranas del status epilepticus en la población pediátrica ³⁷, y ha demostrado mayor efectividad que el diazepam ²⁹.

Como desventaja, se cree que el aumento de las secreciones ante la presencia de una infección respiratoria alta puede alterar su absorción ³⁶.

Presenta baja tasa de efectos adversos ^{31,37}, siendo lo más frecuentes la sensación de irritación o quemazón nasal de breve duración y el sabor amargo ³⁷.

BRIVARACETAM

El brivaracetam es un fármaco aprobado desde el año 2016 por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y la European Medicines Agency (EMA) como terapia agregada en la epilepsia de inicio focal, refractaria o no, en mayores de 16 años ^{18,38,39}. Existe poca información disponible acerca de su eficacia y perfil de seguridad en pacientes pediátricos menores a 16 años ⁴⁰.

Este fármaco se encuentra disponible para su administración vía oral e intravenosa ⁴¹. Como ventaja es total y rápidamente absorbido por vía oral y dicha absorción no se ve afectada por la ingesta de alimentos ^{18,41}.

El brivaracetam es bien tolerado y posee baja incidencia de efectos adversos, los reportados con

mayor frecuencia son: somnolencia, cefaleas, irritabilidad, mareos, fiebre y disminución del apetito y otros menos frecuentes como náuseas, insomnio, ansiedad y depresión ^{38, 39}.

Otra de las ventajas de esta droga es su baja tasa de interacción con otros FAE. Sin embargo, comparte sitio de acción con el levetiracetam, pudiendo este último alterar su eficacia ³⁹.

En estudios realizados en pacientes menores a 16 años, se observó que su uso concomitante con fenobarbital, carbamazepina o valproato altera su clearance ⁴¹.

CANNABIDIOL

El cannabidiol fue aprobado recientemente, en junio del año 2018, por la FDA como tratamiento para el síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet ⁴². Recientes estudios clínicos aleatorizados han demostrado su eficacia como terapia agregada en pacientes pediátricos con síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet refractarios al tratamiento, demostrando una disminución en la frecuencia de las crisis en estos pacientes ^{43, 44, 45, 46}.

Además de su efecto antiepiléptico, se ha propuesto que presenta efecto analgésico, ansiolítico, antiemético, neuroprotector, antioxidante y antiinflamatorio. También se han informado mejoras en el estado de alerta, el estado de ánimo y el sueño ⁴³.

Dado que algunos tipos de epilepsia presentan alteración en el sistema endocannabinoide, el cannabidiol, a través la modulación externa del mismo, podría jugar un papel importante en el control de la actividad epiléptica, si bien se cree que este no es su único mecanismo de acción ⁴³. Esta droga está disponible vía oral en forma de aceites enriquecidos de cannabidiol ^{47, 48, 49} o en preparaciones de aceite de cannabidiol purificado. Estas últimas fueron desarrolladas con el propósito de reducir los efectos psicoactivos no deseados que podrían estar presentes al utilizar todos los componentes de la planta ^{43, 44, 45, 46}.

Tiene como ventaja su rápida absorción y vida media de 24 horas pero su biodisponibilidad oral es baja ⁴³. Presenta efectos adversos leves como somnolencia, disminución del apetito, vómitos, diarrea y fiebre. Dentro de los más severos, aunque menos frecuentes, se encuentran las convulsiones, letargia, infecciones respiratorias altas y elevación de las enzimas hepáticas (este último en pacientes con tratamiento concomitante con valproato) ^{43, 44, 45, 46}.

ESLICARBAZEPINA

Es un FAE de tercera generación ⁵¹ aprobado por la FDA para el tratamiento de las crisis de inicio focal en niños de edad mayor o igual a 4 años y por la EMA en niños de edad mayor o igual a 6 años, en combinación con otros FAE ¹⁸. Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de crisis epilépticas refractarias al tratamiento con otros FAE previamente establecidos ⁵² y crisis secundariamente generalizadas ⁵¹.

Se administra por vía oral en una única dosis diaria y no se altera por ingesta de alimentos ^{18, 51}.

Los efectos adversos más frecuentes son leves e incluyen mareos, cefaleas, diplopía y, menos frecuentemente, rash cutáneo (existen casos reportados de síndrome de Stevens-Johnson), hiponatremia (menos frecuente que con oxcarbazepina y carbamazepina). La aparición de los mismo es dosis dependientes ^{18, 51, 52}.

Presenta un perfil más seguro que la carbamazepina por no formar metabolitos tóxicos, lo que disminuye el riesgo de aparición de efectos adversos ^{18, 51}.

Se constató que interacciona principalmente con carbamazepina, generando un aumento de sus efectos adversos ⁵¹.

ESTIRIPENTOL

El estiripentol es un fármaco indicado como parte del tratamiento del síndrome de Dravet ⁵³, el status epilepticus refractario y las crisis focales refractarias ⁵⁴. Ha demostrado disminuir la frecuencia de las crisis ⁵⁴ generalizadas en pacientes con síndrome de Dravet, así como la incidencia del status epilepticus ⁵³.

Dentro de las ventajas, se destaca que es efectivo tanto en mono como en politerapia, especialmente en niños pequeños, donde el status epilepticus refractario es más prevalente ⁵⁵. Asimismo, se observó que disminuye el uso de medicación de rescate, consultas y hospitalizaciones ⁵⁴.

Los efectos adversos más frecuentes son anorexia y pérdida de peso ^{53, 54, 56}, y menos frecuentemente dolor abdominal, ataxia, neutropenia asintomática ⁵⁶, somnolencia y sedación ^{53, 54, 56}.

Inhibe el citocromo P450, causando un aumento en la concentración plasmática de otros FAE metabolizados por el hígado como valproato y clobazam, que podría explicar la aparición de efectos adversos ^{53, 56}.

LACOSAMIDA

La lacosamida es un fármaco aprobado desde el año 2008 por la FDA y la EMA, para su utilización como terapia agregada en el tratamiento de la epilepsia focal refractaria con generalización secundaria o sin ella, en pacientes mayores de 16 años ^{6, 57, 58, 59, 60, 61}. A su vez, en el año 2014 fue aprobado como monoterapia de la epilepsia focal refractaria también en mayores de 16 años ^{58, 61}. Actualmente múltiples estudios han demostrado una eficacia y seguridad comparables en edades menores ^{57, 59, 60, 61}.

Con respecto a su vía de administración, se encuentra disponible en comprimidos y jarabe para su administración vía oral ^{6, 58, 60}, y en infusión para su administración intravenosa ^{6, 57, 58, 59, 60, 61}.

En relación a los efectos adversos, la lacosamida presenta buena tolerancia, con efectos adversos categorizados de entidad leve o moderada ^{57, 58, 59, 60}. Los principales son mareos, cefalea, náuseas, vómitos, diplopía ^{6, 57, 58, 59, 60}, visión borrosa ^{6, 58}, irritabilidad ^{57, 60}, fatiga y

ataxia ^{6, 58}. Eventualmente, aunque poco frecuente pero potencialmente grave, puede provocar arritmias, por lo que debe evitarse su uso en pacientes con patología cardíaca ^{6, 57, 59}.

Ciertos estudios coinciden en afirmar que la lacosamida no presenta interacciones de relevancia clínica con otros fármacos ^{58, 59}. Sin embargo otros aconsejan que sea administrado cuidadosamente en pacientes que reciben carbamazepina, lamotrigina, pregabalina y fármacos antiarrítmicos ⁶.

LEVETIRACETAM

El levetiracetam se ha convertido en una opción atractiva para el tratamiento de las crisis por su eficacia de amplio espectro (tanto para distintos tipos de crisis como de síndromes epilépticos), buen perfil de seguridad, tolerancia y falta de interacciones ^{62, 63, 64, 65}.

Fue aprobado por la FDA como monoterapia tanto en el tratamiento de la epilepsia focal ^{63, 64, 65} (a partir de los 4 años ⁶⁶) como generalizada ^{63, 64, 65} (a partir de los 6 años ⁶⁶). También está indicado en convulsiones neonatales y status epilepticus ⁶⁷. Está autorizado su uso en politerapia para el tratamiento de epilepsia generalizada resistente idiopática ^{65, 62}. La evidencia es insuficiente en relación al uso de la monoterapia en el tratamiento de los distintos tipos de crisis y síndromes epilépticos específicos ^{62, 63}.

Su eficacia es alta, permitiendo el control total de las crisis (en más del 60% en la mayoría de los estudios) ^{62, 65}.

Se administra por vía oral con rápida absorción ^{57, 62, 65} o por vía intravenosa en agudo ^{62, 67}.

Entre las ventajas más importantes de esta droga se destacan su buena tolerancia, su efecto beneficioso en el desarrollo del lenguaje y baja incidencia de efectos adversos ^{57, 67}. Estos, aunque infrecuentes, incluyen irritabilidad, somnolencia, alteraciones en el comportamiento ^{57, 62, 63, 64, 65} y dentro de los más graves los trastornos del humor ^{57, 65}.

Por su bajo porcentaje de unión a proteínas plasmáticas y su metabolización citocromo P450 independiente, no presenta interacciones con otras drogas ^{62, 63, 64, 65}.

PERAMPANEL

El perampanel es un fármaco antiepiléptico que está actualmente aprobado por la FDA como terapia agregada para niños de edad mayor o igual a 12 años en crisis focales y crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas ^{47, 68}, especialmente dentro de estos tipos las refractarias ^{18, 69}. Por otro lado, el espectro de eficacia de este fármaco aún está siendo estudiado, planteándose que podría ser eficaz también en otras situaciones específicas como el síndrome de Lennox-Gastaut, síndrome de West y síndrome de Dravet ⁴⁷. Actualmente se encuentra en estudio su eficacia en niños mayores a dos años, con resultados prometedores ¹⁸.

Presenta un mecanismo de acción que no es compartido con otros FAE ya que actúa sobre los receptores postsinápticos de glutamato denominados AMPA ¹⁸.

Dentro de las ventajas de este fármaco se encuentra su posología. Se administra por vía oral una vez al día ^{47, 69}. Su biodisponibilidad no se ve alterada por la ingesta de alimentos y presenta una farmacocinética favorable y predecible ⁶⁹, con buena tolerancia ^{51, 68}.

Algunos efectos adversos incluyen alteraciones en el comportamiento y el humor, pero en la mayoría de los casos están limitados al período de titulación ⁴⁷.

PIRIDOXINA

La piridoxina está indicada en la encefalopatía neonatal refractaria al tratamiento y en la epilepsia refractaria idiopática ^{22, 70}. Su indicación se justifica en que ciertas encefalopatías epilépticas neonatales están causadas por errores metabólicos, dependientes de determinadas vitaminas. Esto explica que respondan a la administración de vitamina B6 (piridoxina) o su forma activa (piridoxal 5' fosfato).

Es altamente eficaz para el tratamiento de las crisis dependientes de piridoxina o piridoxal, rápidamente controlando las mismas y mejorando la encefalopatía que, de no ser tratada, puede llevar a la muerte del neonato por status epilepticus ⁷⁰.

Adicionalmente algunos autores afirman que, asociado a la ACTH, tiene efectos beneficiosos en el tratamiento del síndrome de West, con alto índice de remisión ^{24, 70}. Por el contrario, existen otros estudios que no lo recomiendan para el mismo ⁷¹.

El tratamiento debe administrarse de por vida ⁷⁰ por vía oral o intravenosa, en el caso de la piridoxina, u oral (con sabor muy desagradable), en el caso del piridoxal ⁷².

Los efectos adversos incluyen una marcada depresión del sistema nervioso central con apnea, hipotonía, ataxia, reflejos disminuidos o abolidos, dolor o calor en guante y calcetín y signo de Lhermitte ^{70, 72}. El tratamiento también puede asociar injuria hepática permanente con elevación de la fosfatasa alcalina y las transaminasas ⁷³.

RUFINAMIDA

La rufinamida es un fármaco indicado como terapia agregada del síndrome de Lennox-Gastaut ^{74, 75, 76} aprobado por la FDA ⁷⁷ y la EMA en niños mayores a 1 año ^{78, 79}, para lo cual ha sido designado “medicamento huérfano” ⁷⁹. También está indicado como terapia agregada en el tratamiento de crisis focales en adolescentes ⁷⁷. Su eficacia, seguridad y tolerancia fueron demostradas a partir del estudio realizado entre 1998-2000 por Glauser y colaboradores ⁸⁰. Presenta eficacia estadísticamente significativa en la reducción de la frecuencia y severidad de las crisis, especialmente las focales ^{74, 76, 57} y atónicas ⁷⁷. En el estudio llevado a cabo por Cópola y colaboradores se observó que la respuesta era mayor si se la asociaba al ácido valproico ⁸¹.

Se puede administrar vía oral tanto en jarabe como en comprimidos ^{75, 78, 81}.

Los efectos adversos más frecuentes son leves a moderados como somnolencia, náuseas y vómitos ^{57, 76, 77, 78, 81}, pérdida de apetito ^{75, 77, 78}, fatiga ^{57, 75, 76}, mareos ^{57, 76}, cefaleas ^{6, 57, 81} y diplopía ⁷⁶, los cuales son en su mayoría transitorios ^{75, 77}. En algunas situaciones se observan efectos adversos más graves, como peoría de las convulsiones y alteraciones en el comportamiento ^{75, 81}.

De los fármacos con los que interactúa se destaca el ácido valproico, el cual disminuye significativamente su clearance ^{6, 76, 81}. Si se asocia con carbamazepina, fenobarbital, perampanel, difenilhidantoína o vigabatrina, disminuye su concentración en sangre ⁶. No altera la concentración en sangre de otros FAE ⁸¹.

SULTIAMO

Este fármaco es recomendado por la ILAE como una de las opciones farmacológicas para el tratamiento de epilepsias focales benignas, en particular en la epilepsia benigna de la niñez con espigas centrotemporales (EBNECT) ^{16, 82}, a pesar de que no se plantea que presente mayor eficacia que otros FAE ¹⁶. Además está indicada en aquellas epilepsias focales benignas que presentan evolución atípica ya que se plantea como tratamiento y prevención de las crisis ⁶.

En varios países europeos (Alemania, Suiza, Austria) también se indica en epilepsias parciales idiopáticas, epilepsia mioclónica juvenil y epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento ⁸². Actualmente no está aprobado por la EMA ni por la FDA.

Dentro de sus ventajas, se destaca su seguridad y eficacia ⁸² a las dosis en que se utilizan actualmente. Su administración es por vía oral en 2 a 3 tomas diarias ⁸³.

Los efectos adversos son dosis-dependientes y dentro de los más comunes se destacan hiperventilación, anorexia ^{6, 82}, pérdida de peso, náuseas, exantema, reacciones idiosincrásicas, acidosis metabólica, litiasis renal ⁶, parestesia y deterioro cognitivo ⁸².

ZONISAMIDA

La Zonisamida fue aprobada por la FDA y la EMA como terapia agregada para el tratamiento de la epilepsia focal con generalización secundaria o sin ella en pacientes mayores a 6 años ^{84, 85}. Actualmente existen datos preliminares que apoyan su eficacia en la población pediátrica ⁸⁶, evidenciando una reducción de más de 50% en la frecuencia de las crisis ⁸⁴ y demostrando a través de estudios de fase II un perfil de seguridad aceptable ¹².

Este fármaco se presenta en comprimidos ^{6, 12, 84} para su administración vía oral.

Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia son: fatiga ^{6, 85, 86}, anorexia, adelgazamiento y somnolencia ^{6, 12, 84, 86}. Ciertos autores refieren efectos adversos de entidad severa, como deterioro cognitivo, nefrolitiasis, hipohidrosis y anhidrosis asociadas con hipertermia ⁶.

La concentración plasmática de la zonisamida se ve alterada por fármacos que inducen o inhiben las enzimas hepáticas ^{6, 85}.

Tabla comparativa de las principales características de los fármacos antiepilépticos no disponibles en Uruguay.

Fármaco	Indicación	Posología	Efectos adversos	Interacciones
ACTH	Síndrome de West, síndrome Landau Kleffner, síndrome Lennox-Gastaut, epilepsia con punta-onda continua durante el sueño lento	Vía intramuscular	<u>Leves:</u> alteraciones hidroelectrolíticas, hipertensión arterial, hiperglicemia, infecciones, irritabilidad, elevación de enzimas hepáticas, hemorragia intracraneal, entre otros. <u>Severos:</u> sepsis severa, la hipertrofia cardíaca y muerte	Sin interacción con otros FAE
BENZODIACEPINAS DE ADMINISTRACIÓN NO INTRAVENOSA	Crisis epilépticas en agudo, status epilepticus	Intrarrectal Intranasal	Irritación del sitio de administración. Menor incidencia de depresión respiratoria (que por vía intravenosa)	--
BRIVARACETAM	Terapia adjunta en epilepsia de inicio focal en > 16 años	Vía oral Intravenoso	Somnolencia, cefalea, irritabilidad, mareo, fiebre, anorexia. <u>Menos frecuentes:</u> náuseas, insomnio, ansiedad y depresión	Baja tasa: LVT, FB, CBZ, AVP
CANNABIDIOL	Síndrome de Lennox-Gastaut y síndrome de Dravet refractarios al tratamiento	Vía oral	<u>Leves:</u> somnolencia, anorexia, vómitos, diarrea y fiebre. <u>Severos:</u> convulsiones, letargia, infecciones respiratorias altas, elevación de enzimas hepáticas	AVP, CLB y en menor medida TPM y RFM
ESLICARBAZEPINA	Terapia agregada en crisis de inicio focal en ≥ 4 años, epilepsia refractaria	Vía oral, única dosis diaria	<u>Leves:</u> mareos, cefaleas, diplopia. <u>Menos frecuentes:</u> rash cutáneo e hiponatremia	CBZ
ESTIRIPENTOL	Síndrome de Dravet, status epilepticus refractario y crisis focales refractarias	--	Anorexia y pérdida de peso. <u>Menos frecuentes:</u> dolor abdominal, ataxia, neutropenia asintomática, somnolencia y sedación	AVP y CLB
LACOSAMIDA	Terapia agregada en epilepsia focal refractaria con generalización secundaria o sin ella en > 16 años. Monoterapia en epilepsia focal refractaria en > 16 años	Vía oral (comprimidos, jarabe) Intravenosa	<u>Leves:</u> mareos, cefalea, náuseas, vómitos, diplopia, visión borrosa, irritabilidad, fatiga y ataxia. <u>Severos:</u> arritmias	Baja tasa: CBZ, LTG, PGB y fármacos antiarrítmicos
LEVETIRACETAM	Monoterapia en epilepsia focal en ≥ 4 años y generalizada en ≥ 6 años, convulsiones neonatales, status epilepticus, politerapia en epilepsia generalizada resistente idiopática	Vía oral Intravenosa	<u>Leves:</u> irritabilidad, somnolencia, alteraciones en el comportamiento. <u>Severos:</u> trastornos del humor	No presenta interacciones con otros FAE
PERAMPANEL	Terapia agregada en ≥ 12 años en crisis focales y crisis tónico-clónicas primariamente generalizadas.	Vía oral una vez al día	Alteraciones en el comportamiento y el humor	--
PIRIDOXINA	Encefalopatía neonatal refractaria al tratamiento y epilepsia refractaria idiopática	Vía oral de por vida Intravenosa	Depresión del sistema nervioso central con apnea, hipotonía, ataxia, reflejos disminuidos o abolidos, dolor o calor en guante y calcetín y signo de Lhermitte, injuria hepática permanente	--
RUFINAMIDA	Terapia agregada en síndrome de Lennox-Gastaut en > 1 año y en crisis focales en adolescentes	Vía oral (comprimidos o jarabe) en dos tomas diarias	<u>Leves:</u> mareos, náuseas, somnolencia, constipación, anorexia, cefaleas, fatiga, diplopia. <u>Severos:</u> peoría de convulsiones y alteraciones en el comportamiento	AVP, CBZ, FB, PER, DFH, VGB
SULTIAMO	Epilepsias focales benignas	Vía oral en dos a tres tomas diarias	Hiperventilación, anorexia, pérdida de peso, náuseas, exantema, reacciones idiosincrásicas, acidosis metabólica, litiasis renal, parestesia y deterioro cognitivo	--
ZONISAMIDA	Terapia agregada en epilepsia focal con generalización secundaria o sin ella en > 6 años	Vía oral	<u>Leves:</u> fatiga, anorexia, adelgazamiento y somnolencia. <u>Severos:</u> deterioro cognitivo, nefrolitiasis, hipohidrosis y anhidrosis asociadas con hipertermia	Fármacos que inducen o inhiben las enzimas hepáticas

Referencias: AVP= Valproato. CBD= Cannabidiol. CBZ= Carbamazepina. CLB= Clobazam.

DFH= Difenilhidantonina. FB= Fenobarbital. LTG= Lamotrigina. LVT= Levetiracetam. PER=

Perampanel. PGB= Pregabalina. RFM= Rufinamida. TPM= Topiramato. VGB= Vigabatrina

DISCUSIÓN

A partir de la comparación realizada se pudo observar que existe una brecha entre los fármacos disponibles en el Uruguay en relación a países desarrollados. También se pudo constatar que ciertas presentaciones de algunos fármacos que podrían ser beneficiosas no se encuentran disponibles.

Probablemente esta brecha se deba a que la epilepsia no constituye una prioridad en los programas de salud en estos países y al elevado precio de los nuevos fármacos (costo hasta 100 veces mayor en otros países) ¹¹.

Todos los fármacos analizados en esta revisión presentaron múltiples ventajas, las cuales pueden estar dadas ya sea por su mayor eficacia, menor incidencia de efectos adversos, mayor comodidad en su administración, o por su indicación en síndromes epilépticos específicos que no responden o responden parcialmente a los FAE tradicionales, entre otras.

Se hará referencia a casos determinados en que los nuevos FAE no disponibles a nivel nacional presentan algún beneficio sustancial sobre los fármacos actualmente disponibles a nivel nacional.

En algunas ocasiones, el problema no es la disponibilidad del fármaco sino la falta de cierta presentación, como es el caso de las benzodiazepinas de administración intranasal o intrarrectal. Las mismas podrían representar un cambio importante en cuanto al inicio del tratamiento de las crisis en el ámbito prehospitalario (específicamente del status epilepticus) ⁶, lo que disminuiría su duración y evitaría sus repercusiones con mínimos efectos adversos, así como los costos de la atención de salud al disminuir la necesidad de hospitalizaciones e ingresos a unidades de terapia intensiva. Como ya se mencionó, especialmente la vía intranasal, presenta múltiples ventajas en comparación con otras vías, de las cuales se destacan: su administración rápida, fácil e indolora (no requiere de personal médico), que genera menos estrés psicosocial en el paciente sobre todo en adolescentes y su familia por lo que es mejor aceptada y tolerada (especialmente en comparación con la vía intrarrectal) ^{33, 37}.

En relación a los síndromes epilépticos que responden a un tratamiento específico, se destaca que en Uruguay existen limitaciones para acceder a la ACTH, la cual es considerada como primera línea en el tratamiento del síndrome de West, dado que no está registrada en el país ^{6, 19, 20, 21, 22, 24}. Si bien su incidencia es baja, la falta de disponibilidad de un adecuado tratamiento determina que el control de los espasmos y de los registros electroencefalográficos sea menor, lo que repercute en la calidad de vida del paciente y su entorno familiar.

En el caso puntual del síndrome de Lennox-Gastaut, que representa hasta un 4% de los pacientes con epilepsia ⁷⁸, se trata de una patología altamente resistente al tratamiento farmacológico ^{6, 45, 77} en el que la rufinamida ha demostrado particular eficacia para tratar las

crisis atónicas ⁷⁷. Otra droga que demostró gran efectividad en el tratamiento de las crisis refractarias del síndrome anteriormente mencionado fue el cannabidiol, así como también es apropiado su uso en pacientes con síndrome de Dravet refractarios al tratamiento ^{43, 44, 45, 46}. Esta última es una encefalopatía con elevada mortalidad, para la cual no existían hasta la fecha antiepilépticos aprobados ⁴⁴.

Otra situación particular a tener en cuenta es el caso de levetiracetam, que se considera un FAE de amplio espectro con buena efectividad para la gran mayoría de las epilepsias y mínima incidencia de efectos adversos y que en nuestro país se encuentra disponible en el farmanuario pero no en el FTM, lo cual dificulta el acceso equitativo al mismo.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

De la discusión se desprende que Uruguay cuenta con un arsenal terapéutico limitado para el tratamiento de la epilepsia en la población pediátrica, lo que supone una desventaja para los niños del país. De contar con los fármacos analizados, tanto en la atención pública como privada, se dispondría de mayores posibilidades terapéuticas, lo cual podría mejorar la calidad de vida del niño y su familia. Estos beneficios se basan en la mayor eficacia de determinados FAE, mejor perfil de seguridad y tolerancia, comodidad con respecto a su posología y vía de administración y la indicación para el tratamiento de síndromes específicos.

Resulta importante recalcar que la introducción de estos fármacos a nivel nacional podría implicar una inversión beneficiosa considerando los gastos en salud que se generan a partir de la morbimortalidad asociada a la epilepsia, especialmente debido a que se trata de trastornos que se desarrollan en la edad pediátrica y que requieren un tratamiento prolongado o crónico, en los casos en que alcanzan la edad adulta. Para confirmar lo dicho anteriormente, sería provechoso llevar a cabo estudios que evalúen los gastos en salud que se generan en Uruguay a raíz de la epilepsia.

De igual forma, se reconoce la necesidad de obtener datos epidemiológicos sobre la epilepsia en la población pediátrica del Uruguay, para lograr un análisis más profundo sobre este tema y establecer la dimensión del problema.

Como limitaciones de esta revisión se destaca que no fueron indagadas a fondo las causas que determinan la existencia de la brecha terapéutica ni fueron considerados los costos de los fármacos mencionados.

Algunos de los obstáculos que se presentaron fueron las carencias en cuanto a datos epidemiológicos en relación a la epilepsia en Uruguay, de guías nacionales actuales y de consensos internacionales sobre el tratamiento de la epilepsia, especialmente en relación a los nuevos FAE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fisher RS, Van Emde Boas, Blume W, Elger W, Genton C, et al. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4), 470–472.
<https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4), 475–482. <https://doi.org/10.1111/epi.12550>
3. OMS. (2018). Epilepsia. Retrieved from <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>
4. Dumanis S. Epilepsy: A Giving Smarter Guide [Internet]. California: Milken Institute 2016 [cited 17 September 2018]. Available from:
<https://www.epilepsy.com/article/2016/10/milken-institute-releases-epilepsy-giving-smarter-guide>
5. Scaramelli A. Guía para la asistencia y tratamiento de las personas con epilepsia para el personal de salud. Red de Atención de Primer Nivel 2008.
<https://doi.org/10.1017/CBO9781107415324.004>
6. Caraballo R., Fejerman N. Tratamiento de las epilepsias (1st Editio). Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2009.
7. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58(4), 512–521.
<https://doi.org/10.1111/epi.13709>
8. Saxena S, Li S. Defeating epilepsy: A global public health commitment. *Epilepsia Open* 2017; 2(2), 153–155. <https://doi.org/10.1002/epi4.12010>
9. Allers K, Essue BM, Hackett ML, Muhunthan J, Anderson CS, Pickles K, et al. The economic impact of epilepsy: A systematic review. *BMC Neurology* 2015; 15(1).
<https://doi.org/10.1186/s12883-015-0494-y>
10. De Kinderen RJ, Evers S, Rinkens R, Postulart D, Vader CI, Majoie M, et al. Side-effects of antiepileptic drugs: The economic burden. *Seizure* 2014; 23(3), 184–190.
<https://doi.org/10.1016/j.seizure.2013.11.009>
11. Acevedo C, Miranda C, Campos M, Caraballo R. Informe Sobre La Epilepsia En Latinoamerica. OPS 2008.

12. Guerrini R, Rosati A, Segieth J, Pellacani S, Bradshaw K, Giorgi L. A randomized phase III trial of adjunctive zonisamide in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(8), 1473–1480. <https://doi.org/10.1111/epi.12233>
13. MSP. (n.d.). Retrieved September 28, 2018, from <http://www.msp.gub.uy/publicación/ftm-listado-de-fármacos-incluidos-y-normativa-correspondiente>
14. Farmanuario. (n.d.). Retrieved May 26, 2018, from <https://farmanuario.com/producto/farmanuario-ultima-edicion/>
15. Mella Sousa M, Zamora Navas P, Mella Laborde M, Ballester Alfaro J, Uceda Carrascosa P. Niveles de evidencia clínica y grados de recomendación Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación. *Rev. S. And. Traum. y Ort.* 2013; 29(1/2), 59–72.
16. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2013; 54(3), 551–563. <https://doi.org/10.1111/epi.12074>
17. Pellock JM, Carman WJ, Daniels T, Morris DL. Efficacy of antiepileptic drugs in adults predicts efficacy in children A systematic review. 2012.
18. Arzimanoglou A, D’Cruz ON, Nordli D, Shinnar S, Holmes GL. A Review of the New Antiepileptic Drugs for Focal-Onset Seizures in Pediatrics: Role of Extrapolation. *Pediatric Drugs* 2018. <https://doi.org/10.1007/s40272-018-0286-0>
19. Gupta R, Appleton R. Corticosteroids in the management of the paediatric epilepsies. *Archives of Disease in Childhood* 2005; 90(4), 379–384. <https://doi.org/10.1136/adc.2004.051375>
20. Mehta V, Ferrie CD, Cross JH, Vadlamani G. Corticosteroids including ACTH for childhood epilepsy other than epileptic spasms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005222.pub3>
21. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38(12), 1270–1274. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb00063.x>
22. Vigevano F, Arzimanoglou A, Plouin P, Specchio N. Therapeutic approach to epileptic encephalopathies. *Epilepsia* 2013; 54(SUPPL.8), 45–50. <https://doi.org/10.1111/epi.12423>
23. Wilmshurst JM, Gaillard WD, Vinayan KP, Tsuchida TN, Plouin P, Van Bogaert P, et al. Summary of recommendations for the management of infantile seizures: Task Force

- Report for the ILAE Commission of Pediatrics. *Epilepsia* 2015; 56(8), 1185–1197.
<https://doi.org/10.1111/epi.13057>
24. Debus OM, Köhring J, Fiedler B, Franssen M, Kurlmann G. Add-on treatment with pyridoxine and sulthiame in 12 infants with West syndrome: An open clinical study. *Seizure* 2002; 11(6), 381–383. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0667>
 25. Lux AL, Edwards S, Hancock W, Johnson E, Kennedy AL, Newton CR, et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447), 1773–1778. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)17400-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17400-X)
 26. Inui T, Kobayashi T, Kobayashi S, Sato R, Endo W, Kikuchi, et al. Efficacy of long term weekly ACTH therapy for intractable epilepsy. *Brain and Development* 2015; 37(4), 449–454. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2014.07.004>
 27. Wanigasinghe J, Arambepola C, Sri Ranganathan S, Sumanasena S, Attanapola G. Randomized, single-blind, parallel clinical trial on efficacy of oral prednisolone versus intramuscular corticotropin on immediate and continued spasm control in west syndrome. *Pediatric Neurology* 2015; 53(3), 193–199.
<https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2015.05.004>
 28. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia* 2011; 52(SUPPL. 3), 40–44. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03035.x>
 29. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine* 2010; 17(6), 575–582. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2010.00751.x>
 30. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents / American Epilepsy Society* 2016; 16(1), 48–61.
<https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48> [doi]
 31. Brigo F, Nardone R, Tezzon F, Trinka E. Nonintravenous midazolam versus intravenous or rectal diazepam for the treatment of early status epilepticus: A systematic review with meta-analysis. *Epilepsy and Behavior* 2015; 49, 325–336.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.02.030>
 32. Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzneicky RI, Lo WD, et al. A Comparison of Rectal Diazepam Gel and Placebo for Acute Repetitive Seizures. *New England Journal of Medicine* 1998; 338(26), 1869–1875.

33. Haut SR, Seinfeld S, Pellock J. Benzodiazepine use in seizure emergencies: A systematic review. *Epilepsy and Behavior* 2016; 63, 109–117.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.07.018>
34. Verrotti A, Ambrosi M, Pavone P, Striano P. Pediatric status epilepticus: improved management with new drug therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2017; 18(8), 789–798. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1323873>
35. Agarwal SK, Cloyd JC. Development of benzodiazepines for out-of-hospital management of seizure emergencies. *Neurology: Clinical Practice* 2015; 5(1), 80–85.
<https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000099>
36. Sánchez-Carpintero R, Camino R, Smeyers P, Raspall-Chaure M, Martínez-Bermejo A, Ruiz-Falcó ML, et al. M. A. Uso benzodiazepinas en crisis prolongadas y estado epiléptico en la comunidad. *Anales de Pediatría* 2014; 81(6), 400.e1-400.e6.
<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2014.03.023>
37. Kälviäinen R. Intranasal therapies for acute seizures. *Epilepsy and Behavior* 2015; 49, 303–306. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2015.04.027>
38. Coppola G, Iapadre G, Operto FF, Verrotti A. New developments in the management of partial-onset epilepsy: Role of brivaracetam. *Drug Design, Development and Therapy* 2017; 11, 643–657. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S103468>
39. Klein P, Diaz A, Gasalla T, Whitesides J. A review of the pharmacology and clinical efficacy of brivaracetam. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications* 2018; 10, 1–22. <https://doi.org/10.2147/CPAA.S114072>
40. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. *Seminars in Pediatric Neurology* 2010; 17(4), 214–223. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2010.10.003>
41. Schoemaker R, Wade JR, Stockis A. Brivaracetam population pharmacokinetics in children with epilepsy aged 1 month to 16 years. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2017; 73(6), 727–733. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2230-6>
42. FDA. (n.d.). FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. Retrieved August 28, 2018, from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm611046.htm>
43. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last. *Journal of Epilepsy Research* 2017; 7(2), 61–76. <https://doi.org/10.14581/jer.17012>
44. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. *The New England Journal of Medicine* 2017; 14, 20–21. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2017.08.002>

45. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M., Zuberi SM. Effect of Cannabidiol on Drop Seizures in the Lennox–Gastaut Syndrome. *New England Journal of Medicine* 2018; 378(20), 1888–1897. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714631>
46. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial 2018; *The Lancet*, 391(10125), 1085–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30136-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30136-3)
47. Mudigoudar B, Weatherspoon S, Wheless JW. Emerging Antiepileptic Drugs for Severe Pediatric Epilepsies. *Seminars in Pediatric Neurology*, 2016; 23(2), 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.06.003>
48. Tzadok M, Uliel-Siboni S, Linder I, Kramer U, Epstein O, Menascu S, et al. CBD-enriched medical cannabis for intractable pediatric epilepsy: The current Israeli experience 2016; *Seizure*, 35, 41–44. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.00>
49. Paolino MC, Ferretti A, Papetti L, Villa MP, Parisi P. Cannabidiol as potential treatment in refractory pediatric epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2016; 16(1), 17–21. <https://doi.org/10.1586/14737175.2016.1121098>
50. Gaston TE, Bebin EM, Cutter GR, Liu Y, Szaflarski JP. Interactions between cannabidiol and commonly used antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2017; 58(9), 1586–1592. <https://doi.org/10.1111/epi.13852>
51. Moavero R, Santarone ME, Galasso C, Curatolo P. Cognitive and behavioral effects of new antiepileptic drugs in pediatric epilepsy. *Brain and Development* 2017; 39(6), 464–469. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2017.01.006>
52. Elger C, Koepp M, Trinka E, Villanueva V, Chaves J, Ben-Menachen E, et al. Pooled efficacy and safety of eslicarbazepine acetate as add-on treatment in patients with focal-onset seizures: Data from four double-blind placebo-controlled pivotal phase III clinical studies. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2017; 23(12), 961–972. <https://doi.org/10.1111/cns.12765>
53. Myers KA, Lightfoot P, Patil SG, Cross JH, Scheffer IE. Stiripentol efficacy and safety in Dravet syndrome: a 12-year observational study. *Developmental Medicine and Child Neurology* 2018; 60(6), 574–578. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13704>
54. Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: Results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54(9), 1595–1604. <https://doi.org/10.1111/epi.12303>

55. Großenbaugh DK, Mott DD. Stiripentol in refractory status epilepticus. *Epilepsia* 2013; 54(SUPPL. 6), 103–105. <https://doi.org/10.1111/epi.12291>
56. Brigo F, Igwe SC, Bragazzi NL. Stiripentol add-on therapy for focal refractory epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009887.pub4>
57. Aneja S, Sharma S. Newer Anti-epileptic Drugs. *Indian Pediatrics* 2013; 50, 1033–1040.
58. Bauer S, Willems LM, Paule E, Petschow C, Zöllner JP, Rosenow F, et al. The efficacy of lacosamide as monotherapy and adjunctive therapy in focal epilepsy and its use in status epilepticus: Clinical trial evidence and experience. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* 2017; 10(2), 103–126. <https://doi.org/10.1177/1756285616675777>
59. Toupin JF, Lortie A, Major P, Diadori P, Vanasse M, Rossignol E, et al. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape* 2015; 17(4), 463–43. <https://doi.org/10.1684/epd.2015.0782>
60. Verrotti A, Loiacono G, Pizzolorusso A, Parisi P, Bruni O, Luchetti A, et al. Lacosamide in pediatric and adult patients: Comparison of efficacy and safety. *Seizure* 2013; 22(3), 210–216. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.12.009>
61. McGinnis E, Kessler SK. Lacosamide use in children with epilepsy: Retention rate and effect of concomitant sodium channel blockers in a large cohort. *Epilepsia* 2016; 57(9), 1416–1425. <https://doi.org/10.1111/epi.13466>
62. Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PMC. Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy: A Systematic Review. *CNS Drugs* 2015; 29(5), 371–382. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0248-9>
63. Tekgöl H, Gencpinar P, Çavuşoğlu D, Dündar NO. The efficacy, tolerability and safety of levetiracetam therapy in a pediatric population. *Seizure* 2016; 36, 16–21. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.01.017>
64. Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam Monotherapy in Children with Epilepsy. *Pediatric Neurology* 2007; 36(4), 227–230. <https://doi.org/10.1007/s40263-015-0248-9>
65. Bootsma HPR, Ricker L, Diepman L, Gehring J, Hulsman J, Lambrechts D, et al. Levetiracetam in clinical practice: Long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy and Behavior* 2007; 10(2), 296–303. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.11.016>

66. FDA. Kepra, Approved Label [Internet]. Accessdata.fda.gov. 2009 [cited 9 October 2018]. Available from:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021035s078s080,021505s021s024lbl.pdf
67. Au CC, Branco RG, Tasker RC. Management protocols for status epilepticus in the pediatric emergency room : systematic review article. *Jornal de Pediatria* 2017; 93, 84–94. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.08.004>
68. Dang LT, Silverstein FS. Drug Treatment of Seizures and Epilepsy in Newborns and Children. *Pediatric Clinics of North America* 2017; 64(6), 1291–1308.
<https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.08.007>
69. De Liso P, Moavero R, Coppola G, Curatolo P, Cusmai R, De Sarro G, et al. Current role of perampanel in pediatric epilepsy. *Italian Journal of Pediatrics* 2017; 43(1), 1–6.
<https://doi.org/10.1186/s13052-017-0368-6>
70. Gospe SM. Neonatal Vitamin-responsive Epileptic Encephalopathies 2009; 1–12.
71. Debus OM, Kurlemann G. Sulthiame in the Primary Therapy of West Syndrome: A Randomized Double-blind Placebo-controlled Add-on Trial on Baseline Pyridoxine Medication. *Epilepsia* 2004; 45(2), 103–108. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2004.19003.x>
72. Baxter P. Pyridoxine-dependent and pyridoxine- responsive seizures. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2001; 43, 416–420.
73. Raimondi F, Mills P, Clayton PT, Del Giudice E. A preterm neonate with seizures unresponsive to conventional treatment. *BMJ Case Reports* 2015; 2–4.
<https://doi.org/10.1136/bcr-2015-209743>
74. Ohtsuka Y, Yoshinaga H, Shirasaka Y, Takayama R, Takano H, Iyoda K. Long-term safety and seizure outcome in Japanese patients with Lennox-Gastaut syndrome receiving adjunctive rufinamide therapy: An open-label study following a randomized clinical trial. *Epilepsy Research* 2016; 121, 1–7.
<https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2016.01.002>
75. Kim SH, Lee JH, Ryu HW, Lim BC, Chae JH, Choi JE, Hwang YS, Kim KJ. Short-term efficacy and tolerability of rufinamide adjunctive therapy in children with refractory generalised epilepsy. *Epileptic Disorders : International Epilepsy Journal with Videotape* 2013; 15(1), 49–54. <https://doi.org/10.1684/epd.2013.0557>
76. Biton V, Krauss G, Vasquez-Santana B, Bibbiani F, Mann A, Perdomo C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of rufinamide as

- adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures. *Epilepsia* 2011; 52(2), 234–242. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02729.x>
77. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2011; 7(1), 399–407. <https://doi.org/10.2147/NDT.S13910>
 78. Arzimanoglou A, Ferreira JA, Satlin A, Mendes S, Williams B, Critchley D, et al. Safety and pharmacokinetic profile of rufinamide in pediatric patients aged less than 4 years with Lennox-Gastaut syndrome: An interim analysis from a multicenter, randomized, active-controlled, open-label study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016; 20(3), 393–402. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.015>
 79. EMA. Información general sobre Inovelon y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE 2018; 44(0), 1-3.
 80. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008; 70(21), 1950–1958. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000303813.95800.0d>
 81. Coppola G, Zamponi N, Kluger G, Mueller A, Anna Rita M, Parisi P, et al. Rufinamide for refractory focal seizures: An open-label, multicenter European study. *Seizure* 2013; 22(1), 33–36. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.09.015>
 82. Gorman KM, Shahwan A. Sultiame revisited: Treatment of refractory absence seizures. *Epileptic Disorders* 2016; 18(3), 329–333. <https://doi.org/10.1684/epd.2016.0850>
 83. Tacke M, Gerstl L, Heinen F, Heukaeufer I, Bonfert M, Bast T, et al. Effect of anticonvulsive treatment on neuropsychological performance in children with BECTS. *European Journal of Paediatric Neurology* 2016; 20(6), 874–879. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.015>
 84. Hoy SM. Zonisamide: A review of its use as adjunctive therapy in the management of partial seizures in pediatric patients aged ≥ 6 years. *Pediatric Drugs* 2014; 16(3), 235–246. <https://doi.org/10.1007/s40272-014-0072-6>
 85. Wallander KM, Ohman I, Dahlin M. Zonisamide: pharmacokinetics, efficacy, and adverse events in children with epilepsy. *Neuropediatrics* 2014; 45(6), 362–370. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1387815>
 86. Villanueva V, Serrano-castro PJ. Zonisamida en el tratamiento de la epilepsia: revisión de la bibliografía desde la terapia añadida a la monoterapia. *Rev Neurol* 2013; 56(8), 429–438.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Cátedra de Neuropediatría, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

A las cátedras de Metodología Científica y Bioética por su asesoramiento, particularmente a las profesoras Silvina Bartesaghi y Delia Sánchez.

Un agradecimiento especial al tutor de la presente monografía, el Dr. Alfredo Cerisola por su apoyo, constante interés y por su disponibilidad en todo momento.

ANEXOS

Tabla 2. Escala de evidencia para estudios potencialmente relevantes	
Clase	Criterios
I	<p>ECCA prospectivo o meta-análisis de ECCAs realizado en una población representativa que cumpla con los siguientes 6 criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Variable de resultado primario: eficacia o efectividad - Duración de tratamiento: ≥ 48 semanas - Diseño de estudio: doble ciego - Diseño: <ul style="list-style-type: none"> - Para ensayos de superioridad: superioridad demostrada - Para ensayos de no inferioridad o ensayos de superioridad fallida: el límite inferior de la eficacia o efectividad del tratamiento estudiado (intervalo de confianza de 95%) está un 20% por encima del extremo inferior relativo al punto estimado de eficacia/efectividad de comparación adecuado utilizando una población de estudio por protocolo (para subgrupos de tipo edad/crisis) - Salida de estudio: no forzada por un número predeterminado de tratamiento de crisis emergentes - Análisis estadístico apropiado
II	<p>ECCA o meta-análisis que cumpla todos los criterios de clase I excepto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Duración de tratamiento: > 24 semanas pero < 48 semanas o - Diseño: para ensayos de no inferioridad o ensayos de superioridad fallida: el límite inferior de eficacia/efectividad del tratamiento estudiado (intervalo de confianza de 95%) se encuentra entre 21% y 30% del extremo inferior relativo al punto estimado de eficacia/efectividad de comparación adecuado utilizando una población de estudio por protocolo (para subgrupos de tipo edad/crisis)
III	<p>ECCA o meta-análisis que no cumple los criterios de las categorías de clase I o II.</p> <p>Ejemplos incluyen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Estudio abierto - Estudio con criterios de salida forzados - Estudio doble-cego de superioridad fallida, donde los datos de la población de estudio por protocolo (para subgrupos de tipo edad/crisis) no se presentan - Estudio de no inferioridad preespecificado o estudio doble-cego de superioridad fallida, donde el límite inferior de la eficacia/efectividad tratamiento estudiado (intervalo de confianza de 95%) está por debajo del 30% del extremo inferior relativo al punto estimado de eficacia/efectividad de comparación adecuado usando una población de estudio por protocolo (para subgrupos de tipo edad/crisis) - Para estudios de no inferioridad, no usar un comparador adecuado cuando este existe
IV	<p>Evidencia de estudios no randomizados, estudios prospectivos, estudios controlados o no controlados, series de casos o reporte de expertos.</p>

Traducido de “Table 2: Rating scale of evidence for potentially relevant studies”¹⁶