

<b>Introducción</b>	379	<b>Cefalea infantil: definición, tipos y causas</b>	398
<b>Epilepsia</b>	379	Tratamiento de la migraña	398
Clasificación de los síndromes epilépticos	379	Cefalea tensional: definición y tratamiento	399
Incidencia y prevalencia de la epilepsia infantil	381	<b>Parálisis cerebral infantil (PCI)</b>	400
Problemas asociados	381	<b>Conclusiones</b>	401
Tratamiento	382	<b>Bibliografía</b>	401
Aspectos prácticos de atención farmacéutica	395		

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades que afectan al sistema nervioso ocupan un lugar importante en la patología de la infancia y la adolescencia. Constituyen además una de las razones más frecuentes tanto de consulta como de ingreso hospitalario. Como ya se ha tratado en capítulos anteriores, la falta de formulaciones adecuadas para la edad pediátrica, la escasez de ensayos específicos en esta población y la no autonomía del niño para tomar los medicamentos dificultan la terapia. Esto se hace especialmente relevante en un grupo de fármacos como los antiepilépticos, en los que su rango terapéutico estrecho, la variedad de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que presentan y el control de sus efectos secundarios hacen su manejo particularmente difícil.

Por otro lado, las enfermedades neurológicas producen un profundo impacto en la vida del paciente y su familia y constituyen uno de los mayores generadores de ansiedad dentro de la patología pediátrica. Hoy las familias disponen de más información sobre la enfermedad de su hijo; el problema surge porque en ocasiones no es la más adecuada ni la de mejor calidad.

El farmacéutico tiene un papel esencial dentro del equipo asistencial que trata al paciente

neurológico (1). Asegurar el uso correcto del fármaco en términos de eficacia y seguridad y proporcionar información de calidad a familiares y profesionales sanitarios van a ser algunas de las tareas básicas del farmacéutico del área.

De las patologías infantiles que pueden afectar al sistema nervioso se han seleccionado algunas que, por su prevalencia o por la complejidad del tratamiento farmacológico que precisan, se considera que deben tratarse en este capítulo: epilepsia, cefaleas y parálisis cerebral infantil.

## EPILEPSIA

### Clasificación de los síndromes epilépticos

#### CONVULSIÓN

Es una contracción involuntaria de la musculatura del cuerpo. El origen de la contracción puede ser diverso: cerebral, espinal, un estado tóxico o una alteración psíquica. No toda convulsión es una crisis epiléptica (CE) ni todas las CE son convulsivas.

#### CRISIS EPILÉPTICA

Se trata de un acontecimiento transitorio de signos y/o síntomas debidos a una actividad neuronal cerebral anormal excesiva o síncrona. Según la clasificación internacional de CE de la

Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) de 1981, en función de su fisiopatología las CE se clasifican en:

- Crisis parciales (focales o locales): originadas por la activación inicial de un grupo de neuronas limitado a una parte de un hemisferio cerebral. La semiología crítica está en virtud del área cerebral activada: motora, sensitiva, sensorial, psíquica o autonómica
  - Crisis parciales simples: cursan sin alteración de conciencia.
  - Crisis parciales complejas: cursan con alteración parcial del nivel de conciencia y se acompañan con frecuencia de actividad motora involuntaria (automatismos).
  - Crisis parciales secundariamente generalizadas: la descarga neuronal se extiende a los dos hemisferios; se acompañan de pérdida de conciencia.
- Crisis generalizadas (convulsivas o no convulsivas): con compromiso de ambos hemisferios cerebrales y la conciencia alterada, pueden presentarse como alteración pura de conciencia (ausencias) o como fenomenología motora con afectación bilateral (tónicas, clónicas, tónico-clónicas, atónicas y mioclónicas):
  - Ausencias típicas: consisten en desconexiones del medio de inicio y final bruscos y duración breve.
  - Ausencias atípicas: son desconexiones de inicio y final más graduales y de duración más prolongada.
  - Crisis mioclónicas: consisten en sacudidas musculares rápidas, bruscas, rítmicas y de predominio axorizomérico (tronco y raíz de los miembros).
  - Crisis clónicas: son sacudidas musculares rítmicas (las más frecuentes en el niño).

- Crisis tónicas: en ellas hay rigidez muscular brusca y mantenida.
  - Crisis tónico-clónicas: en ellas a una fase inicial de contractura tónica le siguen sacudidas musculares clónicas. No son frecuentes en menores de 2 años.
  - Crisis atónicas: pérdida brusca del tono muscular.
- CE inclasificables: incluyen todas las crisis que no se pueden clasificar por ser los datos semiológicos incompletos o inadecuados.

### EPILEPSIA

La OMS la define como una enfermedad crónica de etiología diversa caracterizada por CE recurrentes debidas a una descarga excesiva de las neuronas cerebrales asociadas eventualmente con diversas manifestaciones clínicas o paraclínicas. Recientemente la ILAE ha propuesto una nueva definición: "trastorno del cerebro caracterizado por una predisposición para generar CE y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición" (2). Esta nueva definición exige al menos una CE (no necesariamente no provocada).

### SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Constituyen un conjunto de signos y síntomas que configuran un trastorno epiléptico único. Este concepto está influenciado por unos factores en los que el tipo de CE es sólo uno más. Incluye criterios comunes de etiología, anatomía, factores precipitantes, edad de comienzo, gravedad, cronicidad, relación con el ciclo circadiano y a veces pronóstico. No todas las epilepsias pueden encuadrarse en síndromes epilépticos concretos.

### CLASIFICACIÓN (tabla 1)

El grupo de trabajo de la ILAE *ad hoc* propuso en el año 2001 una clasificación de síndromes epilépticos por edad y posteriormente por etiología. En dicha clasificación todavía hay síndromes en desarrollo (pendientes de concretarse como tal).

1. Síndromes generalizados:	2. Síndromes focales o relacionados con una localización:
1.1. Idiopáticos	2.1. Idiopáticos
Convulsiones neonatales familiares benignas	Epilepsia benigna infantil con paroxismos centro-temporales
Convulsiones familiares benignas	Epilepsia benigna infantil con paroxismos occipitales
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	Epilepsia primaria de la lectura
Epilepsia de ausencia infantil	
Epilepsia de ausencia juvenil	2.2. Criptogénicos o sintomáticos
Epilepsia con crisis gran mal del despertar	Epilepsia parcial continua (síndrome de Kozhevnikov)
Otras epilepsias generalizadas idiopáticas	Epilepsia del lóbulo temporal
Epilepsias con crisis provocadas por estímulos específicos	Epilepsia del lóbulo frontal
1.2. Criptogénicos o sintomáticos	Epilepsia del lóbulo parietal
Síndrome de West	Epilepsia del lóbulo occipital
Síndrome de Lennox-Gastaut	3. Síndromes indeterminados (con crisis parciales y crisis generalizadas)
Epilepsia con crisis mioclónico-astáticas (síndrome de Doose)	Crisis neonatales
Epilepsia con ausencias mioclónicas	Epilepsia mioclónica grave
1.3. Sintomáticos	Epilepsia con punta-onda continua durante el sueño
Etiología inespecífica	Epilepsia con afasia adquirida (síndrome de Landau-Kleffner)
Encefalopatía mioclónica precoz	4. Síndromes especiales
Encefalopatía epiléptica infantil precoz con patrón de supresión (síndrome de Otahara)	Convulsiones febriles
Otras epilepsias generalizadas sintomáticas	Crisis provocadas por un factor tóxico o metabólico
Etiología específica	Crisis aisladas, estado del mal aislado
Otras causas metabólicas o degenerativas	

Tabla 1. *Clasificación de los síndromes epilépticos*

### **Incidencia y prevalencia de la epilepsia infantil**

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica; tiene una prevalencia activa de 3,4-11,3/1.000 casos (3) y una incidencia acumulativa a los 20 años de edad del 1% de la población. La incidencia máxima se alcanza en el primer año de vida; después desciende progresivamente.

Respecto a los síndromes epilépticos, el más frecuente en la infancia es la epilepsia benigna de la infancia con puntas centrotemporales o EBI-R (13-25% de los casos en pacientes menores de 15 años y 24% de los casos en escolares). Las ausencias infantiles y juveniles suponen el 15% de los casos, la epilepsia mioclónica

juvenil el 2-5% y el síndrome de West el 4%. Hay que resaltar que hasta en un 60% de los casos no se puede encuadrar la epilepsia en un síndrome concreto.

### **Problemas asociados**

El 21-31% de los niños con epilepsia sufre retraso mental. El riesgo de disfunción cognitiva es mayor en las epilepsias que se inician antes de los 3 años de vida, cuando no se consigue el control de las crisis, cuando existe lesión cerebral subyacente y en determinados síndromes epilépticos (Dravet, Lennox-Gastaut, etc.).

También es habitual observar en el niño epiléptico déficits cognitivos más leves que generan

trastornos del aprendizaje. Los niños con epilepsia necesitan con mayor frecuencia que la población general apoyos psicopedagógicos y sistemas educativos especializados e individualizados. Además existe mayor incidencia de trastornos del comportamiento, incluidos el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, ansiedad y depresión.

### Tratamiento

Su objetivo no es únicamente controlar las crisis, sino también mejorar el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida del niño evitando el fracaso escolar y disminuyendo la repercusión y el impacto social que esta enfermedad tendrá en la vida adulta. El tratamiento de la epilepsia consiste en mucho más que la prescripción de un fármaco antiepiléptico (FAE); debe incluir el apoyo social, educacional y psicológico del paciente y de sus familiares.

Se debe iniciar cuando es indudable el diagnóstico de epilepsia y siempre en monoterapia para facilitar el ajuste de las dosis, la evaluación correcta de la eficacia y los efectos secundarios y potenciar el cumplimiento terapéutico. En la mitad de los casos se controlan las crisis con el primer FAE y en otro 20% con el segundo, siempre en monoterapia. El FAE de elección depende del síndrome epiléptico que hay que tratar y, si no está identificado, del tipo de CE.

#### SELECCIÓN DEL FÁRMACO ANTIEPILÉPTICO

Se deben considerar diversos factores relacionados con el paciente, con la enfermedad y con las características específicas del medicamento.

Los factores relacionados con el paciente son:

1. Edad: a menor edad del niño, más precauciones hay que tomar con fenobarbital (PB), fenitoína (PHT) y benzodiazepinas por sus efectos adversos sobre la conducta y las funciones cognitivas.
2. Sexo: en chicas adolescentes se recomienda evitar el valproato (VPA) por riesgo de desarro-

llar el síndrome del ovario poliquístico (obesidad, alopecia y amenorrea); también en niñas hay que intentar evitar la PHT por sus efectos cosméticos (hiperplasia gingival e hipertricosis).

3. Peso corporal: en niños obesos hay que intentar evitar el VPA, la gabapentina (GBP) y el clobazam (CLB); en niños muy delgados se debe evitar el topiramato (TPM) y la zonisamida (ZNS).

4. Toma simultánea de otros fármacos: hay que tener en cuenta las interacciones de dichos fármacos con el tratamiento antiepiléptico.

5. Estilo de vida: en niños en edad escolar es preferible utilizar antiepilépticos de 1-2 tomas diarias. Estos fármacos también facilitan la adherencia al tratamiento, lo cual es especialmente importante en adolescentes con problemas de cumplimiento.

6. Comorbilidad: insuficiencia hepática, renal, patología psiquiátrica, etc.

Los factores relacionados con la enfermedad son:

1. Tipo de crisis y síndromes epilépticos (tablas 2 y 3).
2. Frecuencia y gravedad de las crisis: en ocasiones es necesario seleccionar un fármaco que se pueda administrar vía parenteral por su rapidez de acción. Es el caso del PB, la PHT, el VPA o el levetiracetam (LEV).
3. Tipo de alteraciones en el EEG.
4. Algunos FAE pueden empeorar determinados tipos de crisis, como la PHT, carbamazepina (CBZ), oxacarbazepina (OXC) y vigabatrina (VGB), que pueden empeorar las crisis mioclónicas. La lamotrigina (LTG) puede empeorar las crisis en el síndrome de Dravet y en la epilepsia mioclónica juvenil. Esto hay que considerarlo especialmente en niños que presentan crisis de distinta tipología.

**PERÍODO NEONATAL:**

- PB. Valorar administración de piridoxina, biotina, piridoxal fosfato, ácido fólico

**LACTANTE Y PRIMERA INFANCIA:**

- Síndrome de West: VGB o ACTH. Otros: VPA, ZNS y TPM
- Síndrome de Lennox-Gastaut: frecuente politerapia. Combinaciones de VPA, TPM, LTG, LEV, RUF, CLB y ZNS
- Epilepsia mioclónica benigna de la infancia: VPA. Otros: LEV, CLB y TPM
- Epilepsia mioclónica grave de la infancia: VPA. Combinaciones con TPM, CLB, STP, ZNS y LEV
- Epilepsia mioclónico-astática: VPA. Combinaciones con ESM, LTG, CLB, CNZ, ZNS y LEV

**SEGUNDA INFANCIA:**

- Síndrome de Landau-Kleffner: VPA, ESM, CLB, CNZ, LEV o STM (mono- o politerapia). Buenos resultados con IGIV precoces
- Síndrome de punta-onda continua del sueño: VPA, ESM, CLB y LEV (mono- o politerapia). Valorar corticoides precoces
- Epilepsia benigna centrotemporal y occipital: no tratar. Si es necesario: VPA o CLB nocturno
- Epilepsia de ausencia infantil: VPA. Otros: ESM y LTG (mono- o politerapia)

**ADOLESCENCIA:**

- Epilepsia mioclónica juvenil: VPA, LEV. Como segunda opción: LTG a dosis bajas
- Epilepsia de ausencia juvenil: VPA. Si es necesario, combinación con ESM, LTG o TPM, ZNS, LEV y CLB

Tabla 2. *Recomendación de antiepilépticos en síndromes seleccionados*

Los factores relacionados con el FAE son:

1. Disponer de presentaciones pediátricas: las presentaciones farmacéuticas existentes para algunos FAE no permiten ajustar la dosis según el peso o la edad del niño. Por otro lado, es frecuente usar una sonda de alimentación para la administración de la medicación de algunos pacientes, con las especificaciones que esto conlleva. En nuestro país apenas hay FAE que tengan presentaciones para uso pediátrico, por lo que son comunes las fórmulas magistrales con antiepilépticos. En un trabajo aleatorizado y multicéntrico se probó que la forma en suspensión oral de OXC reduce los efectos adversos de la medicación en los niños y es mucho mejor aceptada por los pacientes y sus familiares (4).

2. Características cinéticas: el FAE ideal sería aquel que tuviera una absorción rápida y completa, cinética lineal, baja unión a proteínas plasmáticas, eliminación renal, vida media prolongada y rango terapéutico definido sin presentar interacciones.

3. Características farmacodinámicas: idealmente debería ofrecer un espectro terapéutico am-

plio, eficacia clínica demostrada, buena tolerabilidad a corto y largo plazo y ausencia de efectos adversos dosis-dependientes e idiosincrásicos graves.

**INICIO DEL TRATAMIENTO**

La dosis del fármaco que se va a emplear se calcula en función de la edad y del peso del paciente. La vida media del fármaco marca el número de tomas que hay que administrar. En general se prefieren fármacos con 1 o 2 tomas/día. Para facilitar el recuerdo y el cumplimiento terapéutico se debe administrar el medicamento en las comidas principales. Para mejorar la tolerabilidad se recomienda comenzar con el 25% de la dosis total calculada y una única administración en la cena para que su efecto coincida con el sueño nocturno. En general, se aumenta la dosis en un 25% cada 5-7 días hasta llegar a la dosis final prevista en 3-4 semanas. Con LTG, TPM o ZNS el escalonamiento debe ser siempre más lento, aumentando la dosis cada 2 semanas, de modo que han de transcurrir de 8 a 10 semanas hasta alcanzar la dosis final calculada. En los pacientes en situaciones agudas con riesgo de recidiva precoz de CE hay que iniciar el tratamiento con

TIPO DE CRISIS	PRIMERA LÍNEA	SEGUNDA LÍNEA	OPCIONALES	EVITAR
Generalizadas tipo gran mal	VPA, LTG	TPM, ZNS, LEV, OXC, CBZ Descompensación: PB i.v., PHT i.v.	PRM, CLB, CNZ	
Ausencias	VPA, ESM, LTG	CLB, LEV, TPM, ZNS	CNZ, PRM, AZM, STM	PHT, CBZ, OXC, VGB, TGB, GBP
Ausencias atípicas	VPA	CLB, LTG, TPM, ZNS, CNZ, PRM, PB, LEV		PHT, CBZ, OXC, VGB, TGB, GBP
Crisis mioclónicas	VPA	LEV, TPM, CLB, ESM, ZNS, PRM, CNZ, LTG <sup>1</sup> +/-	AZM, PB	PHT, CBZ, OXC, VGB, GBP, TGB
Crisis atónicas	VPA, TPM, LTG	CLB, LEV, CNZ, ZNS	ESM, AZM, RUF <sup>2</sup> , corticoides/IGIV	PHT, CBZ, OXC, VGB, GBP, TGB
Crisis parciales	VPA, CBZ, OXC	LEV, LTG, TPM	ZNS, PRM, CLB, PHT, PB, VGB, GBP, TGB, STP <sup>3</sup> , STM, RUF <sup>2</sup> , LCM	CBZ, OXC
Crisis tónicas	PHT, VPA, TPM	LEV	RUF <sup>2</sup>	VGB, TGB, GBP, BZD, OXC, CBZ

<sup>1</sup> Se debe emplear con precaución ya que puede empeorar algunos síndromes mioclónicos (sobre todo el síndrome de Dravet). <sup>2</sup> Indicado especialmente en el síndrome de Lennox-Gastaut. <sup>3</sup> Indicado en el síndrome de Dravet.

Tabla 3. *Espectro del antiepiléptico relacionado con el tipo de crisis*

dosis altas por vía parenteral para alcanzar un nivel plasmático elevado de forma precoz.

#### FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN PEDIATRÍA

(tabla 4)

##### CLÁSICOS

El tratamiento de la epilepsia ha experimentado importantes cambios en las dos últimas décadas. La razón principal es la aparición en el mercado de los FAE de segunda generación. En general los escasos ensayos comparativos entre antiepilépticos nuevos y clásicos muestran eficacias similares, pero mejor tolerabilidad para los nuevos. En un metaanálisis reciente se constató que la frecuencia de somnolencia, ataxia, mareo, fatiga y diplopía en los pacientes que recibieron un FAE de segunda generación en una terapia añadida frente a placebo fue sólo discretamente más elevada en el grupo tratado (5). Además estos FAE presentan menor riesgo de interacciones farmacodinámicas, ya que tienen dianas terapéuticas o mecanismos

de acción más concretos. En los últimos años se están desarrollando nuevos FAE (tercera generación), de los cuales están comercializados dos: rufinamida (RUF) y lacosamida (LCM).

Se detallan a continuación el lugar que los distintos FAE ocupan en el tratamiento de la epilepsia infantil y distintas especificaciones cinéticas, de administración y seguimiento:

- Carbamazepina (CBZ) (comprimidos 200 mg y 400 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
  - Indicación: crisis parciales y convulsiones generalizadas tónico-clónicas primarias o secundarias. Aumenta la frecuencia de ausencias y convulsiones mioclónicas; está contraindicada en este tipo de CE.
  - Administración: dosis inicial de 5 mg/kg/día. Se incrementa gradualmente, cada

PRINCIPIO ACTIVO	SIGLA	DOSIS EN NIÑOS mg/kg/DÍA	TOMAS/ DÍA	NIVEL mcg/ml	UNIÓN A PROTEÍNAS	ELIMINACIÓN
Carbamazepina	CBZ	10-30	2	4-12	85%	Hepática
Clobazam	CLB	0,5-1 (2)	2		90%	Hepática
Clonazepam	CNZ	0,1-0,2	2-3		80-90%	Hepática
Estiripentol	STP	75-100	2-3		99%	Hepática y renal
Etosuximida	ESM	20-40	2	40-100	< 10%	Hepática
Fenitoína	PHT	5-10	1-3	10-20	70-95%	Hepática
Fenobarbital	PB	3-7	1-3	20-40	48-54%	75% hepática
Gabapentina	GBP	60-120	3	5-10 (20)	0%	Renal
Lacosamida	LCM	4-6 (10)	2-3		15%	Renal
Lamotrigina	LTG	1-15	2	2-10	55%	85% hepática
Levetiracetam	LEV	30-60 (100)	2	20-60	< 10%	76% renal
Oxacarbazepina	OXC	25-40	2	15-30	40%	Hepática y renal
Pregabalina	PGB	Sin datos	2		0%	Renal
Primidona	PRM	10-20 (25)	2	5-12	20-30%	70% hepática
Rufinamida	RUF	40-60	2-3		35%	Hepática
Sultiamo	STM	5-15	3		29%	Renal
Tiagabina	TGB	1	3	5-70	96%	Hepática
Topiramato	TPM	5-8 (10)	2	2-5	10-20%	70% renal
Valproato	VPA	25-60	2-3	50-100	88-92%	Hepática
Vigabatrina	VGB	50-100 (200)	2-3	5-10	0%	Renal
Zonisamida	ZNS	5-8 (12)	2		40%	Hepática y renal

Tabla 4. *Fármacos antiepilépticos en pediatría*

5-7 días, hasta llegar a un mantenimiento de 15-30 mg/kg/día en 2-3 tomas. Los lactantes suelen necesitar dosis de 20-40 mg/kg/día. El máximo es de 40 mg/kg/día (menores de 6 años), 1.000 mg/día (de 6 a 12 años) y 1.600 mg/día (mayores de 12 años).

- Hay que ajustar dosis en función de niveles: monoterapia (8-12 mcg/ml) o politerapia (4-8 mcg/ml). El 85% del fármaco se encuentra unido a proteínas. La CBZ induce su propio metabolismo (autoinducción).

Al tener cinética dosis-dependiente decreciente, con dosis altas debe incrementarse mucho la dosis diaria del fármaco si se desea elevar los niveles plasmáticos.

- Efectos secundarios: dosis-dependientes (mareo, diplopía, somnolencia, ataxia, nistagmo, vértigo, hiponatremia, náuseas y neuropatía periférica) e idiosincrásicos (exantema, dermatitis exfoliativa, hiperlipemia, aplasia medular, leucopenia, hiperplasia linfática y catarata). Tiene un metabolito activo tóxico (epóxido de CBZ) que

- provoca en las primeras semanas de tratamiento un exantema en el 10-15% de los pacientes.
- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma (serie blanca), funciones hepática y renal, perfil lipídico, natremia, fólculo y niveles. Exploración ocular y ECG.
- Clobazam (CLB) (comprimidos 10 mg y 20 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
    - Indicación: crisis parciales y generalizadas, siempre como fármaco asociado.
    - Administración: dosis inicial de 0,1-0,3 mg/kg/día con incrementos cada 3-7 días hasta 0,5-1 mg/kg/día en 2-3 tomas. Se puede aumentar hasta 2 mg/kg/día (dosis tan altas no se suelen utilizar en niños).
    - Es una benzodiazepina de vida media larga con cinética lineal y mínimas interacciones.
    - Efectos adversos: los efectos neurológicos son muy frecuentes; incluyen somnolencia, ataxia, alteración de la atención, agresividad e hipotonía muscular. Los idiosincrásicos son: confusión y síndrome depresivo. Hay que tener especial precaución con el síndrome de retirada.
  - Clonacepam (CNZ) (comprimidos 0,5 mg y 2 mg; gotas 2,5 mg/ml; ampollas 1 mg/1 ml):
    - Indicación: eficaz en epilepsias generalizadas y parciales como fármaco asociado. Indicado en el estatus epiléptico en perfusión continua.
    - Administración: dosis inicial de 10-30 mcg/kg/día e incrementar hasta 100-200 mcg/kg/día en 2-3 tomas con un máximo de 4-8 mg/día (20 mg/día en > de 10 años). En estatus epiléptico: 30 mcg/kg i.v. lento (en 2 minutos). Se puede repetir la dosis a los 10 minutos y/o iniciar en perfusión continua a 10-30 mcg/kg/hora. Produce menor depresión respiratoria que el diazepam.
  - Tiene una cinética lineal y presenta mínimas interacciones. Crea tolerancia en tratamientos prolongados (síndrome de retirada).
  - Efectos adversos: son frecuentes sobre todo los neurológicos (sedación, alteración cognitiva, hipotonía muscular e irritabilidad), el aumento de peso, la broncorrea y la sialorrea. El bolo i.v. rápido puede producir hipotensión y apnea.
- Etosuximida (ESM) (cápsulas 250 mg; jarabe 50 mg/ml medicamento extranjero):
    - Indicaciones: se utiliza casi exclusivamente para el tratamiento de las ausencias. También resulta eficaz en crisis mioclónicas y estatus eléctricos del sueño.
    - Administración: dosis inicial de 10 mg/kg/día con incrementos semanales hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 20-40 mg/kg/día en 2 tomas.
    - Tiene cinética lineal. Debe utilizarse junto con otros antiepilépticos ya que puede inducir crisis tónico-clónicas generalizadas. Se recomienda la administración con las comidas para evitar la irritación gástrica, especialmente el jarabe.
    - Efectos adversos: dosis-dependientes (náuseas, vómitos, sedación y mareo) e idiosincrásicos (hepatitis, alteración del comportamiento, agresividad, aplasia de médula ósea, síndrome lúpico y exantema).
    - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma y niveles.
  - Fenitoína (PHT) (cápsulas 100 mg; suspensión 6 mg/ml medicamento extranjero;



comprimidos 100 mg; ampollas 100 mg y 250 mg):

- Indicaciones: es uno de los antiepilépticos clásicos más utilizados, indicado en crisis focales y generalizadas (excepto ausencias y mioclónicas).
  - Administración: inicio a 5 mg/kg/día v.o. en 2-3 tomas. Según los niveles plasmáticos se va aumentando hasta un máximo de 10 mg/kg/día (máximo de 300 mg/día). En estatus epiléptico, control de emergencia en crisis, profilaxis de crisis en neurocirugía y traumatismo craneoencefálico: carga de 15-20 mg/kg i.v. (máximo de 500 mg) a velocidad lenta inferior a 50 mg/min, diluido en suero fisiológico (nunca glucosado). La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/kg/día. Resulta importante la monitorización de la tensión arterial y el electrocardiograma.
  - Su cinética no es lineal sino dosis-dependiente creciente. Cuando se produce una saturación de su metabolismo hepático aumenta de forma desproporcionada su nivel plasmático, con riesgo de toxicidad. Se une un 70-95% a proteínas plasmáticas. La absorción v.o. es lenta e impredecible en recién nacidos, errática en lactantes y poco fiable hasta los 3-5 años de edad. Incluso en adultos existe variabilidad individual considerable. Presenta interacciones farmacocinéticas frecuentes e intensas.
  - Efectos adversos: dosis-dependientes (náuseas, vómitos, ataxia, nistagmo, diplopía y confusión) e idiosincrásicos (hipertricosis, hiperplasia gingival, alteraciones dentales y del tejido conectivo, osteomalacia, anemia megaloblástica, exantema, hiperglucemia, neuropatía sensitiva, hepatitis tóxica, lupus y discrasias sanguíneas). Los trastornos de la memoria y los cambios de personalidad son menos frecuentes e intensos que con el PB. La administración i.v. puede provocar hipotensión, bradicardia, arritmias y flebitis. La aparición de exantema, fiebre o adenopatías obliga a su suspensión.
  - Recomendaciones: es importante explicar la importancia de una buena higiene oral a los pacientes que toman este fármaco.
  - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fólculo y niveles.
- Fenobarbital (PB) (comprimidos 15 mg, 50 mg y 100 mg; ampollas 200 mg/1 ml; posibilidad de suspensión oral como fórmula magistral):
    - Indicaciones: es eficaz en crisis focales y generalizadas.
    - Administración: en neonatos dosis de 4 mg/kg/día v.o., en lactantes de 5-8 mg/kg/día y en niños de 3-5 mg/kg/día en 1-2 tomas/día. Hay que ajustar según los niveles plasmáticos. En estatus epiléptico y control de emergencia de crisis comicial la dosis de carga es de 15-20 mg/kg i.v. (máximo de 300 mg). El ritmo de perfusión debe ser inferior a 100 mg/min y se pueden repetir dosis de 5-10 mg/kg a los 10-20 minutos. La dosis de mantenimiento es de 5-10 mg/kg/día en 2-3 tomas.
    - Tiene cinética lineal y presenta multitud de interacciones farmacocinéticas.
    - Efectos adversos: dosis-dependientes (sedación, depresión respiratoria, nistagmo, ataxia, dificultad respiratoria, síndrome depresivo y trastornos del sueño) e idiosincrásicos (excitación paradójica, déficit atencional, exantema, anemia megaloblástica, hepatotoxicidad y síndrome de Stevens-Johnson). Produce tole-

- rancia y está contraindicado en la insuficiencia hepática.
- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fósforo, fólico y niveles.
- Primidona (PRM) (comprimidos 250 mg, posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
    - Indicaciones: poco utilizado en la infancia, es eficaz en las crisis parciales con o sin generalización secundaria y en las crisis tónico-clónicas generalizadas.
    - Administración: en recién nacidos se inicia con dosis de carga de 15-25 mg/kg seguido de 12-20 mg/kg/día en 1-2 tomas. En niños la dosis de inicio es de 5 mg/kg/día, con incrementos semanales hasta un mantenimiento de 10-25 mg/kg/día en 3 tomas ajustando según niveles. El máximo para mayores de 8 años es de 2 g/día.
    - Tiene cinética lineal y numerosas interacciones. Se transforma en dos metabolitos activos, PEMA y PB; presenta mejor tolerabilidad que éste.
    - Efectos adversos: dosis-dependientes (sedación, depresión respiratoria, intolerancia digestiva, nistagmo, ataxia, dificultad de aprendizaje y depresión) e idiosincrásicos (excitación paradójica, exantema y anemia megaloblástica).
    - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, función hepática, calcio, fósforo, fólico y niveles.
  - Valproico (VPA) (comprimidos 200 mg y 500 mg; comprimidos crono 300 mg y 500 mg; solución oral 200 mg/ml; vial 400 mg):
    - Indicaciones: es el FAE más utilizado en la población infantil. Tiene un amplio espectro terapéutico: crisis focales, crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas y atónicas. Resulta de primera elección en ausencias y crisis mioclónicas.
    - Administración: dosis de inicio de 10-15 mg/kg/día v.o. en 2-3 tomas con un máximo de 600 mg/día y escalada semanal hasta un mantenimiento de 30-60 mg/kg/día (máximo de 2.500 mg/día). En pacientes que toman otros antiepilépticos se puede llegar hasta dosis de 100 mg/kg/día. En estatus epiléptico/tratamiento agudo de crisis la dosis de carga es de 15-20 mg/kg i.v. (3-6 mg/kg/min) seguido de perfusión para mantener un nivel plasmático de 50-100 mg/l (tabla 5).
    - Presenta una cinética dosis-dependiente decreciente debido a la saturación en su unión a proteínas plasmáticas. A partir de determinadas dosis se debe aumentar mucho la cantidad de fármaco administrada para incrementar su nivel plasmático. Es inhibidor enzimático y presenta múltiples interacciones.
    - Efectos adversos: dosis-dependientes (temblor, náuseas, vómitos, dispepsia, aumento del tiempo de hemorragia, trombocitopenia, aumento de peso, edemas, irritabilidad e inquietud nocturna) e idiosincrásicos (pérdida de pelo, hepatitis tó-

	RECIÉN NACIDOS	< 9 AÑOS	> 9 AÑOS
Con fármacos inductores	0,5 mg/kg/h	1,5-2 mg/kg/h	1 mg/kg/h
Sin fármacos inductores	0,25 mg/kg/h	1-1,5 mg/kg/h	0,5 mg/kg/h

Tabla 5. *Perfusión de valproico en función de la edad e interacciones*

xica, ovario poliquístico, disfunción cognitiva y trastornos del comportamiento). Es rara la pancreatitis. Los trastornos metabólicos como hiperamonemia e hiperglicemia son frecuentes. Ocasiona depleción de los niveles de carnitina, por lo que se suele suplementar esta vitamina sobre todo en niños menores de 2 años (50 mg/kg/día). Está contraindicado en caso de coagulopatía, hepatopatía o sospecha de error congénito del metabolismo.

- Parámetros que hay que monitorizar: función hepática, hemograma, amonio y niveles.

Las presentaciones crono de valproico prácticamente no se utilizan en pediatría; permiten la administración en 1-2 tomas al día.

#### DE NUEVA GENERACIÓN

- Estiripentol (STP) (cápsulas y sobres 250 mg y 500 mg, medicamento extranjero):

- Indicación: síndrome de Dravet (en combinación con VPA y/o CLB) y epilepsias parciales refractarias.
- Administración: inicio a 25-50 mg/kg/día y aumentos progresivos cada 2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 75-100 mg/kg/día en 2-3 tomas.
- Interacciones: es un potente inhibidor de varias isoenzimas del citocromo, por lo que aumenta los niveles de PHT, CBZ, PB, VPA y CLB. Los inductores enzimáticos (CBZ, PHT, PB y PRM) disminuyen su concentración plasmática.
- Efectos adversos: pérdida de apetito, náuseas, vómitos, neutropenia, insomnio, somnolencia, irritabilidad, fatiga, diplopía e hipertransaminasemia.

- Gabapentina GBP (cápsulas 300 y 400 mg; comprimidos 600 y 800 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):

- Indicaciones: puede ser útil en crisis parciales, aunque es poco utilizado en pediatría, excepto para el tratamiento del dolor neuropático y las migrañas.

- Administración: dosis de inicio a 10 mg/kg/día con un máximo de 300 mg/día y escalada semanal hasta un mantenimiento de 60-120 mg/kg/día en 3 tomas. La dosis máxima para niños mayores de 12 años es de 3.600 mg/día.

- No presenta prácticamente interacciones ni efectos adversos idiosincrásicos. Su absorción es muy variable, con posibilidad de saturación de los mecanismos transportadores de la mucosa intestinal.

- Efectos adversos: somnolencia, astenia, mareo, aumento de peso, ataxia y diplopía, mioclonías, cefalea, exantema, edema y leucopenia.

- Lamotrigina (LTG) (comprimidos dispersables 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg y 200 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):

- Indicaciones: amplio espectro terapéutico en crisis focales, crisis generalizadas y síndrome de Lennox-Gastaut. Se ha utilizado también en migraña, trastornos bipolares y dolor neuropático. Está contraindicada en el síndrome de Dravet.

- Administración: posología en función del tratamiento asociado. Con valproico: semanas 1 y 2, 0,15 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas 3 y 4, 0,3 mg/kg/día en 1-2 tomas. Dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/día. Con inductores (CBZ, PHT, PB y PRM): semanas 1 y 2, 2 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas 3 y 4, 5 mg/kg/día en 1-2 tomas. Dosis de mantenimiento de 10-15 mg/kg/día (máximo de 400 mg). Niños con VPA e inductores: semanas 1 y 2, 1 mg/kg/día en 1-2 tomas; semanas

- 3 y 4, 2-3 mg/kg/día en 2 tomas; y subir hasta 5-10 mg/kg/día.
- Su cinética es lineal y no induce a otros antiepilépticos ni a otros fármacos.
  - Efectos adversos: dosis-dependientes (somnia, diplopía, cefalea, ataxia, insomnio, temblor, náuseas, vómitos, irritabilidad y agresividad) e idiosincrásicos (exantema y síndrome de Stevens-Johnson). Factores de riesgo para desarrollar estos efectos idiosincrásicos son: iniciar el tratamiento con dosis elevadas, ascenso rápido y asociar valproico al tratamiento.
  - Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, perfil hepático, fólico y niveles.
- Levetiracetam (LEV) (comprimidos 250 mg, 500 mg y 1000 mg; solución oral 100 mg/ml; vial 500 mg/5 ml):
    - Indicación: amplio espectro, especialmente indicado en crisis parciales y mioclónicas.
    - Administración: dosis inicial 10 mg/kg/día v.o. con incrementos cada 3-7 días hasta llegar a 30-60 mg/kg/día en 2-3 tomas con un máximo de 2.000 mg/12 horas. En epilepsias refractarias se puede llegar hasta 100 mg/kg/día (siempre que se observe una respuesta parcial con dosis de 60 mg/kg/día). En pacientes con trastorno generalizado del desarrollo o retraso mental es preferible no hacer una escalada rápida ya que tienen más riesgo de presentar alteraciones conductuales. En estatus epiléptico, control de emergencia en crisis y profilaxis de crisis; en neurocirugía la dosis de carga es de 20-30 mg/kg i.v. (máximo de 1.000 mg) que deben pasar en 15 minutos (dilución en FIS o GL5%). Transcurrida 1 hora se puede repetir una nueva dosis si se precisa. Se deja una dosis de mantenimiento de 30-40 mg/kg/día i.v. (la primera dosis se administra a las 6 horas de la de carga y después cada 8 horas). Esta dosis se puede ir aumentando en los días siguientes hasta 60-100 mg/kg/día, según respuesta y tolerancia.
    - Por su cinética puede considerarse uno de los mejores antiepilépticos disponibles en el mercado. Tiene mínimas interacciones y amplio espectro terapéutico.
    - Efectos adversos: somnolencia, mareo, ataxia, temblor, insomnio, nerviosismo, labilidad emocional, náuseas, diarrea, dispepsia, anorexia y pancitopenia. Hay que tener precaución en pacientes con antecedentes psiquiátricos.
    - Se debe monitorizar el hemograma. Los niveles plasmáticos no parecen ser útiles.
  - Oxcarbazepina (OXC) (comprimidos 300 mg, 600 mg; suspensión 60 mg/ml):
    - Indicaciones: crisis focales con y sin generalización secundaria. En pediatría tiene otras indicaciones, como migraña y estados maníacos.
    - Administración: dosis de inicio de 8-10 mg/kg/día con un máximo de 600 mg/día e incrementos de 5-10 mg/kg/día cada semana. Dosis de mantenimiento de 30-40 mg/kg/día en 2 tomas. En lactantes se suelen necesitar dosis más altas, hasta 60 mg/kg/día.
    - Presenta cinética lineal e interacciones farmacocinéticas poco relevantes: aumenta la concentración de PHT y PB. Es un profármaco con un metabolito activo: 10-hidroxicarbazepina.
    - Efectos adversos: aunque en mucha menor proporción que la CBZ, presenta efectos idiosincrásicos en un 5% de los casos: exantema, alopecia y síndromes de Ste-

vens-Johnson y lúpico, además de diplopía, mareos, somnolencia, cefalea, náuseas, hiponatremia (hecho excepcional en niños comparado con adultos), elevación de transaminasas y leucopenia.

- Parámetros que hay que monitorizar: hemograma, natremia, perfiles hepático y lipídico y niveles plasmáticos de 10-hidroxicarbazepina.
- Pregabalina (PGB) (cápsulas 25 mg, 75 mg, 150 mg y 300 mg):
  - Indicaciones: crisis parciales como fármaco asociado. Existe poca experiencia e información en edades pediátricas.
  - Administración: se están desarrollando varios ensayos que valoran su eficacia y seguridad en crisis parciales en niños (de 1 mes a 16 años). Como ventajas presenta pocas interacciones y permite una administración en 2 tomas/día. Tiene efecto psicótropo positivo.
  - Efectos adversos: mareo, visión borrosa, vértigo, ataxia, aumento de peso, temblor, déficit de atención, disartria e hipertransaminasemia.
- Sultiamo (STM) (comprimidos 50 mg y 200 mg, medicamento extranjero):
  - Indicaciones: fármaco de tercera línea indicado en crisis rolándicas (especialmente epilepsia benigna de la infancia con puntas centro temporales de evolución atípica a punta-onda continua del sueño lento-POCSL).
  - Administración: dosis de inicio de 3-5 mg/kg/día y aumentos graduales según respuesta y tolerancia hasta 10-15 mg/kg/día en 3 tomas.
  - Efectos adversos: hiperventilación, inquietud, ataxia, parestesias, anorexia. Menos frecuentes son: mareo, vértigo, taquicardia, náuseas, vómitos, erupción cutánea, leucopenia, cefalea, trastornos psíquicos, babeo e insomnio. Los raros incluyen: polineuropatía, ictericia, aumento de transaminasas, acidosis metabólica y síndrome de Stevens-Johnson (asociado a ESM).
- Tiagabina (TGB) (comprimidos 10 mg y 15 mg):
  - Indicaciones: crisis parciales como fármaco asociado. Se usa poco en niños.
  - Administración: dosis de inicio de 0,25 mg/kg/día y ajuste lento, hasta 8 semanas, para mejorar la tolerabilidad de los efectos secundarios neurológicos. La dosis de mantenimiento es de 1 mg/kg/día en 3 tomas. La dosis máxima con fármacos no inductores es de 15-30 mg/día y con inductores de 30-50 mg/día se puede llegar hasta 70 mg/día.
  - Presenta cinética lineal e interacciones farmacocinéticas poco relevantes. CBZ, PB, PHT y PRM reducen su concentración.
  - Efectos adversos: somnolencia, mareo, labilidad emocional, dolor abdominal, exantema y púrpura. Hay riesgo de inducción de estatus eléctricos no convulsivos. Es importante realizar controles periódicos de coagulación.
- Topiramato (TPM) (comprimidos dispersables y recubiertos 15 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
  - Indicaciones: amplio espectro, útil en todo tipo de CE.
  - Administración: inicio en politerapia de 1-3 mg/kg/día con un máximo de 25 mg/día y aumento cada 2 semanas hasta un mantenimiento de 5-10 mg/kg/día en 2 tomas. En niños mayores de 10 años

- en monoterapia las dosis de mantenimiento son de 3-6 mg/kg/día. En espasmos infantiles se puede llegar a dosis de 20 mg/kg/día.
- Su cinética es lineal, con interacciones de poca relevancia clínica. Los niveles de PHT, PB y CBZ pueden disminuir con TPM.
  - Efectos adversos: dosis-dependientes (somnolencia, mareo, confusión, dificultad en el lenguaje, astenia, depresión, nerviosismo, ataxia, reducción del peso corporal, principalmente en los primeros 6 meses de tratamiento y parestesias en manos y pies, sobre todo en monoterapia). Hay una repercusión negativa sobre las funciones cognitivas y del lenguaje (dificultad para encontrar las palabras que se quiere decir y menor concentración). Los efectos idiosincrásicos son: litiasis renal (por su acción inhibidora de la anhidrasa carbónica), anhidrosis y glaucoma de ángulo cerrado (baja frecuencia). Es importante asegurar una buena hidratación de los niños tratados con TPM, especialmente en verano.
  - Parámetros que hay que monitorizar: peso, litiasis renal y acidosis metabólica.
- Vigabatrina (VGB) (comprimidos y granulado para solución 500 mg):
    - Indicaciones: síndrome de West sintomático (segunda opción en el síndrome de West idiopático/criptogénico) y epilepsias parciales refractarias a otros tratamientos como fármaco asociado.
    - Epilepsias parciales: inicio de 15-30 mg/kg/día en 2 tomas y escalada gradual (cada semana) hasta un mantenimiento de 60 mg/kg/día (máximo de 2-4 g/día).
    - Síndrome de West: inicio de 40-50 mg/kg/día en 2 tomas y escalada gradual (cada 3 días) hasta un mantenimiento de 150-200 mg/kg/día.
- Tiene cinética lineal y escasas interacciones. Reduce los niveles de PHT.
  - Efectos adversos: dosis-dependientes (somnolencia, ataxia, visión borrosa, cefalea, molestias gástricas y aumento de peso principalmente cuando se asocia con valproico) e idiosincrásicos (agresividad, paranoia y psicosis, especialmente en pacientes con retraso mental). Reducción concéntrica del campo visual en un 10% de los niños y un 20% de los adultos, irreversible en algunos casos.
  - Parámetros que hay que monitorizar: campo visual.
- Zonisamida (ZNS) (cápsulas 25 mg, 50 mg y 100 mg; posibilidad de suspensión como fórmula magistral):
    - Indicaciones: crisis parciales con o sin generalización secundaria refractarias (en asociación). También se utiliza en crisis tónico-clónicas generalizadas, ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut y epilepsias mioclónicas progresivas.
    - Administración: inicio de 1-2 mg/kg/día en 1-2 tomas y escalada semanal/quincenal de 1-2 mg/kg hasta un mantenimiento de 4-12 mg/kg/día con un máximo de 500 mg/día. En espasmos infantiles se puede llegar a dosis de 20-25 mg/kg/día.
    - Es de los fármacos antiepilépticos con vida media más larga. Ofrece escasas interacciones farmacocinéticas. No afecta al metabolismo de otros FAE. Hay que tener precaución en la insuficiencia renal y con fármacos inhibidores de la anhidrasa carbónica.
    - Efectos adversos: son frecuentes anorexia, pérdida de peso, agitación/irritabilidad, se-

dación, mareo y diplopía y raros la hipokaliemia, la colelitiasis, la nefrolitiasis, la trombocitopenia y el síndrome neuroléptico maligno. Se recomienda realizar un análisis de orina (cociente calcio/creatinina) antes de su empleo para identificar a los pacientes con riesgo de litiasis renal.

- Parámetros que hay que monitorizar: acidosis metabólica, vigilancia de peso y litiasis.

#### DE TERCERA GENERACIÓN

- Rufinamida (RUF) (comprimidos 100 mg, 200 mg y 400 mg):

- Indicación: síndrome de Lennox-Gastaut como fármaco asociado.

- Administración: inicio de 100 mg/día e incrementos graduales cada 1-2 semanas hasta 40-60 mg/kg/día en 2 tomas. En pacientes de menos de 30 kg que toman VPA la dosis máxima es de 600 mg. Hay que ajustar la dosis en la insuficiencia hepática.

- Interacciones con otros FAE: CBZ, PB, PHT, PRM y VGB disminuyen sus niveles plasmáticos en un 25%, VPA aumenta la concentración de RFM en un 17% y RFM disminuye los niveles de CBZ y LTG y aumenta los de PB y PHT.

- Efectos adversos: muy frecuentes (cefalea, mareo, somnolencia y náuseas), frecuentes (coordinación anormal, nistagmo, temblor, vértigo, trastornos de la marcha, dispepsia, infecciones respiratorias y acné) y poco frecuentes (hipertransaminasemia). Puede acortar el intervalo QT.

- Lacosamida (LCM) (comprimidos 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg; jarabe 15 mg/ml; solución para perfusión 10 mg/ml 20 ml).

- Indicaciones: uso en mayores de 16 años como fármaco asociado en el tratamiento

de las crisis parciales con o sin generalización secundaria.

- Administración: inicio de 0,5-1 mg/kg/día aumentando cada 2 semanas hasta 4-6 mg/kg/día en 2 tomas (máximo de 400 mg/día). La i.v. sigue la pauta de la v.o. (infusión de 15-60 min/2 veces/día).

- No se han descrito interacciones con otros FAE.

- Efectos secundarios: muy frecuentes (mareo, cefalea, náuseas y diplopía) y frecuentes (depresión, ataxia, alteraciones de la coordinación, trastornos cognitivos, temblor, nistagmo, vértigo, estreñimiento, prurito y fatiga).

#### OTRAS MEDIDAS DE TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Son las siguientes:

- ACTH y corticoides: tratamiento de los espasmos infantiles, síndromes epilépticos con POCSL y epilepsias refractarias en situaciones de mal control de crisis. Empleo restringido por sus efectos adversos.

- Inmunoglobulinas intravenosas (IGIV): el tratamiento empírico se ha mostrado relativamente eficaz en algunas epilepsias refractarias, como los síndromes de Lennox-Gastaut, Landau-Kleffner y Rasmussen.

- Acetazolamida (AZM) (comprimidos 250 mg): actúa como inhibidor de la anhidrasa carbónica. Es útil en el tratamiento de las crisis mioclónicas y en la descompensación de crisis de las encefalopatías epilépticas con abundantes crisis motoras menores. Produce con frecuencia vómitos y dolor abdominal y debe monitorizarse el desarrollo de acidosis metabólica e hipokalemia.

En lactantes y neonatos con epilepsia refractaria al tratamiento con fármacos convencionales se debe considerar la utilización de:

- Piridoxina (ampollas 300 mg/2 ml, comprimidos y cápsulas 300 mg, solución 16,5 mg/ml): existen epilepsias de inicio precoz que se producen por deficiencia de vitamina B<sub>6</sub>. Además, un porcentaje de epilepsias (con otras etiologías) puede responder a la administración de esta vitamina. La dosis de inicio es de 15-30 mg/kg/día v.o. o i.v. en 2-3 dosis durante 7 días. Si desaparecen las crisis la dosis de mantenimiento es de 15-18 mg/kg/día (máximo de 500 mg/día). En niños en estatus epiléptico o con crisis muy frecuentes se puede utilizar la pauta de 100 mg de piridoxina i.v. cada 5-10 minutos hasta que desaparezcan las crisis con un máximo de 500 mg (dosis acumulada). Se han comunicado casos de parada cardiorrespiratoria en la administración i.v.; se recomienda la monitorización de ECG durante la infusión.
- Piridoxal fosfato (fórmula magistral): responden a su administración las epilepsias producidas por la deficiencia de piridoxamina fosfato oxidasa a dosis de 10-50 mg/kg/día v.o. en 4 tomas.
- Biotina (ampollas 1 mg/ml y 5 mg/ml, comprimidos 5 mg): la deficiencia de la enzima biotinidasa y la deficiencia múltiple de carboxilasas cursan con epilepsia de inicio precoz que responde a la administración de 10-20 mg/día v.o. de biotina en 2 tomas.
- Ácido fólico (comprimidos 15 mg, viales 50 mg y 350 mg): las crisis que responden a él se deben a un defecto en la neurotransmisión. Suelen tener un inicio neonatal. La dosis en neonatos es de 2-5 mg/12 horas y en lactantes de 5 mg/8 horas. Se puede administrar v.o. o i.v.

### CAMBIO DE TRATAMIENTO Y POLITERAPIA

Cuando el primer FAE es ineficaz o produce efectos adversos intolerables se sustituye por otro, también en monoterapia, aumentando progresivamente sus dosis. Cuando fracasan dos o tres fármacos en monoterapia se asocian dos FAE y se ajustan las dosis en función de las

interacciones existentes entre ellos. Las normas básicas de la politerapia razonada son:

- Asociar antiepilépticos con diferentes mecanismos de acción.
- Evitar la asociación de fármacos con interacciones farmacocinéticas o que potencien sus efectos adversos.
- No administrar de forma simultánea tres fármacos, salvo en situaciones excepcionales o en períodos de transición de la pauta terapéutica.
- Controlar las interacciones mediante la determinación de los niveles plasmáticos de ambos fármacos, análisis que debe realizarse al mes de alcanzar las dosis finales calculadas para ellos.

Cuando fracasan varias pautas farmacológicas se han de valorar otras alternativas terapéuticas, como la cirugía, la radiocirugía, la estimulación vagal o la dieta cetogénica.

### DIETA CETOGÉNICA: UNA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA

Se trata de una dieta especial caracterizada por un bajo aporte de hidratos de carbono que proporciona la mayoría de las calorías en forma de lípidos con un aporte proteico suficiente para cubrir las necesidades derivadas del crecimiento en la infancia. Está indicada en niños con epilepsia refractaria que no responden al tratamiento anticomicial. Además es eficaz en dos errores innatos del metabolismo: la deficiencia de la piruvato deshidrogenasa y del transportador de la glucosa cerebral tipo I. Algunos estudios han mostrado resultados aceptables también en convulsiones de adultos. Esta alimentación imita el estado metabólico del ayuno y consigue un efecto antiepiléptico manteniendo el organismo en cetosis continua mediante una dieta estricta, normocalórica, caracterizada por un aporte muy alto en grasas. La relación grasas/carbohidratos + proteínas = 4/1.



El inicio de la dieta obliga al ingreso hospitalario para lograr el ayuno absoluto durante 24-48 horas. A continuación se comienza con preparados alimenticios especiales y restricción de numerosos alimentos de la dieta diaria, ya que es necesario llevar un estricto control de la ingesta de hidratos de carbono y proteínas. Debido a que estos pacientes requieren a menudo medicación, tanto para tratar su enfermedad como para evitar déficit de nutrientes específicos, hay que controlar y limitar el contenido en hidratos de carbono y aspartamo también de los medicamentos. Varios estudios han demostrado que esta dieta puede disminuir el número de crisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes con epilepsias refractarias (6).

#### SUPRESIÓN DEL TRATAMIENTO

Se decide generalmente después de un período libre de crisis de 2 años en las epilepsias idiopáticas y de 3-5 años en las criptogénicas y secundarias. Son excepción a esta regla la epilepsia mioclónica juvenil y otras generalizadas primarias de inicio en la adolescencia, en las que a veces se mantiene el tratamiento hasta 10 años o más.

#### Aspectos prácticos de atención farmacéutica

El farmacéutico ocupa un lugar importante como parte del equipo asistencial que trata al paciente con epilepsia. Varios estudios desarrollados en unidades de neurología infantil y de adultos han puesto de manifiesto los resultados de la atención farmacéutica al paciente epiléptico, reflejados como mejora de su calidad de vida, disminución de la frecuencia de crisis o reducción de los problemas relacionados con su medicación (7-10). Las funciones del farmacéutico en el área de neurología son diversas y engloban los aspectos que se detallan a continuación:

#### SEGUIMIENTO DE LOS DATOS ANALÍTICOS

Una proporción elevada de los pacientes en tratamiento con antiepilépticos presenta alteraciones en algún parámetro bioquímico como efecto secundario de la medicación. Destacan la leucopenia en el caso de la CBZ, la trombo-

penia y el incremento de transaminasas y amonio en el caso del VPA, la hiponatremia con CLB y OXC y la elevación de gammaglutamiltransferasa con los inductores enzimáticos. Cuando son muy acusadas deben acompañarse de disminuciones de dosis o supresiones del tratamiento.

Además los tratamientos antiepilépticos, tanto el farmacológico como la dieta cetogénica, en ocasiones provocan déficit nutricionales del tipo de ácido fólico y vitamina D (CBZ, PHT, PB y LTG), carnitina (VPA), biotina o vitamina K (todos los antiepilépticos). El farmacéutico clínico tiene un importante papel en el seguimiento analítico de estos minerales y vitaminas, así como en la toma de decisiones y recomendaciones de suplementación en caso necesario.

Por otro lado, la monitorización de las funciones renal y hepática y el ajuste de dosis teniendo en cuenta estos parámetros para cada paciente constituye otra de las funciones del farmacéutico en esta área.

#### MONITORIZACIÓN DE LOS NIVELES DE FAE

Tiene valor clínico en determinadas situaciones como sospecha de incumplimiento terapéutico, manejo de interacciones farmacocinéticas, cambio inesperado de respuesta clínica y ajuste de dosis de algunos fármacos (principalmente antiepilépticos clásicos) y para evaluar una posible toxicidad o pérdida de eficacia y sus causas. Los niveles plasmáticos de los FAE deben utilizarse como guía, no como meta, teniendo en cuenta siempre la eficacia (control de crisis) y los efectos secundarios de la medicación. Es decir, habrá ocasiones en las que no sea necesario subir las dosis hasta el rango terapéutico a pacientes cuyas crisis estén controladas con dosis supuestamente infraterapéuticas. Se ha demostrado la utilidad clínica de la monitorización de niveles en: CBZ, OXC, ESM, PB, PHT, LTG, PRM y VPA. Para los antiepilépticos nuevos la monitorización tiene un valor relativo y, en el caso concreto de benzodiazepinas, VGB y GBP, se considera sin utilidad terapéutica.

Ingesta de alimentos	Aumenta la absorción: OXC y PHT Retrasa la absorción: TGB, TPM y VPA (cubierta entérica)
Nutrición enteral	Reduce el nivel de PHT administrado por sonda nasogástrica
Recién nacidos	Menor absorción oral de PB y PHT Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PB, PHT y VPA
Niño	Menor absorción de VGB Mayor eliminación de CBZ, ESM, LEV, PB, PHT, TGB, TPM y VPA
Pubertad	Disminuye la eliminación de PHT en niñas
Enfermedad renal	Menor eliminación de GBP, LEV, LTG, PB, PRM, TPM y VGB Menor nivel total con igual nivel libre de PHT, TGB y VPA La diálisis elimina ESM, GBP, LEV, OXC, PB, PRM, TPM y VGB La diálisis no elimina BZD, CBZ, LTG, PHT, TGB y VPA
Enfermedad hepática	Menor unión a proteínas de PHT Menor eliminación de BZD, PHT y TGB Mayor concentración libre de PHT
Síndrome de Gilbert	Menor eliminación de LTG y VPA
Fiebre	Aumenta la eliminación de CBZ, PB y PHT

Tabla 6. Factores que pueden alterar la respuesta a los FAE

CONTROL DE DIVERSOS FACTORES QUE PUEDEN ALTERAR LA RESPUESTA A LOS FAE (tabla 6)

#### EDUCACIÓN AL PACIENTE Y A LOS CUIDADORES

Los pacientes y los familiares tienen que recibir información oral y escrita acerca de varios aspectos relacionados con su patología y tratamiento:

- Naturaleza de la enfermedad: los niños con epilepsia han de llevar una vida normal evitando factores desencadenantes de sus crisis (ingesta de alcohol, privación de sueño y, en algunos niños, videojuegos y TV).
- Duración del tratamiento farmacológico e importancia del cumplimiento del tratamiento.
- Información sobre la posibilidad de que aparezcan efectos secundarios. Hay que comentar los más característicos del FAE seleccionado:

reacciones adversas dosis-dependientes e idiosincrásicas. En el caso de que estos efectos se puedan prevenir, se debe informar sobre la manera de hacerlo, como la importancia de una buena higiene oral para prevenir la hiperplasia gingival producida por la PHT o una hidratación adecuada para prevenir la litiasis renal producida por ZNS o TPM.

- Administración: presentación comercial o fórmula magistral disponible, esquema claro de dosificación y método de administración (tomadas con o sin alimentos, recomendaciones de administración de fármacos por sonda, etc.).
- No es necesario adoptar un horario rígido de las tomas ya que puede generar ansiedad en los padres que puede influir negativamente en la calidad de vida del niño. Si vomita y el tiempo transcurrido desde su administración ha sido menor de 30 minutos, debe tomarlo de nuevo.

- Interacciones importantes: qué fármacos (FAE o no) pueden modificar su farmacocinética.

#### RECOMENDACIONES Y CONTROLES RELACIONADOS CON LA NUTRICIÓN

En los fármacos que fomentan la ganancia de peso (VPA, CLB, CNZ, PGB y GBP) es importante su control y la adecuación de la dieta. El TPM y la ZNS son preferibles en niños obesos, ya que potencian la pérdida de peso.

Los niños con dieta cetogénica han de llevar un control estricto de las cantidades de hidratos de carbono y proteínas que ingieren, incluidas las presentes en la medicación. El farmacéutico del área se encargará del asesoramiento al médico responsable sobre la medicación del niño en lo referente a la composición y las cantidades aportadas por cada especialidad (principios activos y excipientes). Para ello lo recomendado es confeccionar un listado con las especialidades más comunes en pediatría y su composición cualitativa y cuantitativa de manera que permita una búsqueda rápida de información para el seguimiento del paciente. En dicho listado hay que considerar: hidratos de carbono (incluido el glicerol), polialcoholes y aspartamo.

#### GESTIÓN DEL MEDICAMENTO

Entre los fármacos utilizados en pediatría para el tratamiento de la epilepsia existen varios medicamentos extranjeros que requieren tramitación: PHT y ESM suspensión, STM y STP. Además se debe considerar que hasta hace unos años los ensayos en pediatría eran algo casi anecdótico, especialmente en poblaciones como neonatos y lactantes, lo que tiene consecuencias en la actualidad, ya que existe un importante arsenal terapéutico para el tratamiento de la epilepsia pero en muchas ocasiones, sobre todo en los fármacos de nueva generación, se plantean limitaciones para su utilización en la infancia casi siempre por falta de ensayos e información. Desde la Agencia Europea del Medicamento se elaboró un documento en el que se especificaban las necesida-

des concretas de investigación en pediatría para cada antiepiléptico comercializado (11). Además se ha creado un grupo de expertos en epilepsia infantil que se encargará de marcar los futuros planes de investigación en el área (12).

#### INFORMACIÓN SOBRE INTERACCIONES FÁRMACO-FÁRMACO

El uso de varios fármacos antiepilépticos asociados en politerapia puede dar lugar a que se produzcan interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas entre ellos. En general son más frecuentes con los antiepilépticos clásicos. PB, PHT, PRM y CBZ aceleran el metabolismo de otros fármacos antiepilépticos al ser potentes inductores de varias isoenzimas del citocromo P450, de las uridín glucuronil transferasas y de las epóxido hidrolasas. Los fármacos antiepilépticos más afectados por esta interacción son VPA, TGB, ESM, LTG, TPM, ZNS y OXC, así como las benzodiazepinas. Además el metabolismo de la CBZ puede ser inducido por sí misma, por la PHT y por los barbitúricos. El ácido valproico es inhibidor enzimático y aumenta la concentración de LTG y PB.

Los FAE también pueden interactuar con otros fármacos no antiepilépticos. PB, PHT, PRM y CBZ, por ser inductores de enzimas hepáticas, disminuyen las concentraciones de muchos psicótropos, inmunosupresores, antineoplásicos, antimicrobianos y fármacos cardiovasculares, así como anticonceptivos orales. La mayoría de los nuevos fármacos antiepilépticos no tienen interacciones importantes desde un punto de vista clínico ya que se eliminan por vía renal (GBP, LEV y PGB) o se metabolizan por vías diferentes del citocromo P-450 (LTG y OXC).

Por otro lado, los FAE pueden presentar interacciones farmacodinámicas cuando actúan sobre el mismo receptor. Las mejor conocidas son las neurotóxicas. Hay múltiples ejemplos, entre ellos el exceso de sedación o afectación cognitiva debido a la asociación de CBZ o VPA con barbitúricos o con otros fármacos de acción depresora del SNC (ansiolíticos, antide-

<p><b>CEFALEAS PRIMARIAS:</b> no hay otro trastorno que las provoque</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migraña</li> <li>• Cefalea tensional</li> <li>• Cefaleas en racimos y otras cefalgias trigeminales autonómicas</li> </ul> <p><b>CEFALEAS SECUNDARIAS:</b> causadas por otro trastorno. Provocadas por traumatismos craneales o cervicales, trastornos vasculares craneales, uso de sustancias o su supresión, infección, etc.</p> <p><b>NEURALGIAS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuralgias craneales y causas centrales de dolor facial</li> <li>• Otras cefaleas, neuralgias craneales o dolor facial central o primario</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Tabla 7. *Tipos de cefalea infantil*

presivos tricíclicos y antipsicóticos) o la aparición o exacerbación del temblor por la asociación de LTG con VPA.

Debido a estas interacciones muchas veces la adición o retirada de un fármaco puede originar una pérdida inesperada del control de las CE o la aparición de toxicidad (13). El farmacéutico encargado del área de neurología debe conocer las interacciones posibles entre los distintos antiepilépticos entre sí y con otros fármacos, prevenir las mismas y recomendar la monitorización de niveles en caso necesario.

## CEFALEA INFANTIL: DEFINICIÓN, TIPOS Y CAUSAS

Cefalea es la sensación de dolor o malestar en la cabeza, especialmente en el cráneo, incluida la originada en cara, boca, oído o región cervical. Es un síntoma común e inespecífico que puede ser expresión de múltiples y variadas patologías (tabla 7). Se trata del trastorno neurológico más prevalente en niños y la causa más frecuente de consulta en neuropediatría. Un 14-25% de los niños ha sufrido cefalea; además su prevalencia se ha triplicado en los últimos 20 años.

Las causas más habituales de cefalea aguda recurrente en el niño son la migraña y la cefalea tensional. En la tabla 8 se exponen algunos aspectos que permiten diferenciarlas, aunque esta diferenciación en la práctica es complicada, ya que en ocasiones coexisten ambos patrones.

### Tratamiento de la migraña

Abarca los siguientes puntos:

- Medidas generales: control de los factores precipitantes (ejercicio físico, estrés, trastornos del sueño, ayuno e ingesta de determinadas comidas, como quesos, chocolate o frutos secos).

	MIGRAÑA	CEFALEA TENSIONAL
Localización	Unilateral o bilateral	Bilateral
Tipo de dolor	Pulsátil	Opresivo
Frecuencia	Intermitente	Intermitente o continua
Cambio en el aspecto físico	Sí	No
Fotofobia	Sí	No
Náuseas/vómitos	Sí	No
Intensidad	++	+
Aura	Posible	Ausente
Antecedentes familiares de migraña	Sí (70% de los casos)	No

Tabla 8. *Diferencias migraña-cefalea tensional*

FÁRMACO	DOSIS Y OBSERVACIONES
Acetilsalicílico	10-20 mg/kg/dosis v.o. Evitar en enfermedad febril aguda
Ibuprofeno	5-10 mg/kg/dosis v.o. De primera elección
Ketorolaco	0,2 mg/kg/dosis v.o. En niños mayores de 10 años
Metamizol	10-40 mg/kg/dosis v.o. o rectal. Máximo de 2 g/dosis 0,1 ml/kg/dosis i.v. Máximo de 2 g/dosis. De segunda elección
Naproxeno	5-10 mg/kg/dosis v.o. En niños mayores de 10 años
Paracetamol	10-15 mg/kg/dosis v.o., i.v. (máximo de 60 mg/kg/día) De primera elección (niños con más de 30 kg)
Tramadol	0,5-1,5 mg/kg/dosis v.o., i.v. En el dolor grave y asociado a AINE

Tabla 9. *Analgésicos en el ataque agudo de migraña*

- Tratamiento preventivo farmacológico: se indica cuando está afectada la calidad de vida del paciente (escalas PedMIDAS). En general el tratamiento tiene una duración de 6-9 meses. Tradicionalmente como primera línea de tratamiento se han utilizado  $\beta$ -bloqueantes (propranolol, atenolol, metoprolol y nadolol) y calcioantagonistas (flunarizina, nifedipino y nimodipino); el propranolol y la flunarizina son los más empleados en niños. Sin embargo, su lugar en el tratamiento profiláctico de la migraña está siendo desplazado por los fármacos antiepilépticos, pues en general son mejor tolerados. Los FAE reducen la excitabilidad neuronal asociada a la migraña. Varios estudios realizados en niños han demostrado la eficacia de TPM, GBP, LEV, ZNS y VPA en la profilaxis de migraña, aunque ninguno tiene la indicación aprobada en pediatría (14). TPM y VPA son los más utilizados.
- Tratamiento del ataque agudo: la primera medida es el reposo y el aislamiento. El tratamiento sintomático se debe realizar de forma precoz y con analgésicos (tabla 9). En caso necesario se pueden añadir antieméticos como ondansetrón, metoclopramida o domperidona (mejoran los síntomas digestivos y la eficacia antiálgica). Los triptanes (agonistas de receptores 5HT<sub>1D</sub>) se utilizan cuando los analgésicos no son eficaces. La forma intranasal del sumatriptán es la única autorizada en niños mayores de 12 años. La primera dosis es de 10 mg; se puede administrar una segunda en las 24 horas siguientes, como mínimo 2 horas después de la dosis inicial.

#### Cefalea tensional: definición y tratamiento

Se trata de una cefalea prolongada con ausencia de signos neurológicos y vegetativos, de localización generalizada y empeoramiento con la actividad escolar y problemática personal o familiar. La profilaxis está indicada en la cefalea tensional que precisa analgésicos más de 8 días/mes. Se ha utilizado fundamentalmente la amitriptilina y, al igual que en las migrañas, ha demostrado ser especialmente útil cuando hay trastorno depresivo de base. Una alternativa es el naproxeno (10 mg/kg/día en 2 tomas).

La ansiedad, la depresión y el estrés se han relacionado directamente con la cefalea tensio-

Los antagonistas serotoninérgicos (ciproheptadina y pizotifeno) producen sedación y aumento de peso. Se suelen utilizar cuando es necesario iniciar un tratamiento profiláctico en niños pequeños (menores de 7-8 años), aunque existe escasa evidencia sobre su eficacia en la profilaxis de migraña en niños. La amitriptilina está indicada cuando existe un trastorno depresivo asociado. De los AINE, el naproxeno es el más utilizado en la profilaxis (migraña catamenial).

nal. El abordaje preventivo neuropsicológico (técnicas de relajación) ha demostrado tener una buena respuesta.

### PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL (PCI)

Es un trastorno motor de carácter persistente secundario a una lesión en un cerebro inmaduro o a su desarrollo anormal. Constituye un grupo heterogéneo de patologías con etiología diversa y clínica y pronóstico variables. Aunque el trastorno motor es la característica clínica principal, los pacientes con parálisis cerebral suelen presentar otras discapacidades, como retraso global del desarrollo, retraso mental, deficiencias sensoriales (visuales y auditivas), trastornos del aprendizaje y epilepsia. Las lesiones cerebrales de la PCI ocurren desde el período fetal hasta los 3 años. La prevalencia en países desarrollados es de 1,5-2/1.000 recién nacidos vivos (15). De éstos, una tercera parte presentará un trastorno motor grave. Los recién nacidos pretérmino y los que presentan bajo peso al nacer tienen mayor posibilidad de padecer PCI. Las alteraciones del tono muscular y de la motricidad intencional en la PCI pueden ofrecer distintas formas clínicas: formas de predominio espástico (hasta un 80%), con afectación generalizada (formas tetraplégicas), de los miembros de una mitad corporal (formas hemiplégicas), de las dos extremidades inferiores (formas diplégicas); formas distónico-discinéticas (8-10%) o formas atáxicas (10-12%). Aunque en la actualidad no existe una cura para la parálisis cerebral, la enfermedad puede manejarse con variedad de tratamientos para ayudar al niño a lograr el máximo potencial de crecimiento y desarrollo:

a) Terapia farmacológica de la espasticidad: busca reducir el tono, mejorar el movimiento articular, facilitar la rehabilitación y disminuir la intensidad del espasmo y el dolor:

- Vía oral:

- Baclofeno: miorrelajante análogo del GABA. La dosis de inicio es de 2,5-5 mg/día con un aumento gradual semanal hasta 1-

2 mg/kg/día en 3 tomas y un máximo de 30 mg (niños de 2 a 8 años) y 60 mg (niños de más de 8 años).

- Diazepam y clonazepam (CNZ): tienen una eficacia similar al baclofeno pero sus efectos secundarios (sedación e hipotonía) hacen que se usen como alternativas a éste. Las dosis son las mismas que cuando se utilizan como antiepilepticos.
  - Piracetam: relacionado con GABA, mejora la deambulacion y los movimientos atetoides. La dosis es de 30-50 mg/kg/día en 3 tomas (máximo de 100 mg/kg/día). Los efectos secundarios son leves: náuseas y vómitos.
  - Dantroleno: se usa en enfermos con espasticidad grave. Actúa sobre la fibra muscular reduciendo los espasmos y mejorando la movilidad pasiva. Produce mayor debilidad que las benzodiazepinas. Se inicia con 1 mg/kg/día en 2 tomas y se incrementa semanalmente 0,5 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/kg/dosis en 4 tomas o 400 mg/día. Es un medicamento extranjero.
- Vía intratecal: se utiliza en la espasticidad grave que no responde a fármacos vía oral. Se excluye a pacientes con coreoatetosis, ataxia y contracturas fijas. El fármaco utilizado es el baclofeno. Se administra a través de un dispositivo con reservorio y bomba programable con radiofrecuencia para liberar el fármaco a través del catéter intratecal. La bomba se implanta subcutáneamente en un flanco abdominal. Los datos clínicos sobre el empleo del baclofeno intratecal en niños menores de 6 años son limitados. Antes de iniciar la terapia crónica es importante administrar un bolo y controlar la respuesta clínica y los efectos secundarios (somnia, sedación, mareo, visión borrosa y dificultades de micción).
  - Vía i.m.: la toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina mejorando la espasti-

cidad de origen central. La dosis varía en función del músculo y el peso: máximo 12 UI/kg (400 UI) de Botox® y 25-35 UI/kg (1.000 UI) de Dysport®. No se debe administrar en un intervalo inferior a 4 meses.

b) Tratamiento farmacológico de otras complicaciones:

- Movimientos disquinéticos: la coreoatetosis y la distonía pueden mejorar con trihexifenidilo o L-dopa.
- Epilepsia: afecta a 1/3 niños con PCI.
- Trastornos del sueño: especialmente en las formas tetraparéticas graves. Pueden ser útiles el diazepam y la melatonina.
- Babeo: es un problema muy frecuente en estos niños (hasta un 50% de los pacientes con PCI) debido a la falta de control de los músculos de la lengua, la cabeza y el cuello. Se puede utilizar la escopolamina (parches transdérmicos) a dosis de 0,4-0,6 mg cada 4-8 horas. Parece más efectiva la administración de toxina botulínica en las glándulas parotídeas.
- Reflujo gastroesofágico: afecta a más del 75% de los niños con PCI (15). La primera fase del tratamiento consiste en medidas posturales (sentado o en decúbito supino), espesamiento de las tomas y tomas frecuentes de pequeña cantidad. En la segunda fase de tratamiento se recurre a procinéticos como la domperidona (0,2-0,4 mg/kg/6-8 horas con un máximo de 80 mg/día) o la cisaprida (0,4-1,2 mg/kg/día en 3-4 dosis; antes del inicio del tratamiento hay que pedir consentimiento informado y realizar pruebas cardiológicas) y antiulcerosos como la ranitidina (2-6 mg/kg/día) o el omeprazol (1-2 mg/kg/día). La fase tres del tratamiento conlleva cirugía (funduplicatura de Nissen).

c) Nutrición: hasta el 50% de los niños con parálisis cerebral presenta problemas de malnutri-

ción, especialmente aquellos con un mayor deterioro neurológico (16). Muchos de estos niños reciben la alimentación y los fármacos por sonda de alimentación. La sonda está indicada en caso de alteración grave de la deglución, con aspiraciones frecuentes o incapacidad para cubrir sus necesidades nutricionales con la alimentación oral. En estos casos resulta indispensable informar a los cuidadores del paciente sobre las normas generales de administración de alimentación y fármacos por sonda (17).

## CONCLUSIONES

La patología neurológica infantil engloba un conjunto de enfermedades con elevada complejidad en sus tratamientos y que producen un profundo impacto en la vida de los pacientes y las familias que las sufren. Se hace indispensable que el farmacéutico formado en neurología pediátrica se incorpore al equipo clínico para garantizar, como especialista en el medicamento, el uso correcto del fármaco en términos de eficacia y seguridad. Proporcionar información de calidad a familiares y profesionales sanitarios y asegurar una atención farmacéutica individualizada y continuada a estos pacientes son dos de las funciones esenciales a desarrollar por el farmacéutico en el área de neurología infantil.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Labiner DM, Bagic AI, Herman ST, Fountain NB, Walczak TS, Gumnit RJ. *Essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers—revised 2010 guidelines*. *Epilepsia*. 2010; 51: 2322-33.
2. Fisher RS, Emde-Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. *Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy*. *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
3. Hauser WA. *The prevalence and incidence of convulsive disorders in children*. *Epilepsia*. 1994; 35 (Supl. 2): 1-6.
4. Rufo-Campos M, Casas-Fernández C, Martínez-Bermejo A. *Long-term use of oxcarbazepine oral suspension in childhood epilepsy: Open-Label Study*. *J Child Neurol*. 2006; 21: 480-5.

5. Zaccara G, Gangemi PF, Cincotta M. Central nervous system adverse effects of new antiepileptic drugs. A meta-analysis of placebo-controlled studies. *Seizure*. 2008; 17: 405-21.
6. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, Lyon JL, Caplin DA. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *J Child Neurol*. 2006; 21: 193-8.
7. Ioannides-Demos LL, Horne MK, Tong N, Wodak J, Harrison PM, McNeil JJ, et al. Impact of a pharmacokinetics consultation service on clinical clinical outcomes in an ambulatory-care epilepsy clinic. *Am J Hosp Pharm*. 1988; 45: 1549-51.
8. Summers B, Summers RS, Rom S. The effect of a specialist clinic with pharmacist involvement on the management of epilepsy in paediatric patients. *J Clin Hosp Pharm*. 1986; 11: 207-14.
9. Kanjanasilp J, Preechagoon Y, Kaewvichit S, Richards RM. Pharmaceutical care improved outcomes in epileptic patients. *J Nat Sci*. 2008; 7: 33-45.
10. Bertsche T, Bertsche A, Krieg EM, Kunz N, Bergmann K, Hanke G, et al. Prospective pilot intervention study to prevent medication errors in drugs administered to children by mouth or gastric tube: a programme for nurses, physicians and parents. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19: 1-5.
11. European Medicines Agency. Assessment of the paediatric needs epilepsy. EMA: Londres; 2006. Doc. Ref.: EMEA/377174/2006.
12. European Medicines Agency. Conclusions of the Paediatric Epilepsy Experts Group Meeting held in London 1 September 2009. EMA: Londres; 2010. Doc. Ref.: EMA/153272/2010.
13. Armijo JA, Adin J, Herranz JL. Interacciones de los antiepilépticos entre sí y con otros fármacos. 1.ª ed. UCB: Barcelona; 2005.
14. Eiland LS, Jenkins LS, Durham SH. Pediatric migraine: pharmacological agents for prophylaxis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41: 1181-90.
15. Narbona J, Sánchez Carpintero R. Parálisis cerebral infantil. *Pediatr Integral*. 1999; 3: 401-12.
16. Moreno Villares JM, Galiano Segovia MJ, Valero Zanuy MA, León Sanz M. Alimentación en el paciente con parálisis cerebral. *Acta Pediatr Esp*. 2001; 59: 17-25.
17. Gómez L, Pinillos S. Guía pediátrica para la administración de fármacos por sonda de alimentación. Elsevier: Madrid; 2008.