

Monoterapia con los nuevos anticonvulsivantes

Ignacio Valencia

RESUMEN

Los nuevos antiepilépticos tienen ventajas potenciales como diferentes mecanismos de acción, menos interacciones medicamentosas, mejor rango terapéutico, menos efectos secundarios, mejor farmacocinética y en la mayoría no hay necesidad de monitoria de niveles séricos. Se revisa el uso en pediatría de las nuevas medicaciones antiepilépticas con énfasis en su indicación como monoterapia. Actualmente el uso del felbamato está reducido a casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut; sus efectos secundarios prominentes son gastrointestinales con anorexia y pérdida de peso. El felbamato ha probado su eficacia en epilepsias refractarias. El gabapentín tiene utilidad en el tratamiento de crisis parciales, en epilepsia rolándica benigna y otros síndromes benignos, se puede utilizar con incrementos de 10 mg/k/día hasta un máximo de 80-100 mg/k/día. Los efectos secundarios incluyen agitación, letargia, sedación, síntomas gástricos, anorexia, insomnio, ataxia, temblor, mareo y ganancia de peso. La lamotrigina se ha utilizado para múltiples tipos de crisis y síndromes epilépticos. Ha sido eficaz en crisis parciales, generalizadas, tónicas, tónico-clónicas y atónicas. También es efectiva en pacientes con crisis de ausencia y otros síndromes como el Lennox-Gastaut y los espasmos infantiles. El topiramato se ha sido utilizado como medicamento de amplio espectro en mono y politerapia en crisis parciales, parciales con generalización secundaria, generalizadas, espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut. La zonisamida se ha utilizado como una medicación de amplio espectro en crisis parciales, generalizadas e inclusive espasmos infantiles. La zonisamida parece tener especial utilidad en epilepsia mioclónica juvenil donde puede controlar los tres tipos de crisis: mioclónicas, tónico-clónicas y ausencias. El levetiracetam ha sido utilizado tradicionalmente para el tratamiento de crisis parciales y secundariamente generalizadas. Analizando los datos existentes nos damos cuenta que hay una escasez de estudios prospectivos pediátricos que evalúen la eficacia y tolerancia de nuevas medicaciones antiepilépticas en monoterapia.

PALABRAS CLAVE: epilepsia, epilepsia mioclónica juvenil (*Acta Neurol Colomb 2006;22:134-140*).

SUMMARY

The new antiepileptic ones have potential advantages including different mechanisms of action, fewer interactions, better therapeutic range, fewer side effects, better pharmacokinetic and in the majority there is no need of serum levels. There is checked the use of the new antiepileptic medications in pediatrics emphatically in his use as monotherapy. Nowadays the use of the felbamate is reduced primarily to refractory cases of Lennox-Gastaut's syndrome; his prominent side effects are gastrointestinal with anorexia and weight loss. Felbamate has proved his efficiency in refractory epilepsies. Gabapentín has usefulness for the treatment of partial crises, Rolandic benign epilepsy and other benign syndromes. Gabapentín can be in use in increases of 10 mg/kg/day up to a maximum of 80-100 mg/kg/day. The side effects include agitation, lethargy, sedation, gastric symptoms, anorexia, insomnia, ataxia, quake, dizziness and weight profit. Lamotrigin has been in use for multiple types of crisis and epileptic syndromes. It has been effective in partial, tonic crises, tonic-clonics and atonics. Also it is effective in patients with absences and other syndromes as Lennox-Gastaut and the infantile spasms. Topiramate has been used as wide spectrum drug in monokey and politherapy in partial, partial with generalization crises, generalized, infantile spasms and Lennox-Gastaut's syndrome. Zonisamide has been in use as a medication of wide spectrum in partial and generalized crises and infantile spasms. Zonisamide seems to have special usefulness in juvenile myoclonic epilepsies where it can control three types of crisis: mioclonics, tonic-clonics and absences. Levetiracetam has been used traditionally for the treatment of partial and secondarily generalized seizures. Analyzing the existing information we conclud that there are studies that evaluate the efficiency and tolerance of new antiepileptic in monotherapy in children.

KEY WORDS: epilepsy, juvenile myoclonic epilepsies (*Acta Neurol Colomb 2006;22:134-140*).

Recibido: 13/01/06. Revisado: 18/01/06. Aceptado: 20/04/06.

Ignacio Valencia, St. Christopher's Hospital for Children. Filadelfia, PA. Neurólogo pediatra.

Correspondencia: ignacio.valencia@drexel.edu

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de medicamentos antiepilépticos ha aumentado enormemente en los últimos 10 años revolucionando el tratamiento de la epilepsia. La introducción de medicaciones en pediatría está usualmente retardada en comparación con los adultos. Los nuevos antiepilépticos tienen potenciales ventajas incluyendo diferentes mecanismos de acción, menos interacciones medicamentosas, mejor rango terapéutico, menos efectos secundarios, mejor farmacocinética y en la mayoría no hay necesidad de monitoria de niveles séricos.

A continuación se revisa el uso de las nuevas medicaciones antiepilépticas en pediatría con énfasis en su uso como monoterapia. Las dosis más utilizadas se encuentran en la Tabla 1.

FELBAMATO

Este medicamento fue inicialmente utilizado en 1993, después de 15 años de inactividad en el mercado de antiepilépticos. El felbamato es un dicarbamato con un amplio espectro antiepiléptico. Actualmente su uso está reducido principalmente a casos refractarios de síndrome de Lennox-Gastaut. Los efectos secundarios prominentes del felbamato son los gastrointestinales con anorexia y pérdida de peso. Los pacientes también pueden tener insomnio e irritabilidad. En 1994 se reportó un aumento de casos de anemia aplásica (1:5000), y hepatotoxicidad severa fatal (1:20,000) debidos al felbamato (1). Su mecanismo de acción incluye acción en el GABA, excitotoxicidad mediada por glutamato, NMDA y canales de calcio y sodio. Su dosis es

de 10-15 mg/k/día incrementado semanalmente hasta un máximo de 80- 100 mg/k/día.

El felbamato ha probado su eficacia en epilepsias refractarias. Debido a sus efectos tóxicos severos se ha restringido su uso a terapia coadyuvante en el síndrome de Lennox-Gastaut (2, 3).

GABAPENTÍN

Es un análogo estructural del GABA introducido en 1994 que aumenta los niveles cerebrales de GABA pero sin tener afinidad por los receptores de GABAA o GABAB. No tiene eficacia en crisis generalizadas del tipo de ausencias o mioclónicas. El gabapentín tiene utilidad para el tratamiento de crisis parciales, epilepsia rolándica benigna (4) y otros síndromes benignos.

En un estudio multicéntrico, Chadwick et al (5) evaluaron tres diferentes dosis de gabapentín en monoterapia en un grupo de más de 200 pacientes incluyendo niños mayores de 12 años. Se sugirió que el gabapentín a dosis de 900 o 1800 mg/día es efectivo para las crisis de inicio parcial. Trudeau et al (6) estudiaron el efecto del gabapentín en epilepsia de ausencias infantiles utilizando una dosis de 8-19 mg/k/día; la medicación fue bien tolerada pero no hubo disminución de las crisis epilépticas.

El gabapentín se puede utilizar en incrementos de 10 mg/k/día hasta un máximo de 80-100 mg/k/día. Los efectos secundarios incluyen agitación, letargia, sedación, síntomas gástricos, anorexia, insomnio, ataxia, temblor, mareo y ganancia de peso.

TABLA 1. PRINCIPALES VARIABLES FARMACOCINÉTICAS, DOSIS Y NIVELES SÉRICOS DE LAS MEDICACIONES ANTIEPILÉPTICAS.

Medicación	Dosis Inicial mg/kg/día	Mantenimiento mg/kg/día	Unión a proteína (%)	Vida media (horas)	Tmax (horas)	Niveles mg/L
Felbamato	15	30-45	25	14-23	2-6	40-100
Gabapentín	10	30-80	0	5-9	2-3	4-16
Lamotrigina	Tabla #2	1-15	55	15-60	1-3	2-20
Levetiracetam	10	10-60	<10	6-8	0.5-2	20-60
Oxcarbazepina @	10	15-40	45	10-15	-	8-20
Tiagabine	0.1	0.4-1	>80	4-9	2	5-70
Topiramato	1	5-9	15	12-30	1-4	2-25
Zonisamida	1	2-3 (hasta 10)	40	63	2-6	20-30
Pregabalin						

@ Los valores farmacocinéticos de la oxcarbazepina corresponden a su metabolito la 10-OH-carbamazepina.

LAMOTRIGINA

Medicación de amplio espectro comparada con el valproato, introducida en 1995. La lamotrigina se ha utilizado para múltiples tipos de crisis y síndromes epilépticos. Ha sido eficaz en crisis parciales, generalizadas, tónicas, tónico-clónicas y atónicas. También es efectiva en pacientes con crisis de ausencia y otros síndromes como el de Lennox-Gastaut y los espasmos infantiles.

Barron et al (7) estudiaron retrospectivamente 83 niños en monoterapia con lamotrigina. Casi la mitad de los pacientes quedaron libres de crisis en monoterapia de lamotrigina. Todos los pacientes con EMJ y epilepsia rolándica benigna quedaron libres de crisis en este estudio. El 6 por ciento de los niños presentó erupción cutánea, aunque ninguna fue seria. Otro estudio evaluó el uso de lamotrigina en 12 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil en monoterapia siendo útil en cinco que quedaron libres de crisis (8).

Nosotros hemos tratado 20 niños con lamotrigina en monoterapia (9). La edad promedio fue de 13 años (5-21 años), con dosis promedio de 5 mg/k/día (2-11 mg/k/día). Los pacientes fueron seguidos por un promedio de 3.5 años. Sesenta por ciento de los pacientes quedaron libres de crisis convulsivas en monoterapia con lamotrigina. En nuestros 20 pacientes con lamotrigina en monoterapia, uno tuvo empeoramiento de las crisis mioclónicas.

La dosificación de la lamotrigina es compleja y depende de la presencia del tratamiento coadyuvante inductor hepático (Tabla 2).

Durante el tratamiento con lamotrigina se pueden presentar efectos secundarios comunes a otros antiepilépticos como mareo, diplopía, cefalea, ataxia, visión borrosa, náusea, somnolencia y vómito. La erupción cutánea es probablemente el efecto secundario más temido de la lamotrigina. Puede ocurrir en aproximadamente un 10 por

ciento de los pacientes, siendo extremo o fatal como es el caso del Stevens-Johnson en aproximadamente 0.6-1 por ciento. El riesgo de erupción es menor en monoterapia comparado con politerapia con valproato.

TOPIRAMATO

Es un anticonvulsivante derivado del enantiómero de la fructosa introducido en 1996. Se le han atribuido por lo menos cuatro mecanismos de acción: bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje, aumento del flujo de cloro debido a la estimulación de los receptores de GABA, disminución de las corrientes excitatorias debidas a la estimulación de los receptores de kainato (subtipo de los receptores de glutamato), inhibición de la anhidrasa carbónica, debido a la molécula de sulfamato del topiramato que es estructuralmente similar a la acetazolamida. El topiramato se ha utilizado como medicamento de amplio espectro en mono y politerapia en crisis parciales, parciales con generalización secundaria, generalizadas, espasmos infantiles y síndrome de Lennox-Gastaut (10).

El topiramato fue evaluado en un estudio de monoterapia incluyendo 29 niños con crisis parciales, donde se encontró que era eficaz en este tipo de crisis en forma dosis-dependiente (11). Cross et al (12) utilizaron el topiramato en monoterapia en un grupo de cinco niños con ausencias infantiles; utilizando hasta 12 mg/k/día encontraron que un paciente quedó libre de crisis (5 mg/k/día), en dos hubo disminución substancial con una dosis de 6 mg/k/día y en los otros dos no hubo mejoría.

Glauser et al (13, 14), publicaron su experiencia del tratamiento de los espasmos infantiles con topiramato. La dosis promedio de topiramato fue de 29 mg/k/día. Tres de once pacientes quedaron en monoterapia y 7/11 tuvieron una reducción de crisis epilépticas de más del 50 por ciento.

TABLA 2. DOSIS DE LAMOTRIGINA.

	Semana 1 y 2 mg/kg/día	Semana 3 y 4 mg/kg/día	Mantenimiento mg/kg/día
Con medicación inductora	0.6	1.2	5-15
Monoterapia	0.3	0.6	2-8
Con Valproato	0.15	0.3	1-5

En un estudio retrospectivo nosotros analizamos los pacientes menores de dos años tratados con topiramato en nuestra sección (15). De 13 niños menores de dos años, siete fueron tratados en monoterapia. La dosis media de topiramato usada fue de 8.8 mg/k/día y la dosis máxima fue de 18 mg/k/día. La mayoría de los pacientes que tuvieron buena respuesta estaban en monoterapia.

En otro análisis retrospectivo examinamos los niños de todas las edades que fueron tratados con topiramato en monoterapia, encontrando 42 niños (16). La dosis varió de 1-19 mg/k/día. La mayoría de pacientes llegaron a monoterapia de topiramato después de haber estado en politerapia. Diez pacientes iniciaron topiramato en monoterapia desde el comienzo. El 62 por ciento de los pacientes quedaron libres de crisis con topiramato en monoterapia. El topiramato se puede empezar a una dosis de 1 mg/k/día y se incrementa cada 1-2 semanas a una dosis de 6-9 mg/k/día.

Los efectos secundarios del topiramato usualmente son leves a moderados y generalmente relacionados con efectos en el sistema nervioso central. Estos incluyen ataxia, dificultad con la concentración, confusión, mareo, fatiga, parestesias, acidosis metabólica, somnolencia y pensamiento anormal. Otros efectos importantes son nefrolitiasis y pérdida de peso. Un efecto particular del topiramato es la dificultad de encontrar la palabra correcta y efectos cognitivos que se pueden ver en algunos pacientes al aumentar la dosis (17). El glaucoma de ángulo cerrado se ha descrito recientemente y se recomienda la monitoria oftalmológica (18).

TIAGABINE

El tiagabine es una medicación utilizada en el mercado desde 1997 diseñada para bloquear el acople de GABA con las neuronas pre-sinápticas y la glía. Esto resulta en un incremento del GABA en la sinápsis, aumentando los efectos inhibitorios del GABA en las neuronas post-sinápticas.

El tiagabine ha sido utilizado en crisis parciales simples y complejas refractarias. Debido a casos reportados de estatus epiléptico no convulsivo en pacientes que tomaban tiagabine, esta medicación se debe utilizar con mucha precaución en epilepsia, especialmente en pacientes que tienen

EEG con punta onda lenta (19, 20). Su efecto secundario de disminución del tono muscular puede presentarse como caídas súbitas. Este efecto en el tono muscular puede ser benéfico cuando se prescribe en pacientes con espasticidad (21). Otros efectos secundarios incluyen sedación, efectos cognitivos y empeoramiento de punta-onda lenta en el EEG. Cephalon, la compañía que comercializa el tiagabine en EUA, ahora lo promociona solamente para tratamiento coadyuvante en adultos y niños de más de 12 años con epilepsia parcial refractaria.

ZONISAMIDA

Utilizada inicialmente en Japón, la zonisamida es una medicación antiepiléptica clasificada químicamente como una sulfonamida. La zonisamida bloquea los canales de sodio y reduce el flujo transitorio de calcio dependiente de voltaje (flujo de Calcio tipo T). La zonisamida también es un inhibidor leve de la enzima anhidrasa carbónica.

La zonisamida se ha utilizado como una medicación de amplio espectro en crisis parciales, generalizadas e inclusive espasmos infantiles (22, 23). La zonisamida parece tener especial utilidad en epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) donde puede controlar los tres tipos de crisis: mioclónicas, tónico-clónicas y ausencias.

En un estudio retrospectivo Kim et al (24) incluyeron 15 pacientes pediátricos entre 2 y 18 años tratados con monoterapia de zonisamida. La dosis media fue de 8 mg/k/día. Los efectos secundarios más comunes fueron cambios del comportamiento y síntomas psiquiátricos en 23 por ciento de pacientes. Newmark et al (25), estudiaron retrospectivamente un grupo de 54 pacientes incluyendo algunos niños mayores de 12 años que recibieron zonisamida en monoterapia. Un 44 por ciento de los pacientes quedaron libres de crisis. Linuma et al (26) evaluaron 26 niños en monoterapia de zonisamida. La efectividad de zonisamida en el control de crisis convulsivas fue menor en pacientes con bajo coeficiente intelectual. También estos niños tuvieron una mayor frecuencia de efectos secundarios.

Varios estudios han evaluado la utilidad de zonisamida en espasmos infantiles (23, 27-32). Lotze et al (22) estudiaron su eficacia en 23

pacientes con espasmos infantiles, encontrando que el 26 por ciento de los pacientes tuvieron un control total en los primeros 19 días de tratamiento. La dosis de zonisamida en espasmos infantiles ha sido hasta 20 mg/k/día. En otros casos la zonisamida se puede iniciar a incrementos de 1 mg/k/día hasta 6-9 mg/k/día una o dos veces al día.

Nosotros estudiamos la eficacia de zonisamida en un grupo de 15 pacientes con EMJ encontrando una reducción de más del 50 por ciento de crisis convulsivas en el 80 por ciento de los pacientes (33). Trece pacientes recibieron zonisamida en monoterapia. La dosis varió de 2-8.5 mg/k/día.

Al analizar todos los pacientes en nuestro servicio tratados con zonisamida en monoterapia encontramos 66 pacientes (34). La dosis promedio fue de 5 mg/k/día con un rango de 2-13 mg/k/día. Cerca del 50 por ciento de los pacientes quedaron libres de crisis con monoterapia de zonisamida. La zonisamida fue descontinuada en cuatro pacientes, en uno por pérdida de peso y en los otros tres por falta de control de crisis.

Los efectos secundarios de la zonisamida incluyen oligohidrosis, hipertermia, alergia medicamentosa, cálculos renales, incremento de la creatinina y el BUN y eventos hematológicos. En general se recomienda aumentar el consumo de líquidos para disminuir la posibilidad de cálculos. Ohtahara et al (35) estudiaron los resultados de un estudio de vigilancia de efectos secundarios con más de 900 niños inscritos, que incluyeron 52 en monoterapia en 23 centros diferentes. Los efectos secundarios fueron mas frecuentes en los adultos y en pacientes con politerapia. Se recomienda incrementar la dosis lentamente hasta 10 mg/k/día de ser necesario. Los efectos secundarios más frecuentes atribuidos directamente a la zonisamida fueron efectos cognitivos, motivación o volición, e hipohidrosis. La incidencia de cálculos renales fue del 0.13 por ciento.

LEVETIRACETAM

Levetiracetam fue introducido al mercado desde 1999, y ha sido utilizado tradicionalmente para el tratamiento de crisis parciales y secundariamente generalizadas. Otros reportes le han

atribuido más amplio espectro con efecto en crisis generalizadas incluyendo crisis mioclónicas. El mecanismo de acción exacto del levetiracetam es desconocido, pero recientemente se ha descubierto que se une a la proteína de la vesícula sináptica A2 (SV2A) (36).

En un estudio con 19 niños en monoterapia Koukkari et al (37) mostraron que 11 de estos pacientes tuvieron una reducción de más del 50 por ciento de las crisis epilépticas.

En nuestro servicio tenemos un total de 81 niños en levetiracetam (38) de los cuales en 18 se utiliza como monoterapia. El 60 por ciento de los niños tiene epilepsia refractaria. La dosis utilizada fue de 14 - 60 mg/k/día con un promedio de 25 mg/k/día. De los 18 pacientes en monoterapia, 11 están libres de crisis, uno tiene una reducción de más del 50 por ciento y en seis no hubo cambio en la frecuencia de las crisis epilépticas.

Los efectos secundarios de levetiracetam incluyen desórdenes del comportamiento, agitación, y somnolencia.

OXCARBAZEPINA

La oxcarbazepina es una medicación análoga de la carbamazepina que es utilizada desde antes del año 2000. La menor incidencia de efectos neurotóxicos puede ser debida a la ausencia del metabolito epóxido que se encuentra en la carbamazepina.

Beydoun et al (39), publicaron un estudio multicéntrico doble-ciego con monoterapia de oxcarbazepina incluyendo algunos niños mayores de 11 años. Ellos encontraron que la oxcarbazepina a dosis de 2400 mg/día tiene menos efectos secundarios y mayor eficacia que 3000 mg/día.

Herranz et al (40) analizaron los hallazgos de 324 pacientes incluyendo niños de más de seis años tratados con oxcarbazepina en monoterapia. Ellos encontraron en total control de las crisis epilépticas en el 74 por ciento de los pacientes sin tratamiento anterior y 44 por ciento de pacientes con tratamiento anterior.

En un estudio doble ciego Guerreiro et al (41) compararon oxcarbazepina con fenitoína en niños. Ambas medicaciones tuvieron una

respuesta similar, con el 60 por ciento de los pacientes libres de crisis, pero la oxcarbazepina fue mejor tolerada y hubo mayor adherencia al tratamiento.

En nuestra experiencia (42) de 60 niños en tratamiento con oxcarbazepina en monoterapia, la dosis promedio fue de 26 mg/k/día (6-55 mg/k/día). Veinticuatro de estos pacientes fueron cambiados de carbamazepina a oxcarbazepina. Diez y ocho de estos tuvieron una reducción de más del 50 por ciento en las crisis epilépticas.

La oxcarbazepina puede iniciarse a 10 mg/k/día e incrementar hasta 40-45 mg/k/día. Las dosis utilizadas en monoterapia fueron de 27-50 mg/k/día

Los efectos secundarios de la oxcarbazepina son menos frecuentes que con carbamazepina. En algunos casos se puede encontrar hiponatremia que es más frecuente en personas de edad, pero también se puede ver en niños (43, 44). El tratamiento con oxcarbazepina en monoterapia en niños no afecta los niveles de carnitina (45), como otras medicaciones que si lo pueden hacer (46).

CONCLUSIÓN

Analizando los datos existentes nos damos cuenta que hay una escasez de estudios pediátricos prospectivos que evalúen la eficacia y tolerancia de nuevas medicaciones antiepilépticas en monoterapia. En los próximos años veremos un aumento de la disponibilidad de nuevas medicaciones antiepilépticas incluyendo pregabaline y probablemente rufinamide. El análisis metódico de nuevos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia en pediatría nos permitirá realizar una mejor decisión del tratamiento, y al final, mejorar la condición clínica y la calidad de vida de nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Kaufman DW, Kelly, JP, Anderson, T, Harmon, DC, Shapiro S. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia* 1997; 38: 1265-9.
2. The Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.

3. Borowicz KK, Piskorska B, Kimber-Trojnar Z, et al. Is there any future for felbamate treatment? *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 289-94.
4. Bourgeois, BF. Drug treatment of benign focal epilepsies of childhood. *Epilepsia* 2000;41: 1057-8.
5. Chadwick, DW, Anhut, H, Greiner, MJ, et al. 1998, A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. International Gabapentin Monotherapy Study Group 945-77. *Neurology* 51: 1282-8.
6. Trudeau V, Myers S, LaMoreaux L, et al. Gabapentin in naive childhood absence epilepsy: results from two double-blind, placebo-controlled, multicenter studies. *J Child Neurol* 1996; 11: 470-5.
7. Barron TF, Hunt SL, Hoban TF, Price ML. Lamotrigine monotherapy in children. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 160-3.
8. Buchanan N. The use of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure* 1996;5: 149-51.
9. Valencia I, Kothare SV, Khurana DS, et al. Efficacy and tolerability of Lamictal as monotherapy in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 2004 ; 45: 326.
10. Sachdeo RC, Glauser TA, Ritter F, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome. Topiramate YL Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1882-7.
11. Gilliam FG, Veloso F, Bomhof MA, et al. A dose-comparison trial of topiramate as monotherapy in recently diagnosed partial epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 196-202.
12. Cross JH. Topiramate monotherapy for childhood absence seizures: an open label pilot study. *Seizure* 2002; 11: 406-10.
13. Glauser TA, Clark PO, McGee K. Long-term response to topiramate in patients with West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S91-4.
14. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1324-8.
15. Valencia I, Fons C, Kothare SV, et al. Efficacy and tolerability of topiramate in children younger than 2 years old. *J Child Neurol* 20: 667-9.
16. Kothare, SV, Khurana, DS, Valencia, I, et al. 2004, Efficacy and tolerability of topiramate as monotherapy in epilepsy: a pediatric experience. *Neurology* 2005; 56: S116.
17. Salinsky MC, Storzbach D, Spencer DC, et al. Effects of topiramate and gabapentin on cognitive abilities in healthy volunteers. *Neurology* 2005; 64: 792-8.
18. Craig JE, Ong TJ, Louis DL, Wells JM. Mechanism of topiramate-induced acute-onset myopia and angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 193-5.
19. de Borchgrave V, Lienard F, Willemart T, van Rijckevorsel K. Clinical and EEG findings in six patients with altered mental status receiving tiagabine therapy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 326-37.
20. Vinton A, Kornberg AJ, Cowley M, et al. Tiagabine-induced generalised non convulsive status epilepticus in patients with lesional focal epilepsy. *J Clin Neurosci* 2005; 12: 128-33.
21. Holden KR, Titus MO. The effect of tiagabine on spasticity in children with intractable epilepsy: a pilot study. *Pediatr Neurol* 1999; 21: 728-30.
22. Lotze TE, Wilfong AA. Zonisamide treatment for symptomatic infantile spasms. *Neurology* 2004; 62: 296-8.

23. **Yanai S, Hanai T, Narazaki O.** Treatment of infantile spasms with zonisamide. *Brain Dev* 1999; 21: 157-61.
24. **Kim HL, Aldridge J, Rho JM.** Clinical experience with zonisamide monotherapy and adjunctive therapy in children with epilepsy at a tertiary care referral center. *J Child Neurol* 2005; 20: 212-9.
25. **Newmark ME, Dubinsky S.** Zonisamide monotherapy in a multi-group clinic. *Seizure* 2004; 13: 223-5.
26. **Iinuma K, Minami T, Cho K, Kajii N, Tachi N.** Long-term effects of zonisamide in the treatment of epilepsy in children with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1998; 42 Suppl 1: 68-73.
27. **Kishi T, Nejihashi Y, Kajiyama M, Ueda K.** Successful zonisamide treatment for infants with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 274-7.
28. **Ohno M, Shimotsuji Y, Abe J, Shimada M, Tamiya H.** Zonisamide treatment of early infantile epileptic encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2000; 23: 341-4.
29. **Suzuki Y.** Zonisamide in West syndrome. *Brain Dev* 2001; 23: 658-61.
30. **Suzuki Y, Imai K, Toribe Y, et al.** Long-term response to zonisamide in patients with West syndrome. *Neurology* 2002; 58: 1556-9.
31. **Traverse LD.** Successful zonisamide treatment for infants with hypsarrhythmia. *Pediatr Neurol* 2001; 25: 422.
32. **Yanagaki S, Oguni H, Yoshii K, et al.** Zonisamide for West syndrome: a comparison of clinical responses among different titration rate. *Brain Dev* 2005;27: 286-90.
33. **Kothare SV, Valencia I, Khurana DS, et al.** Efficacy and tolerability of zonisamide in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord* 2004; 6: 267-70.
34. **Mostofi N, Khurana DS, Reumann M, et al.** Efficacy and tolerability of zonisamide monotherapy in a cohort of children with epilepsy. *Epilepsia* 2005;46: 199.
35. **Ohtahara S, Yamatogi Y.** Safety of zonisamide therapy: prospective follow-up survey. *Seizure* 2004; 13 Suppl 1: S50-5; discussion S56.
36. **Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al.** The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 9861-6.
37. **Koukkari MW, Guarino EJ.** Retrospective study of the use of levetiracetam in childhood seizure disorders. *J Child Neurol* 2004;19: 944-7.
38. **Khurana DS, Kothare SV, Melvin JJ, Valencia I, Legido A.** Efficacy and tolerability of Levetiracetam as monotherapy in children with epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 197.
39. **Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al.** Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000; 54: 2245-51.
40. **Herranz JL, Argumosa A, Salas-Puig J.** [Oxcarbazepine in monotherapy in 324 patients with partial seizures (TRINOVA study)]. *Rev Neurol* 2004; 39: 601-6.
41. **Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, et al.** A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 27: 205-13.
42. **Kothare SV, Mostofi N, Khurana DS, et al.** Oxcarbazepine monotherapy for partial epilepsy in a pediatric population. *Epilepsia* 2005; 46: 197.
43. **Borusiak P, Korn-Merker E, Holert N, Boenigk HE.** Hyponatremia induced by oxcarbazepine in children. *Epilepsy Res* 1998; 30: 241-6.
44. **Holtmann M, Krause M, Opp J, et al.** Oxcarbazepine-induced hyponatremia and the regulation of serum sodium after replacing carbamazepine with oxcarbazepine in children. *Neuropediatrics* 2002; 33: 298-300.
45. **Kurul S, Dirik E, Iscan A.** Serum carnitine levels during oxcarbazepine and carbamazepine monotherapies in children with epilepsy. *J Child Neurol* 2003;18: 552-4.
46. **Zelnik N, Fridkis I, Gruener N.** Reduced carnitine and antiepileptic drugs: cause relationship or co-existence? *Acta Paediatr* 1995; 84: 93-5.