

¿QUÉ APORTAN LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS?

WHAT DO THEY OFFER NEW ANTIEPILEPTIC DRUGS?

DR. JAIME PARRA (1)

1. Co-director Programa de Epilepsia. Hospital San Rafael. Clínica Epilepsia Madrid SLP.

Email: dr.jparra@epilepsiamadrid.com

“Vi de igual modo a Sísifo, el cual padecía duros trabajos empujando con entrambas manos una enorme piedra. Forcejeaba con los pies y las manos e iba conduciendo la piedra hacia la cumbre de un monte; pero cuando ya le faltaba poco para doblarla, una fuerza poderosa derrocaba la insolente piedra, que caía rodando a la llanura. Tornaba entonces a empujarla, haciendo fuerza, y el sudor le corría de los miembros y el polvo se levantaba sobre su cabeza”.

Homero: Odisea, XI, 593 y ss.

RESUMEN

Casi 40% de los pacientes con epilepsia no responde a nuestra primera elección de fármacos antiepilépticos, (FAEs). Esto debería ser justificación suficiente para la búsqueda de nuevos compuestos. La mejora en eficacia de los 16 nuevos FAEs comercializados en los últimos 20 años parece modesta, si bien su tolerabilidad y comodidad de uso ha aumentado el número de combinaciones útiles potenciales, dentro de la corriente de la politerapia racional. El metabolismo de la mayoría de ellos, independiente de la inducción de sistemas enzimáticos hepáticos, es posiblemente la mejor ventaja competitiva frente a los FAEs más veteranos, lo que puede favorecer su situación en los estudios fármaco-económicos de coste-beneficio. La evidencia disponible hasta el momento es incompleta, especialmente a largo plazo, y se necesitan estudios más amplios para clarificar estas cuestiones.

Palabras clave: Epilepsia. Tratamiento. Fármacos antiepilépticos.

SUMMARY

Nearly 40% of patients with epilepsy will not respond to our first choice of antiepileptic drugs (AEDs). This should

be reason enough to justify the appearance in the market of new compounds. The improvement in efficacy of the new 16 AEDs introduced in the last 20 years seems very modest. However, their tolerability and ease of use has increased the number of potentially successful combinations according to the concepts of rational polytherapy. The non-inducer metabolism of most of these drugs is probably its best competitive advantage versus traditional AEDs. This fact can also improve the position of these compounds in pharmaco-economic studies of cost vs. benefit. However, the evidence available regarding these issues, especially in the long term, is still incomplete and further studies are needed to clarify these issues.

Key words: Epilepsy. Treatment. Antiepileptic drugs.

INTRODUCCIÓN

El mito de Sísifo representa una metáfora que bien puede aplicarse al tratamiento de la epilepsia: siempre tratando de llevar a un paciente al estado de control de sus crisis, para comprobar, en muchos de ellos, que las crisis vuelven a aparecer, necesitando otro fármaco antiepiléptico (FAE) que, eventualmente, puede volver a fallar otra vez y... en el caso de que una terapia sea efectiva... ¿por cuán-

to tiempo? (1, 2). Vamos recopilando información convergente, de que esta pendiente hacia la intratabilidad por la que se desliza el pronóstico de muchas personas con epilepsia (3), es dependiente de la propia historia del tratamiento que ha seguido el paciente y ha sido cuantificada muy precisamente (4) en forma de una curva que sigue una función mono-exponencial con una máxima respuesta con el primer FAE de cerca del 62% y una constante de descenso de 1,5 FAEs, de tal forma que las tasas de pacientes libres de crisis descienden desde el 61,8% para el primer FAE hasta el 41,7% con el segundo y virtualmente ningún paciente alcanza un control satisfactorio de sus crisis tras el sexto fármaco probado. En otras palabras, casi el 40% de pacientes no responde a nuestra primera elección de FAEs. Aún así, tras no responder con 2 a 5 FAEs, uno de cada 6 pacientes entra en remisión con un nuevo FAE y uno de cada dos puede obtener una mejoría del 50% en sus crisis.

Los estudios precedentes de la cohorte de Glasgow apoyan la validez de estos conceptos, al tiempo que aportan datos sobre la evolución de estas cifras a lo largo del tiempo (5-8). En el año 2000 (5), estos autores mencionaban cifras bastante similares al estudio de Schiller y Najjar (4, 5), 47% sin crisis con un fármaco en monoterapia, 13% sin crisis con un segundo fármaco en monoterapia y tan sólo un 4% libres de crisis con bi o triterapia. Doce años después (7), las cifras no parecen haber variado notablemente: 49,5% sin crisis con un FAE en monoterapia, 13,3% sin crisis con un segundo FAE en monoterapia, 4,7% sin crisis con 2 o 3 FAEs, 0,8% sin crisis con 4 o 7 FAEs. Al final, la tasa de recurrencia es elevada independientemente de cuándo se alcanza una remisión y aumenta con la duración del seguimiento: 31% a los 2 años, 38% a 5 años y 48% a 10 años. Tan sólo un 6,4% de los pacientes seguidos permanecían libres de crisis.

Estos datos resultan desalentadores y minimizan, *a priori*, el impacto de la introducción de los nuevos FAEs en el tratamiento de la epilepsia en las últimas dos décadas (tabla 1) que no parecen haber colmado las expectativas de clínicos y pacientes (7). Comparando el análisis de su cohorte inicial de 470 pacientes del año 2000, el porcentaje de pacientes que ha logrado una remisión de sus crisis ha pasado del 64 al 68%. ¡Apenas un 4% de mejoría en todos estos años con un aumento tan significativo del vademécum disponible! El cambio en el modo de uso de los FAEs, con un aumento discreto de la tasa de pacientes en politerapia, generalmente biterapia, que pasaban del 3 al 6%, puede haber influido en el rescate terapéutico de estos pacientes, lo que apoyaría un efecto positivo, si bien muy modesto, de los nuevos FAEs, aunque fuera simplemente como fármacos de combinación.

Estudios observacionales más reducidos, en poblaciones muy bien delimitadas y circunstancias muy controladas, apuntan hacia una influencia más positiva de los FAEs nuevos en pacientes con epilepsias de difícil control, alcanzando tasas de remisión mantenidas de hasta el 28%, siendo hasta un 16% de ellos tratados con nuevos FAEs, especialmente el levetiracetam (9, 10) aunque, finalmente, muchos pacientes acaban recayendo nuevamente durante el seguimiento prolongado (11, 12).

MUCHOS NUEVOS FAES... ABUNDANTES Y NOVEDOSAS COMBINACIONES... ALGÚN MECANISMO DE ACCIÓN ORIGINAL, PERO... ¿MISMO PARADIGMA?

El comienzo de la era moderna de la terapia antiepiléptica podría fecharse en 1975 cuando el *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* en los EE.UU. estableció el programa desarrollo de anticonvulsivantes. Desde entonces más de 28.000 compuestos químicos han sido evaluados, resultando en la licencia de un número creciente de FAEs (13) (Tabla 1). Muchos de ellos, como el progabide o el carisbamato, apenas han tenido impacto o han sido retirados en los últimos estadios de desarrollo, antes de llegar al mercado o de tener nombre comercial propio, caídos en el proceso de selección de moléculas, cada vez más largo, tedioso y sujeto a una regulación cada día más exigente (14), que hace temer que esta explosión de moléculas de propiedades antiepilépticas, tan prominente en estas dos décadas, entre en un periodo de estancamiento y recesión (15). Algunos, como el felbamato (FBM), la vigabatrina (VGB) y, posiblemente, la retigabina (RTG), se han encontrado con efectos secundarios graves e inesperados, motivo por el cual han sido relegados a nichos terapéuticos muy restringidos.

La denominación de "nuevos" y la división de estos compuestos en generaciones (16) parecen, cuando menos, decisiones artificiales y arbitrarias ya que, a pesar de su introducción en el mercado mundial, la distribución por los distintos países resulta muy desigual, dándose el caso de que fármacos con más de 10 y 20 años en el mercado, aprobados ya para monoterapia en algunos países, aún no han atravesado barreras continentales como la zonisamida (ZNS, comercializado en Japón en 1972 y en Europa en 2005 y aún ausente en gran parte de América) o el levetiracetam (LEV, próximamente comercializado en Brasil). Además, resulta imposible definir un punto de corte claro entre una y otra generación, dado que los nuevos FAEs no difieren radicalmente de los previos en su proceso de desarrollo, selección e introducción en el mercado ni presentan radicales divergencias en cuanto al modo de aproximarnos al control de las crisis. Todos adolecen del mismo problema: continúan siendo fármacos que siguen tratando la consecuencia de la epilepsia; es decir, son fármacos anti-crisis, sin que hayan demostrado impacto ninguno frente al proceso causal de las mismas, la epileptogénesis (16, 17). Cuando aparezcan fármacos con capacidad para modificar el proceso patológico, sí que asistiremos al nacimiento de una generación radicalmente novedosa de FAEs. En cualquier caso, y para seguir en la línea de la literatura disponible hasta el momento, en esta revisión nos centraremos en los 16 FAEs que han aparecido en el mercado en los últimos 20 años denominados por algunos autores de tercera generación (tabla 1) (16). Salvo mención expresa, nos centraremos en el tratamiento de la epilepsia en el adulto, especialmente en epilepsias focales, donde la mayoría de estos tratamientos adquieren su indicación inicial.

Las comparaciones entre los distintos FAEs disponibles no han demostrado, en líneas generales, una evidencia rotunda que apunte hacia una superioridad clara de ningún FAE en particular sobre los otros, especialmente cuando se evalúan los estudios pivotaes en los que alcanzan la aprobación de las autoridades estatales para su comercialización

TABLA 1. LISTA DE LOS PRINCIPALES AEDS COMERCIALIZADOS EN LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS (13, 29, 34)

FAE	ABREVIATURA INTERNACIONAL	MECANISMO DE ACCIÓN	INDUCTOR HEPÁTICO	COMBINACIONES POTENCIALMENTE ÚTILES EN PRÁCTICA CLÍNICA	UTILIDAD CLÍNICA	DOSIS/24H
Vigabatrina*	VGB	GABA	-	CBZ	S. de West, esclerosis tuberosa	1-2
Zonisamida	ZNS	Múltiple	-	LCM,	Crisis focales y generalizadas	1
Lamotrigina	LTG	Canales Na	-	VPA, LEV, TPM	Crisis focales y generalizadas	2
Oxcarbazepina	OXC	Canales Na	+		Crisis focales	2
Felbamato*	FBM	Múltiples	+		Crisis focales y generalizadas Sd. Lennox-gastaut	2-3
Gabapentina	GBP	Canales Ca	-	CBZ	Crisis focales	3
Topiramato	TPM	Múltiples	+/-	LTG, CBZ	Crisis focales y generalizadas	2
Tiagabina	TGB	GABA	+		Crisis focales	3
Levetiracetam	LEV	SV2A	-	LTG, LCM, CBZ, VPA, RFM	Crisis focales y generalizadas	2
Pregabalina	PGB	Canales Ca	-		Crisis focales	3
Stiripentol	STP	GABA	+	CLB, VPA	Sd. De Dravet	2-3
Rufinamida	RFM	Canales Na	+	CBZ,LEV	Sd de Lennox-Gastaut	2
Lacosamida	LCM	Canales Na	-	LEV, ZNS	Crisis focales	2
Eslicarbazepina	ESL	Canales Na	-	LEV	Crisis focales	1
Retigabina/Ezogabina*	RTG/EZG	Canales K	-		Crisis focales	3
Perampanel	PRP	AMPA	-	VPA,LTG, CBZ,TPM,OXC,CLB	Crisis focales	1

* Han presentado efectos adversos serios que limitan su administración.

(18-20). Algunos autores postulan que cualquiera de estos FAEs, aún presentando la misma tasa de eficacia, es efectiva en segmentos ligeramente diferentes de la población general de personas con epilepsia, lo que no debe sorprendernos a la vista de la heterogeneidad de las causas de la epilepsia (21).

Lo que sí resulta más interesante es analizar estos fármacos a la luz de las nuevas líneas de pensamiento en el tratamiento de la epilepsia, que imperan en el tiempo en el que han salido al mercado, es decir, dentro del marco de la denominada "politerapia racional" (22-24). El tratamiento de la epilepsia siempre ha oscilado entre las ventajas del tratamiento combinado frente a las de la monoterapia secuencial. Los estudios de los años 80, con los fármacos disponibles en aquel momento, apuntaban a que el tratamiento en monoterapia podía conseguir los mismos resultados cuando menos, con una mejor tolerancia (25). Desde los años 90 asistimos a un cambio de paradigma en el tratamiento de la epilepsia con el concepto de la combinación precoz de FAEs, a dosis menores a las utilizadas individualmente y buscando un efecto sinérgico, de forma similar al usado por otras disciplinas en el tratamiento de la hipertensión o las enfermedades infecciosas (26-28). Algunos autores debaten si no se debería incluso utilizar una politerapia de inicio ya en

algunos casos de epilepsia en los que haya datos que prevean el fracaso ante la monoterapia (1).

Teóricamente, resulta razonable pensar que la combinación de dos FAEs que actúen sobre distintos mecanismos de acción resulte con más probabilidad en una eficacia supra-aditiva o sinérgica que la combinación de aquellos que actúan sobre el mismo mecanismo (29-31), por lo que no resulta sorprendente que el énfasis se haya puesto precisamente en este punto de acción. Gracias a las nuevas incorporaciones de FAEs, contamos en la actualidad con 32 combinaciones de 9 mecanismos de acción diferente (30), si bien, en ocasiones parece como si los grupos de mecanismos de acción se modificasen o adaptasen para encajar mejor en los conceptos de politerapia racional. ¿Realmente corresponden a diferentes mecanismos un bloqueante de los canales del sodio de inactivación lenta que uno que actúe al mismo tiempo sobre esos canales pero a través de una inactivación rápida? En cualquier caso, reunir evidencia de la eficacia o superioridad de alguna de estas combinaciones resulta tremendamente complicado en la práctica clínica, más aún cuando la evidencia obtenida de los modelos animales apunta a combinaciones potencialmente útiles que pueden resultar impensables en la práctica clínica diaria (32-34).

Además, la evidencia clínica en apoyo de la validez de estos conceptos no está aún contrastada de manera irrefutable por la clínica. La cohorte de Glasgow aporta datos que apoyarían la posible utilidad práctica de estos conceptos, si bien son bastante modestos (35). En el análisis de 2010, un 20,4% de los pacientes alcanzaron remisiones de crisis por más de un año en politerapia (la gran mayoría en bi-terapia), resultados completamente superponibles a los del año 2000 (20,5%). Los resultados son desalentadores, ya que son obtenidos a pesar de la introducción de 6 nuevos FAEs disponibles para combinación y que el número de regímenes terapéuticos útiles se había ampliado de 71 a 127. Los 10 regímenes que resultaron efectivos con mayor frecuencia presentaban una combinación de FAEs con diferentes mecanismos de acción, en muchos casos combinando un bloqueante de los canales del sodio con otro FAE de mecanismos de acción múltiple, y a dosis medias inferiores a la dosis diaria definida recomendada por la OMS para esos compuestos individualmente. Otro reciente estudio retrospectivo realizado en adultos con epilepsia refractaria y con retraso psicomotor (36), encontraba que, de las 32 combinaciones de FAEs más usadas, tan solo la de VPA y LTG mostraba una eficacia superior. La combinación de FAEs en biterapia mostraba una eficacia añadida a un fármaco único, pero la combinación de tres FAEs no demostraba tener beneficio alguno sobre la biterapia. Bien es verdad que, muchas veces, las interacciones farmacocinéticas que tienen estas combinaciones son minimizadas o ignoradas, atribuyendo más peso en la decisión a los mecanismos de acción (37).

En cualquier caso, resulta conveniente recordar que los conocimientos que tenemos sobre los mecanismos de acción de nuestros FAEs distan de ser comprendidos en su totalidad y pueden variar drásticamente según avanza el conocimiento o aplicación de esa molécula. Además, su contribución al proceso terapéutico resulta más bien marginal al no tratarse de fármacos anti-epileptógenos sino anti-crisis (16, 38). Eso puede explicar el fracaso de algunos fármacos diseñados específicamente para actuar sobre una determinada diana terapéutica, como el prograbide o la tiagabina (TGB), por lo que esta selectividad absoluta por un determinado mecanismo puede no ser deseable en un trastorno multifactorial como la epilepsia (16). Tampoco hay que olvidar que muchos de los efectos secundarios de los FAEs, en especial aquellos que llegan a ser determinantes en la retirada de los FAEs (39), no parecen estar en relación directa con el supuesto mecanismo de acción, por lo que resultan impredecibles, como nos recuerda el reciente caso de la RTG (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm350583.htm>).

Entre la tendencia global que presentan los nuevos FAEs son los cambios en la posología y en el modo de administración disponibles que sí que pueden alterar sustancialmente la práctica clínica y hacer variar el espectro de eficacia obtenido hasta entonces con otros FAEs. Tradicionalmente, FAEs como la fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ) o ácido valproico (VPA) son administrados en tres tomas, y eso sigue siendo así en los lugares en los que no existe formulación de liberación prolongada de estos fármacos (40). Considerando que cada aumento de toma por día de un FAE aumenta las posibilidades de olvido de la ingesta del FAE en un 36%, y que hasta un 45% de pacientes refiere tener crisis tras olvido de

medicación, resulta plausible pensar que la utilización de los nuevos FAEs con toma única cada 24 horas o cada 12 horas (Tabla 1) contribuirá a una mayor adherencia terapéutica y por ello a un mejor control de las crisis (41). Incluso si la falta de adherencia al tratamiento es por exceso, como parece ser especialmente frecuente en epilepsia refractaria, la dosificación en las menos dosis posibles ayudará a mitigar este problema (42).

La posibilidad de contar con FAEs que pueden administrarse de forma intramuscular o endovenosa como la fosfenitoína (una modificación de PHT que pretendía evitar las complicaciones de la administración parenteral de este fármaco, con escaso éxito) (43), VPA (44), LEV (45), lacosamida (LCM) (46) y, recientemente topiramato (TPM) (47), más rápidamente y con más seguridad que las opciones clásicas de PHT y fenobarbital (PB), abre nuevas posibilidades de tratamiento para las crisis en situaciones de urgencia como crisis en racimo o *status epilepticus*. Sin embargo, la introducción de estas nuevas alternativas encuentra grandes problemas de índole burocrático (agencias reguladoras) como derivadas de la inercia ejercida por la impronta de años de uso de los tratamientos clásicos como la PHT (48). Resulta imperioso diseñar estudios que permitan obtener evidencia robusta para producir algoritmos de secuenciación del uso de estos fármacos adaptados a cada situación terapéutica (49-51).

¿PROPORCIONAN LOS FAES MÁS MODERNOS UN MEJOR CONTROL DE LA EPILEPSIA?

Evaluados globalmente, el efecto positivo de los nuevos FAEs en el control de la epilepsia resulta muy modesto, estimándose en aproximadamente un 6% más de lo que consigue el efecto placebo en cuanto a control total de las crisis y un parco 21% de reducciones de crisis al 50% (20).

Los estudios de meta-análisis que tratan de escrutar las diferencias de eficacia que presentan los FAEs en el estudio de las epilepsias focales han proliferado mucho en los últimos años (52-55), sin que la información que aporten tenga una relevancia clínica útil en la práctica diaria a la hora de ayudar al clínico a escoger la mejor alternativa posible para tratar a pacientes específicos (19). Todos llegan a conclusiones prácticamente similares y poco específicas y que, en ocasiones, hasta pueden alejarse diametralmente de la práctica clínica más comúnmente seguida por la comunidad clínica (55, 56). Hay que considerar que estos ejercicios estadísticos se nutren fundamentalmente de estudios publicados con un diseño muy similar, principalmente estudios aleatorizados controlados con placebo, específicamente diseñados específicamente para conseguir la aprobación de los fármacos por parte de las agencias reguladoras. Tanto el diseño de estos estudios, con su corta duración y patrón rígido de titulación y dosificación, como el tipo de pacientes incluidos en ellos (pacientes típicamente fármacorresistentes) no se corresponden con la práctica clínica habitual. Todos estos factores contribuyen a que la evidencia obtenida de estos meta-análisis sea de utilidad clínica muy limitada. Sin embargo, no podemos olvidar que estos estudios controlados por placebo y estos meta-análisis son los que nutren también las guías basadas en la evidencia que pretenden guiar la práctica clínica. Un vistazo a la última edición de estas guías publicada por la ILAE que incluye hasta 64 estudios alea-

torizados controlados por placebo completados en los últimos 72 años y 11 meta-análisis basta para darse cuenta del bajo nivel de evidencia que tenemos, en líneas generales para usar los FAEs analizados en circunstancias específicas y el prolongado tiempo que lleva el encontrar el lugar que corresponde a los nuevos FAEs: sólo dos nuevas incorporaciones en casi 7 años, ZNS y LEV (57).

Especial mención merece el estudio SANAD, un ambicioso ensayo terapéutico aleatorizado realizado en Reino Unido que incluyó casi 1.500 pacientes, con un diseño enfocado inicialmente a comparar el rendimiento de los nuevos FAEs frente a los más veteranos (CBZ y VPA, elegidos como referentes) en el tratamiento de pacientes, niños y adultos, recientemente diagnosticados de epilepsia de cualquier tipo. Este estudio identificó a la lamotrigina y a la oxcarbazepina como alternativas potencialmente superiores a la carbamazepina en epilepsias focales, pero confirmó al ácido valproico como el fármaco más eficaz para el tratamiento de las epilepsias generalizadas y sin clasificar (58-60). Sin embargo, la metodología empleada y la validez de los resultados han sido severamente cuestionados (61, 62).

Los estudios observacionales abiertos, realizados en la práctica clínica habitual, constituyen un modelo alternativo para evaluar el modelo de uso y el rendimiento de los nuevos FAEs en un ambiente más realista que los ensayos clínicos clásicos. La mayoría de los publicados hasta ahora se centran en el seguimiento del uso de un determinado fármaco, generalmente en un solo centro (29, 35, 63-66). Este tipo de estudios, si bien ofrecen un nivel de evidencia científica inferior, y en los que resulta difícil sacar conclusiones sobre la eficacia comparada de los distintos fármacos suelen ser, sin embargo, más útiles desde el punto de vista clínico, ya que la selección de pacientes es similar a la realizada habitualmente en la práctica clínica, sin estar sujeta a los esquemas rígidos de los ensayos clínicos aleatorizados, aportando una visión global del rendimiento de ese compuesto, de su perfil de efectos secundarios y de cómo evitarlos. No olvidemos que estudios observacionales de clase IV han sido determinantes para guiar la práctica clínica, como los que han relacionado el uso de ciertos fármacos con el agravamiento de ciertos tipos de crisis (67, 68). Dado que están centrados en la práctica clínica rutinaria, estos estudios tienen más posibilidades de identificar determinados tipos de pacientes que pueden responder a determinados FAEs o a combinaciones específicas de ellos y generar nuevas hipótesis que puedan ser testeadas en estudios subsiguientes (69).

La contribución de los nuevos FAEs en el control de las epilepsias de difícil control ha sido abordada por un reciente estudio observacional en dos centros italianos de epilepsia. Gilioli y colaboradores (70), estudiaron en una cohorte de 1.155 pacientes el grado de refractariedad según la reciente definición de la ILAE a las sucesivas terapias administradas y el papel de los nuevos FAEs definidos como aquellos introducidos en el mercado en los últimos 20 años y con una duración en el mismo y disponibles durante los últimos tres años. En total, el 25,5% de los pacientes que alcanzaron libertad de crisis estaban tomando FAEs nuevos. Entre aquellos que no respondieron inicialmente a dos o más FAEs, pero que, finalmente

alcanzaron un estado de libertad de crisis, el 52,2% lo consiguió recibiendo un FAE "nuevo". Estos resultados apoyan la idea de que estas nuevas moléculas integradas en esta corriente de pensamiento del uso racional de los fármacos aportan nuevas oportunidades para que los pacientes con crisis refractarias a otros tratamientos acaben alcanzando periodos prolongados de remisión de sus crisis.

¿PROPORCIONAN LOS NUEVOS FAES UN PERFIL DE EFECTOS SECUNDARIOS MEJOR TOLERADO QUE LOS FAES TRADICIONALES?

Los efectos secundarios de los FAEs suelen recibir una atención secundaria, sacrificados ante los criterios de efectividad siendo, en ocasiones, minimizado su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en el abandono terapéutico. Habitualmente, se asume que los nuevos productos farmacéuticos deben presentar un perfil de tolerancia mejor que el de los ya existentes, si bien, en el caso concreto de los FAEs no abundan los estudios que demuestren este punto claramente.

Todos los FAEs comparten efectos secundarios sobre el sistema nervioso central como la somnolencia y, especialmente, aquellos que actúan sobre los canales de sodio se asocian frecuentemente a efectos vestibulo-cerebelosos. En la literatura sobre politerapia racional se tiende a minimizar el hecho de que, más allá de diferencias en mecanismos de acción, la ocurrencia de estos efectos adversos es especialmente sensible a la carga medicamentosa, que suele ser un factor determinante en la tolerancia de estos fármacos, sobre todo en terapia combinada. En este sentido, resulta ilustrativo comentar en más detalle que un reciente meta-análisis se ha centrado en evaluar las diferencias de tolerabilidad de un fármaco que lleva comercializado desde los años 90, la oxcarbazepina (OXC), con otros FAEs recientemente aprobados con la misma diana terapéutica, LCM y ESL. A dosis bajas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de estos efectos secundarios. Sin embargo, a las dosis diaria recomendada más elevada (establecida en 1.200 mg/día para OXC, 1.200 mg/día para ESL y 400 mg/día para LCM), la incidencia de estos efectos secundarios que llevaba al abandono del tratamiento, era muy superior en los pacientes tratados con OXC que en pacientes tratados con LCM o ESL. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre LCM y ESL. El hecho de que los mecanismos de acción actualmente atribuidos a LCM y ESL, con una preferencia por la inactivación lenta de los canales de sodio, difieran de la más "tradicional" de inactivación rápida atribuida a la OXC, pudiera ser un factor importante en estas diferencias de tolerabilidad, pero tampoco pueden obviarse diferencias farmacocinéticas importantes entre OXC y ESL, favorables a esta última, que pudieran influir en la aparición de estos efectos adversos, y que incluye la menor inducción hepática de este último en relación a sus parientes de la familia de la carboxamidas, la OXC y CBZ.

De hecho, una tendencia clara en los FAEs introducidos en los últimos 20 años es la de desarrollar moléculas que tengan un metabolismo hepático con muy poco o nulo impacto sobre el sistema hepático del citocromo P450, frente a los fármacos más veteranos como PHT, CBZ y PB con una

gran capacidad inductora para la síntesis de un amplio espectro de enzimas claves para el metabolismo de fármacos y otros xenobióticos como las mono-oxigenasas y diversas enzimas conjugantes.

En los últimos años se han puesto de manifiesto los efectos adversos que implica una activación prolongada de estos sistemas enzimáticos, que no sólo están presentes en el hígado, sino también en intestino, pulmones y riñón (71). Por tanto, estos procesos de inducción enzimática tienen repercusiones sistémicas extendidas, afectando a enzimas involucradas en vías metabólicas endógenas que pueden alterar el metabolismo óseo, las hormonas sexuales y los marcadores de lípidos. Además, estos inductores, reducen la vida media y acción de muchos fármacos lipo y no liposolubles, incluyendo anticoagulantes, citotóxicos, analgésicos, antivirales, anticonceptivos orales, glucocorticoides, inmunosupresores, estatinas, anti-hipertensivos y fármacos psicoactivos. De este modo, es posible que los FAEs inductores estén contribuyendo al desarrollo y perpetuación de comorbilidades, incluyendo osteoporosis, disfunciones sexuales y enfermedades cardiovasculares (72). Los efectos marcados de los compuestos clásicos sobre estos sistemas hepáticos del citocromo P450, en ocasiones contrapuestos y/o competitivos, son responsables de la mayoría de interacciones farmacocinéticas encontradas con estos fármacos y son, sin duda, una de las causas de que las combinaciones en politerapia anteriores a los años 80 fueran mucho peor toleradas que las posibles combinaciones disponibles en la actualidad.

La preocupación sobre los efectos de los FAEs sobre la salud ósea de nuestros pacientes es relativamente reciente, pero muy relevante ya que las personas con epilepsia tienen aproximadamente un riesgo de fractura ósea entre dos y seis veces superior al riesgo de fractura ósea de la población general (73). Además de que las crisis *per se* implican más riesgo de caídas y traumatismos, el uso de FAEs inductores, especialmente CBZ, PHT o PB, tiene un efecto negativo en esta faceta. La inducción de estos sistemas enzimáticos aumenta el catabolismo hepático de la 25-hidroxivitamina D, provocando una disminución de la absorción de calcio, aumento de niveles de hormona paratiroidea y alteración del metabolismo óseo (74). Otros fármacos como topiramato y valproato también se han relacionado con efectos adversos sobre el metabolismo óseo, mientras que lamotrigina y LEV parecen no tener una influencia negativa (74-76).

Uno de los campos más preocupantes es el efecto que pueden tener estos FAEs inductores en los factores de riesgo cardiovascular, especialmente dado que los pacientes con epilepsia tienen mayor morbilidad y mortalidad relacionada con accidentes cerebrovasculares (71). Pacientes con epilepsia que recibieron tratamientos prolongados con CBZ, PHT o VPA, pero no con LTG, mostraban marcadores de riesgo vascular elevado (colesterol, alteraciones del ácido fólico y homocisteína) que pueden contribuir a la aceleración del proceso de aterosclerosis, y que se asocian significativamente con la duración del tratamiento (77-82). En concreto, pacientes tratados con PHT presentan un riesgo significativamente mayor de sufrir un accidente cerebrovascular que los que reciben CBZ o VPA (83).

Son necesarios más estudios para evaluar la repercusión de los FAEs no

inductores en estos efectos. Sin embargo, dado que la asociación de estos efectos adversos con los FAEs inductores parece suficientemente clara, su posición en el tratamiento de la epilepsia es cuestionada. Un reciente estudio de meta-análisis (84) demostró que no existe evidencia que apoye una superioridad de la eficacia de los FAEs inductores frente a los no-inductores, que ofrecen tasas de eficacia similares tanto en cuanto a libertad de crisis como a reducción de crisis al 50%. Por tanto, a igualdad de eficacia, ¿por qué usar un FAE inductor, con más interacciones farmacocinéticas y efectos secundarios, si hay opciones terapéuticas más seguras? A la vista de la información disponible en la actualidad, parece recomendable iniciar tratamiento con FAEs no inductores, pero... ¿estaría justificado el cambio a FAEs no inductores en pacientes bien controlados? Para tratar de contestar esta pregunta, debemos considerar que un cambio de medicación en estas circunstancias no está exento de riesgos y debe valorarse individualmente. En un reciente estudio observacional, no aleatorizado, en pacientes libres de crisis que fueron cambiados de FAEs inductores (CBZ y PHT) a no-inductores (LTG, LEV, TPM), tuvieron recurrencias de las crisis en 5 (21,7%) de los 23 pacientes, mientras que en el grupo de pacientes control que no realizaron el cambio de medicación, tan solo 2 (4,3%) sufrieron recurrencia de las crisis. El riesgo estimado del cambio de medicación era pues del 18% (21). No parece, de momento, que la evidencia disponible pueda apoyar de manera general un cambio de medicación en estas condiciones, sino que debe valorarse el riesgo individualmente.

Una de las tareas pendientes del tratamiento de la epilepsia es llegar a disponer de suficientes opciones terapéuticas seguras para poder tratar a mujeres durante su embarazo sin que este tratamiento aumente las posibilidades de malformaciones y el futuro desarrollo cognitivo en la descendencia (85). La información sobre estos aspectos de seguridad de los FAEs es difícil de obtener y necesita de estudios colaborativos muy extensos tanto en reclutamiento como en seguimiento de los pacientes. De las nuevas opciones terapéuticas tan solo hay evidencia contrastada sobre la LTG (85) y, de forma preliminar con el LEV (86), al menos dentro de cierto rango de dosis. También ha aparecido información relativamente favorable para la gabapentina (GBP) aunque este estudio también incluye pacientes tratadas por dolor neuropático (87). Es fundamental seguir progresando en estos aspectos y acumular más información sobre el tratamiento más idóneo en estas condiciones.

Una manera racional de evaluar la tolerabilidad de un FAE es examinar sus curvas de retención a lo largo del tiempo, que nos da una idea combinada de su eficacia y tolerabilidad. De entre los nuevos FAEs, el análisis realizado por Chung et al. mostraba una retención a dos años que parece era superior para la LTG (74,1%), seguido de la ZNS (60,2%), OXC (58,8%), LEV (53,6%), y TPM (44,2%) (88). Pero otros estudios apuntan a que la retención a largo plazo de LEV y LCM es similar a la de LTG (89, 90). Un reciente estudio apunta que la retención de LCM era del 62% a un año, 45% a dos años y 35% a tres años, lo que coloca a este FAE, cuando se compara con controles históricos del mismo centro, su mismo centro con tasas de retención similares a LTG, TPM, PGB y ZNS (91). Más estudios son necesarios que incluyan más pacientes para poder demostrar una clara superioridad de alguno de estos fármacos.

¿SON LOS FAES MÁS MODERNOS BENEFICIOSOS DESDE EL PUNTO DE VISTA DEL COSTE BENEFICIO?

La epilepsia es un trastorno crónico que requiere tratamiento a largo plazo con las consecuencias económicas que esto supone al individuo, al sistema de salud y a la sociedad en general (92). En este sentido, las evaluaciones de coste beneficio del uso de los fármacos disponibles y de los recursos empleados para tratar las personas con epilepsia tienen una mayor importancia, especialmente ahora que la austeridad económica es una realidad social prácticamente global. Cuando los estudios económicos ponen en la balanza todos los costes indirectos derivados de la pérdida de productividad laboral en epilepsia, la balanza puede ser positiva para los nuevos FAEs, al menos para algunos de ellos, como el LEV (93) o la LCM (94), aunque fue negativo para otros como la RTG retigabina (95). La información es aún incompleta, pero se estima que tan sólo sería necesario un efecto positivo adicional moderado en cuanto al control de crisis que generase una mejoría de la tasa de absentismo laboral para que los resultados se inclinen a favor de estos FAEs (93).

Si bien los costes indirectos asociados con la epilepsia, principalmente la jubilación prematura, son netamente superiores a los costes directos derivados del tratamiento (tanto farmacológico como hospitalizaciones), la facilidad de recorte presupuestario en estas partidas hace que se ajusten cada vez más los precios de los fármacos. En este sentido, se van imponiendo cada vez más trabas al acceso a los nuevos FAEs por motivos económicos, lo que resulta injusto dado que las nuevas terapias, aunque tengan efecto moderado pueden conseguir resultados individuales muy buenos. Además, aún no se ha introducido en estas ecuaciones los efectos potenciales del uso de FAEs no inductores en la reducción del gasto farmacéutico relacionado con otras comorbilidades, como los hipolipemiantes, como vimos en la anterior sección.

Un reciente estudio en Alemania (96), aborda los cambios en cuestión de utilización de recursos y patrones de prescripción de FAEs en un plazo de 5 años, demostrando variaciones interesantes en la distribución de los costes directos y en los patrones de prescripción, con un aumento de la prescripción de los FAEs "nuevos" relacionados con cambios coyunturales, mientras que los costes indirectos, mucho más abundantes, permanecen sin cambios en las cohortes con epilepsia activa. A pesar de esta tendencia a la prescripción de los nuevos FAEs, el coste farmacológico no aumentó en relación al periodo de 2003, con costes estables alrededor de 600€ por paciente por 3 meses a pesar de que el patrón de los compuestos utilizados había cambiado claramente, con una disminución significativa

de los FAEs inductores del 34,5% en 2003 a 12,7% en 2008. De igual manera los fármacos más veteranos habían bajado cuota de mercado desde el 55,4% en 2003 al 30,6% en 2008. En ambos periodos de tiempo, la mayoría de los pacientes estaban en un régimen de politerapia, con tan solo 39,6 y el 30,5% en 2003 y 2008 respectivamente en tratamiento en monoterapia. La introducción de los genéricos podría haber jugado un papel importante en estas cifras, pero no se debe pasar por alto que los costes de hospitalización derivados de la reforma del sistema de retribución en el sector sanitario era el factor dominante de los costes directos. Estos datos prueban que reformas estructurales en el sector sanitario, pueden tener un impacto mucho más importante en la factura total del gasto sanitario que modificaciones en el coste de los medicamentos.

CONCLUSIONES

La introducción de 16 nuevos FAEs en el mercado en las dos últimas décadas, si bien no parece haber conseguido modificar sustancialmente la tasa de pacientes que quedan libres de crisis, sí que parece haber ofrecido mejoras en cuanto a su tolerabilidad, con FAEs que presentan menos interacciones medicamentosas con otros fármacos y con procesos endógenos. Actualmente, comienza a acumularse evidencia suficiente para aconsejar el inicio de tratamiento con fármacos que no utilicen para su metabolismo los procesos de inducción enzimática hepática, si bien aún se necesitan estudios más extensos y amplios para guiarnos en estas cuestiones. No cabe duda de que disponer de nuevos FAEs ha ampliado nuestra paleta terapéutica, con nuevas posibles combinaciones, de modo que se nos facilita notablemente el proceso de selección del mejor fármaco disponible para cada paciente, de manera personalizada. Esperemos que el acceso a estos medicamentos sea universal, de modo que el beneficio de esta selección individualizada llegue al mayor número de nuestros pacientes. Posiblemente, sólo la llegada de fármacos anti-epileptógenos llegará a marcar una diferencia significativa en cuanto a la efectividad en el tratamiento de nuestros pacientes, aunque aún tendremos que esperar un poco más para ver esta terapia disponible en nuestro vademecum.

No podemos olvidar que la búsqueda e introducción de nuevos FAEs en el mercado continúa siendo una obligación ya que debemos seguir respondiendo a una demanda aún no resuelta: la de dejar a todos nuestros pacientes sin crisis por periodos prolongados de tiempo y, sobre todo, la de lograr mejorar significativamente la calidad de vida de nuestros pacientes. Esperemos que algún día encontremos la manera de liberar a Sísifo de su castigo milenario...

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harden, C., A Lesson from "The Brodie Ultimatum": The Locus of Control for Epilepsy is Outside the Therapeutic Alliance. *Epilepsy Curr*, 2013. 13(1): p. 17-9.
2. Schmidt, D.yM. Sillanpaa, Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol*, 2012. 25(2): p. 159-63.
3. Kwan, P., et al., Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med*, 2011. 365(10): p. 919-26.
4. Schiller, Y.yY. Najjar, Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past

treatment history. *Neurology*, 2008. 70(1): p. 54-65.

5. Kwan, P.yM.J. Brodie, Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, 2000. 342(5): p. 314-9.
6. Mohanraj, R.yM.J. Brodie, Measuring the efficacy of antiepileptic drugs. *Seizure*, 2003. 12(7): p. 413-43.
7. Brodie, M.J., et al., Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy.

Neurology, 2012. 78(20): p. 1548-54.

8. Brodie, M.J., Road to refractory epilepsy: the Glasgow story. *Epilepsia*, 2013. 54 Suppl 2: p. 5-8.
9. Luciano, A.L.y.S.D. Shorvon, Results of treatment changes in patients with apparently drug-resistant chronic epilepsy. *Ann Neurol*, 2007. 62(4): p. 375-81.
10. Callaghan, B.C., et al., Likelihood of seizure remission in an adult population with refractory epilepsy. *Ann Neurol*, 2007. 62(4): p. 382-9.
11. Schiller, Y., Seizure relapse and development of drug resistance following long-term seizure remission. *Arch Neurol*, 2009. 66(10): p. 1233-9.
12. Callaghan, B., et al., Remission and relapse in a drug-resistant epilepsy population followed prospectively. *Epilepsia*, 2011. 52(3): p. 619-26.
13. Brodie, M.J., Antiepileptic drug therapy the story so far. *Seizure*, 2010. 19(10): p. 650-5.
14. Pammolli, F., et al., The productivity crisis in pharmaceutical R&D. *Nat Rev Drug Discov*, 2011. 10(6): p. 428-38.
15. Scannell, J.W., et al., Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. *Nat Rev Drug Discov*, 2012. 11(3): p. 191-200.
16. Loscher, W.y.D. Schmidt, Modern antiepileptic drug development has failed to deliver: ways out of the current dilemma. *Epilepsia*, 2011. 52(4): p. 657-78.
17. Brodie, M.J.y.P. Kwan, Newer drugs for focal epilepsy in adults. *BMJ*, 2012. 344: p. e345.
18. Brodie, M.J., et al., Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*, 2007. 68(6): p. 402-8.
19. Brodie, M.J., Meta-Analyses of Antiepileptic Drugs for Refractory Partial (Focal) Epilepsy: an Observation. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.
20. Beyenburg, S., et al., Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2010. 51(1): p. 7-26.
21. Wang, S.P., et al., Seizure recurrence and remission after switching antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 187-93.
22. French, J.A.y.E. Faught, Rational polytherapy. *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 63-8.
23. St Louis, E.K., Truly "rational" polytherapy: maximizing efficacy and minimizing drug interactions, drug load, and adverse effects. *Curr Neuropharmacol*, 2009. 7(2): p. 96-105.
24. Brodie, M.J.y.G.J. Sills, Combining antiepileptic drugs--rational polytherapy? *Seizure*, 2011. 20(5): p. 369-75.
25. Reynolds, E.H.y.S.D. Shorvon, Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia*, 1981. 22(1): p. 1-10.
26. Deckers, C.L., et al., Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia*, 2001. 42(11): p. 1387-94.
27. Deckers, C.L., et al., Reappraisal of polytherapy in epilepsy: a critical review of drug load and adverse effects. *Epilepsia*, 1997. 38(5): p. 570-5.
28. Deckers, C.L., et al., Current limitations of antiepileptic drug therapy: a conference review. *Epilepsy Res*, 2003. 53(1-2): p. 1-17.
29. Stephen, L.J.y.M.J. Brodie, Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Opin Neurol*, 2012. 25(2): p. 164-72.
30. Brodie, M.J., et al., Antiepileptic drug therapy: does mechanism of action matter? *Epilepsy Behav*, 2011. 21(4): p. 331-41.
31. Stafstrom, C.E., Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(2): p. 157-63.
32. Jonker, D.M., et al., Synergistic combinations of anticonvulsant agents: what is the evidence from animal experiments? *Epilepsia*, 2007. 48(3): p. 412-34.
33. Czuczwar, S.J., et al., Pharmacodynamic interactions between antiepileptic drugs: preclinical data based on isobolography. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009. 5(2): p. 131-6.
34. Giussani, G.y.E. Beghi, Does mechanism of drug action matter to inform rational polytherapy in epilepsy? *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2013. 12(3): p. 426-35.
35. Stephen, L.J., et al., Antiepileptic drug combinations--have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res*, 2012. 98(2-3): p. 194-8.
36. Poolos, N.P., et al., Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology*, 2012. 78(1): p. 62-8.
37. Brigo, F., et al., When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav*, 2013. 27(3): p. 439-42.
38. Pitkanen, A.y.K. Lukasiuk, Mechanisms of epileptogenesis and potential treatment targets. *Lancet Neurol*, 2011. 10(2): p. 173-86.
39. Perucca, P.y.F.G. Gilliam, Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 792-802.
40. Leppik, I.E.y.C.A. Hovinga, Extended-release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 28-35.
41. Cramer, J.A., et al., The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav*, 2002. 3(4): p. 338-342.
42. Carpentier, N., et al., Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy. *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. e20-3.
43. Eriksson, K., et al., Fosphenytoin. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2009. 5(6): p. 695-701.
44. Trinka, E., The use of valproate and new antiepileptic drugs in status epilepticus. *Epilepsia*, 2007. 48 Suppl 8: p. 49-51.
45. Trinka, E.y.I. Dobesberger, New treatment options in status epilepticus: a critical review on intravenous levetiracetam. *Ther Adv Neurol Disord*, 2009. 2(2): p. 79-91.
46. Hofler, J.y.E. Trinka, Lacosamide as a new treatment option in status epilepticus. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 393-404.
47. Clark, A.M., et al., Intravenous topiramate: Comparison of pharmacokinetics and safety with the oral formulation in healthy volunteers. *Epilepsia*, 2013. 54(6): p. 1099-105.
48. Trinka, E., What is the evidence to use new intravenous AEDs in status epilepticus? *Epilepsia*, 2011. 52 Suppl 8: p. 35-8.
49. Shorvon, S., Guidelines for status epilepticus: are we there yet? *Neurocrit Care*, 2012. 17(1): p. 1-2.
50. Shorvon, S., Clinical trials in acute repetitive seizures and status epilepticus. *Epileptic Disord*, 2012. 14(2): p. 138-47.
51. Cock, H.R., Established status epilepticus treatment trial (ESETT). *Epilepsia*, 2011. 52 Suppl 8: p. 50-2.
52. Costa, J., et al., Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2011. 52(7): p. 1280-91.
53. Rheims, S., et al., Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2011. 52(2): p. 219-33.
54. Gao, L., et al., Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*, 2013. 103(1): p. 31-44.
55. Bodalia, P.N., et al., Comparative Efficacy and Tolerability of Antiepileptic

Drugs for Refractory Focal Epilepsy Systematic Review and Network Meta-Analysis reveals the need for long-term comparator trials. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.

56. Zaccara, G., et al., Network Meta-Analysis and the Comparison of Efficacy and Tolerability of Antiepileptic Drugs for Treatment of Refractory Focal Epilepsy. *Br J Clin Pharmacol*, 2013.

57. Glauser, T., et al., Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 2013. 54(3): p. 551-63.

58. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of carbamazepine, gabapentin, lamotrigine, oxcarbazepine, or topiramate for treatment of partial epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): p. 1000-15.

59. Marson, A.G., et al., The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassifiable epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet*, 2007. 369(9566): p. 1016-26.

60. Chadwick, D.yT. Marson, Choosing a first drug treatment for epilepsy after SANAD: randomized controlled trials, systematic reviews, guidelines and treating patients. *Epilepsia*, 2007. 48(7): p. 1259-63.

61. Panayiotopoulos, C.P., Evidence-based epileptology, randomized controlled trials, and SANAD: a critical clinical view. *Epilepsia*, 2007. 48(7): p. 1268-74.

62. Perucca, E., et al., Old versus new antiepileptic drugs: the SANAD study. *Lancet*, 2007. 370(9584): p. 313; author reply 315-6.

63. Stephen, L.J., et al., Adjunctive pregabalin for uncontrolled partial-onset seizures: findings from a prospective audit. *Acta Neurol Scand*, 2011. 124(2): p. 142-5.

64. Stephen, L.J., et al., A prospective audit of adjunctive zonisamide in an everyday clinical setting. *Epilepsy Behav*, 2010. 17(4): p. 455-60.

65. Stephen, L.J., et al., Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav*, 2011. 22(3): p. 499-504.

66. Villanueva, V., et al., Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav*, 2012. 23(3): p. 298-304.

67. Somerville, E.R., Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 31-6.

68. Gelisse, P., et al., Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 2004. 45(10): p. 1282-6.

69. Garcia-Morales, I., et al., Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures. *Seizure*, 2011. 20(10): p. 801-4.

70. Gilioli, I., et al., Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of "new" antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 2012. 53(4): p. 733-40.

71. Brodie, M.J., et al., Enzyme induction with antiepileptic drugs: cause for concern? *Epilepsia*, 2013. 54(1): p. 11-27.

72. Verrotti, A., et al., Hormonal and reproductive disturbances in epileptic male patients: emerging issues. *Reprod Toxicol*, 2011. 31(4): p. 519-27.

73. Pack, A., Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? *Seizure*, 2008. 17(2): p. 181-6.

74. Verrotti, A., et al., Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clin Neurol Neurosurg*, 2010. 112(1): p. 1-10.

75. Sheth, R.D.yB.P. Hermann, Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. *Pediatr Neurol*, 2007. 37(4): p. 250-4.

76. Koo, D.L., et al., Effects of levetiracetam as a monotherapy on bone mineral density and biochemical markers of bone metabolism in patients with epilepsy.

Epilepsy Res, 2013. 104(1-2): p. 134-9.

77. Mintzer, S., et al., B-vitamin deficiency in patients treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav*, 2012. 24(3): p. 341-4.

78. Mintzer, S., et al., Conversion from enzyme-inducing antiepileptic drugs to topiramate: effects on lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Res*, 2012. 98(1): p. 88-93.

79. Lopinto-Khoury, C.yS. Mintzer, Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Curr Treat Options Neurol*, 2010. 12(4): p. 300-8.

80. Mintzer, S., Metabolic consequences of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, 2010. 23(2): p. 164-9.

81. Mintzer, S.yR.T. Mattson, Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia*, 2009. 50 Suppl 8: p. 42-50.

82. Mintzer, S., et al., Effects of antiepileptic drugs on lipids, homocysteine, and C-reactive protein. *Ann Neurol*, 2009. 65(4): p. 448-56.

83. Chuang, Y.C., et al., Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia*, 2012. 53(1): p. 120-8.

84. Beyenburg, S., et al., Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 2012. 53(3): p. 512-20.

85. Tomson, T.yD. Battino, Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*, 2012. 11(9): p. 803-13.

86. Mawhinney, E., et al., Levetiracetam in pregnancy: results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, 2013. 80(4): p. 400-5.

87. Fujii, H., et al., Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*, 2013. 80(17): p. 1565-70.

88. Chung, S., et al., Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure*, 2007. 16(4): p. 296-304.

89. Flores, L., et al., Clinical experience with oral lacosamide as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled epilepsy: a multicentre study in epilepsy clinics in the United Kingdom (UK). *Seizure*, 2012. 21(7): p. 512-7.

90. Simister, R.J., et al., Long-term retention rates of new antiepileptic drugs in adults with chronic epilepsy and learning disability. *Epilepsy Behav*, 2007. 10(2): p. 336-9.

91. Novy, J., et al., Long-term retention of lacosamide in a large cohort of people with medically refractory epilepsy: A single centre evaluation. *Epilepsy Res*, 2013.

92. Duncan, J.S., Epilepsy in 2010: Refinement of optimal medical and surgical treatments. *Nat Rev Neurol*, 2011. 7(2): p. 72-4.

93. Bolin, K.yL. Forsgren, The cost effectiveness of newer epilepsy treatments: a review of the literature on partial-onset seizures. *Pharmacoeconomics*, 2012. 30(10): p. 903-23.

94. Simoons, S., et al., Cost effectiveness of lacosamide in the adjunctive treatment of patients with refractory focal epilepsy in Belgium. *CNS Drugs*, 2012. 26(4): p. 337-50.

95. Craig, D., et al., Retigabine for the adjunctive treatment of adults with partial-onset seizures in epilepsy with and without secondary generalization : a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*, 2013. 31(2): p. 101-10.

96. Strzelczyk, A., et al., Trends in resource utilization and prescription of anticonvulsants for patients with active epilepsy in Germany. *Epilepsy Behav*, 2013. 27(3): p. 433-8.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.