

Eficacia y tolerabilidad de los nuevos fármacos antiepilépticos II: Tratamiento de la epilepsia refractaria

Reporte del subcomité de evaluación de terapéutica y tecnología y el subcomité de estándares de calidad de la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia

J.A. French, MD
A.M. Kanner, MD
J. Bautista, MD
B. Abou-Khalil, MD
T. Browne, MD
C.L. Harden, MD
W.H. Theodore, MD
C. Bazil, MD, PhD
J. Stern, MD
S.C. Schachter, MD
D. Bergen, MD
D. Hirtz, MD
G.D. Montouris, MD
M. Nespeca, MD
B. Gidal, PharmD
W.J. Marks, Jr., MD
W.R. Turk, MD
J.H. Fischer, MD
B. Bourgeois, MD
A. Wilner, MD
R.E. Faught, Jr., MD
R.C. Sachdeo, MD
A. Beydoun, MD
T.A. Glauser, MD

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la evidencia demostrando eficacia, tolerabilidad y seguridad de siete nuevos fármacos antiepilépticos (FAE) [gabapentina, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam y zonisamida], en el tratamiento de niños y adultos con crisis convulsivas parciales y generalizadas refractarias. **Métodos.** Un comité de 23 miembros, incluyendo neurólogos generales, neurólogos pediatras, epileptólogos y doctores en farmacia evaluaron la evidencia disponible con base en una revisión estructurada de la misma, incluyendo Medline, Current Contents y Cochrane por artículos relevantes desde 1987 hasta marzo de 2003. **Resultados.** Se encontró que todos los nuevos FAE son apropiados para el tratamiento adyuvante de las crisis parciales refractarias en adultos. Gabapentina puede ser efectiva en el tratamiento de desórdenes de crisis mixtos y gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato son también efectivos para el tratamiento de crisis parciales refractarias en niños. Evidencia limitada sugiere que lamotrigina y topiramato también son efectivos para el tratamiento adyuvante de la epilepsia idiopática generalizada en adultos y niños, así como el tratamiento del síndrome Lennox-Gastaut. **Conclusiones.** La elección del FAE depende del tipo de crisis y/o síndrome, edad del paciente, medicamentos concomitantes, tolerabilidad del FAE, seguridad y eficacia. Los resultados de esta evaluación basada en evidencia proporcionan lineamientos para la prescripción de FAE para pacientes con epilepsia refractaria e identifica aquellos tipos de crisis y síndromes donde más evidencia es necesaria. **Neurology® 2004;62:1261-1273**

Declaración de la misión. Los subcomités de estándares de calidad y evaluación de terapéutica y tecnología de la Academia Americana de Neurología (AAN) están encargados de desarrollar parámetros de práctica para los neurólogos, para procedimientos diagnósticos, modalidades de tratamiento y desórdenes clínicos. La selección de tópicos para los que los parámetros de práctica son usados está basada en la prevalencia, frecuencia de uso, impacto económico, involucramiento de los miembros, controversia, urgencia, limitaciones externas y recursos requeridos. Este parámetro de práctica resume los resultados de la evaluación basada en evidencia en relación a la eficacia, tolerabilidad y seguridad, de siete fármacos antiepilépticos nuevos, en el manejo de la epilepsia refractaria. Ellos son gabapentina (Neurontin), lamotrigina (Lamictal), topiramato (Topamax), tiagabina (Gabitril), oxcarbazepina (Trileptal), levetiracetam (Keppra) y zonisamida (Zonegran). Estos fármacos antiepilépticos fueron aprobados por la FDA en los últimos 10 años. Reconocemos que son fármacos anticonvulsivos y

From the University of Pennsylvania (Dr. French), Philadelphia; Department of Neurological Sciences (Drs. Kanner and Bergen), Rush Medical College, Chicago, IL; The Cleveland Clinic Foundation (Dr. Bautista), OH; Vanderbilt University Medical Center (Dr. Abou-Khalil), Nashville, TN; Boston University Medical Center (Drs. Browne and Montouris), MA; Weill Medical College of Cornell University (Dr. Harden), New York, NY; National Institutes of Neurological Disorders and Stroke (Drs. Theodore and Hirtz), National Institutes of Health, Bethesda, MD; Columbia Presbyterian Medical Center (Dr. Bazil), New York, NY; Beth Israel Deaconess Medical Center and Harvard Medical School (Drs. Stern and Schachter), Boston, MA; Children's Hospital San Diego (Dr. Nespeca), CA; School of Pharmacy and Department of Neurology (Dr. Gidal), University of Wisconsin Hospital and Clinics, Madison; University of California San Francisco Epilepsy Center (Dr. Marks), CA; Nemours Children's Clinic Div. of Neurology (Dr. Turk), Jacksonville, FL; University of Illinois College of Pharmacy (Dr. Fischer), Dept. of Pharmacy Practice and Neurology, Colleges of Pharmacy and Medicine, Chicago; Department of Neurology (Dr. Bourgeois), Children's Hospital, Boston, MA; Private practice (Dr. Wilner), Providence, RI; Department of Neurology (Dr. Faught), University of Alabama School of Medicine, Birmingham; Dept. of Neurology (Dr. Sachdeo), University of Medicine and Dentistry of New Jersey, New Brunswick; Dept. of Neurology (Dr. Beydoun), University of Michigan, Ann Arbor; and Dept. of Neurology (Dr. Glauser), Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH.

Approved by the QSS on July 26, 2003. Approved by the TTA on October 17, 2003. Approved by the Practice Committee on November 16, 2003. Approved by the AAN Board of Directors on January 18, 2004.

This statement has been endorsed by the Epilepsy Foundation and the Child Neurology Society.

Address correspondence and reprint requests to TTA and QSS subcommittees, American Academy of Neurology, 1080 Montreal Ave., St. Paul, MN 55116.

The American Academy of Neurology Institute and its publisher thank the Mexican Academy of Neurology for translating this guideline.

no antiepilépticos. No obstante, hemos decidido usar el término antiepilépticos en esta evaluación dado su amplio uso entre los clínicos.

Antecedentes y justificación. Casi 2 millones de personas en Estados Unidos tienen epilepsia; en países desarrollados la incidencia ajustada por edad va de 24 a 53 por 100,000 individuos.^{1,2} Entre 70 y 80% de los individuos son tratados exitosamente con uno de los más de 20 fármacos antiepilépticos (FAE) ahora disponibles con tasas de éxito dependiendo principalmente en la etiología del desorden convulsivo. Sin embargo, 20-30% de los pacientes tiene crisis refractarias o incontroladas o efectos adversos significativos secundarios a la medicación. En los últimos 10 años, felbamato y los siete FAE ya citados fueron aprobados por la FDA. El propósito de esta evaluación es proporcionar a los clínicos datos basados en evidencia sobre eficacia, seguridad y modo de uso de estos siete nuevos FAE, que facilitan la elección del fármaco apropiado en el manejo de niños y adultos con desórdenes de crisis parciales refractarias, epilepsia primaria generalizada y síndrome Lennox-Gastaut.

El grupo de trabajo ha elegido abordar 7 de los 8 nuevos FAE aprobados después de 1990, ya que felbamato fue abordado en un parámetro previo.³ Existen varias razones para esta decisión. Primero, nosotros sentimos que los nuevos FAE, menos familiares para el profesional médico, fueron la causa de la mayoría de la varianza y confusión en la profesión médica. En segundo lugar, la evidencia disponible en el uso de los FAE más antiguos es vasta y la mayoría consiste en reportes de casos, series de casos y otra evidencia clase IV. La nueva generación de FAE fue desarrollada en la era de los ensayos clínicos aleatorios y el desarrollo fue guiado por requerimientos más rigurosos de la FDA. Nosotros creemos que estos datos con mayor probabilidad llevarán a recomendaciones aprobables basadas en evidencia.

Este parámetro revisa la evidencia disponible sobre la eficacia, tolerabilidad y perfiles de seguridad de los nuevos FAE en la epilepsia refractaria. Revisamos los FAE en el orden cronológico en el que fueron aprobados por la FDA. Desafortunadamente, no existe evidencia clase I comparando los nuevos FAE con los antiguos, o los nuevos con cada uno, en pacientes con epilepsia refractaria. Por tanto, la selección del fármaco apropiado para un individuo debe basarse en entender la farmacología de cada uno, el perfil de efectos colaterales y los riesgos.

No hay una definición unificada de la epilepsia refractaria. Frecuentemente, los pacientes son llamados refractarios o resistentes al tratamiento cuando han fallado con tres o más FAE. Los estudios en FAE son realizados en poblaciones más limitadas, usualmente por cuestiones relacionadas con la conducta del ensayo clínico. Cada sección incluirá una

breve descripción de los parámetros de poblaciones específicas de estudio.

Este parámetro es el segundo en una evaluación de dos partes de los nuevos FAE. La parte I aborda el uso de los nuevos FAE en pacientes con epilepsia de nuevo diagnóstico. Será necesario referirse a ese artículo para información de fondo sobre los FAE más antiguos.

Descripción del proceso analítico. Fue realizada una búsqueda en la literatura incluyendo Medline y Current Contents por artículos relevantes desde 1987 hasta septiembre de 2001. Se realizó una segunda búsqueda manual por miembros del panel, cubriendo de septiembre de 2001 a mayo de 2002. Se actualizó una búsqueda manual de artículos clase I hasta marzo de 2003. Adicionalmente, se buscó en la Cochrane de ensayos aleatorios controlados en epilepsia en septiembre de 2002 y todos los artículos apropiados identificados fueron agregados a esta revisión.

Criterios para la selección de artículos. La búsqueda en la literatura identificó a todos los artículos que incluyeran los términos “epilepsia” y alguno de los siguientes: “gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina, topiramato y zonisamida”: 1. relevantes para las preguntas clínicas de eficacia, seguridad, tolerabilidad, modo de uso; 2. sólo en humanos; 3. tipo de estudios: ensayos aleatorio controlados, cohorte, caso control, observacional, series de casos, y 4. todos los idiomas para ensayos aleatorios controlados no disponibles en Inglés.

Criterios de exclusión. Fueron excluidos revisiones y metaanálisis, artículos relacionados con usos no epilepsia de los FAE a menos que describan reacciones idiosincrásicas relevantes o preocupaciones de seguridad y artículos con mecanismos básicos de los FAE.

Un total de 1,462 artículos fueron identificados: 240 en gabapentina, 433 en lamotrigina, 244 en topiramato, 17 en levetiracetam, 212 en oxcarbazepina, 177 en tiagabina y 146 en zonisamida. Entre éstos, se extrajeron datos para clasificación de la clase de evidencia de 353 artículos: 91 en gabapentina, 63 en lamotrigina, 65 en topiramato, 46 en tiagabina, 45 en oxcarbazepina, 33 en zonisamida y 11 en levetiracetam. Los artículos fueron entonces separados en aquellos relevantes para la epilepsia refractaria y los relevantes para la epilepsia de nuevo diagnóstico, que son presentados en un parámetro separado.

Evaluamos la eficacia y los efectos colaterales relacionados con la dosis, de estudios controlados, doble ciego, con 20 pacientes o más. Los datos de seguridad también fueron derivados de ensayos abiertos y reportes de casos. Todos los artículos relevantes fueron incluidos, para un total de 82 artículos.

Los datos para cada FAE fueron revisados por tres miembros del panel (un grupo diferente para cada

Tabla 1 Definiciones para clasificación de la evidencia

Calificación de la recomendación	Traducción de la evidencia a recomendaciones	Calificación del artículo terapéutico
A: establecido como efectivo, inefectivo, o dañino para la condición dada en la población especificada	Calificación nivel A requiere al menos un estudio convincente clase I o al menos dos estudios consistentes, convincentes, clase II	Clase I: ensayo clínico prospectivo, aleatorio, controlado, con evaluación enmascarada del desenlace, en una población representativa. Lo siguiente es requerido: a) Desenlace(s) primario(s) está(n) claramente definido(s) b) Criterios de inclusión/exclusión están claramente definidos c) Cuento adecuado de abandonos y cruzamientos con números suficientemente bajos para tener potencial mínimo para sesgo d) Características basales relevantes son presentadas y sustancialmente equivalentes entre los grupos de tratamiento o hay ajuste estadístico apropiado para las diferencias
B: probablemente efectivo, inefectivo, o dañino para la condición dada en la población especificada	Calificación nivel B requiere al menos un estudio convincente clase II o al menos tres estudios clase III consistentes	Clase II: estudio de cohorte prospectivo pareado en una población representativa con evaluación enmascarada del desenlace que cumple con a-d arriba O un EAC en una población representativa que no tenga un criterio a-d
C: posiblemente efectivo, inefectivo, o dañino para la condición dada en la población especificada	Calificación nivel C requiere al menos dos estudios clase III convincentes y consistentes	
U: datos inadecuados o conflictivos; dado el conocimiento actual, el tratamiento no está probado		Clase IV: evidencia de estudios no controlados, series de casos, reportes de casos u opinión experta

EAC: estudio aleatorio controlado.

fármaco). Los panelistas clasificaron cada artículo como clase I a clase IV (tabla 1). Los desacuerdos en la clasificación de artículos fueron resueltos por discusión y consenso.

Selección del panel. El panel estuvo compuesto por un grupo de neurólogos generales, neurólogos pediatras, epileptólogos y doctores en farmacia (PharmD) con experiencia en las propiedades farmacocinéticas de los FAE. Los miembros no revisaron un FAE dado si ellos habían servido como consejeros para la compañía farmacéutica que fabricaba el fármaco y/o si habían recibido un financiamiento para investigaciones de esa compañía (la participación en estudios multicéntricos no fue una razón para exclusión) o si tenían intereses financieros en esa compañía (propiedad de acciones o empleo).

Epilepsia parcial. Se define como epilepsia adquirida relacionada con una localización (focal), caracterizada por convulsiones parciales simples, complejas y secundarias generalizadas tónico clónicas (GTCC, por sus siglas en inglés). Se puede iniciar en la niñez o adultez.

Adultos. Pregunta 1: ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos en la epilepsia parcial refractaria como terapia adyuvante? En el desarrollo de nuevos FAE, la eficacia antiepiléptica es establecida inicialmente en pacientes con epilepsia refractaria; es decir, en quienes las crisis han persistido tras múltiples intentos farmacológicos “efectivos”. Aunque los criterios de inclusión para estos estudios sólo requieren que el paciente haya fallado con tres o más FAE y experimente tres a cuatro crisis/mes, el número promedio de FAE

fallidos es de ocho o más y la frecuencia media basal de crisis es 8-10/mes. Es en estos pacientes que la eficacia es establecida mediante una reducción “significativamente” mayor en la frecuencia de crisis comparada con placebo, representado como el porcentaje de pacientes con una reducción >50% de crisis (también conocidos como tasa de respondedores) o la reducción media de cada tipo de ataque. Algunos estudios podrían reportar el porcentaje de pacientes que quedaron ausentes de crisis durante el ensayo. Sin embargo, este número no representa la probabilidad de los pacientes de permanecer ausentes de crisis durante un periodo a largo plazo.

Gabapentina. Hubo cuatro estudios con evidencia clase I, que evaluaron la eficacia de gabapentina en pacientes con crisis parciales refractarias.⁴⁻⁷ Las dosis de prueba variaron de 600 mg/día a 1, 800 mg/día. En tres de los estudios,²⁻⁴ se reportó una tasa de respondedores entre 8.4% a 26.4%, con la dosis más alta (1,800 mg/día) arrojando tasas de respondedores más altas. Sólo el cuarto estudio reportó una reducción media de 56% en la frecuencia de crisis (comparado con placebo) a una dosis de gabapentina de 1,200 mg/día.⁷ La tasa de discontinuación de gabapentina debido a eventos adversos fue entre 3% a 11.5% en estos estudios. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron somnolencia, mareo y fatiga. En un estudio con evidencia clase I al inicio con 900 mg/día tuvo mayor probabilidad en un día de causar eventos adversos (mareo) que una titulación de 3 días.⁸ Algunos eventos adversos menos frecuentes incluyeron ocurrencia más alta de incremento de peso en relación con

placebo.⁵ Este evento adverso fue reportado también en ensayos abiertos. Una revisión de los eventos adversos en ensayos abiertos y reportes de casos reveló movimientos involuntarios presentándose como mio-clonías,⁹ coreoatetosis,¹⁰⁻¹² e incontinencia de intestino y vejiga.¹³

No se identificaron cambios significativos en los niveles séricos de FAE concomitantes, demostrando la falta de interacción entre gabapentina y otros FAE. Los niveles sanguíneos de gabapentina fueron medidos, pero no fue identificado un rango terapéutico.

Lamotrigina. Tres estudios con evidencia clase I fueron identificados.¹⁴⁻¹⁶ En dos de estos estudios, lamotrigina o placebo fueron agregados a un régimen farmacológico con sólo FAE inductores de enzimas.^{14,15} En el tercer estudio, los pacientes en un FAE inductor de enzimas y ácido valproico también fueron incluidos, aunque la dosis máxima para pacientes en ácido valproico fue titulada a 50% de la dosis tomada por pacientes en sólo FAE inductores de enzimas.¹⁶ Un estudio¹⁴ comparó placebo a dos dosis de lamotrigina: 300 mg/día y 500 mg/día; la tasa de respondedores fue de 18, 20 y 34%, respectivamente, y la reducción media en crisis fue de 8, 20 y 36%, respectivamente. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue de 1.4% en pacientes con placebo y 4.2 y 14% para pacientes con 300 y 500 mg/día, respectivamente.

Los otros dos estudios compararon placebo con 300 mg/día (o 150 mg/día si también estaban con ácido valproico)¹⁶ y 400 mg/día.¹⁵ La tasa de respondedores 50% varió entre 20% y 22% (*vs.* 0% en los segmentos placebo). En uno de estos estudios,¹⁵ la tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue 1% para pacientes en placebo y 5% para aquellos en lamotrigina. Ningún paciente fue discontinuado del otro estudio.¹⁶ Los cinco eventos adversos más frecuentes en estos tres estudios incluyeron ataxia, mareo, diplopía, somnolencia y dolor de cabeza. En un estudio¹² los eventos adversos fueron más prevalentes entre pacientes con carbamazepina. La incidencia de erupción estuvo entre 6-10% para pacientes en placebo y 10% y 17% para pacientes en lamotrigina. Los asignados a lamotrigina iniciaron a dosis alta (100 mg/día), la actualmente recomendada es de 50 mg/día para inductores enzimáticos. Eventos adversos adicionales reportados en estos tres estudios y en otros ensayos abiertos de adición, incluyeron el vómito y el temblor.

Topiramato. Hubo ocho artículos con evidencia clase I que evaluaron la eficacia del topiramato para las crisis parciales refractarias como una terapia de adición.¹⁷⁻²⁴ El objetivo de las dosis en estos estudios varió entre 200 mg/día y 800 mg/día. La tasa de respondedores 50% varió de 27% con dosis de 200 mg/día a 50.6% con dosis medias de 450 mg/día. Dos

estudios compararon la eficacia de tres dosis diferentes de topiramato. Un estudio¹⁹ que comparó placebo con 200, 400 y 600 mg/día mostró una diferencia significativa entre la tasa de respondedores con 200 mg/día (27%) y 400 mg/día (49%), pero la última falló en diferir con la tasa de respondedores con 600 mg/día (48%). El segundo estudio²⁰ confirmó esta observación, en tanto que las tasas de respondedores a dosis de 600, 800 y 1,000 mg/día fallaron en diferir significativamente y éstas fueron similares a aquéllas reportadas con 400 mg/día en el estudio previamente citado.

En un estudio separado comparando la eficacia de 600 mg/día contra placebo,²² la tasa de respondedores 50% de pacientes en topiramato fue 47.8% (*versus* 13% para placebo). En general, dosis de 400 mg/día y más altas, no parecieron arrojar diferencias significativas en la tasa de respondedores de 50% en estos estudios. Un estudio con evidencia clase I²⁵ demostró que hubo menos efectos colaterales relacionados con la dosis con una titulación más lenta (inicio a 50 mg e incrementos de 50 mg) que a tasas más altas de titulación (inicio a 100 mg y 100 mg/semana). La discontinuación de estos estudios relacionada con la ocurrencia de eventos adversos varió de 8% a 26% en el segmento de topiramato *versus* 0 a 7% en el segmento placebo. En uno de los dos estudios que compararon eficacia y tolerancia con tres dosis diferentes de topiramato (200, 400 y 600 mg/día), fue reportada una tasa de discontinuación de 4% con una dosis de 200 mg/día, 9% con 400 mg/día y 13% con 600 mg/día.¹⁹ En el segundo estudio que comparó placebo, 600, 800 y 1,000 mg/día, las tasas de discontinuación fueron más altas que en el estudio previo: 21% con 600 mg/día, 10.5% con 800 mg/día y 17% con 1,000 mg/día.

Los eventos adversos más comunes reportados en estos estudios incluyeron somnolencia, fatiga, náusea, anorexia y pérdida de peso, parestesias, alentamiento psicomotor y confusión, mareo y dolor de cabeza. Otros eventos adversos reportados en estos y otros ensayos de adición y reportes de casos de pacientes con desórdenes de crisis parciales refractarias incluyeron cálculos renales, labilidad emocional, nerviosismo, ansiedad, disturbios trastornos del comportamiento y dificultad para encontrar palabras.

Tiagabina. Hubo dos estudios con evidencia clase I^{26,27} y uno con evidencia clase II²⁸ que evaluaron la eficacia de tiagabina como terapia adicional en el manejo de crisis parciales refractarias. Las dosis probadas en estos estudios fueron de 16 a 56 mg/día. Las tasas de respondedores de 50% variaron de 20% a 36% y la reducción media en crisis fue de 12% a 36%; las tasas de respondedores más altas fueron obtenidas entre pacientes tratados con dosis más altas. Mientras que la vida media de la tiagabina varía de 4

a 8 horas, un estudio²⁶ no mostró diferencia en las tasas de respondedores entre pacientes tomando su dosis en un régimen BID o QID. En estos tres estudios, la tasa de discontinuación relacionada a eventos adversos varió entre 8% a 20% entre pacientes en el fármaco activo y 8% a 9% entre pacientes tomando placebo. Los cinco eventos adversos más frecuentes identificados en estos tres estudios incluyeron mareo, temblor, pensamiento anormal, nerviosismo y dolor abdominal. Eventos adversos adicionales identificados en estos y otros ensayos abiertos incluyeron temblor, status epilepticus no convulsivo (estupor de ausencia), aflicción labilidad emocional, vómito, cansancio, dolor de cabeza y psicosis. Un estudio con evidencia clase II²⁹ mostró con pruebas neuropsicométricas que los regímenes de adición de tiagabina no se asociaron con cambios en las funciones cognitivas.

Oxcarbazepina. A la fecha se ha obtenido un estudio grande con evidencia clase I que evaluó la eficacia de oxcarbazepina en adultos con epilepsia parcial refractaria como una terapia adicional.³⁰ En este estudio, la eficacia de tres dosis de oxcarbazepina (600 mg/día, 1,200 mg/día y 2,400 mg/día) fueron comparadas entre ellas mismas y un segmento de placebo en 694 pacientes entre 15-65 años de edad. La tasa de respondedores de 50% fue 12.7% para el grupo placebo, versus 26.8% para pacientes en 600 mg/día, 41.2% para pacientes en 1,200 mg/día y 50% para aquellos con 2,400 mg/día. La reducción media en la frecuencia de las crisis fue 6.8, 22, 40 y 50%, respectivamente. La tasa de discontinuación fue de 3% entre los pacientes en placebo, 12% entre pacientes en 1,200 mg, 36% entre pacientes en 1,200 mg/día y 67% entre aquellos con 2,400 mg/día. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron somnolencia, mareo, dolor de cabeza, ataxia, náusea y vómito. Otros eventos adversos identificados en este y otros ensayos abiertos incluyeron diplopía, visión borrosa, vértigo, temblor e hiponatremia.

Zonisamida. Dos estudios con evidencia clase I han sido publicados a la fecha: un estudio comparó la eficacia de una dosis de 20 mg/kg (o un nivel sanguíneo máximo de 40 mg/L) con placebo,³¹ y el segundo estudio comparó las eficacias de tres diferentes dosis de zonisamida (100 mg/día, 200 mg/día y 400 mg/día) con placebo.³² En el primer estudio, la tasa de respondedores de 50% para zonisamida fue 30% y la del placebo fue 9.4%. En el segundo estudio, la tasa de respondedores de 50% de zonisamida con ambos 100 mg/día y 200 mg/día fue de 25% (vs. 9.8 y 11.3% para placebo) y con 400 mg/día la tasa de respondedores fue de 43% (vs. 9% para placebo). Las tasas de discontinuación del placebo y zonisamida fueron de 10% cada uno. Las concentraciones séricas de zonisamida de los respondedores (reducción >50%) y no respondedores (reducción <50%) no

difirieron. Los cinco eventos adversos más comunes fueron fatiga, mareo, somnolencia, anorexia y pensamiento anormal. Otros eventos adversos identificados en estos y otros ensayos abiertos incluyeron cálculos renales, rinitis, erupción, paranoia y depresión.

Levetiracetam. Tres estudios con evidencia clase I han evaluado la eficacia del levetiracetam como adición en la epilepsia parcial refractaria.³³⁻³⁵ Uno de estos también evaluó el impacto de la adición de levetiracetam en la calidad de vida de los pacientes.³⁶ Las dosis probadas en estos estudios variaron entre 1,000 y 3,000 mg/día. Dosis de 1,000 mg/día dieron una tasa de respondedores, yendo de 22% a 33%, la dosis de 2,000 mg/día arrojó tasas de respondedores de 31% y 34% y la dosis de 3,000 mg/día arrojó tasas de 39.8%, comparadas con un rango de 10% a 17% en los grupos placebo de los diferentes estudios. Las tasas de ausencia de crisis también fueron reportadas, parecieron ser relacionadas con la dosis y alcanzaron un máximo de 8% a la dosis más alta de 3,000 mg. Las tasas de discontinuación relacionadas con eventos adversos variaron entre 7% y 13% en pacientes con el fármaco activo y entre 5% a 8% con placebo. No hubo relación entre la tasa de discontinuación y la dosis. En un estudio en el que los pacientes iniciaron con 2,000 o 4,000 mg sin una titulación, hubo una tasa significativamente más alta de somnolencia y astenia con 4,000 mg, pero la tasa de discontinuación debido a eventos adversos no fue más alta.³⁷ Los cinco eventos adversos más frecuentes incluyeron mareo, somnolencia, astenia, dolor de cabeza, e infección. Otros eventos adversos en estos y otros ensayos abiertos han incluido problemas del comportamiento, depresión y psicosis.

Conclusión. Todos los fármacos han demostrado eficacia como terapia adicional en pacientes con epilepsia parcial refractaria. Aún cuando la metodología fue similar para todos los estudios, no es posible determinar la eficacia relativa desde la comparación de los desenlaces, porque las poblaciones difirieron (como se evidenció por diferentes tasas de respondedores con placebo) y algunos fármacos no fueron usados a sus dosis máximas, mientras que otros parecen haber sido administrados por arriba de la dosis ideal, como se evidenció por las altas tasas de abandono y de efectos colaterales.

Esencialmente, para todos los fármacos, la eficacia, así como los efectos colaterales, se incrementaron con mayores dosis. En todos los casos en los que fueron comparadas dos velocidades diferentes de titulación, la más lenta fue mejor tolerada. Por tanto, es recomendable iniciar bajo y avanzar lento, usando dosis mayores hasta que ocurran los eventos adversos (en otras palabras, llevar hasta la dosis máxima tolerada).

Resumen de la evidencia: Crisis parciales en adultos. Gabapentina (600 a 1 800 mg), lamotrigina (300-500 mg)

en pacientes inducidos enzimáticamente y 150 mg/día en pacientes recibiendo inductores enzimáticos y ácido valproico), levetiracetam (1,000-3,000 mg), oxcarbazepina (600 a 2,400 mg), tiagabina (16 a 56 mg), topiramato (300 a 1,000 mg) y zonisamida (100 a 400 mg) son efectivos en reducir la frecuencia de las crisis, así como terapia adjunta en pacientes con crisis parciales refractarias.

Gabapentina, lamotrigina, tiagabina, topiramato, oxcarbazepina y zonisamida son más efectivos a dosis más altas. La evidencia para una respuesta a dosis para levetiracetam es menos clara, pero más pacientes estuvieron ausentes de crisis a 3,000 mg que a 1,000 mg. Los efectos colaterales y los abandonos debido a efectos colaterales también incrementaron de una forma dependiente de la dosis para todos estos fármacos.

La oxcarbazepina, cuando es administrada a la velocidad de titulación usada en el ensayo de adición (que es la velocidad recomendada en el inserto del empaque), tiene una toxicidad relacionada con la dosis particularmente marcada. A la dosis más alta usada, 67% de los pacientes abandonaron la terapia, la mayoría en las primeras semanas.

Un inicio con titulación más lenta reduce los efectos colaterales para gabapentina y topiramato. Esto podría ser cierto para los demás FAE también, pero no hay evidencia disponible de clase I o clase II para apoyar esto.

Recomendación. Es apropiado usar gabapentina, lamotrigina, tiagabina, topiramato, oxcarbazepina, levetiracetam y zonisamida como terapia adicional en pacientes con epilepsia refractaria (nivel A) [tabla 2].

Pregunta 2. ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos como monoterapia en pacientes con epilepsia parcial refractaria? Varios diseños de ensayos han sido

desarrollados para demostrar la efectividad de un nuevo fármaco como monoterapia en epilepsia refractaria, sin someter a los pacientes a un riesgo innecesario. Debido a que el placebo no puede ser usado, algunos de estos diseños usan lo que ha sido llamado un segmento pseudoplacebo. Los pacientes en este segmento reciben algún tratamiento para prevenir crisis catastróficas o empeoramiento severo, pero no suficiente para prevenir las crisis complejas parciales que están siendo evaluados en el estudio. Típicamente son usadas para este propósito ya sea una dosis baja de valproato de sodio, o una dosis muy baja del fármaco de estudio. El ensayo termina después de que los sujetos han experimentado un número o tipo preespecificado de crisis (“fallas”) o han completado el ensayo sin que haya ocurrido ese criterio de salida (“completadores”). El análisis está basado en cuántos completadores hay en el grupo placebo/pseudoplacebo comparado con el grupo tratamiento. Estos ensayos pueden ser realizados en pacientes internos pasando por evaluación prequirúrgica, o en pacientes externos. Los estudios prequirúrgicos son muy cortos (8 a 10 días de duración). Los estudios en pacientes externos duran hasta 6 meses, pero hay preguntas en cuanto a la aplicabilidad de los resultados de estos ensayos en la práctica clínica. Estos ensayos sirven principalmente una función reguladora; la FDA requiere que haya una demostración de superioridad sobre un segmento control. Debido a que la mayoría de los pacientes (típicamente por arriba de 80%) abandonan el segmento pseudoplacebo debido al empeoramiento, un fármaco puede ser determinado como efectivo aún cuando más de la mitad de los pacientes empeoran durante la conversión a monoterapia. Para propósitos de este parámetro, calificamos de menor importancia los estudios en los que más de la mitad de pacientes no pudieran completar el ensayo ya sea debido a empeoramiento de las crisis o efectos colaterales, en un análisis de intento de tratamiento.

Debido a que estos estudios usaron dosis fijas predeterminadas, es imposible determinar la dosis óptima para el control efectivo de las crisis.

La población para estos estudios es similar en frecuencia de crisis y número de fármacos fallidos, a la población usada en los estudios de adición.

Gabapentina. Hubo dos estudios con evidencia clase I que evaluaron la eficacia de gabapentina en monoterapia para desórdenes de crisis parciales resistentes.^{38,39} Un estudio³⁸ comparó 300 pacientes con 3,600 mg/día. El estudio incluyó pacientes internos resistentes sometidos a monitoreo por video-EEG, que estaban fuera de otro FAE. La variable de desenlace fue el tiempo de salida del estudio en el curso de un periodo de 8 días. El tiempo medio de la salida del estudio fue más largo (151 horas vs. 85 horas) para la

Tabla 2 Resumen de lineamientos nivel A o B basados en evidencia de la AAN recomendaciones para el uso^a

Fármaco	Parcial adjunta adulto	Parcial monoterapia	Generalizada primaria	Generalizada sintomática	Parcial pediátrica
Gabapentina	Sí	No	No	No	Sí
Lamotrigina	Sí	Sí	No	Sí	Sí
Topiramato	Sí	Sí ^b	Sí (sólo tónico clónica generalizada)	Sí	Sí
Tiagabina	Sí	No	No	No	No
Oxcarbazepina	Sí	Sí	No	No	Sí
Levetiracetam	Sí	No	No	No	No
Zonisamida	Sí	No	No	No	No

^a NB: en un parámetro previo, felbamato fue recomendado para crisis parciales resistentes en pacientes mayores de 18 y mayores de 4 con síndrome Lennox-Gastaut. Felbamato se asocia con riesgos significativos y específicos, además la proporción riesgo/beneficio debe ser considerada.³

^b No aprobada por la FDA para esta indicación.

dosis más alta de gabapentina ($p = 0.0001$). El porcentaje de completadores también fue mayor en el grupo de 3,600 mg ($p = 0.002$).

En el segundo estudio,³⁹ 275 pacientes externos fueron aleatorizados a uno de tres regímenes de monoterapia de gabapentina con dosis de 600, 1,200 y 2,400 mg/día, como parte de una conversión de politerapia a monoterapia con gabapentina. Sólo 20% de los pacientes completaron el estudio. No hubo diferencias en el tiempo de la salida del estudio entre los tres grupos de dosis. Sólo 3% de los pacientes fueron discontinuados debido a eventos adversos. Los eventos adversos identificados en los dos ensayos de monoterapia fueron similares a aquellos identificados en los ensayos de adición.

Lamotrigina. Un estudio con evidencia clase I ha sido publicado a la fecha⁴⁰ comparando lamotrigina con una dosis baja de ácido valproico. Pacientes en monoterapia de fenitoína o una formulación de carbamazepina de efecto rápido fueron cambiados aleatoriamente a monoterapia con lamotrigina (dosis de 500 mg/día) o ácido valproico (1,000 mg/día). Las variables de desenlace consistieron en la proporción de pacientes en cada grupo de tratamiento cumpliendo con los criterios de salida en cualquier momento durante el retiro del FAE concomitante o el mantenimiento por 3 meses de la monoterapia. Los criterios de salida incluyeron una duplicación de la más alta tasa de crisis en dos días consecutivos, emergencia de un nuevo tipo de ataque más severo, o prolongación de la duración de las crisis generalizadas tónico clónicas. 56% de los paciente evaluables en lamotrigina completaron el estudio, versus 20% de pacientes en ácido valproico, pero en un análisis de intento de tratamiento, sólo 37% de la cohorte de lamotrigina completó el ensayo. El tiempo al escape fue significativamente más largo para pacientes en lamotrigina (media = 168 días) que en ácido valproico (media = 57 días). La tasa de pacientes que discontinuaron el estudio debido a eventos adversos fue de 5% para pacientes en ácido valproico y 11% para pacientes en lamotrigina. La erupción fue reportada sólo por 8% de los pacientes en ácido valproico y 11% de los pacientes en lamotrigina, aunque uno de estos pacientes tuvo un síndrome de Stevens Johnson. Es de notar que, la tasa de titulación fue más alta que la recomendación actual. Los cinco eventos adversos más frecuentes incluyeron mareo, náusea, vómito, dispepsia y coordinación anormal.

Este estudio estableció la eficacia de lamotrigina en un régimen de monoterapia, pero sus hallazgos podrían no ayudar al profesional médico en los pasos a tomar al convertir a los pacientes de politerapia a monoterapia. También, debido a que sólo los pacientes en regímenes de FAE inductores de enzimas

fueron inscritos, no hay datos disponibles basados en evidencia sobre la conversión del ácido valproico o regímenes incluyendo FAE no inductores de enzimas.

Topiramato. Hubo sólo un estudio de solo un centro médico con evidencia clase I que evaluó la eficacia de la monoterapia con topiramato para crisis parciales refractarias a dos dosis, 100 mg/día y 1,000 mg/día en 48 pacientes. Se pidió a los pacientes que se cambiaran a una monoterapia con topiramato a 100 mg. Esto fue seguido por aleatorización a dosis alta (1,000 mg/día) versus dosis baja (100 mg/día). La tasa de respondedores de 50% fue de 13% en el grupo de 100 mg/día y 46% en el grupo 1,000 mg. 13% de los pacientes aleatorizados a 1,000 mg de topiramato tuvieron una reducción de 100% en las crisis, versus 0% del grupo de 100 mg. Inclusive 62% de los pacientes en 1,000 mg/día completaron el estudio, comparado con sólo 25% de aquellos en 100 mg/día. El tiempo de salida fue más largo para los pacientes tomando 1,000 mg/día ($p = 0.002$). Una tasa de discontinuación de 8.3% debido a eventos adversos fue registrada para pacientes en 1,000 mg/día y ninguna para pacientes en 100 mg/día. Los eventos adversos en la monoterapia fueron similares pero menos frecuentes que aquellos reportados en los ensayos de adición.

Oxcarbazepina. Hubo tres estudios con evidencia clase I⁴²⁻⁴⁴ que evaluaron la eficacia de la monoterapia con oxcarbazepina en pacientes con epilepsia parcial refractaria. En un estudio,⁴² oxcarbazepina fue comparada con placebo en pacientes que tuvieron su primer FAE retirado por evaluación prequirúrgica. 84% de los pacientes en placebo salieron del estudio, versus 47% de aquellos en oxcarbazepina, durante el ensayo de 10 días. Este ensayo es muy corto para demostrar eficacia sostenida en monoterapia. En el segundo estudio,⁴³ dos dosis de oxcarbazepina, 300 mg/día y 2,400 mg/día, fueron comparadas. Entre los pacientes en la dosis más baja, 93.3% de los pacientes salieron del estudio de 126 días, comparado con 41.2% en la dosis más alta. 12% de los pacientes en el grupo oxcarbazepina 2,400 mg/día estuvieron ausentes de crisis comparados con ninguno en el grupo 300 mg/día. En el tercer estudio,⁴⁴ las mismas dos dosis de oxcarbazepina, 300 mg/día y 2,400 mg/día, fueron comparadas. Los pacientes en la dosis más baja salieron del estudio en un tiempo medio de 28 días, mientras que los de la dosis más alta salieron del estudio en un tiempo de 68 días. Los cinco eventos adversos más frecuentes fueron mareo, sedación, náusea, diplopía y fatiga. En el estudio prequirúrgico,⁴² 21.6% de los pacientes desarrollaron hiponatremia vs. 2% en placebo.

Levetiracetam. Un estudio³⁵ evaluó la eficacia de la monoterapia con levetiracetam en pacientes con desórdenes de crisis parciales refractarias. Aunque partes del estudio fueron clase I, la evidencia para la eficacia

de la monoterapia no es fácilmente interpretable. Este estudio incluyó pacientes que fueron “respondedores al tratamiento” de levetiracetam o placebo de una fase más temprana del estudio. Los respondedores continuaron recibiendo levetiracetam 1,500 mg o placebo, en una forma ciega, dos veces al día, por 12 semanas, o hasta que salieran debido a criterios preespecificados basados en el empeoramiento. Significativamente más pacientes en levetiracetam que en placebo completaron la fase en monoterapia, 42.1% vs. 16.7% ($p < 0.001$). Sin embargo, sólo 49 pacientes fueron tratados con monoterapia sostenida en el estudio. Debido al diseño excepcional del ensayo, este estudio, aunque intrigante, no es suficiente para probar efectividad en monoterapia. Los efectos colaterales en este ensayo no difirieron de aquellos observados en los estudios de adición.

Conclusión. Los estudios realizados para demostrar efectividad de los nuevos FAE en monoterapia en pacientes con crisis parciales refractarias son difíciles de interpretar, porque están dirigidos por requerimientos de la FDA para demostrar superioridad sobre el placebo o pseudoplacebo más que por preguntas clínicas. Las dosis usadas en los ensayos son generalmente más altas que las usadas en profesión médica, porque el objetivo es retener a tantos pacientes como sea posible y alcanzar un resultado significativo. De forma más importante, el objetivo de estos estudios es determinar si los pacientes mejoran después de que cambiaron a monoterapia. Más bien, el objetivo es determinar si ellos se deterioran menos que el grupo de comparación.

Resumen de la evidencia: Monoterapia para epilepsia parcial refractaria. Lamotrigina: 500 mg/día es superior a 1,000 mg/día de valproato (actuando como pseudoplacebo) y es por tanto efectiva en la monoterapia para epilepsia parcial refractaria.

Oxcarbazepina. 2.400 mg/día son superiores a 300 mg/día y son por tanto, efectivos en la monoterapia para epilepsia parcial refractaria.

Topiramato. 1,000 mg/día son superiores a 100 mg/día y son por tanto, efectivos en la monoterapia para epilepsia parcial refractaria.

Hay insuficiente evidencia al presente para determinar la eficacia de levetiracetam, tiagabina, o zonisamida en esta población.

En un ensayo, gabapentina 1,200 mg y 2,400 mg no fueron más efectivos que una dosis de pseudoplacebo de 600 mg en esta población. Sin embargo, los datos de este estudio no son suficientes para generar una recomendación para el uso de gabapentina en monoterapia para la epilepsia parcial refractaria en estos pacientes.

Recomendaciones. 1. Oxcarbazepina y topiramato pueden ser usados como monoterapia en pacientes (Nivel A).

2. Lamotrigina puede ser usada como monoterapia en pacientes con epilepsia parcial refractaria (Nivel B, calificado más bajo por los abandonos).

3. Hay evidencia insuficiente para recomendar el uso de gabapentina, levetiracetam, tiagabina, o zonisamida en monoterapia para la epilepsia parcial refractaria (Nivel U) (tabla 2).

Epilepsia generalizada. Los síndromes de epilepsia generalizada son clasificados como idiopáticos o sintomáticos. La epilepsia idiopática, también llamada epilepsia generalizada 1^a, ocurre con una base presumiblemente genética, en el ámbito de una arquitectura estructural cerebral normal. Los tipos de crisis están limitados a convulsiones mioclónicas, convulsiones generalizadas tónicas-clónicas y ausencia (petit mal). Se han identificado síndromes específicos, basados en la edad de presentación y tipo de ataque. La epilepsia idiopática generalizada es tratada fácilmente, pero la respuesta al tratamiento es muy específica para cada fármaco. Algunos fármacos, como el ácido valproico, son efectivos en más de 80% de los pacientes, mientras que otros, aún aquellos que son efectivos en crisis parciales, pueden ser inefectivos. En contraste, la epilepsia sintomática, llamada generalizada 2^o, es un tipo devastador de epilepsia en el que típicamente está presente un retraso del desarrollo y se sospecha o se conoce como una anomalía estructural. Uno de los síndromes más comunes de epilepsia sintomática es el síndrome de Lennox-Gastaut, caracterizado por retardo mental, múltiples tipos de crisis y un patrón característico de EEG de cúspide de onda lento. Debido a que la mayoría de los ensayos en síndrome de Lennox-Gastaut involucran a niños y adultos, los resultados de los ensayos para epilepsia generalizada sintomática están incluidos en la sección pediátrica.

Epilepsia idiopática generalizada en adultos. Pregunta 3. ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos para las crisis en pacientes con epilepsia idiopática generalizada refractaria? **Gabapentina.** Hay un artículo con evidencia clase I que evaluó la eficacia de gabapentina en crisis generalizadas tónico clónicas refractarias en pacientes con epilepsia generalizada primaria o secundaria.⁴⁵ Pacientes con 12 años de edad y mayores con convulsiones generalizadas tónicas-clónicas refractarias fueron aleatorizados a placebo o 1,200 mg de gabapentina. No se encontró una diferencia significativa. En retrospectiva, es posible que la dosis fuera muy baja. Adicionalmente, hay un artículo con evidencia clase I y 4 artículos con evidencia clase IV que evaluaron la eficacia en un grupo “mixto” de 361 pacientes con epilepsia generalizada y parcial.⁴⁶⁻⁵⁰ Estos artículos no pueden ser usados para evaluar la eficacia en los síndromes de epilepsia generalizada, porque los subgrupos no fueron separables.

Lamotrigina. Hubo un artículo clase I.⁵¹ En este pequeño estudio cruzado, 50% de los participantes, con edades de 15 a 50, tuvieron una disminución > 50% en las crisis tónico clónicas generalizadas, mientras que 33% tuvo una disminución > 50% para la ausencia de crisis. La tasa de discontinuación entre pacientes en lamotrigina fue 8% versus 0 para aquellos en placebo. Una erupción fue reportada en 27% de los pacientes en lamotrigina y una fue considerada seria. Ataxia, diplopía, mareo y somnolencia fueron los otros cuatro eventos adversos más frecuentes. La velocidad de titulación fue relativamente rápida ya que dosis de 75 o 150 mg fueron alcanzadas en 2 semanas.

Dos estudios con evidencia clase II y dos estudios con evidencia clase IV⁵²⁻⁵⁵ evaluaron la epilepsia parcial y generalizada resistente al tratamiento. Ninguno tuvo información suficiente en los pacientes generalizadas por separado.

Levetiracetam. Hubo un estudio con evidencia clase I³⁷ que evaluó la tolerabilidad y eficacia de dos dosis de levetiracetam, 2,000 mg/día y 4,000 mg/día, en pacientes con epilepsias parciales y generalizadas. Los pacientes fueron iniciados a estas dosis en el día 1. Aunque los resultados fueron favorables, ellos no fueron significantes debido al pequeño número de pacientes con epilepsia generalizada.

Oxcarbazepina. Hubo un estudio con evidencia clase II,⁵⁶ en que 48 pacientes fueron cruzados de una formulación de efecto inmediato de carbamazepina a oxcarbazepina. Nueve pacientes tuvieron sólo epilepsia generalizada y 29 tuvieron epilepsia parcial y generalizada. 25 pacientes tuvieron “disminución” en todas las crisis con oxcarbazepina comparado con carbamazepina, mientras que 17 tuvieron un incremento. Los eventos adversos en oxcarbazepina fueron similares a aquellos descritos en los estudios previamente citados.

Topiramato. Hubo un estudio con evidencia clase I⁵⁷ en adultos y niños mayores de 3 años de edad, con convulsiones generalizadas tónicas-clónicas refractarias ± otros tipos de crisis. Los pacientes fueron aleatorizados a una dosis como objetivo de aproximadamente 6 mg/kg/día versus placebo. La tasa de respondedores de 50% fue de 56% para topiramato comparado con 20% para placebo. Un seguimiento del ensayo aleatorio de etiqueta abierta clase IV, demostró efectividad continuada de topiramato. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue similar para topiramato (2.6%) y para placebo (2.4%). Los eventos adversos en este estudio fueron similares a aquellos de los estudios de topiramato ya citados arriba.

Diez estudios de cohortes no controlados o series de casos clase IV evaluaron pacientes con crisis

generalizadas y parciales.⁵⁸⁻⁶⁷ No pueden ser evaluados desenlaces relevantes para crisis generalizadas solamente.

No hubo estudios de la eficacia de tiagabina o zonisamida en epilepsia idiopática generalizada.

Conclusión. Los ensayos para la epilepsia generalizada refractaria han sido criticados, debido al hecho de que no a todos los pacientes les fue requerido un EEG demostrando un patrón generalizado. En la mayoría de los estudios, los pacientes podían ser incluidos si tenían un EEG normal. Por tanto, es posible que algunos de los pacientes inscritos tuvieran, de hecho, convulsiones secundarias generalizadas tónicas-clónicas.

Debido a que la mayoría de los pacientes con epilepsia idiopática generalizada son fácilmente controlados con la medicación adecuada, los pacientes refractarios son raros. No está claro cómo los resultados en esta población podrían traducirse a pacientes con síndromes similares, excepto enfermedad no refractaria.

Resumen de la evidencia: Epilepsia generalizada primaria refractaria. Topiramato 6 mg/kg/día es efectivo para el tratamiento de convulsiones generalizadas tónicas-clónicas refractarias ± otros tipos de crisis.

Gabapentina 1,200 mg no es efectiva en crisis generalizadas tónico clónicas refractarias en pacientes con epilepsia primaria o secundaria generalizada.

No se han realizado estudios definitivos con los otros FAE nuevos en este tipo de epilepsia.

Recomendaciones. 1. Topiramato puede ser usado para el tratamiento de crisis generalizadas tónico clónicas refractarias en adultos y niños (nivel A).

2. Hay evidencia insuficiente para recomendar gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina, tiagabina, levetiracetam, o zonisamida para el tratamiento de crisis generalizadas tónico clónicas refractarias en adultos y niños (nivel U) [tabla 2].

Tratamiento de la epilepsia refractaria en niños. Pregunta

4. ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos en la epilepsia parcial refractaria como terapia adjunta en niños? Gabapentina. Hay un estudio con evidencia clase

I⁶⁸ que evaluó la eficacia de gabapentina en 247 niños cuya edad estaba entre los 3 y 12 años, en un ensayo doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. Gabapentina fue titulada hasta una dosis de 23 a 35 mg/kg/día. La variable de desenlace en este estudio fue el porcentaje de cambio en la frecuencia de crisis complejas parciales y tónico clónicas secundariamente generalizadas. Niños aleatorizados a gabapentina tuvieron una reducción media de 35% de crisis complejas parciales y 28% de crisis tónico clónicas secundariamente generalizadas, mientras que aquellos en placebo tuvieron un reducción media de 12% y aumento de 13%, respectivamente. La tasa de

discontinuación fue de 5% para niños en gabapentina y 2% para aquellos en placebo. Los cinco eventos adversos más frecuentes fueron infección viral, fiebre, hostilidad, fatiga y incremento de peso.

Lamotrigina. Hay un estudio⁶⁹ con evidencia clase I que evaluó la eficacia de lamotrigina versus placebo en 199 niños de 2 a 16 años de edad. Las dosis objetivo de lamotrigina variaron de acuerdo al tipo de FAE que el niño estaba tomando al momento de la aleatorización: 1-3 mg/kg en presencia de sólo ácido valproico, 1-5 mg/kg si un FAE inductor enzimático (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) en combinación con ácido valproico y 5-15 mg/kg si el niño estaba sólo en un FAE inductor enzimático. La tasa de respondedores fue de 45% entre niños aleatorizados a lamotrigina y 25% para aquellos en placebo. Los niños en lamotrigina tuvieron una reducción significativamente mayor en la frecuencia semanal de crisis (44%) comparado con aquellos en placebo (12.8%). La tasa de discontinuación causada por eventos adversos fue 5% para niños en lamotrigina y 6% para aquellos en placebo. Los cinco eventos adversos más frecuentes incluyeron ataxia, mareo, temblor, náusea y astenia. Un paciente tuvo erupción severa presentándose como síndrome de Stevens Johnson.

Topiramato. Sólo hay un estudio con evidencia clase I que evaluó la eficacia de topiramato versus placebo en 86 niños entre 2 y 16 años de edad durante un ensayo de 16 semanas.⁷⁰ La dosis de topiramato fue titulada de 125 a 400 mg/día, de acuerdo con el peso. La dosis de inicio fue de 25 mg/día. La tasa de respondedores de 50% fue 39% para niños en topiramato y 20% para aquellos en placebo. Los niños en topiramato tuvieron una reducción media en las crisis de 33% versus 10.5% para aquellos en placebo. Ningún niño en topiramato fue discontinuado del estudio y dos niños en placebo fueron discontinuados del estudio. Los cinco eventos adversos más frecuentes incluyeron labilidad emocional, dificultad para concentrarse, fatiga, déficit de memoria y pérdida de peso. No hubo casos de hipohidrosis en los ensayos clínicos. Una serie de casos ha sido publicada reportando a tres niños, de 17 meses, 9 años y 16 años, que desarrollaron hipohidrosis mientras recibían monoterapia de topiramato.⁷¹

Oxcarbazepina. Hay un estudio con evidencia clase I que evaluó la eficacia de oxcarbazepina en 267 niños, con edades de 3 a 17 años, en un estudio doble ciego, controlado con placebo.⁷² Las dosis máximas de oxcarbazepina estuvieron entre 30 y 46 mg/kg/día. Una tasa de respondedores de 50% fue encontrada en 41% de niños en oxcarbazepina y 22% de niños en placebo. Una reducción media en la frecuencia de crisis de 35% fue observada entre niños en oxcarbazepina, versus 8.9% en placebo. La tasa de discontinuación

relacionada a eventos adversos fue de 10% para niños en oxcarbazepina y 3% para aquellos en placebo. Los cinco eventos adversos más comunes fueron somnolencia, dolor de cabeza, mareo, vómito y náusea. Las tasas de erupción fueron 4% en oxcarbazepina y 5% en placebo.

Levetiracetam. Hay un estudio con evidencia clase IV⁷³ que evaluó la eficacia de levetiracetam en 24 niños en un ensayo abierto a una dosis máxima de 40 mg/kg, titulada durante un periodo de 6 semanas. Fue obtenida una tasa de respondedores de 52%. Ninguno de los niños fue discontinuado del estudio debido a eventos adversos. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron somnolencia, ataxia, dolor de cabeza, anorexia y nerviosismo. Los eventos adversos reportados en otros ensayos abiertos han incluido problemas de comportamiento, depresión y psicosis.

Zonisamida. Ningún estudio ha estudiado específicamente la eficacia de zonisamida en pacientes pediátricos con crisis parciales. Un caso solo ha sido reportado de hipohidrosis causada por zonisamida.⁷⁴

Pregunta 5. ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos como monoterapia en niños con crisis parciales refractarias? No se han realizado ensayos de monoterapia en esta población.

Conclusión. Una conferencia de consenso del NIH sostenida hace varios años llegó a la conclusión de que las crisis parciales en niños son similares en fisiopatología a aquellos en adultos y probablemente responderán a los mismos fármacos.⁷⁵ A la fecha, cada FAE probado como terapia adjunta en niños mayores de 2 años con crisis parciales refractarias ha demostrado la misma eficacia que cuando se examinaron como terapia adjunta en adultos con crisis parciales refractarias. Estas dos consideraciones, tomadas en conjunto, sugieren la posibilidad de que una vez que un FAE ha demostrado eficacia como terapia adjunta en crisis parciales refractarias en adultos, el FAE demostrará la misma eficacia como terapia adjunta en niños mayores a 2 años. Sin embargo, los ensayos en poblaciones pediátricas siguen siendo críticamente importantes para establecer eficacia en este grupo, así como otros síndromes epilépticos específicos de pediatría, para evaluar la eficacia, determinar cuestiones específicas de seguridad en niños menores de 2 años y caracterizar las dosis y farmacocinética en niños. Necesitan ser evaluadas adicionalmente las cuestiones de seguridad en la población pediátrica completa.

Resumen de la evidencia: Crisis refractarias parciales – pediátricas. Gabapentina (23 a 35 mg/kg/día), lamotrigina 1 a 5 mg/kg/día con inductores enzimáticos (1-3 mg/kg/día en regímenes incluyendo valproato), oxcarbazepina 30-46 mg/kg/día y topiramato 125-400 mg/día son efectivos en reducir la frecuencia de crisis, como terapia adjunta, en niños con crisis

parciales refractarias. A la fecha, hay una falta de evidencia clase I o II en relación a la eficacia de levetiracetam, tiagabina o zonisamida. Con base en evidencia clase III y IV, hay preocupaciones específicas de seguridad en niños cuando se están usando estos fármacos, específicamente erupción seria con lamotrigina, e hipohidrosis con zonisamida y topiramato.

Recomendaciones. 1. Gabapentina, lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato pueden ser usados como tratamiento adjunto de niños con crisis parciales refractarias (Nivel A) (tabla 2).

2. Hay evidencia insuficiente para recomendar levetiracetam, tiagabina, o zonisamida como tratamiento adjunto de niños con crisis parciales refractarias (Nivel U) (tabla 2).

Epilepsia idiopática generalizada refractaria. Pregunta 6: ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos para la epilepsia idiopática generalizada refractaria en niños? Los estudios de topiramato y gabapentina en convulsiones tónico clónicas generalizadas idiopáticas ya discutidos arriba también incluyeron niños.

Epilepsia secundaria generalizada o síndrome Lennox-Gastaut. Pacientes con el síndrome Lennox-Gastaut tienen muchas crisis por día, algunas de las cuales, como la ausencia atípica, son difíciles de contar. Por tanto, es común usar la reducción en las crisis con caída (crisis tónicos o atónicos) como la variable de desenlace primario. Este es considerado un desenlace clínicamente significativo ya que las crisis con caída son unos de los más peligrosos tipos de crisis, generalmente ocasionando lesiones.

Pregunta 7. ¿Cuál es la evidencia de que los nuevos FAE son efectivos en niños y/o adultos con síndrome de Lennox-Gastaut? Gabapentina. No hubo estudios. Una serie de casos y un reporte de caso identificaron empeoramiento de las crisis mioclónicas en esta población cuando fueron tratados con gabapentina.^{9,10,76}

Lamotrigina. Un estudio con evidencia clase I⁷⁷ y uno con clase II⁷⁸ fueron identificados. El estudio clase I usó dosis que fueron estratificadas por peso y uso de ácido valproico y variaron de 50 a 100 mg para pacientes <25 kg en ácido valproico de 300 a 400 mg para pacientes > 25 kg no recibiendo ácido valproico. Estos estudios demostraron una reducción de 50% en las crisis en 33% de los pacientes, comparado con 16% del placebo. Las tasas de discontinuación debido a eventos adversos fueron comparables (5% para pacientes en lamotrigina y 6% para aquellos en placebo). La incidencia de erupción fue similar (16% entre pacientes con lamotrigina y 18% en aquellos en placebo). Sin embargo, un paciente pediátrico en este estudio desarrolló un síndrome de Stevens-Johnson. El estudio clase II, que incluyó algunos pacientes con otros tipos de epilepsia generalizada, tuvo una fase abierta seguida por una fase doble ciego. Sólo

17 de los 30 pacientes originales alcanzaron la fase doble ciego, en donde se identificó una tasa de respondedores de 60%. La tasa de discontinuación debido a eventos adversos fue 4% y 8% entre pacientes en lamotrigina y placebo, respectivamente. La erupción fue reportada en 9% de los pacientes en lamotrigina (en dos pacientes fue considerada seria) y 7% de los pacientes en placebo.

Un estudio clase IV demostró eficacia en Lennox-Gastaut.⁷⁹ Hay un reporte de caso de empeoramiento de sacudidas mioclónicas en un paciente con epilepsia generalizada 2ª tratandos con lamotrigina.⁸⁰

Topiramato. Hubo un estudio con evidencia clase I⁸¹ y uno clase IV⁸² que evaluaron la eficacia de topiramato como terapia adjunta en el tratamiento del síndrome Lennox-Gastaut. El estudio clase I⁸¹ usó una dosis de 6 mg/kg/día. El grupo topiramato tuvo una reducción de 14% en las crisis con caída comparado con un incremento de 5.1% en el grupo placebo, que fue significativo. Esta fue la variable primaria de desenlace. Sin embargo, la tasa de respondedores de 50% para la frecuencia total de crisis de 28% no fue significativa ($p = 0.071$). El estudio de clase IV, que fue un seguimiento de un estudio abierto del ensayo aleatorio controlado con placebo, examinó la frecuencia de crisis de los últimos seis meses para cada paciente; la tasa de respondedores de 50% fue de 55%, con una reducción media de 56% en las crisis con caída.

No hubo estudios con evidencia clase I y II que haya evaluado la eficacia de levetiracetam, oxcarbazepina, tiagabina o zonisamida.

Conclusiones. Los pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut son difíciles de tratar y requieren fármacos que tengan espectro amplio. Ellos son también la población que está más expuesta a la exacerbación por FAE. Por ejemplo, se ha reportado que carbamazepina causa empeoramiento de las crisis en este grupo. Topiramato y lamotrigina parecen ser efectivos en esta población y deberían ser considerados para el uso.

Resumen de la evidencia: Epilepsia secundaria generalizada. Lamotrigina con dosis ajustadas para el peso y el uso de ácido valproico yendo de 50 a 400 mg/día, reduce las crisis asociadas con el síndrome Lennox-Gastaut.

Topiramato 6 mg/kg/día es efectivo en reducir las crisis con caída (crisis tónicas y atónicas) en pacientes con síndrome Lennox-Gastaut.

A la fecha, no hay evidencia clase I o II de que gabapentina, tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam, o zonisamida sean efectivos.

En reportes de casos, ambos, lamotrigina y gabapentina, empeoraron las crisis mioclónicas en algunos pacientes.

Recomendaciones. Síndrome Lennox-Gastaut. Topiramato y lamotrigina pueden usarse para tratar crisis con caída asociadas con el síndrome Lennox Gastaut en adultos y niños (nivel A) [ver tabla 2].

¿Cuál es el riesgo de teratogenicidad con los nuevos FAE comparados con los FAE más antiguos? La FDA ha clasificado las medicaciones de FAE en dos clases, D y C. Los fármacos categoría C han demostrado teratogenicidad en animales, pero el riesgo humano es desconocido. Los más nuevos FAE son clasificados como Categoría C. En contraste, fenitoína, carbamazepina y ácido valproico son Categoría D. Los fármacos Categoría D son aquellos fármacos para los cuales la teratogenicidad fue observada en ambos, embarazos de animales y embarazos humanos. En ambas categorías, la recomendación sigue siendo la misma: la selección del FAE en el embarazo debe decidirse sobre la tasa riesgo beneficio.

Recomendaciones para investigaciones futuras. A la fecha, el único intento para comparar la eficacia de nuevos fármacos en pacientes refractarias ha sido realizada vía metaanálisis de los ensayos aleatorizados controlados.⁸³ Este método de comparar fármacos es potencialmente defectuoso ya que todas las dosis estudiadas fueron combinadas para el análisis. Por tanto, las tasas de abandonos pueden parecer altas para fármacos que fueron estudiados a dosis altas (*por ejemplo*, topiramato y oxcarbazepina), mientras que la eficacia puede parecer más baja para fármacos estudiados a bajas dosis (*por ejemplo*, gabapentina). Adicionalmente, la suposición subyacente de que las poblaciones estudiadas eran similares puede ser defectuosa. Aún cuando el mismo fármaco es estudiado en Europa y los Estados Unidos, la eficacia parece diferente. Existe la necesidad de estudios que comparen los fármacos más nuevos en una forma que analice datos de comparación directa.

Los ensayos adicionales en pacientes con crisis parciales refractarias siguen siendo el principal pilar de la aprobación de nuevos FAE. Éstos no son ensayos ideales; siendo de corta duración inscriben pacientes que no son representativos de los vistos en el ámbito de un neurólogo y por lo general usan esquemas de titulación de dosis que al final son encontrados como subóptimos. Como resultado, este parámetro de práctica puede determinar que los fármacos son efectivos, pero puede proporcionar pocos datos basados en evidencia sobre la titulación, dosis, niveles séricos óptimos, desenlace en los pacientes más típicos y, de forma más importante, la seguridad y eficacia comparativa entre fármacos. Los estudios regulatorios deben ser suplementados con ensayos controlados que investiguen el uso clínico óptimo. Estudios de comparación deberían ser realizados, similares a los estudios

cooperativos del AV de los ochentas que aleatorizaron a pacientes de nuevo diagnóstico a uno de los cuatro fármacos disponibles, titulados a dosis óptimas y seguidos por años. De manera ideal, ambos, FAE antiguos y nuevos deberían ser comparados. Adicionalmente, formulaciones con efecto de liberación prolongada deberían ser usadas, cuando estén disponibles.

La mayoría de los estudios presentados en este parámetro de práctica usan la reducción de crisis como la medición de desenlace primario. En cierta forma, esto puede ser considerado un marcador subrogado para mejoría de la enfermedad. Una reducción de 50% en las crisis, el marcador de mejoría comúnmente usado, puede no mejorar sustancialmente la función de un paciente o la calidad de vida. También, un simple conteo de crisis podría no capturar mejorías en la severidad de crisis o el patrón (como conversión de eventos diurnos a nocturnos). A la fecha, las baterías disponibles de calidad de vida no son sensibles a la mejoría como resultado de cambios en el tratamiento. Esto puede ser porque hasta cierto grado ellas miden una desventaja, un parámetro relativamente fijo que resulta de tener epilepsia, más que una discapacidad. Deberían ser desarrolladas nuevas escalas que sean mejores para evaluar la mejoría más allá de la reducción de crisis.

La mayoría de los estudios clase I y II de FAE nuevos son realizados, ya sea bien en pacientes con crisis parciales, o en aquellos con síndrome Lennox-Gastaut. Casi todos los estudios realizados en pacientes con epilepsia generalizada idiopática, como epilepsia de ausencia y mioclónica juvenil, han sido series de casos no controlados. Son necesarios más estudios controlados para esta población de pacientes.

Los ensayos de monoterapia siguen siendo una cuestión compleja en relación con los nuevos FAE. Muchas preguntas permanecen sin contestar, incluyendo las siguientes: ¿Es necesario realizar ensayos de monoterapia para los FAE? o ¿Es indicativo *de facto* la eficacia como terapia de adición que el fármaco será efectivo como monoterapia? Si son necesarios estudios de monoterapia, ¿Son necesarios en ambos, pacientes con epilepsia refractaria y de nuevo diagnóstico? ¿Qué es más válido clínica y científicamente: un estudio comparando un fármaco con un pseudo-placebo, o un diseño de comparación con control activo?

Renuncia de responsabilidad. Esta declaración es proporcionada como un servicio educativo de la AAN. Está basada en la evaluación de la información científica y clínica actual. No pretende incluir todos los métodos apropiados posibles de cuidado para un problema neurológico particular o todos los criterios legítimos para

escoger usar un procedimiento específico. Tampoco pretende excluir ninguna metodología alternativa razonable. La AAN reconoce que las decisiones específicas de cuidado del paciente son la prerrogativa del paciente y del médico cuidando del paciente, basadas en todas las circunstancias involucradas.

RECONOCIMIENTO

Los autores agradecen a Andrew Wilner, MD, por su ayuda en la preparación y escritura de este manuscrito.

APÉNDICE

Miembros del Subcomité de Estándares de Calidad de la AAN: Gary Franklin, MD, MPH (co-presidente); Gary Gronseth, MD (co-presidente); Charles Argoff, MD; Christopher Bever, Jr., MD; Jody Corey-Bloom, MD, PhD; John England, MD; Gary Friday, MD; Michael Glantz, MD; Deborah Hirtz, MD; Donald Iverson, MD; David Thurman, MD; Samuel Wiebe, MD; William Weiner, MD; Stephen Ashwal, MD; Jacqueline French, MD; y Catherine Zahn, MD

Miembros del Subcomité de Terapéutica y Tecnología de la AAN: Douglas Goodin, MD (presidente); Yuen So, MD, PhD (vice-presidente); Carmel Armon, MD, MHS; Richard Dubinsky, MD; Mark Hallett, MD; David Hammond, MD; Chung Hsu, MD, PhD; Andres Kanner, MD; David Lefkowitz, MD; Janis Miyasaki, MD; Michael Sloan, MD; y James Stevens, MD

Miembros de la Fuerza de Tarea de Lineamientos de la AES: Jacqueline French, MD; Andres Kanner, MD; Mimi Callanan, RN; Jim Cloyd, PhD; Pete Engel, MD, PhD; I lo Leppik, MD; Martha Morrell, MD; y Shlomo Shinnar, MD, PhD.

Received September 3, 2003. Accepted in final form January 18, 2004.

REFERENCIAS

1. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia* 1993;34:453–468.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–445.
3. French J, Smith M, Faught E, Brown L. Practice Advisory: The use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy—Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 1999;52:1540–1545 and *Epilepsia* 1999;40:803–808.
4. Anhut H, Ashman P, Feuerstein TJ, et al. Gabapentin (Neurontin) as add-on therapy in patients with partial seizures: a double-blind, placebo-controlled study. The International Gabapentin Study Group. *Epilepsia* 1999;35:795–801.
5. UK Gabapentin Study Group. Gabapentin in partial epilepsy. *Lancet* 1990;335:1114–1117.
6. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993;43:2292–2298.
7. Sivenius J, Kalviainen R, Ylinen A, Riekkinen P. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* 1991;32:539–542.
8. Fisher RS, Sachdeo RC, Pellock J, et al. Rapid initiation of gabapentin: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2001;56:743–748.
9. Asconape J, Diedrich A, DellaBadia J. Myoclonus associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 2000;41:479–481.

10. Buettefisch CM, Gutierrez A, Gutmann L. Choreoathetotic movements: a possible side effect of gabapentin. *Neurology* 1996;46:851–852.
11. Reeves AL, So EL, Sharbrough FW, Krahn LE. Movement disorders associated with the use of gabapentin. *Epilepsia* 1996;37:988–990.
12. Norton JW, Quarles E. Gabapentin-related dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:623–624.
13. Gil-Nagel A, Gapany S, Blesi K, Villanueva N, Bergen D. Incontinence during treatment with gabapentin. *Neurology* 1997;48:1467–1468.
14. Matsuo F, Bergen D, Faught E, et al. Placebo-controlled study of the efficacy and safety of lamotrigine in patients with partial seizures. US Lamotrigine Protocol 05 Clinical Trial Group. *Neurology* 1993;43:2284–2291.
15. Messenheimer J, Ramsay RE, Willmore LJ, et al. Lamotrigine therapy for partial seizures: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, cross-over trial. *Epilepsia* 1994;35:113–121.
16. Schapel GJ, Beran RG, Vajda FJ, et al. Double-blind, placebo controlled, crossover study of lamotrigine in treatment resistant partial seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:448–453.
17. Korean Topiramate Study Group. Topiramate in medically intractable partial epilepsies: double-blind placebo-controlled randomized parallel group trial. *Epilepsia* 1999;40:1767–1774.
18. Ben-Menachem E, Henriksen O, Dam M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 1996;37:539–543.
19. Faught E, Wilder BJ, Ramsay RE, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 200-, 400-, and 600-mg daily dosages. Topiramate YD Study Group. *Neurology* 1996;46:1684–1690.
20. Privitera M, Fincham R, Penry J, et al. Topiramate placebo-controlled dose-ranging trial in refractory partial epilepsy using 600-, 800-, and 1,000 mg daily dosages. Topiramate YE Study Group. *Neurology* 1996;46:1678–1683.
21. Sharief M, Viteri C, Ben-Menachem E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of topiramate in patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsy Res* 1996;25:217–224.
22. Tassinari CA, Michelucci R, Chauvel P, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:763–768.
23. Yen DJ, Yu HY, Guo YC, et al. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1162–1166.
24. Wang Y, Zhou D, Pauli E, Stefan H. Topiramate on ictal seizure semiology: a quantitative, randomized, low and medium dose-controlled study. *Epilepsy Res* 2001;46:271–277.
25. Biton V, Edwards KR, Montouris GD, et al. Topiramate titration and tolerability. *Ann Pharmacother* 2001;35:173–179.
26. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol* 1997;54:595–601.
27. Uthman BM, Rowan AJ, Ahmann PA, et al. Tiagabine for complex partial seizures: a randomized, add-on, dose-response trial. *Arch Neurol* 1998;55:56–62.
28. Richens A, Chadwick DW, Duncan JS, et al. Adjunctive treatment of partial seizures with tiagabine: a placebo-controlled trial. *Epilepsy Res* 1993;21:37–42.

29. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life effects of differing dosages of tiagabine in epilepsy. *Neurology* 1997;48:1025–1031.
30. Barcs G, Walker EG, Elger CE, et al. Oxcarbazepine placebo-controlled, dose-ranging trial in refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:1597–1607.
31. Schmidt D, Jacob R, Loiseau P, et al. Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: a European double-blind trial. *Epilepsy Res* 1993;15:67–73.
32. Faught E, Ayala R, Montouris GG, et al. Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology* 2001;57:1774–1779.
33. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236–242.
34. Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, Bielen E, Loiseau P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *European Levetiracetam Study Group. Epilepsia* 2000;41:1179–1186.
35. Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000;41:1276–1283.
36. Cramer JA, Arrigo C, Van Hammee G, Gauer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group. *Epilepsia* 2000;41:868–874.
37. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000;9:80–87.
38. Bergey GK, Morris HH, Rosenfeld W, et al. Gabapentin monotherapy: I. An 8-day, double-blind, dose-controlled, multicenter study in hospitalized patients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 88/89. *Neurology* 1997;49:739–745.
39. Beydoun A, Fischer J, Labar DR, et al. Gabapentin monotherapy: II. A 26-week, double-blind, dose-controlled, multicenter study of conversion from polytherapy in outpatients with refractory complex partial or secondarily generalized seizures. The US Gabapentin Study Group 82/83. *Neurology* 1997;49:746–752.
40. Gilliam F, Vazquez B, Sackellares JC, et al. An active-control trial of lamotrigine monotherapy for partial seizures. *Neurology* 1998;51:1018–1025.
41. Sachdeo RC, Reife RA, Lim P, Pledger G. Topiramate monotherapy for partial onset seizures. *Epilepsia* 1997;38:294–300.
42. Schachter SC, Vazquez B, Fisher RS, et al. Oxcarbazepine: double-blind, randomized, placebo-control, monotherapy trial for partial seizures. *Neurology* 1999;52:732–737.
43. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures: a multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000;54:2245–2251.
44. Sachdeo R, Beydoun A, Schachter S, et al. Oxcarbazepine (Trileptal) as monotherapy in patients with partial seizures. *Neurology* 2001;57:864–871.
45. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermaun W, Alexander J, Garofalo E. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res* 1996;25:191–197.
46. Bhaumik S, Branford D, Duggirala C, Ismail IA. A naturalistic study of the use of vigabatrin, lamotrigine and gabapentin in adults with learning disabilities. *Seizure* 1997;6:127–133.
47. Crawford P, Ghadiali E, Lane R, Blumhardt L, Chadwick D. Gabapentin as an antiepileptic drug in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:682–686.
48. Langan Y, Duncan JS, Sander JW. An audit of the perceived efficacy and tolerability of gabapentin therapy in an out-patient cohort with chronic epilepsy. *Eur Neurol* 1999;41:111–113.
49. Thisj RD, Kerr MP. The outcome of prescribing novel anticonvulsants in an outpatient setting: factors affecting response to medication. *Seizure* 1998;7:379–383.
50. Wong IC, Chadwick DW, Fenwick PB, Mawer GE, Sander JW. The long-term use of gabapentin, lamotrigine, and vigabatrin in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1439–1445.
51. Beran RG, Berkovic SF, Dunagan FM, et al. Double-blind, placebo-controlled, crossover study of lamotrigine in treatment-resistant generalised epilepsy. *Epilepsia* 1998;39:1329–1333.
52. Boas J, Dam M, Friis ML, et al. Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for treatment-resistant partial seizures. *Acta Neurol Scand* 1996;94:247–252.
53. Marciani MG, Spanedda F, Bassetti MA, et al. Effect of lamotrigine on EEG paroxysmal abnormalities and background activity: a computerized analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:621–627.
54. Sander JW, Patsalos PN, Oxley JR, Hamilton MJ, Yuen WC. A randomised double-blind placebo-controlled add-on trial of lamotrigine in patients with severe epilepsy. *Epilepsy Res* 1990;6:221–226.
55. Trenite DG, Rentmeester TW, Scholtes FB, et al. Perimarketing surveillance of lamotrigine in The Netherlands: doctors' and patients' viewpoints. *Pharm World Sci* 2001;23:1–5.
56. Houtkooper MA, Lammertsma A, Meyer JW, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine? *Epilepsia* 1987;28:693–698.
57. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999;52:1330–1337.
58. Crawford P. An audit of topiramate use in a general neurology clinic. *Seizure* 1998;7:207–211.
59. Dooley JM, Camfield PR, Smith E, Langevin P, Ronen G. Topiramate in intractable childhood onset epilepsy: a cautionary note. *Can J Neurol Sci* 1999;26:271–273.
60. Tatum WO, French JA, Faught E, et al. Postmarketing experience with topiramate and cognition. *Epilepsia* 2001;42:1134–1140.
61. Abou-Khalil B. Topiramate in the long-term management of refractory epilepsy. Topiramate YOL Study Group. *Epilepsia* 2000;41:572–76.
62. Lhatoo SD, Wong IC, Sander JW. Prognostic factors affecting long-term retention of topiramate in patients with chronic epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:338–341.
63. Tartara A, Sartori I, Manni R, et al. Efficacy and safety of topiramate in refractory epilepsy: a long-term prospective trial. *Ital J Neurol Sci* 1996;17:429–432.
64. Baker GA, Currie NG, Light MJ, et al. The effects of adjunctive topiramate therapy on seizure severity and health-related quality of life in patients with refractory epilepsy: a Canadian study. *Seizure* 2002;11:6–15.

65. Singh BK, White-Scott S. Role of topiramate in adults with intractable epilepsy, mental retardation, and developmental disabilities. *Seizure* 2002;11:47–50.
66. Kelly K, Stephen LJ, Sills GJ, Brodie MJ. Topiramate in patients with learning disability and refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002;43:399–402.
67. Kellett MW, Smith DF, Stockton PA, Chadwick DW. Topiramate in clinical practice: first year's postlicensing experience in a specialist epilepsy clinic. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:759–763.
68. Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. *Gabapentin Paediatric Study Group. Epilepsia* 1999;40:1147–1154.
69. Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. *Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. Neurology* 1999;53:1724–1731.
70. Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, et al. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. *Topiramate YP Study Group. Neurology* 1999;52:1338–1344.
71. Arcas J, Ferrer T, Roche MC, et al. Hypohidrosis related to the administration of topiramate to children. *Epilepsia* 2001;42:1363–1365.
72. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures: The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000;54:2237–2244.
73. Glauser TA, Pellock JM, Bebin M, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open trial. *Epilepsia* 2002;43:518–524.
74. Shimizu T, Yamashita Y, Sato M, et al. Heat stroke-like episode in a child caused by zonisamide. *Brain Dev* 1997;19:366–368.
75. Sheridan PH, Jacobs MP. The development of antiepileptic drugs for children. Report from the NIH workshop, Bethesda, Md, Feb 17–18, 1994. *Epilepsy Res* 1996;23:87–92.
76. Vossler DG. Exacerbation of seizures in Lennox-Gastaut syndrome by gabapentin. *Neurology* 1996;46:852–853.
77. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF, et al. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. N Engl J Med* 1997;337:1807–1812.
78. Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998;39:495–501.
79. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* 1997;38:68–73.
80. Janszky J, Rasonyi G, Halasz P, et al. Disabling erratic myoclonus during lamotrigine therapy with high serum level—report of two cases. *Clin Neuropharmacol* 2000;23:86–89.
81. 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;52:1882–1887.
82. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, Sachdeo RC. Topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Topiramate YL Study Group. Epilepsia* 2000;41:S86–90.
83. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996;313:1169–1174.