

Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de la epilepsia

Mateos Beato F*

RESUMEN

■ La salida al mercado español en los últimos 10 años, de seis nuevos fármacos antiepilépticos, ha multiplicado las opciones en el tratamiento de la epilepsia. En este trabajo se revisa cada uno de estos nuevos fármacos, analizando su mecanismo de acción, sus efectos adversos y su coste económico, comparándolos con los antiepilépticos clásicos. Después del inevitable entusiasmo inicial, ya estamos en condiciones de valorar la eficacia real de estos fármacos. Si consideramos que el objetivo final de toda medicación antiepiléptica es el control total de los ataques, sin efectos secundarios, el resultado final no ha sido el esperado, ya que son muy pocos epilépticos crónicos que quedan libres de crisis y tampoco están exentos de efectos secundarios. El lado positivo es haber logrado una disminución de las crisis, menores efectos adversos y una acción farmacológica más racional.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia crónica. Fármacos antiepilépticos clásicos. Nuevos fármacos antiepilépticos.

Inf Ter Sist Nac Salud 1999; 23: 104-110

INTRODUCCION

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes. Su incidencia en los países desarrollados es muy alta, situándose entre 50-100 casos por 100.000/habitantes/año, con una prevalencia de 5-8 casos por 1.000. Aproximadamente el 1% de la población mundial (50 millones), 175.000-200.000 personas en nuestro país, padecen epilepsia. Además, su repercusión social y económica es muy importante, por lo que cualquier avance en su tratamiento despierta grandes expectativas. Esto es, lo que ha sucedido en los últimos años por la aparición de *seis fármacos antiepilépticos (FAE)* nuevos y por los avances en el tratamiento quirúrgico.

Hasta los años 50, el tratamiento de la epilepsia era muy sencillo ya que sólo se manejaban dos fármacos realmente efectivos: el *fenobarbital* y las hidantoínas. En los siguientes 20 años aparece una segunda generación de anticonvulsivantes: *primidona*, *etosuximida*, *carbamazepina* y barbitúricos, y en 1967, el *valproato sódico*. Tras 20 años de silencio, en la década de los 90, se desarrollan nuevos fármacos: *vigabatrina*, *felbamato*, *gabapentina*, *lamotrigina*, *topiramato* y *tiagabina* (todos ellos en el mercado español), *oxcarbamazepina*, zo-

ABSTRACT

The new commercially available antiepileptic drugs have increased the choices for treatment of epilepsy. These six new drugs are revised, analyzing their mechanism of action, side effects and economical cost, compared to previous antiepileptic drugs. Despite initial enthusiasm, they are far from the ideal antiepileptic drug. Few patients with chronic epilepsy remain seizure free. Even though they decrease seizure frequency, they are not exempt of adverse effects.

KEY WORDS: Chronic epilepsy. Standard antiepileptic drugs. New antiepileptic drugs.

nisamida, piracetam, eterobato, remacemida, rufinamida, estiripentol, etc. (no autorizados en España), hasta llegar a cerca de 20 FAE (1-3). Es evidente que ello ha complicado el tratamiento de la epilepsia y ahora resulta difícil establecer unas pautas racionales, máxime si tenemos la sospecha de que ninguno de los nuevos FAE ha demostrado ser la solución definitiva para todo tipo de crisis. Además, a la hora de tomar una decisión terapéutica, hay que contar también con la lógica ansiedad de los pacientes y el elevado coste económico (4).

NECESIDAD DE NUEVOS FAE

La aparición de las nuevas medicaciones anticonvulsivantes es una consecuencia al relativo fracaso de las antiguas. Aunque la eficacia de los antiepilépticos clásicos es bien conocida, entre un 25% y un 30% de los pacientes no consiguen nunca el control total de sus crisis, ni aún siendo tratados en régimen de politerapia. Pero esta necesidad de nuevos fármacos, no sólo viene dada por la mencionada falta de control clínico, sino que también es debida a los importantes problemas que limitan su eficacia: semivida muy corta que obliga a varias tomas diarias, efectos indeseables so-

*Jefe de Sección del S.º de Neurología Pediátrica. Hospital 12 de Octubre. Madrid.

bre el SNC, significativas y graves reacciones idiosincrásicas que conllevan repetidos controles analíticos y, por último, interacciones medicamentosas por inducción o inhibición enzimática que limitan la politerapia (Tabla I). Todo esto ha llevado a la búsqueda del FAE ideal, que sería aquel que reuniera una serie de condiciones como se exponen en la Tabla II.

TABLA I
PROBLEMAS CLÍNICOS ASOCIADOS A LOS FAE CLÁSICOS

<ul style="list-style-type: none"> • Ineficaces en un 20-30% de pacientes. • Semivida corta. • Efectos secundarios sobre el SNC. • Importantes reacciones idiosincrásicas. • Interacciones por— <div style="display: inline-block; vertical-align: middle; margin-left: 20px;"> inhibición enzimática: <i>valproato</i> inducción enzimática: <i>fenitoína</i> <i>carbamazepina</i> <i>fenobarbital</i> <i>primidona</i> </div>
--

TABLA II
CONDICIONES DESEABLES EN UN NUEVO FAE

<ul style="list-style-type: none"> • Más eficaz que los existentes. • Util contra todo tipo de crisis • Mecanismo de acción conocido y específico. • Semivida larga (una o dos dosis al día). • Bien tolerado y sin efectos teratogénos. • Sin efectos secundarios sobre el SNC. • Que no precise controles analíticos ni niveles séricos. • Sin interacciones medicamentosas. • Que no pierda eficacia con el uso continuado. • Sin problemas al ser retirado. • Que sea barato.
--

Un fármaco con este perfil haría innecesaria la politerapia con otros FAE y, por tanto, se reducirían los problemas de tolerancia. Además, dado que muchos pacientes epilépticos reciben durante su vida otros tratamientos por otras enfermedades, el FAE ideal no debería metabolizarse ni unirse a las proteínas plasmáticas, lo que evitaría la posibilidad de interacciones farmacocinéticas significativas. Con todo ello se conseguiría, además del control clínico, que la calidad de vida del paciente fuera óptima (5, 6).

CARACTERÍSTICAS DE LOS NUEVOS FAE

Los anticonvulsivantes antiguos actuaban como inhibidores de la excitación neuronal bloqueando los canales de Na⁺ (*carbamazepina*, *fenitoína*, *valproato*), de

Ca⁺⁺ (*etosuximida*, *valproato*) o potenciando la inhibición epileptógena por acción directa GABA-érgica (*fenobarbital*, *primidona*, *benzodiazepinas*). Sin duda, una de las principales virtudes de los nuevos FAE es la de haber sido diseñados de manera racional, siguiendo las nuevas hipótesis sobre los mecanismos básicos de la epilepsia. Estas hipótesis son fundamentalmente dos: una hipofunción del principal neurotransmisor inhibitorio cerebral -el ácido gammaaminobutírico (GABA)-, y una hiperfunción de los aminoácidos glutamato y aspartato, que son los neurotransmisores excitadores cerebrales más importantes (7). Así, la *vigabatrina*, *tiagabina*, *felbamato*, *gabapentina* y *topiramato*, actúan aumentando el GABA, mientras que el *felbamato*, *topiramato* y la *lamotrigina* inhiben la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios. En algunos casos, el mecanismo de acción de estos nuevos fármacos no está claro y, en otros, se produce una combinación de acciones.

A continuación se revisan los nuevos FAE comercializados en España, describiéndose brevemente sus características farmacológicas, mecanismo de acción, eficacia terapéutica, y efectos adversos. Se señala el precio de cada fármaco, eligiendo la presentación más utilizada (8).

• **VIGABATRINA (VGT)**

Mecanismo de acción. La vigabatrina aumenta los niveles de GABA inhibiendo de forma selectiva e irreversible la GABAtransaminasa, (enzima responsable del metabolismo del GABA). La inhibición de esta enzima aumenta la cantidad de GABA cerebral disponible para la acción inhibitoria (7).

Características farmacológicas. La vigabatrina se absorbe rápidamente y tiene una semivida entre 4-8 horas. No se une a las proteínas plasmáticas y la única interacción conocida es con la fenitoína bajando sus niveles plasmáticos.

Eficacia terapéutica. Este fármaco ha demostrado su eficacia en las *crisis parciales*, con una reducción de un 50% de los ataques en un 45% de pacientes (6), llegando al 5% el porcentaje que queda libre de crisis. En los espasmos infantiles (*síndrome de West*) es muy eficaz, con control completo hasta en un tercio de los niños (9). En epilepsias primariamente generalizadas no es útil y puede llegar a empeorar las crisis mioclónicas.

Efectos adversos. Entre un 20-40% de pacientes sufre algún efecto secundario, aunque sólo en un 10-15% son de cierta intensidad. Los más habituales son somnolencia, astenia, mareos y cefaleas. Más de un 10% presentan alteraciones de conducta, con agitación

psicomotora que en algunos casos llega a graves reacciones psicóticas, especialmente en aquellos pacientes con antecedentes previos o con retraso mental. En un 5-15% se ha reportado aumento de peso. Recientemente se han publicado casos de déficits visuales irreversibles en tratamientos de larga duración (10). Se estima que aproximadamente un 10% de los enfermos deben abandonar el fármaco por los efectos secundarios.

Dosificación. En adultos la dosis inicial es de 500 mg/día, con incrementos de 500 mg cada 1-2 semanas, hasta alcanzar los 2 g/día, con una dosis máxima de 4 g/día, repartidos en 2 tomas diarias. En los niños se aconsejan dosis de 40-50 mg/kg/día, con aumentos hasta llegar a 75-100 mg/kg/día. En los casos de espasmos infantiles la dosis puede llegar a los 200 mg/kg/día.

La *suspensión* del fármaco debe hacerse siempre *de forma gradual*.

Presentación y precio. La vigabatrina está comercializada en España como Sabrilix® y se presenta en comprimidos y sobres de 500 mg. El precio de 100 comprimidos, de 100 mg, es de 10.312pts.

• LAMOTRIGINA (LTG)

Mecanismo de acción. Actúa modulando los canales de sodio, bloqueando así la liberación de glutamato (7).

Características farmacológicas. Su absorción es rápida y se completa en 2-3 horas. Se une en un 60% a las proteínas plasmáticas. Su semivida es de 25-30 horas, reduciéndose a la mitad si se asocia a FAE inductores enzimáticos (fenobarbital, primidona, carbamazepina, fenitoína), y alargándose hasta las 60 horas si se asocia a valproato. Sus interacciones con otros FAE son conocidas, así se ha observado que potencia la toxicidad de la carbamazepina, y que su nivel plasmático se incrementa al asociarse con el valproato, lo que obliga a reducir la dosis de lamotrigina.

Eficacia terapéutica. En un tercio de los pacientes con *crisis parciales* se reduce el número de sus ataques en un 50%, aunque es una minoría la que queda asintomática. En los niños es eficaz en el *síndrome de Lennox-Gastaut* y en las *crisis generalizadas sintomáticas* (6, 11).

Efectos adversos. Entre un 8-15% de los pacientes se ven obligados a abandonar esta medicación, siendo la causa más frecuente, en un 10%, el rash cutáneo alérgico (12). Los efectos secundarios más característicos se relacionan con el SNC: cefaleas, ma-

reos, ataxia, diplopia, somnolencia y aumento de la frecuencia de las crisis. Con menor frecuencia se han reportado anorexia, vómitos, dolor abdominal y hematuria (13).

Dosificación. La dosis inicial es de 2 mg/kg/día, en dos tomas. Se sube gradual y lentamente cada dos semanas hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5-15 mg/kg/día. Cuando se asocia al valproato se debe iniciar el tratamiento con 0,2 mg/kg/día, con incrementos cada dos semanas de 0,5 mg/kg/día, hasta una dosis de mantenimiento de 1-5 mg/kg/día.

Presentación y precio. Hay 2 especialidades, Labileno® y Lamictal® que se presentan en comprimidos de 25, 50, 100 y 200 mg; hay una presentación de Lamictal dispersable de 5 mg. El precio de un envase de 56 comprimidos de 100 mg es de 13.882 pts.

• FELBAMATO (FBM)

Mecanismo de acción. Es desconocido. Se cree que actúa tanto a nivel excitatorio como inhibitorio, elevando el umbral de las crisis e inhibiendo su propagación (7).

Características farmacológicas. Por vía oral, se absorbe rápidamente en un 90%. Se une a las proteínas plasmáticas en el 25% y su semivida es de unas 20 horas. Muestra importantes interacciones farmacocinéticas con la fenitoína, carbamazepina y valproato.

Eficacia terapéutica. El felbamato es un antiépiléptico de amplio espectro y reconocida eficacia tanto en crisis parciales como generalizadas. Sin embargo, por sus graves efectos tóxicos, *sólo se autoriza su uso* en Europa cuando se cumplen las siguientes condiciones: pacientes mayores de 4 años, diagnosticados de *síndrome de Lennox-Gastaut*, resistentes a otros FAE, con análisis previos de sangre y de función hepática normales y con consentimiento firmado (14).

Efectos adversos. Los más frecuentes han sido neurológicos (diplopia, insomnio, sedación y ataxia) y gastrointestinales (anorexia, náuseas y vómitos). El mayor peligro reside en la posibilidad de provocar anemia aplásica (1 de 4.000 casos), y fallo hepático irreversible (15).

Dosificación. En adultos, la dosis media oscila entre 600-1800 mg/día, pudiendo alcanzarse hasta los 3.600 mg/día, en dos o tres tomas diarias. En niños mayores de 4 años, se comienza con dosis de 7,5-15 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 45 mg/kg/día.

Presentación y precio. Su nombre comercial es Taloxa® y se presenta en comprimidos de 400 y 600 mg, y en suspensión de 230 ml (600 mg/5 ml). El precio de 100 comprimidos de 600 mg es de 19.104 pts.

• GABAPENTINA (GPT)

Mecanismo de acción. Se desconoce el mecanismo exacto de actuación de este fármaco, aunque se ha sugerido que promueve la síntesis de GABA (7).

Características farmacológicas. Por vía oral se absorbe sólo el 65%, con una semivida de 5-7 horas. No se metaboliza, no se une a las proteínas plasmáticas, y su interacción con otros fármacos es insignificante.

Eficacia terapéutica. Se utiliza como terapia añadida en las *crisis parciales*, con o sin generalización secundaria. El 20% de los pacientes consigue una reducción del 50% de sus ataques (16).

Efectos adversos. Es un fármaco muy bien tolerado, y sólo un 5% de los enfermos tiene que abandonar el tratamiento. Sus principales efectos secundarios son somnolencia, mareos, cefaleas, diplopia, ataxia, y movimientos anormales. En niños con retraso mental previo provoca alteraciones de conducta y agresividad (17).

Dosificación. En adultos la dosis media recomendada oscila entre 900 y 1.200 mg/día, en tres tomas diarias. La dosis máxima puede llegar hasta los 3.600 mg/día. Se ha autorizado recientemente en niños, aconsejándose como dosis de mayor eficacia terapéutica las comprendidas entre 30-60 mg/kg/día.

Presentación y precio. La especialidad, es el Neurontin®, cápsulas de 100, 300 y 400 mg. El precio de un envase de 90 cápsulas de 300 mg es de 11.589 pts.

• TIAGABINA (TGB)

Mecanismo de acción. La tiagabina actúa específicamente sobre la acción inhibitoria del GABA al bloquear su captación, prolongando su acción después de la liberación sináptica (7).

Características farmacológicas. Tras su ingestión oral, se absorbe con rapidez. El fármaco se liga en un 96% a las proteínas plasmáticas y su semivida es de 7-9 horas. Su metabolismo se ve incrementado por los FAE inductores de enzimas hepáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital).

Eficacia terapéutica. En estudios controlados, un tercio de los pacientes con *crisis parciales* logró una reducción del 50% de sus crisis, aunque muy pocos quedaron libres de ataques (18).

Efectos adversos. Son fundamentalmente sobre el SNC, e incluyen somnolencia, astenia, cefaleas y mareo. En menor medida se ha descrito, irritabilidad, confusión, temblor y diarrea (6).

Dosificación. Las dosis iniciales son de 5 mg/día, con incrementos semanales, hasta llegar a una dosis media de 15-30 mg/día con fármacos no inductores, y de 30-50 mg/día con fármacos inductores. Por su corta semivida se debe repartir en tres tomas diarias.

Presentación y precio. Se comercializa como Gabitril®, y se presenta en comprimidos de 5, 10 y 15 mg. El envase de 100 comprimidos de 10 mg cuesta 28.133 pts. Todavía *no está autorizado en los pacientes pediátricos*.

• TOPIRAMATO (TPM)

Mecanismo de acción. No se conoce totalmente la forma de actuación de este fármaco, aunque parece bloquear los canales de sodio y aumentar la acción inhibitoria del GABA (7).

Características farmacológicas. Su absorción por vía oral es rápida y su semivida es bastante larga, 20-24 horas. Se liga en un 15% a las proteínas del plasma y no se conocen interacciones significativas con otros FAE, aunque la fenitoína y la carbamazepina disminuyen algo las concentraciones plasmáticas del topiramato.

Eficacia terapéutica. A pesar de que todavía son escasos los estudios clínicos, éstos son prometedores: un 47% de pacientes con *crisis parciales refractarias* ven reducidas sus crisis en un 50%, y un 5% quedan sin ataques (2). También se ha reseñado su utilidad como fármaco de apoyo en el síndrome de Lennox-Gastaut (19).

Efectos adversos. Incluyen mareos, somnolencia, cefaleas y disminución de la concentración. Se han descrito también parestesias y litiasis renal. Un 30% de los pacientes experimenta pérdida de peso (2).

Dosificación. En adultos la dosis inicial es de 25-50 mg/día, repartida en dos tomas. Tras incrementos semanales o quincenales de 25-50 mg/día, se llega a la dosis de mantenimiento recomendada de 400-1.000 mg/día. En niños, se comienza con una do-

sis de 1 mg/kg/día, hasta llegar, en aumentos bisemanales, a 10 mg/kg/día.

Presentación y precio. Ha sido el último FAE autorizado y se presenta como Topamax® disponible en comprimidos de 25, 50, 100 y 200 mg. El precio de 60 comprimidos de 100 mg es de 20.346 pts.

VALORACION DE LOS NUEVOS FAE. DISCUSION

Los viejos fármacos antiepilépticos han demostrado ser muy efectivos logrando, cuando se usan de forma apropiada, el control completo de las crisis en aproximadamente dos tercios de los pacientes. Sin embargo, la necesidad de nuevos FAE, no se circunscribe solamente a ese tercio de epilépticos con crisis rebeldes, sino que también, se busca corregir los importantes problemas de tolerancia y seguridad que provoca su uso continuado.

Cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, la elección de un FAE se hace principalmente *en función del tipo de crisis*, con independencia de su etiología y, en muchas ocasiones, a esto se añade un importante componente de preferencia personal. Actualmente, se está produciendo un claro cambio de mentalidad, y *se prefiere la monoterapia sobre la politerapia*, se opta por criterios farmacológicos más racionales basados en la epileptogénesis y se valora, no sólo el control clínico, sino también que la calidad de vida del paciente mejore.

Con fines terapéuticos, y valorando el pronóstico a largo plazo, los pacientes epilépticos se pueden dividir en cuatro grupos:

- El primer grupo (un 30%) padece una epilepsia leve, autolimitada, que suele remitir en poco tiempo.
- El segundo grupo (otro 30%) tiene crisis que se controlan bien con los FAE clásicos y que en un plazo de pocos años estarán curados.
- El tercero, padece una epilepsia crónica con respuesta incompleta a los anticonvulsivantes, aunque se utilicen en politerapia, y con periodos de remisión más o menos largos (20%).
- Por último, el 20% restante, incluye a aquellos epilépticos crónicos, con escasa respuesta a la medicación, con pocas remisiones y con mala calidad de vida.

En los dos primeros grupos, los ataques se tratan fácilmente con los fármacos clásicos, y serían candidatos a los nuevos fármacos los dos últimos, en los que la ma-

yoría de los pacientes sufren crisis parciales complejas, o ataques generalizados atónicos como sucede en el síndrome de Lennox-Gastaut (20).

En un principio, los nuevos FAE se aconsejaron únicamente como terapia asociada, en ese 30-40% de epilépticos crónicos y rebeldes a la medicación convencional. Tras un corto período de rodaje, se pasó a su empleo en monoterapia, y en la actualidad, ya hay autores que los aconsejan como fármaco de elección en los epilépticos de reciente diagnóstico (21, 22).

Conviene, sin embargo, no dejarse llevar, ni por la novedad, ni por presiones externas. Si se revisan con rigor los resultados publicados, se observa que sólo un 2% de los epilépticos crónicos quedan libres de crisis, cuando se utilizan asociados a los anticonvulsivantes clásicos; aunque también es cierto, que en bastantes pacientes disminuye de forma significativa el número de sus crisis. Por otra parte, tampoco es del todo exacto, que estén libres de efectos secundarios: idiosincrásicos (felbamato, lamotrigina), alteraciones de la conducta (vigabatrina, gabapentina) o como se ha descrito recientemente, déficits visuales irreversibles (vigabatrina), desconociéndose aún los posibles efectos teratógenos. No todos tienen una semivida larga (gabapentina y tiagabina precisan tres dosis diarias), y algunos (felbamato, lamotrigina, tiagabina y topiramato) presentan interacciones farmacocinéticas (23) (Tabla III).

TABLA III

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LOS NUEVOS FAE

FÁRMACO	VENTAJAS	DESVENTAJAS
VGT	<ul style="list-style-type: none"> • eficaz en espasmos infant. • escasas interacciones • pocos efectos adversos 	<ul style="list-style-type: none"> • tres dosis/día. • alts. conducta/psicosis. • alts. visuales.
LTG	<ul style="list-style-type: none"> • amplio espectro de acción • eficaz en c. generalizadas 	<ul style="list-style-type: none"> • alergia. • muchas interacciones.
FBM	<ul style="list-style-type: none"> • muy eficaz en S. de Lennox Gastaut 	<ul style="list-style-type: none"> • hepatotoxicidad. • anemia aplásica.
GPT	<ul style="list-style-type: none"> • buena tolerancia • no interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> • tres dosis/día. • eficacia limitada.
TGB	<ul style="list-style-type: none"> • buena tolerancia • no interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> • tres dosis/día.
TPM	<ul style="list-style-type: none"> • eficaz en c. parciales • no interacciones 	<ul style="list-style-type: none"> • nefrolitiasis. • pérdida de peso.

c= crisis ; alts= alteraciones.

Como terapia asociada, los nuevos FAE han probado su eficacia, disminuyendo el número de crisis en los pacientes no controlados y están hoy generalmente aceptados. Su utilización en esos mismos enfermos como único fármaco, es bastante discutible. En cambio, ofrece serias dudas su recomendación como primer anticomitial en el tratamiento de una epilepsia de reciente diagnóstico, y debe rechazarse por varias razones: el beneficio clínico obtenido en el control de

las crisis es escaso al compararlos con los antiguos; su coste es diez veces superior (Tabla IV); y todavía no se conocen todos los efectos adversos que provocará su uso crónico, dado el poco tiempo transcurrido (24). Casi como única excepción, se podría citar la utilización de la vigabatrina en el síndrome de West, especialmente, cuando es secundario a una esclerosis tuberosa. En la tabla IV se especifican las dosis medias de mantenimiento de las nuevas FAE.

TABLA IV

PRECIO MEDIO POR ENVASE DE LOS F.A.E.

(según especialidad farmacéutica - presentación más consumida)

F.A.E.	CONCENTRACIÓN (en mg)	Nº FORMAS FCAS/ENVASE	COSTE/ENVASE (en ptas)
CLÁSICOS			
Fenobarbital	100	50	182
Fenitoina	100	100	587
Primidona	250	100	464
Etosuximida	250	30	394
Carbamazepina	200	100	1.461
Valproato	200	100	1.166
NUEVOS			
Vigabatrina	100	100	10.312
Lamotrigina	100	56	13.882
Felbamato	600	100	19.104
Gabapentina	300	90	11.589
Tiagabina	10	100	28.113
Topiramato	100	60	20.346

(*) = Precio según Base de Datos ESPES de la DGFPs a fecha julio de 1999.

CONCLUSIÓN

Aunque tiene que transcurrir más tiempo, ya se puede decir, que ninguno de los nuevos FAE ha respondido a las expectativas creadas. Es obvio, que no se ha conseguido el tan esperado anticonvulsivante ideal, y parece improbable, que aparezca en un futuro próximo. Con los nuevos anticomiciales no se ha logrado una mejora sustancial en el pronóstico a largo plazo, y son pocos los pacientes con crisis refractarias que han quedado asintomáticos. Sin embargo, hay que reconocer que su aparición ha supuesto un avance en el tratamiento de la epilepsia al disminuir la frecuencia de los ataques, lograr una mayor tolerancia y seguridad y, aportar más racionalidad en los aspectos farmacológicos. Por último, es necesario valorar el importante gasto económico que provoca la introducción de estas nuevas medicaciones, aunque, por otro lado, no hay que olvidar el coste que genera ese 30% de pacientes que sufren una epilepsia crónica, y además padecen los efectos secundarios achacables a los viejos fármacos.

TABLA V

DOSIS MEDIA DE MANTENIMIENTO DE LOS NUEVOS F.A.E.

	VGT	LMT	FBM	GPT	TGB	TPM
NIÑOS (mg/kg/día)	75 - 100	5 - 15	15 - 45	30 - 60	---	10 - 15
ADULTOS (mg/día)	1.500 - 4.000	200 -500	1.200 - 2.400	900 - 2.400	30 - 60	400 - 1.000

BIBLIOGRAFIA

1. Baulac M, Arzimanoglou A, Semah F, Cavalcanti D. Options thérapeutiques offertes par les nouveaux médicaments antiépileptiques. *Rev Neurol* 1998; 153:21-33.
2. Sander JW. New drugs for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11:141-148.
3. Bourgeois BFD. New antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1998; 55:1181-1183.
4. Chadwick D. Do new antiepileptic drugs justify their expense?. *Arch Neurol* 1998; 55:1140-1142.
5. Jallon P. The problem of intractability: the continuing need for new medical therapies in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 9):S37-S42.
6. Marson AG, Kadir ZA, Hutton JL, Chadwick DW. The new antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Epilepsia* 1997; 38:859-880.

7. White HS. Mechanisms of antiepileptic drugs. In: Porter RJ, Chadwick D, eds. *The Epilepsies 2*. Newton, Mass: Butterworth-Heinemann, 1997; 1-30.
8. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Guía de Prescripción*, 1998; 1296-1324.
9. Vigevano F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as first-line treatment for infantile spasms: a randomized, prospective study. *Epilepsia* 1997; 38:1270-1274.
10. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with vigabatrin. *BMJ* 1997; 314:180-181.
11. Donaldson JA, Glauser TA, Olberding LS. Lamotrigine adjunctive therapy in childhood epileptic encephalopathy (the Lennox Gastaut syndrome). *Epilepsia* 1997; 38:68-73.
12. Knowles S, Saphiro L, Shear-NH. Serious dermatologic reactions in children. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9:388-395.
13. Smith D, Baker G, Davis G, Dewey M, Chadwick DB. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34:312-322.
14. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 Update. *Epilepsia* 1997; 38:1261-1264.
15. O'Neil MG, Perdun CS, Wilson MB, McGown ST, Patel S. Felbamate-associated fatal acute hepatic necrosis. *Neurology* 1996; 46:1457-1459.
16. Oommen K, Penry JK, Riehl A et al. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43:2292-2298.
17. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ, Mikati MA. Behavioral side effects of gabapentin in children. *Epilepsia* 1996; 37:87-90.
18. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures. A dose-frequency study. *Arch Neurol* 1997; 54:595-601.
19. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39:1324-1328.
20. Shorvon SD. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(suppl. 2):S1-S3.
21. Chadwick D. Monotherapy clinical trials of new antiepileptic drugs: design, indications, and controversies. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 9):S16-S20.
22. Beydoun A. Monotherapy trials of new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 9):S21-S31.
23. Shorvon S, Stefan H. Overview of the safety of newer antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38(suppl. 1):S45-S51.
24. Wallker MC, Sander JW. The impact of new antiepileptic drugs on the prognosis of epilepsy: seizure freedom should be the ultimate goal. *Neurology* 1996; 46:912-914.