

Elección racional del tratamiento antiepiléptico

J. Salas-Puig, V. Mateos, M. Amorín y S. Calleja

Servicio de Neurología. Hospital General de Asturias. Oviedo.

La elección del tratamiento antiepiléptico se basa más en la experiencia clínica que en la racionalidad. Después de varias décadas desde el inicio del tratamiento con biterapia, la monoterapia ha demostrado su superioridad (igual eficacia, menor porcentaje de efectos secundarios, menor poder teratogénico y mejor cumplimiento). Los nuevos fármacos antiepilépticos han provocado un considerable incremento del interés por las epilepsias y han supuesto algún cambio en los esquemas terapéuticos. En las epilepsias generalizadas tanto idiopáticas como criptogénicas y sintomáticas el ácido valproico continúa siendo el fármaco de elección. La lamotrigina y el topiramato suponen alternativas válidas en muchos casos. En las epilepsias generalizadas sintomáticas la lamotrigina y el topiramato han controlado un porcentaje de pacientes considerados paradigma de epilepsia farmacorresistente. En el síndrome de West, la vigabatrina ha pasado a ser considerada el fármaco inicial. La carbamacepina, la vigabatrina y la tiagabina no están indicadas en las epilepsias generalizadas idiopáticas. En las epilepsias focales todos los fármacos han demostrado su eficacia, por lo que el tratamiento se basa fundamentalmente en la proporción y calidad de los efectos adversos. El diseño de ensayos clínicos dirigidos a determinado tipo de crisis, de síndromes epilépticos y de pacientes, probablemente ayudará a tratar algunas de las epilepsias de manera más efectiva.

Palabras clave:

Tratamiento antiepiléptico. Nuevos fármacos antiepilépticos. Tratamiento racional.

Rational choice of antiepileptic treatment

The choice of the adequate antiepileptic treatment is based on the clinical experience more than rationality. During some decades, the combination of two antiepileptic drugs was considered the initial treatment but monotherapy showed more advantages (effectiveness, fewer adverse events, fewer teratogenic effects and better compliance). New antiepileptic drugs have increased our interest and knowledge of the epilepsies. They have changed some of our therapeutical schemes. Sodium valproate continues to be considered the choice treatment for all the idiopathic, cryptogenic and symptomatic generalized epilepsies. Lamotrigine and topiramate are two valid alternatives in these epileptic syndromes. In West's syndrome vigabatrin is considered the initial treatment. Carbamazepine, vigabatrine and tiagabine are not indicated in the treatment of generalized idiopathic epilepsies especially in patients with absence seizures. In focal epilepsies, both cryptogenic and symptomatic all the antiepileptic drugs have shown efficacy and the choice treatment is based on the adverse events and the teratogenic power. Prospective studies in patients with the same type of seizures and epileptic syndromes will allow us to determine the more adequate antiepileptic treatment.

Key words:

Antiepileptic treatment. Rational therapy. New antiepileptic drugs.

Para un correcto tratamiento de los pacientes epilépticos se deben considerar varios puntos:

1. *Aspectos diagnósticos:* La naturaleza epiléptica de una crisis deber ser demostrada. A veces esto no es fácil, especialmente cuando nos enfrentamos a una primera crisis, carecemos de testigos o bien la crisis ocurrió durante el sueño. En estos casos se plantea el

diagnóstico diferencial con otros acontecimientos paroxísticos no epilépticos. Estas dificultades diagnósticas se incrementan en el caso de los niños y en los ancianos.

2. *Necesidad de tratamiento:* La utilidad del tratamiento farmacológico antiepiléptico se basa en que los estudios realizados para evaluar el riesgo de recurrencia tras una primera crisis han demostrado que en los pacientes no tratados este riesgo es mayor^{1, 2}. Estos resultados apoyan la teoría, postulada por Gowers en el siglo pasado, de que una crisis epiléptica favorece la aparición de otras. Por tanto, se asume que es necesario el tratamiento antiepiléptico para corregir esta tendencia.

Correspondencia y solicitud de separatas: Dr. J. Salas Puig. Servicio de Neurología. Hospital General de Asturias. Julián Clavería, s/n. 33006 Oviedo. E-mail: jsalasp@meditex.es.

TABLA 1. Factores que influyen en la elección del tratamiento antiepiléptico

1. Edad (niños, adultos, ancianos)
2. Tipo de crisis
3. Tipo de síndrome epiléptico
4. Situación sociolaboral (escolaridad en niños)
5. Enfermedades asociadas
6. Tratamientos farmacológicos asociados
7. Fertilidad-teratogenia
8. Cumplimiento terapéutico
9. Efectos adversos idiosincrásicos y crónicos

TABLA 2. Recomendaciones generales al instaurar el tratamiento antiepiléptico

1. Cerciorarse del diagnóstico de epilepsia
2. Clasificar síndromicamente
3. Monoterapia inicial
4. Inicio lento
5. Atención a reacciones idiosincrásicas potencialmente graves
6. Ante rebeldía de las crisis, replantear el diagnóstico síndromico y pensar en politerapia
7. Informar a los pacientes

3. *Elección del tratamiento:* La elección del tratamiento antiepiléptico depende de varios factores (tabla 1) y se basa, sobre todo, en el tipo de crisis y, afortunadamente cada vez más, en el tipo de síndrome epiléptico.

A continuación comentaremos los aspectos que deben tenerse en cuenta en el momento de instaurar un tratamiento antiepiléptico (tabla 2). Enfocaremos el problema hacia el tratamiento de pacientes adultos, con algunas consideraciones sobre la epilepsia infantil.

La elección de un fármaco antiepiléptico (FAE), a pesar del título de este artículo, no se basa exclusivamente en aspectos de racionalidad, sino que también se han de tener en cuenta las experiencias personales de varios autores a lo largo de los años.

Todos los FAE, como es lógico, han demostrado su eficacia en el tratamiento de las crisis epilépticas. Hasta fechas recientes el tratamiento de las epilepsias era relativamente sencillo. Después de varias décadas en que el tratamiento estaba basado en la politerapia, los estudios clínicos demostraron que era mejor la monoterapia. Entre las ventajas de ésta última podemos señalar su eficacia, el mejor cumplimiento terapéutico, la menor incidencia de efectos secundarios, el menor efecto teratógeno y el menor precio^{3, 4}.

Con la aparición de los denominados "nuevos FAE", el tratamiento de las epilepsias se ha complicado, sin que todavía puedan dictarse normas terapéuticas unánimemente aceptadas. En conjunto, los nuevos FAE han aportado un conocimiento mejor de algunas epilepsias, un incremento importante del interés por las epilepsias y un mejor conocimiento de los FAE clásicos (tabla 3). Para muchos pacientes la utilización de

TABLA 3. Aportaciones de los nuevos fármacos antiepilépticos

1. Aumento del interés por las epilepsias
2. Posibilidad de conocer mejor las bases fisiopatogénicas de algunas crisis
3. Posibilidad de fármacos de diseño con un mecanismo de acción conocido
4. Nuevas posibilidades de tratamiento en epilepsias fármaco-resistentes
5. Respuesta en encefalopatías epilépticas consideradas intratables (síndrome de West sintomático, síndrome de Lennox-Gastaut)
6. Replanteamiento de la utilidad de la politerapia en algunos pacientes
7. Cambio de pautas de tratamiento previamente establecidas (VGB en espasmos infantiles; LTG + VPA en ausencias persistentes; LTG, TPM en síndrome de Lennox-Gastaut)

estos nuevos fármacos ha supuesto una mejoría importante en el control de sus crisis, con la repercusión favorable que sobre su calidad de vida ello conlleva. Incluso, para un pequeño grupo de pacientes ha supuesto un control total de las crisis, objetivo final de cualquier tratamiento antiepiléptico⁵⁻⁹. Pasamos a considerar al tratamiento adecuado en función del síndrome epiléptico.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS IDIOPÁTICAS

Son muy escasos los estudios comparativos entre los diferentes FAE en el tratamiento de este tipo de epilepsias. El ácido valproico continúa siendo el fármaco de elección en la gran mayoría de los pacientes¹⁰. A pesar de que la etosuximida es igualmente eficaz para las crisis de ausencia típicas, es preferible el uso de ácido valproico por ser efectivo en las crisis tónico-clónicas generalizadas, frecuentemente asociadas. La utilización desde el inicio de ácido valproico, tanto en la epilepsia con ausencias infantil como en la epilepsia con ausencias juvenil, ha mejorado el pronóstico de dichos síndromes^{11, 12}.

En las ausencias persistentes, a pesar de un tratamiento adecuado, puede obtenerse un efecto beneficioso con la biterapia ácido valproico más etosuximida^{13, 14}. Igualmente, en fechas recientes se han publicado resultados satisfactorios con lamotrigina en los pacientes con ausencias persistentes, previamente resistentes^{15, 16}.

El ácido valproico también es el fármaco de elección en la epilepsia mioclónica juvenil. Numerosas series de la bibliografía han demostrado que muchos pacientes no consiguieron un control completo de las crisis mioclónicas hasta que se les administró este fármaco^{17, 18}. Otros fármacos eficaces en las crisis mioclónicas de la epilepsia mioclónica juvenil son la primidona y el clonazepam. La lamotrigina ha demostrado su

efectividad en los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil que no toleran el ácido valproico, o bien en los casos con crisis resistentes al tratamiento clásico¹⁹. La efectividad de la biterapia ácido valproico más lamotrigina puede explicarse por sinergismo farmacodinámico (y no sólo por la elevación de las concentraciones plasmáticas de lamotrigina que provoca el ácido valproico)²⁰. También se han comunicado buenos resultados en estos pacientes con topiramato.

En el síndrome epilepsia con crisis de gran mal del despertar no hay estudios que demuestren la superioridad del ácido valproico. La fenitoína, el fenobarbital y la primidona también son eficaces para las crisis tónico-clónicas generalizadas. Sin embargo, en nuestra experiencia, algunos pacientes no alcanzan un control completo de las crisis mientras no reciben ácido valproico.

Las benzodiacepinas pueden ser útiles como terapia añadida y, por supuesto, en las situaciones agudas al poder administrarse por vía intravenosa o rectal.

La carbamacepina no se debe utilizar en las epilepsias generalizadas idiopáticas, ya que puede empeorar tanto las crisis de ausencias como las crisis mioclónicas²¹.

De igual modo, la vigabatrina y la tiagabina tampoco están indicadas en las epilepsias generalizadas idiopáticas, sobre todo en los pacientes con ausencias típicas^{22, 23}.

EPILEPSIAS GENERALIZADAS CRIPTOGÉNICAS Y SINTOMÁTICAS

Consideradas como paradigma de las epilepsias fármaco-resistentes, los nuevos FAE han supuesto un cambio en la orientación terapéutica de algunos síndromes epilépticos pertenecientes a este grupo.

Síndrome de West y espasmos infantiles

El síndrome de West, sobre todo en los casos sintomáticos de una esclerosis tuberosa de Bourneville, ha mostrado una sensibilidad especial a la vigabatrina, que para muchos autores es el fármaco de elección en estos pacientes²⁴⁻²⁶. El ácido valproico a dosis altas²⁷ y la ACTH continúan siendo alternativas terapéuticas válidas. El topiramato también ha demostrado su eficacia en pacientes con espasmos infantiles previamente resistentes a los tratamientos convencionales, por lo que puede ser una alternativa terapéutica a considerar en algunos casos²⁸.

Síndrome de Lennox-Gastaut

La eficacia de la lamotrigina y del felbamato en el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut supuso una agradable sorpresa y ha cambiado el pronóstico en algunos pacientes²⁹⁻³³. El topiramato también ha

demostrado su eficacia en este síndrome³⁴. Sin embargo, la mayor parte de estos pacientes continúa precisando un tratamiento basado en la politerapia. El ácido valproico, la lamotrigina y el topiramato son los primeros fármacos a utilizar. El felbamato, debido a sus efectos adversos, forzosamente debe quedar como fármaco de reserva para algunos pacientes resistentes a los fármacos reseñados.

Epilepsia con ausencias mioclónicas

En la epilepsia con ausencias mioclónicas la asociación de ácido valproico y etosuximida es superior a la monoterapia. La lamotrigina asociada al ácido valproico también ha demostrado su eficacia en este síndrome.

Epilepsias mioclónicas progresivas

En estos casos, merece la pena recordar la utilidad del ácido valproico asociado a piracetam a dosis altas (10-30 g/día). Dos nuevos FAE han mostrado eficacia en este grupo de epilepsias poco frecuentes: la zonisamida, no comercializada en Europa por sus efectos adversos, y el levetiracetam, fármaco todavía no disponible en España.

Epilepsia mioclónica infantil severa

El ácido valproico continúa siendo el fármaco más utilizado en este tipo de epilepsia, probablemente la que presenta una mayor resistencia a los fármacos. El topiramato ha obtenido resultados prometedores. Por su parte, la vigabatrina y la lamotrigina no deben utilizarse³⁵.

Otras epilepsias asociadas a encefalopatía

Existen diversas encefalopatías que cursan con crisis epilépticas. Según el tipo de crisis debe elegirse el tratamiento más adecuado. El ácido valproico suele ser el fármaco de elección, generalmente asociado a benzodiacepinas. De los nuevos FAE, la vigabatrina no está indicada en las crisis mioclónicas y, en algunos casos (como en el síndrome de Angelman), se han descrito empeoramientos³⁶. En este último síndrome se han obtenido resultados aceptables con la combinación ácido valproico y piracetam.

EPILEPSIAS FOCALES IDIOPÁTICAS

La decisión de tratar una epilepsia parcial benigna de la infancia, como la epilepsia con paroxismos rolándicos, depende de muchos factores. Cada vez hay mayor consenso en cuanto a intentar evitar el tratamiento en estos niños, a no ser que presenten abun-

dantes crisis o los padres y el propio médico lo consideran oportuno³⁷. En el momento actual, el fármaco a utilizar (caso de que se decida el tratamiento farmacológico) es el ácido valproico. La carbamacepina puede empeorar a algunos pacientes, incluso con aparición de crisis del tipo de mioclonus negativo o aparición de cuadros similares al síndrome de Landau-Kleffner³⁸.

Los nuevos fármacos han sido poco estudiados en las epilepsias focales idiopáticas, aunque, lógicamente, la eficacia en este tipo de epilepsia probablemente sea buena para todos ellos. Probablemente, y debido a los escasos efectos adversos, la gabapentina en monoterapia puede ser un fármaco a considerar, a pesar de la necesidad de administrarlo tres veces al día.

EPILEPSIAS FOCALES CRIPTOGÉNICAS Y SINTOMÁTICAS

El 70% de las epilepsias del adulto y el 90% de las del anciano corresponden a estos síndromes, por lo que la elección del fármaco a utilizar es una decisión frecuente en la práctica diaria.

Los estudios encaminados a demostrar la superioridad de un fármaco en cuanto al control de las crisis no han podido determinar de manera contundente tal circunstancia, por lo que la elección se basa, fundamentalmente, en la menor proporción de efectos adversos serios³⁹⁻⁴⁶.

Los pacientes con epilepsias focales criptogénicas o sintomáticas tienen con frecuencia diferentes tipos de crisis (parciales simples, parciales complejas y, en más de la mitad de los casos, crisis parciales secundariamente generalizadas). Los ensayos clínicos disponibles no fueron diseñados para evaluar la respuesta a cada tipo de crisis, y probablemente éste es un trabajo que se debe realizar en el futuro. No es lógico pensar que, desde un punto de vista fisiopatológico, una crisis focal frontal pueda ser idéntica a una crisis occipital o amígdalo-hipocámpica. De hecho, la intuición clínica induce a pensar que la vigabatrina, la carbamacepina y la tiagabina son más eficaces en las crisis parciales complejas del lóbulo temporal, mientras que la lamotrigina, el ácido valproico y el topiramato son más eficaces en las crisis del lóbulo frontal.

En cuanto a los FAE clásicos, todos ellos mostraron una eficacia similar en los diversos estudios realizados, con una ligera mayor eficacia de la carbamacepina en las crisis parciales⁴⁴.

Por su parte, los nuevos FAE han demostrado su eficacia en las crisis parciales en pacientes previamente fármaco-resistentes. Todos ellos han demostrado que aproximadamente en una tercera parte de los casos se produce una reducción de las crisis superior al 50%. Del mismo modo, todos ellos han demostrado desaparición total de las crisis en una proporción muy baja pero significativa de pacientes (el 1% para la gabapentina; el 6% para el topiramato).

En los ensayos llevados a cabo en pacientes al inicio de su epilepsia, los estudios comparativos entre carbamacepina (considerada como tratamiento clásico eficaz) y vigabatrina^{47, 48}, o entre carbamacepina y lamotrigina⁴⁹, han demostrado una eficacia similar, con una proporción menor de abandonos por efectos adversos en el grupo tratado con los nuevos FAE. Estos datos sugieren que alguno de los nuevos FAE aceptados en monoterapia puede ser considerado como de primera elección. Sin embargo, un problema a considerar es que todavía no existe una dosis estándar, y el ajuste de la misma debe hacerse de forma individualizada. Así, para la vigabatrina en monoterapia suelen considerarse dosis del orden de 2.000 mg/día repartidos en dos tomas; para la lamotrigina 200 mg/día, también en dos tomas, y para la gabapentina 1.200 mg/día repartidos en tres tomas. Los efectos secundarios, recientemente descritos, sobre la reducción del campo visual en algunos pacientes bajo tratamiento con vigabatrina han frenado el uso de la misma. Actualmente se está estudiando la proporción de pacientes que desarrollan estos defectos campimétricos para conocer su verdadero alcance, los posibles factores de riesgo para su aparición y las formas de detección precoz del problema⁵⁰.

A favor del uso de la lamotrigina en monoterapia de novo pueden considerarse su demostrado amplio espectro, los discretos efectos adversos y la menor repercusión en la función cognoscitiva, así como la escasa interacción con otros fármacos. Por todo ello, puede ser un fármaco especialmente indicado en pacientes ancianos o polimedicados. En su contra podríamos considerar la lentitud en el inicio y escalado de dosis, por otra parte absolutamente necesaria para disminuir la posibilidad de reacciones idiosincrásicas potencialmente graves.

En cuanto a la gabapentina, la experiencia y los ensayos clínicos dirigidos han demostrado su verdadero grado de eficacia y probablemente será el fármaco de elección para algunos pacientes debido a la escasez de efectos secundarios relevantes. Recientemente se ha aprobado su uso en monoterapia, por lo que es el fármaco de elección inicial en algunos pacientes polimedicados y, probablemente, si los ensayos clínicos abiertos lo corroboran, en algunas epilepsias focales de la infancia^{51, 52}.

En 1998 se han comercializado dos nuevos FAE que incrementan el arsenal terapéutico. El topiramato ha demostrado un amplio espectro de eficacia y tiene un lugar destacado en el tratamiento de las crisis parciales sin y con generalización secundaria, así como en el tratamiento de las epilepsias generalizadas, tanto idiopáticas como criptogénicas y sintomáticas⁵³. La tiagabina, merced a su mecanismo de acción original y bien conocido, constituye un nuevo agente gabaérgico, muy eficaz en los modelos experimentales animales, con un porcentaje de efectividad notable en los ensayos clínicos⁵⁴. Probablemente su principal indicación sea el tratamiento de las crisis parciales complejas con o sin

TABLA 4. Tratamiento de los síndromes epilépticos generalizados

	1. ^a	2. ^a	3. ^a	NO
<i>A. Epilepsias generalizadas idiopáticas</i>				
Epilepsia mioclónica benigna del lactante	VPA	CZP	PB	CBZ PHT
Ausencias infantiles y Ausencias juveniles	VPA	LTG ESM	VPA + LTG TPM BZD	CBZ PHT TGB GBP
Epilepsia mioclónica juvenil	VPA	LTG PRM	BZD LTG + VPA TPM	VGB PHT CBZ
Gran mal del despertar	VPA	LTG PRM	PHT CBZ PB TPM BZD	
Epilepsia fotogénica	VPA	LTG BZD	PIRACETAM	
<i>B. Epilepsias generalizadas criptogénicas o sintomáticas</i>				
Ausencias mioclónicas	VPA	VPA + ESM VPA + LTG		CBZ VGB
Síndrome de West	VGB VPA ACTH	TPM BZD		
Síndrome de Lennox-Gastaut	VPA LTG TPM	BZD	FBM	
Epilepsia mioclónica severa (polimorfa)	VPA	TPM		LTG

generalización secundaria. Otra posibilidad a considerar es su utilización en biterapia, asociada a fármacos con un mecanismo de acción diferente, buscando sinergismos útiles.

En cuanto a las reacciones adversas, todos los FAE pueden provocar efectos inesperados, independientes de la dosis y algunos potencialmente graves. Son conocidas las reacciones alérgicas provocadas por la fenitoína, carbamacepina y, en menor proporción, el fenobarbital y la lamotrigina. Igualmente son conocidos los trastornos de la esfera cognoscitiva provocados por la etosuximida y la vigabatrina. Curiosamente, en los ensayos clínicos y en la práctica clínica minuciosa⁵⁴, un porcentaje elevado de pacientes presentan efectos adversos de los FAE, aunque la mayoría son tolerables si controlan totalmente las crisis. No obstante hay efectos adversos difíciles de demostrar, a menos que se investigue adecuadamente su posible existencia, como

TABLA 5. Tratamiento de los síndromes epilépticos focales

	1. ^a	2. ^a	3. ^a	NO
<i>A. Epilepsias focales idiopáticas</i>				
EPR	No trat.	VPA GBP	CBZ	
EPO	VPA CBZ	GBP LTG	todos los demás	
Epilepsia lectura (variante mioclónica)	VPA	CZP		
<i>B. Epilepsias focales criptogénicas y sintomáticas</i>				
Crisis parciales simples	LTG CBZ	VPA PHT VGB GBP TPM TGB	CLB	ESM
Crisis parciales complejas	CBZ LTG	VGB VPA GBP TGB TPM	CLB PHT	ESM
Crisis parciales secundariamente generalizadas	LTG CBZ VPA GBP	VGB TPM TGB PHT PB		ESM

los defectos campimétricos con la vigabatrina o los efectos hormonales del ácido valproico. Algunos de los efectos adversos más frecuentes puede evitarse con una dosificación inicial baja y escalada lenta y progresiva de las dosis, sobre todo con la mayoría de los nuevos FAE.

Por último, otro aspecto que se debe considerar ante la elección de un FAE es el caso de la mujer en edad fértil, por el riesgo teratógeno. Prácticamente todos los FAE se han visto implicados en efectos teratógenos que los contraindican en caso de embarazo. Sin embargo, en la práctica clínica es arriesgado decidir la suspensión o sustitución de un FAE determinado, precisamente durante el embarazo. La situación ideal vendría determinada por un embarazo planificado, teniendo previamente decidido el planteamiento terapéutico a seguir en cada caso concreto. Para la mayoría de las embarazadas con epilepsia, la actuación más correcta es mantener el tratamiento previo con dosis más fraccionadas, suplementos de ácido fólico y controles obstétricos y neurológicos adecuados⁵⁶. Todavía es prematuro definir el verdadero riesgo teratógeno de los nuevos FAE. En este sentido, los datos disponibles hasta la fecha son prometedores para la lamotrigina. La vigabatrina y la tiagabina no tienen especial teratogenicidad en los modelos animales, mientras que la

gabapentina y el topiramato sí poseen efectos teratogénos en dichos modelos, sin que ello implique, necesariamente, teratogénesis en humanos.

En definitiva, la elección del fármaco antiepiléptico se basa, en la mayoría de los casos, en la experiencia clínica, y la racionalidad da paso a la misma. Existen opciones muy claras, aceptadas prácticamente de forma unánime y universal, mientras que en otras posibilidades terapéuticas son precisos ensayos clínicos dirigidos y algunos años más de estudio. Como guía terapéutica, no forzosamente aceptada por todos, nos remitimos a la señalada en las tablas 4 y 5. El mejor conocimiento de los nuevos FAE probablemente cambiará a corto plazo alguno de los esquemas terapéuticos actuales.

BIBLIOGRAFÍA

1. First Seizure Trial Group. Randomized clinical trial on the efficacy of antiepileptic drugs in reducing the risk of relapse after a first unprovoked tonic-clonic seizure. *Neurology* 1993; 43: 478-482.
2. Gilad R, Lampl Y, Gabbay U, Eshel Y, Sarova-Pinhas I. Early treatment of a single generalized tonic-clonic seizure to prevent recurrence. *Arch Neurol* 1996; 53: 1.149-1.152.
3. Reynolds EH, Shorvon SD. Monotherapy or polytherapy for epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22: 1-10.
4. Perucca E. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: the on-going controversy. *Epilepsia* 1997; 38 (Supl 5): 1-20.
5. Kälviäinen R, Keränen T, Riekkinen PJ. Place of newer antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy. *Drugs* 1993; 46: 1.009-1.024.
6. Walker 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.
7. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: a systematic review of their efficacy and tolerability. *Br Med J* 1996; 313: 1.169-1.174.
8. Baulac M, Arzimanoglou A, Semah F, Cavalcanti D. Options thérapeutiques offertes par les nouveaux médicaments antiépileptiques. *Rev Neurol (Paris)* 1997; 153: 21-33.
9. Sander JW. New drugs for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 1998; 11: 141-148.
10. Wolf P. Treatment of the Idiopathic (Primary) Generalized Epilepsies. En: Shorvon S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D, editores. *The Treatment of Epilepsy*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1996; 238-246.
11. Oller Daurella L, Oller FVL. Historia natural y evolución de las ausencias típicas. *Rev Neurol* 1990; 18: 165-171.
12. Loiseau P, Duché B, Pédespan JM. Absence epilepsies. *Epilepsia* 1995; 36: 1.182-1.186.
13. Rowan AJ, Meijer KWA, Beer-Pawlikowski N, Van der Geest P, Meinardi H. Valproate-Ethosuximide combination therapy for refractory absence seizures. *Arch Neurol* 1983; 40: 797-802.
14. Wolf P, Inoue Y. Therapeutic response of absence seizures in patients of an epilepsy clinic for adolescents and adults. *J Neurol* 1984; 231: 225-229.
15. Ferrie CD, Robinson RO, Knott C, Panayiotopoulos CP. Lamotrigine as add-on drug in typical absence seizures. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 200-202.
16. Salas-Puig J, Ribacoba R, Tuñón A, Moro R-S, Lahoz CH. Lamotrigine in persisting absences during adult life. *Epilepsia* 1997; 38 (Supl 7): 14.
17. Delgado-Escueta AV, Enrile-Bacsal F. Juvenile myoclonic epilepsy of Janz. *Neurology* 1984; 34: 285-294.
18. Salas-Puig J, Tuñón A, Vidal JA, Mateos V, Guisasaola LM, Lahoz CH. La epilepsia mioclónica juvenil de Janz: un síndrome frecuente poco conocido. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 684-689.
19. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine in primary generalized epilepsy. *Lancet* 1992; 339: 1.300.
20. Panayiotopoulos CP, Ferrie CD, Knott C, Robinson RO. Interaction of lamotrigine with sodium valproate. *Lancet* 1993; 341: 445.
21. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39: 5-17.
22. Lortie A, Chiron C, Mumfors J, Dulac O. The potential for increasing seizure frequency relapse and appearance of new seizure types with vigabatrin. *Neurology* 1993; 43 (Supl 5): 24-27.
23. Panayiotopoulos CP, Agathonikou A, Ahmed Sharoqi I, Parker APJ. Vigabatrin aggravates absences and absence status. *Neurology* 1997; 49: 1.467.
24. Aicardi J, Mumford JP, Dumas C, Wood S, Sabril IS Investigator and Peer Review Groups. Vigabatrin in initial therapy for infantile spasms. *Epilepsia* 1996; 37: 638-642.
25. Vigeveno F, Cilio MR. Vigabatrin versus ACTH as a first line treatment for infantile spasms: a randomized prospective study. *Epilepsia* 1997; 38: 1.270-1.274.
26. Rufo M, Santiago C, Castro E, Ocaña O. Monoterapia con vigabatrina en el tratamiento del síndrome de West. *Rev Neurol* 1997; 25: 1.365-1.368.
27. Prats JM, Garaizar C, Rua MJ, García-Nieto ML, Madoz P. Infantile spasms treated with high doses of sodium valproate: initial response and follow-up. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 617-625.
28. Glauser TA, Clark PO, Strawsburg R. A pilot study of topiramate in the treatment of infantile spasms. *Epilepsia* 1998; 39: 1.324-1.328.
29. Oller F-V L, Russi A, Oller-Daurella L. Lamotrigine in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1991; 31 (Supl 1): 58.
30. Timmings PL, Richens A. Lamotrigine as add-on drug in the management of Lennox-Gastaut syndrome. *Eur Neurol* 1992; 32: 305-307.
31. Schlumberger G, Chavez F, Palacios L, Rey E, Pajot N, Dulac O. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359-367.
32. Ritter FJ, Dreifuss FE, Sackellares JC et al. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
33. Motte J, Trevathan E, Arvidsson JF-V, Nieto Barrera M, Mullens EL, Manasco P. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.807-1.812.
34. Herranz JL, Arteaga R, De las Cuevas I. Topiramate in the treatment of children with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38 (Supl 3): 98.
35. Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminsha A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 508-512.
36. Kuenzle Ch, Steinlin M, Wohlrath G, Bolsthauser E, Schmidt B. Adverse effects of vigabatrin in Angelman syndrome. *Epilepsia* 1998; 39: 1.213-1.215.
37. Ambrosetto G, Tassinari CA. Antiepileptic drug treatment of benign childhood epilepsy with rolandic spikes: is it necessary? *Epilepsia* 1990; 31: 802-805.
38. Prats JM, Garaizar C, García-Nieto ML, Madoz P. Antiepileptic drugs and atypical evolution of idiopathic partial epilepsy. *Pediatr Neurol* 1998; 18: 402-406.

39. Callaghan N, Kenny RA, O'Neil B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 639-643.
40. Mattson RH, Cramer JA, Collins S, Smith DB, Delgado-Escueta AV, Browne TR et al. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and prymidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med* 1985; 313: 145-151.
41. Turnbull DM, Howell D, Rawlins MD, Chadwick DW. Which drug for this adult epileptic patient: phenytoin or valproate. *Br Med J* 1985; 200: 815-819.
42. Chadwick D, Turnbull DM. The comparative efficacy of antiepileptic drugs for partial and tonic-clonic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985; 48: 1.073-1.077.
43. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA. Results of nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and prymidone. *Epilepsia* 1987; 28 (Supl 3): 50-58.
44. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. A comparison of valproate and carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonic-clonic seizures in adults. *N Engl J Med* 1992; 327: 765-771.
45. Richens A, Davidson DLW, Cartidge NEF, Easter DJ. A multicenter comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in adult-onset epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1994; 57: 682-687.
46. Heller AJ, Chesterman P, Elwes RDC, Crawford P, Chadwick D, Johnson AL et al. Phenobarbitone, phenytoin, carbamazepine or sodium valproate for newly diagnosed adult epilepsy: a randomized comparative monotherapy trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1995; 58: 44-50.
47. Kälviäinen R, Aikia M, Saukkonen AM, Mervaala E, Riekinen P. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed epilepsy. A randomized, controlled study. *Arch Neurol* 1995; 52: 989-996.
48. Tanganelli P, Regesta G. Vigabatrin versus carbamazepine monotherapy in newly diagnosed epileptics: A randomized response conditional cross-over study. *Epilepsy Research* 1996; 25: 257-262.
49. Brodie MJ, Richens A, Yuen AW. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Lancet* 1995; 345: 476-479.
50. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction. Electroretinal and ophthalmologic findings. *Neurology* 1998; 50: 614-618.
51. Heilbroner PL, Devinsky O. Monotherapy with gabapentin for partial epilepsy. A review of 30 cases. *J Epilepsy* 1997; 10: 220-224.
52. Chadwick DW, Anhut H, Greiner MJ, Alexander J, Murray GH, Garofalo EA et al. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures. *Neurology* 1998; 51: 1.282-1.288.
53. Langtry HD, Gillis JC, Davis R. Topiramate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of epilepsy. *Drugs* 1997; 54: 752-773.
54. Adkins JC, Noble S. Tiagabine. *Drugs* 1998; 55: 437-462.
55. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital, prymidone, phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. *Epilepsia* 1988; 29: 794-804.
56. Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (Supl 4): 21-27.