

Fármacos antiepilépticos utilizados en la infancia. Nuevos productos y nuevos conceptos

C. Garaizar Axpe, A. Villaverde Bello, T. Pérez Concha, M.^a Herrera Isasi y A. Álvarez Ruiz de Larrinaga

Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

Introducción

Desde 1990 se han comercializado en nuestro país ocho nuevos fármacos antiepilépticos (FAE), y otros más lo serán en un futuro próximo.

Objetivo

Revisar los conceptos que guían el desarrollo de los nuevos fármacos, indicaciones, mecanismo de acción, eficacia y tolerabilidad.

Desarrollo

La intervención farmacológica antiepiléptica no es ya puramente anticonvulsionante, sino que se dirige hoy en día a la prevención de la epileptogénesis, a la modificación del pronóstico de la enfermedad y a revertir la farmacorresistencia. El desarrollo de nuevos fármacos pasó desde la experimentación animal con diferentes productos, hacia el "diseño racional" de fármacos basado en los mecanismos conocidos de excitación/inhibición neuronal durante la segunda mitad de siglo, para encaminarse actualmente hacia la denominada farmacogenética. Los nuevos FAE estaban indicados inicialmente para las epilepsias focales, aunque algunos han demostrado poseer un espectro de acción más amplio. La farmacocinética de muchos de ellos posee las características ideales, eludiendo el metabolismo hepático y la unión a proteínas. Las interacciones medicamentosas y los efectos secundarios son menores, sobre todo en lo referido a reacciones idiosincrásicas graves, existiendo alguna excepción que conviene reseñar. La eficacia terapéutica, sin embargo, no es mayor que la de los fármacos clásicos en la mayoría de los casos. Las características específicas de la epilepsia y de la farmacocinética durante la infancia, además de las normas oficiales para el desarrollo de los ensayos clínicos, condicionan una utilización precavida de los nuevos FAE en la infancia, lo que simultáneamente retrasa la accesibilidad de los niños al posible beneficio terapéutico.

Palabras clave:

Fármacos antiepilépticos. Gabapentina. Levetiracetam. Lamotrigina. Oxcarbacepina. Tiagabina. Topiramato. Vigabatrina.

ANTIEPILEPTIC DRUGS USED IN CHILDHOOD. NEW PRODUCTS AND NEW CONCEPTS

Introduction

Eight new antiepileptic drugs (AED) have been marketed in Spain since 1990 and others will soon follow.

Objective

To review the concepts underlying the development of the new drugs, as well as their indications, efficacy and safety.

Development

Pharmacologic antiepileptic intervention is no longer solely directed towards an anticonvulsant effect, but also to epileptogenic prevention, disease modification and reversal of pharmacoresistance. The development of new AED, initially based on the screening of putative products in animal models, changed during the last half of the century to a rational design based on known facts about excitatory /inhibitory neuronal mechanisms. More recently, attention has focussed on pharmacogenetics. The new AED were initially indicated for partial epilepsies, but some have been shown to have a broader clinical spectrum. Some show the ideal pharmacokinetic mechanisms, avoiding hepatic metabolism and protein binding. Drug interactions and adverse effects, especially severe idiosyncratic adverse effects, are rare, although there are some exceptions. In most cases, however, seizure control does not seem to be better than with the classic AED. Because of the specific characteristics of childhood epilepsy

Correspondencia: Dra. C. Garaizar Axpe.
Unidad de Neuropediatría. Hospital de Cruces.
48903 Baracaldo. Vizcaya. España.
Correo electrónico: cgaraizar@hcru.osakidetza.net

Recibido en noviembre de 2002.
Aceptado para su publicación en diciembre de 2002.

and pharmacokinetics, as well as the regulations governing the development of clinical trials, the use of new products in children is circumspect, which in turn delays the access of such patients to a possible therapeutic benefit.

Key words:

Antiepileptic drugs. Gabapentin. Levetiracetam. Lamotrigine. Oxcarbazepine. Tiagabine. Topiramate. Vigabatrin.

INTRODUCCIÓN

Los fármacos antiepilépticos clásicos, pocos y bien conocidos, han dado paso a una segunda generación de medicamentos que salieron al mercado durante la década de 1990, tras 15 años de ausencia total de novedades farmacéuticas a este respecto.

El primer producto utilizado como antiepiléptico fue el bromuro de potasio (1857). Durante 55 años no hubo otro fármaco con propiedades similares, hasta que en 1912 se sintetizó el fenobarbital (PB). Desde entonces hasta 1978 fueron poco a poco apareciendo la fenitoína (PHT), primidona (PRM), etosuximida (ESM), diacepam (DZP), clonacepam (CZP), carbamacepina (CBZ) y el ácido valproico (VPA). Este último fue descubierto en Europa a finales de los años 1960, de forma casual, ya que era el disolvente del producto cuyas propiedades anti-convulsionantes se quería probar experimentalmente. A pesar de su rápida difusión por nuestro continente, no fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) americana hasta finales de 1970.

Un retraso similar entre la autorización europea y americana ocurrió con la vigabatrina (VGB), autorizada en nuestro país desde 1990. Este fármaco fue el primero en aparecer de todos los antiepilépticos de segunda generación. En 1993 se autorizó el felbamato (FBM), fármaco que se puso oficialmente en cuarentena un año más tarde debido a los casos de aplasia medular registrados tras su uso. A continuación, aparecieron: gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM) y tiagabina (TGB). Entrados ya en el nuevo milenio, pudimos disponer también de la oxcarbazepina (OXC) y el levetiracetam (LEV). Hasta aquí los productos actualmente comercializados en nuestro país, pero hay al menos otros cuatro que probablemente aparecerán en el mercado durante los próximos 5 años.

Tantas y tan recientes novedades aconsejan una revisión sobre su eficacia, mecanismo de acción y utilización en la infancia.

OBJETIVO DE LA INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA ANTIEPILÉPTICA

Algunos productos, como las benzodiazepinas de acción rápida (diacepam, midazolán) tienen un efecto anti-convulsionante, pero no antiepiléptico. La razón estriba en que son capaces de abortar una convulsión pero no de

prevenir las siguientes. La epilepsia es un trastorno crónico, que por definición exige la presencia de al menos dos ataques epilépticos, y se entiende por tal al producido por una descarga neuronal espontánea, hipersincrónica, que se traduce clínicamente por uno o más de los siguientes síntomas: motores, sensitivos, sensoriales, vegetativos, cognitivos o alteración del nivel de conciencia.

Los fármacos antiepilépticos (FAE) actuales han sido desarrollados con el objetivo de evitar la aparición de nuevas crisis epilépticas. La paradoja actual es que, aun cuando lo consiguen (y lo hacen en el 70% de los casos), no parece ser que modifiquen el pronóstico de la enfermedad salvo en circunstancias muy concretas. El ejemplo más evidente es el de la epilepsia resistente al tratamiento: la evolución de una epilepsia hasta convertirse en un proceso refractario tiene que ver no sólo con las alteraciones de los circuitos cerebrales reorganizados tras la lesión inicial o tras un estatus convulsivo, sino también con las anomalías genéticas (mutaciones) y variaciones genéticas (polimorfismos) del individuo, que influyen en la manera de reaccionar ante la agresión y por lo tanto en el desarrollo de la epilepsia sintomática adquirida, además de en las de origen genético y multifactorial. De forma que resulta de suma importancia reconocer los factores pronóstico en circunstancias basales para planificar un tratamiento más o menos precoz y agresivo. El actual paradigma de la epileptogénesis¹ engloba el trasfondo constitucional del sujeto y los procesos que tuvieron lugar antes de la primera crisis, que convierten al cerebro en susceptible de sufrir crisis recurrentes espontáneas, y que sirven para intensificarlas y para aumentar su resistencia terapéutica.

Por tanto, la intervención farmacológica estaría hoy en día encaminada a:

1. Prevenir la epileptogénesis (acción antiepiléptogénica y neuroprotectora).
2. Tratar las crisis (acción anticonvulsionante).
3. Evitar la progresión de la epilepsia (acción modificante de la enfermedad).
4. Tratar la epilepsia crónica y a menudo farmacorresistente (acción preventiva o modificadora de la farmacorresistencia)².

LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Los primeros fármacos antiepilépticos fueron descubiertos bien como fruto del azar, bien por las propiedades sedantes de los extractos naturales de los que procedían. En 1937, Putnam y Merritt desarrollaron una técnica experimental con un modelo animal sobre el que realizaron el estudio sistemático de la eficacia de gran variedad de productos. Así descubrieron la fenitoína, que resultó ser el paradigma de la investigación farmacéutica antiepiléptica durante décadas³.

Durante la segunda mitad del siglo se fue imponiendo otro paradigma, “el diseño racional de las drogas”, que ha originado la segunda generación de fármacos antiepilépticos. Se basa en los conocimientos actuales sobre sus mecanismos de acción y fisiopatología de la crisis epiléptica. Y así, se han sintetizado productos que: *a*) modulan los canales iónicos dependientes del voltaje, que están implicados en la propagación del potencial de acción; *b*) potencian la acción inhibitoria del ácido gamma-aminobutírico (GABA), y *c*) suprimen la acción excitadora del ácido glutámico.

Pero estos productos no actúan apenas sobre los puntos 1 y 3 del apartado anterior: la epileptogénesis y la modificación de la enfermedad. Éstos constituyen actualmente el campo de investigación farmacológica, por lo que se ha propuesto que la investigación se centre en el análisis de la expresión génica en los tejidos cerebrales epileptógenos extraídos de los pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, o de los modelos animales. Las consecuencias funcionales de estas alteraciones génicas podrían ser luego estudiadas en ratones transgénicos, lo que a su vez ofrecerá a los investigadores los puntos bioquímicos clave para la intervención farmacológica⁴.

INDICACIONES DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS EN LA INFANCIA

En los pacientes adultos, cada fármaco antiepiléptico tiene su indicación según el tipo de crisis: focales o generalizadas y, con menor frecuencia, según el síndrome epiléptico. Simplificando al máximo, los fármacos contra los que se comparan los demás son: carbamacepina para las crisis focales y ácido valproico para las generalizadas. Los nuevos fármacos antiepilépticos se han utilizado sobre todo en las crisis parciales, aunque algunos muestran un espectro más amplio extendiéndose su uso también a las crisis generalizadas. Tal es el caso de la lamotrigina, topiramato y levetiracetam.

Durante la infancia, cada fármaco antiepiléptico se indica según el síndrome epiléptico que sufra el niño. El diagnóstico sindrómico tiene durante los primeros años de vida una importancia fundamental de la que carece en la edad adulta. Cada síndrome epiléptico puede tener diferentes tipos de crisis, pero es el síndrome el que determina el pronóstico, la necesidad o no de tratamiento, la agresividad de éste, la necesidad o no de estudios de neuroimagen, etc. La International League Against Epilepsy (ILAE) es el organismo internacional encargado de la definición y clasificación de los diferentes tipos de crisis epilépticas⁵ y de síndromes epilépticos^{6,7}.

En la tabla 1 se muestra la indicación de cada fármaco según el síndrome epiléptico que padezca el niño, y en la tabla 2 sus contraindicaciones en el terreno de la epilepsia.

Los fármacos antiepilépticos se han utilizado desde siempre en otro tipo de trastornos, fuera del campo de la epilepsia: para el dolor neuropático (carbamacepina, fenitoína y más recientemente gabapentina), para el tratamiento de la corea (ácido valproico, carbamacepina), como estabilizador emocional en los trastornos bipolares (ácido valproico entre otros), como antimigrañosos (ácido valproico, carbamacepina, fenitoína y, más recientemente, gabapentina y topiramato), etc. De hecho, para algunos de estos productos la facturación en indicaciones no epilépticas alcanza el 40-60% de su facturación total. Sin embargo, a la hora de recetarlos se debe tener en cuenta si el producto está autorizado no sólo para esa edad sino también para esa indicación, a no ser que se quiera utilizar la vía del uso compasivo.

FARMACOCINÉTICA DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

La farmacocinética es el estudio cuantitativo de la absorción, distribución, biotransformación y excreción de un fármaco. Algunas de estas variables tienen una aplicación clínica relevante que conviene conocer.

TABLA 1. Recomendaciones sobre la indicación de los fármacos antiepilépticos (FAE) según síndrome epiléptico

Síndrome epiléptico	FAE de primera línea	Monoterapia alternativa o biterapia añadida	Otras posibilidades
Epilepsia focal idiopática	No tratar	CBZ	LTG, TPM, CLB
Epilepsia focal sintomática	CBZ, VPA	LTG, TPM, OXC	LEV, PHT, PB, GBP
EGI con ausencias	VPA, ESM	LTG	CLB, LEV
EGI con mioclonías	VPA	–	CZP, ESM, LEV, PB, TPM
EGI con crisis tonicoclónicas	VPA	LTG, TPM	LEV, PB, CLB
Síndrome West	VGB	VPA	Esteroides, CZP
Síndrome Lennox-Gastaut y afines	VPA + LTG	LTG, TPM	CLB, CZP, VGB, TPM, GBP, FBM
Otras generalizadas sintomáticas = las EGI con crisis tonicoclónicas			

Modificada de Guerrini et al⁸.

EGI: epilepsia generalizada idiopática; CBZ: carbamacepina; LTG: lamotrigina; TPM: topiramato; CLB: clobazán; CZP: clonazepam; VPA: ácido valproico; OXC: oxcarbacepina; LEV: levetiracetam; PHT: fenitoína; PB: fenobarbital; GBP: gabapentina; ESM: etosuximida; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; GBP: gabapentina; FBM: felbamato.

La absorción oral para un mismo fármaco puede variar según la forma de presentación (dispersable, tabletas, etc.), las características químicas (sales, soluciones cristalinas, etc.), o las de la manufactura (disolvente, lubricante, estabilizante, etc.), por lo que puede variar de un producto comercial a otro, aunque se trate del mismo compuesto. Puede además ser interferida por la ingestión de alimentos (LTG), por el pH gástrico (ácido valproico en comprimidos con recubrimiento entérico), o porque sean de liberación retardada (Depakine Crono®).

Para llegar al torrente sanguíneo, el fármaco debe circular por el tubo gastrointestinal, atravesar la mucosa intestinal y el hígado (*first-pass hepatic metabolism*). Cada barrera tiende a disminuir la biodisponibilidad del fármaco que, sin embargo, es alta en la mayoría de los antiepilépticos (> 90%), salvo para el vigabatrina (80%), carbamacepina (75-85%) y gabapentina (35-60%).

El intervalo de tiempo transcurrido entre la ingestión y el pico máximo de concentración sérica es muy breve (0,5-2/4 h) para el levetiracetam, vigabatrina y fenobarbital. Tiene una duración moderada (1-4 h) para casi todos los demás FAE, con la excepción de aquellos de intervalo más prolongado (2-12 h) como la carbamacepina, felbamato, gabapentina y fenitoína⁹.

La relación fracción libre/fracción unida a proteínas puede oscilar según el estado físico del paciente, y dado que la fracción libre es la forma activa, la cobertura terapéutica del paciente puede variar según dichos estados. Este hecho se ha implicado para explicar la descompensación de las crisis de muchos epilépticos cuando sufren un proceso febril intercurrente. Los estados carenciales y las hipoproteinemias de cualquier origen requieren dosis mucho más bajas de antiepilépticos, porque en ellos, la fracción libre del medicamento es mucho mayor. Los fármacos sin unión a proteínas serían las indicadas en estos casos.

La unión a proteínas oscila del mínimo al máximo según el fármaco antiepiléptico de que se trate: es alta (75-90%) para la tiagabina, fenitoína, valproico, benzodiazepinas y carbamacepina; moderada (40-55%) para fenobarbital, oxcarbacepina, y lamotrigina; baja (15-25%) para el felbamato y topiramato; y mínima (< 10%) para la etosuximida, levetiracetam, primidona, vigabatrin y gabapentina.

La biotransformación de los fármacos ocurre principalmente en el hígado, donde son convertidos en productos hidrosolubles que permitan su excreción renal. El metabolismo hepático de los fármacos tiene lugar a través de cuatro grandes vías, las tres primeras de las cuales se agrupan en las llamadas "reacciones de fase I": oxidación, reducción e hidrólisis. Las "reacciones de fase II" engloban a todos los mecanismos de conjugación que, por lo general, ocurren a continuación de las primeras.

La mayor parte de las reacciones de oxidación tienen que ver con el citocromo P (CYP) 450 y sus numerosas isoenzimas, cuya actividad está determinada por factores genéticos y por factores ambientales. Entre estos últimos, se incluye la exposición a determinados fármacos, que inhiben o inducen la acción enzimática del CYP-450 sobre otros sustratos. Esta es la vía mayoritaria para los antiepilépticos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, primidona y carbamacepina), así como para la etosuximida y, en menor grado, para el ácido valproico. Los productos obtenidos a través de esta vía suelen ser estables, pero si no lo son han de ser rápidamente conjugados (fase II) para que no reaccionen con macromoléculas endógenas y producir necrosis tisular (hepatotoxicidad, toxicidad en la médula ósea), teratogenicidad y carcinogénesis. La hipersensibilidad cutánea de la carbamacepina tiene también que ver con esta vía.

La reducción no es una vía importante para los fármacos antiepilépticos salvo en el caso de la oxcarbacepina. La hidrólisis se utiliza más como vía desintoxicadora de metabolitos intermediarios obtenidos durante la oxida-

TABLA 2. Fármacos antiepilépticos que pueden agravar algunos síndromes epilépticos

FAE	Síndrome epiléptico	Manifestación del empeoramiento
Carbamacepina	Epilepsia <i>petit mal</i>	Ausencias, mioclonías
	Epilepsia mioclónica juvenil	Crisis mioclónicas
	Epilepsia mioclónica progresiva	Mioclonías
	Epilepsia rolándica	Estatus eléctrico durante el sueño, mioclono negativo
Fenitoína	Epilepsia <i>petit mal</i>	Ausencias
	Epilepsia mioclónica progresiva	Síndrome cerebeloso
Fenobarbital	Epilepsia <i>petit mal</i>	Ausencias (a dosis altas)
Benzodiazepina	Síndrome Lennox-Gastaut	Crisis tónicas
Vigabatrina	Epilepsia <i>petit mal</i>	Ausencias
	Epilepsias mioclónicas	Mioclonías
Gabapentina	Epilepsia <i>petit mal</i>	Ausencias
	Epilepsias mioclónicas	Mioclonías
Lamotrigina	Epilepsia mioclónica grave del lactante	Crisis mioclónicas
	Epilepsia mioclónica juvenil	(a dosis altas)

Tomada de Guerrini et al⁸.

ción. Cuando falla, suelen aparecer reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de fase II están representadas sobre todo por la glucuronoconjugación, un mecanismo importante para completar la biotransformación de casi todos los fármacos que utilizan la oxidación como vía metabólica principal, así como para la lamotrigina, que utiliza esta vía casi con exclusividad¹⁰. Las excepciones son la vigabatrina, gabapentina, topiramato y levetiracetam, que se excretan por el riñón con escasa o nula biotransformación.

La semivida del fármaco es un concepto que permite calcular con rapidez y sin mayores complicaciones cuestiones de tanta utilidad práctica como el momento oportuno para la determinación de concentraciones séricas, la estabilización medicamentosa o la eliminación total del producto fuera del organismo. Se refiere al tiempo necesario para reducir a la mitad la concentración sanguínea del producto, y está determinado por su volumen de distribución y por su aclaramiento.

La concentración en sangre de un fármaco alcanza el período estable cuando la cantidad ingerida durante un intervalo determinado está en equilibrio con la cantidad excretada durante ese mismo período. El período estable y la semivida tienen una estrecha relación que depende del tipo de relación farmacocinética del producto: farmacocinética lineal o no lineal¹¹.

La cinética lineal, también llamada de primer orden, es aquella en la que la dosis tiene una relación lineal con el nivel sérico una vez se ha alcanzado el período estable. Cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, que por definición es oral y a largo plazo, el producto se acumula en el organismo hasta que alcanza el período estable o fase de meseta. Este equilibrio se obtiene al 97% al cabo de 5 semividas, y es completo al cabo de 7 semividas, cuando el fármaco tiene una cinética lineal. Esto quiere decir que los fármacos con semivida más corta alcanzarán antes la fase de meseta. Por ejemplo, la vigabatrina, tiagabina, ácido valproico, gabapentina y levetiracetam, con semividas de 2-9 h, alcanzarán el período estable a las 48 h de la última modificación de la dosis, mientras que el topiramato requerirá 3-5 días, las benzodiazepinas de semivida larga (clobazam y clonacepam) requerirán 6-10 días, y el fenobarbital, 15-20⁹. Cuando se intenta eliminar un fármaco por completo del torrente sanguíneo, hay que calcular también 7 semividas a partir del momento de la suspensión. Cuando se modifique la dosis, duplicándola o reduciéndola a la mitad, se debe esperar 7 semividas para alcanzar la nueva fase estable. Ni la eficacia terapéutica ni los valores séricos deben ser evaluados antes de alcanzar la fase estable.

La cinética no lineal, o de orden cero, es aquella en la que la concentración sérica del fármaco aumenta a un ritmo desproporcionadamente mayor que el incremento de la dosis, porque disminuye su aclaramiento según aumenta la dosis. Se le llama también cinética de satura-

ción o dependiente de la concentración. La semivida del producto se alarga, por lo que aunque se mantenga el axioma de 5-7 semividas para alcanzar la fase estable, el tiempo requerido será mayor a dosis altas que cuando se utilicen dosis más bajas. En los casos de intoxicación, la eliminación total del producto requerirá un tiempo mayor que el que se requirió para alcanzar la fase estable antes de la intoxicación. Este tipo de farmacocinética es propio de la fenitoína.

Algunos antiepilépticos con cinética lineal pueden mostrar características de la cinética no lineal cuando se utilizan a dosis muy altas, como es el caso del ácido valproico, en el que se produce una saturación de la unión a proteínas del fármaco, con lo que al incrementar excesivamente la dosis aumenta la fracción libre, que es rápidamente eliminada.

FARMACODINÁMICA

La farmacodinámica de los productos antiepilépticos describe la acción de los fármacos sobre la membrana neuronal. El efecto farmacológico se lleva a cabo a través de los canales iónicos dependientes del voltaje, o de los receptores de la membrana GABAérgicos o glutamérgicos, algunos de los cuales tienen también un canal iónico asociado.

En las crisis epilépticas de origen focal, la descarga paroxística neuronal provoca una despolarización de la membrana en un grupo de neuronas de una forma hipersincrónica. Cuando la despolarización se mantiene recluta nuevas poblaciones neuronales, lo que se manifiesta clínicamente por la progresión o generalización secundaria de la crisis. Pero con más frecuencia, en lugar de mantenerse, la despolarización inicial es seguida de una hiperpolarización más o menos prolongada que impide la progresión mencionada. Cada una de estas fases se produce por la aparición de una serie de corrientes iónicas y de neurotransmisores en la sinapsis, diferentes para cada caso.

La despolarización se debe a la activación de los receptores glutamatérgicos que permiten una rápida entrada de sodio en la neurona.

El mantenimiento prolongado de la despolarización se debe a la estimulación de otro tipo de receptores glutamatérgicos que permiten la entrada de sodio y de calcio. Cuando el calcio entra en la terminal dendrítica presináptica, favorece la liberación de mayor cantidad de neurotransmisores.

La hiperpolarización aparece gracias a la activación GABAérgica de los canales de cloro y potasio asociados a los diferentes receptores de GABA.

En las crisis epilépticas generalizadas hay una sincronía bilateral de las descargas cuyo origen parece estar en los circuitos talamocorticales: las neuronas en ciertos núcleos talámicos adquieren una actividad rítmica cuando durante la despolarización entra calcio en la terminal postsináptica, a través de canales de bajo voltaje llamados canales de calcio T, que mantienen la despolarización

provocando los ritmos de 3 ciclos por segundo propios de las crisis de ausencia¹².

El mecanismo de acción de los antiepilépticos clásicos se conoció mucho después del conocimiento empírico de su actividad terapéutica. Resultó que la mayoría estabilizaban la membrana ya despolarizada, bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje. La fenitoína y la carbamacepina actúan de este modo. Cuanto más despolarizada esté la membrana o más veces se despolarice, más eficaz será el fármaco. Constituye un bloqueo selectivo de la actividad paroxística y no de la actividad normal. El ácido valproico actúa también sobre estos canales, pero en algún lugar diferente de los otros dos. Otros fármacos pueden actuar también de esta manera, pero sólo a concentraciones tóxicas (fenobarbital, primidona, clonacepam).

Fenitoína, fenobarbital y benzodiazepinas a dosis altas inhiben los canales presinápticos de calcio; la etosuximida y el ácido valproico a dosis altas los inhiben a nivel postsináptico, razón por la cual actúan sobre las neuronas talámicas cuya ritmicidad es responsable de las ausencias típicas del *petit mal*. Sobre los canales de potasio, una vía teóricamente muy prometedora, no hay fármacos comercializados que actúen sobre ellos, salvo la carbamacepina, pero de forma minoritaria. La alteración genética de diferentes subunidades de este canal está en la base del síndrome del intervalo QT largo, de las convulsiones neonatales benignas y de alguna de las formas de ataxia episódica.

La facilitación GABAérgica fue procurada estimulando la síntesis de GABA (ácido valproico, gabapentina), inhibiendo su recaptación (tiagabina), reduciendo su catabolismo (vigabatrina), o facilitando la acción GABA en los receptores GABA A (BZD, PB, TPM).

La inhibición glutamérgica se consiguió inhibiendo la liberación de ácido glutámico (lamotrigina) o el canal de sodio asociado al receptor (CBZ, PHT, VPA), o antagonizando la acción del ácido glutámico en diferentes receptores (TPM)¹².

RELACIÓN ENTRE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

El efecto farmacológico será proporcional a la concentración de la droga sobre el receptor. La concentración depende de la farmacocinética, y la relación entre concentración y respuesta está definida por una ecuación que, para la mayor parte de los fármacos antiepilépticos, define una curva determinada que difiere de la de otros fármacos⁹, y que indica que por encima de una concentración determinada, posteriores incrementos de ésta no aumentan el porcentaje de respuesta máxima del receptor. En contrapartida, algunos fármacos se unen irreversiblemente al receptor como, por ejemplo, la vigabatrina, que inhibe irreversiblemente a la GABA-transaminasa, con lo que aumenta la concentración del GABA de la sinapsis y prolonga su actividad farmacológica más allá de lo que sería de suponer por su semivida.

CONCENTRACIONES SÉRICAS

Todo fármaco tiene una cifra de concentración en sangre que oscila entre unos límites determinados, con la que alcanza la mayor eficacia junto con la menor toxicidad. Este rango sigue una distribución normal, lo que indica que habrá un número pequeño de pacientes en ambos extremos de la curva de Gauss para cada fármaco. Por este motivo (que depende del paciente), además de por la farmacocinética del producto y por las posibles interacciones con otros fármacos, los resultados de una determinación de valores séricos deben ser cuidadosamente interpretados.

En primer lugar, los valores séricos deben extraerse cuando el paciente se encuentra en la fase estable después del último ajuste de medicación. Si se estudian antes de que se haya alcanzado esta fase pueden inducir a realizar cambios inadecuados de las dosis o a malinterpretar su relación con los efectos secundarios. En segundo lugar, se debe tener en cuenta que la determinación de la concentración sanguínea nos da la cifra total, no únicamente la de la fracción libre, que es la farmacológicamente activa. En tercer lugar, la determinación ha de realizarse en condiciones basales, es decir, justo antes de la próxima dosis.

La dosis de impregnación inicial pueden permitir alcanzar unas concentraciones séricas similares a las de la fase estable en menor tiempo, pero con frecuencia producen toxicidad transitoria y, en ocasiones, provocan una autoinducción enzimática de su metabolismo que obligará más adelante a aumentar la dosis de mantenimiento para mantener niveles similares. Tal es el caso de la carbamacepina.

La determinación de niveles se realiza habitualmente para:

1. Asegurar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente cuando la eficacia terapéutica no es la esperada.
2. Averiguar la relación del producto con los posibles efectos secundarios.
3. Estudiar el estatus metabólico del paciente respecto al fármaco: si se trata de un metabolizador rápido o lento.
4. Vigilar las interacciones medicamentosas en los pacientes con politerapia o con otros tratamientos que interfieran con la absorción o metabolismo del fármaco antiepiléptico.

Los nuevos fármacos antiepilépticos tienen unas características farmacológicas que hace innecesarias las determinaciones séricas, salvo quizás en el caso de la lamotrigina, cuya lenta introducción e interacción con otros fármacos hace que en muchas ocasiones se quede por debajo del rango terapéutico.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La interacción entre medicamentos puede ser farmacodinámica o farmacocinética. La primera se manifiesta

cuando dos fármacos compiten por el mismo receptor o favorecen uno la acción del otro. El ejemplo habitual es el de la lamotrigina que parece aumentar los efectos tóxicos de la carbamacepina sin aumentar los valores séricos de esta última o de su metabolito activo (epóxido)¹¹. Combinar dos fármacos que actúan ambos bloqueando los canales de sodio, no suma muchas veces su eficacia. Si se administra un fármaco que aumenta la concentración de GABA en la sinapsis, la acción de un segundo producto con una acción similar puede ser inoperante o bien provocar toxicidad por exceso de inhibición neuronal¹³.

Las interacciones más frecuentes son, sin embargo, las farmacocinéticas. Los dos mecanismos farmacocinéticos que tienen relevancia clínica cuando hay interacción son la biotransformación y la unión a proteínas. La primera ocurre sobre todo cuando se utilizan fármacos que requieren el CYP-450 para su metabolismo hepático. El ejemplo clásico es la inhibición del metabolismo de la fenitoína y la inducción del metabolismo de la carbamacepina cuando ambos fármacos se administran de forma conjunta. Cuando a un paciente en politerapia se le retira un fármaco inductor enzimático, los niveles del otro producto pueden aumentar inadvertidamente.

La competencia por la unión a proteínas justifica, por ejemplo, la interacción entre el ácido valproico y la fenitoína: al incrementar la dosis del primero se saturan las uniones proteicas desplazando a la fenitoína, la cual aumenta entonces su fracción libre, con lo que puede producirse una toxicidad transitoria por fenitoína seguida inmediatamente de una disminución de sus concentraciones séricas, por el rápido aclaramiento de la fracción libre, con lo que se terminará perdiendo eficacia terapéutica. Otras interacciones se muestran en la tabla 3.

Por lo general, hay que recordar que hay productos que disminuyen la absorción (antiácidos y antineoplásicos), productos que desplazan a los demás de su unión a las proteínas (salicilatos, valproato), productos inductores enzimáticos (rifampicina, alcohol, tabaco, marihuana, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, primidona) que disminuyen la semivida de los fármacos concomitantes, y productos inhibidores enzimáticos que alargan la vida media de los productos asociados (cimetidina, eritromicina, isoniácida, sulfonamidas, valproato)^{14,15}.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Existen varios organismos internacionales que tratan de impulsar una terminología unificada para describir los acontecimientos adversos relacionados con los medicamentos: COSTART (USA), WHO-ART (OMS), ICD9-CM, y el Medra (FDA americana)¹⁶. Además de la terminología, el número de sujetos expuestos al fármaco es también importante para determinar la verdadera incidencia de los efectos secundarios. Hasta que un fármaco no ha sido utilizado por 100.000 personas-año no se puede establecer con suficiente seguridad su perfil toxicológico. Un ejemplo de reconocimiento tardío de un efecto secundario es la disminución concéntrica de los campos visuales ocasionado por la vigabatrina.

Los acontecimientos adversos se clasifican como de tipo A (dosis dependiente), tipo B (reacciones idiosincrásicas), tipo C (reacciones por acumulación del fármaco durante tratamientos a largo plazo; por ejemplo, la dependencia tras el uso prolongado de barbitúricos¹⁷), y tipo D (reacciones de aparición retardada, como la terogénesis o la carcinogénesis). En total, aproximadamente el 50% o más de los pacientes que reciben medicación antiepiléptica sufren algún tipo de efecto secundario¹⁰. Las reacciones idiosincrásicas, sin embargo, ocurren sólo en el 0,1% de la población general, aunque constituyen el 10% de todas las reacciones adversas ante cualquier tipo de medicamento¹⁸.

Los efectos secundarios más frecuentes son los dependientes de la dosis y, dentro de este grupo, los derivados de la neurotoxicidad: sedación, depresión, mareo, alteraciones del nivel cognitivo, del comportamiento, del equilibrio, etc., aunque ocasionalmente aparecen reacciones idiosincrásicas no dependientes de la dosis, pero que son también de este tipo con un cuadro clínico muy serio (deterioro mental transitorio asociado a alguno de los FAE en ciertos tipos de epilepsia). Otros efectos secundarios dependientes de la dosis serían los trastornos digestivos, la caída del cabello por ácido valproico, la ganancia de peso (ácido valproico, carbamacepina, vigabatrina) o la pérdida del mismo (topiramato), etc. Una buena monitorización clínica de los pacientes, y la ayuda ocasional de la determinación de las concentraciones séricas, debiera ser capaz de resolver estos problemas.

Las reacciones idiosincrásicas son objeto de máxima preocupación, a pesar de su baja incidencia, puesto que

TABLA 3. Interacciones de los fármacos antiepilépticos más frecuentes

	Altera la concentración plasmática de...		Es alterada (su concentración plasmática) por...	
	Aumento	Descenso	Aumento	Descenso
Carbamacepina	Fenitoína	Clonacepam	Acetazolamida	Fenobarbital
	-	Etosuximida	Cimetidina	Fenitoína
	-	Fenobarbital	Eritromicina	Primidona
	-	Primidona	Fluoxetina	-
	-	Valproato	Isoniácida	-
	-	-	Verapamilo	-
Etosuximida	Fenitoína	-	Valproato	Carbamacepina
	-	-	-	Fenobarbital
	-	-	-	Fenitoína
	-	-	-	Primidona
Fenobarbital	-	Carbamacepina	Valproato	Carbamacepina
	-	Clonacepam	Cloranfenicol	Fenitoína
	-	Fenitoína	-	-
Primidona	-	Carbamacepina	Valproato	Carbamacepina
	-	Clonacepam	Isoniácida	Fenitoína
	-	Fenitoína	-	-

Modificada de Browne¹¹.

sus consecuencias puede ser muy graves. Su incidencia para cualquier fármaco varía entre 1/100 exposiciones a 1/100.000 exposiciones. El órgano afectado con más frecuencia es la piel, seguido de la médula ósea y el hígado, y en menor medida el sistema nervioso y los riñones. El consenso actual es el de retirar todo fármaco antiepiléptico que desarrolle un exantema cutáneo, antes de que pueda evolucionar a un cuadro más serio (carbameceptina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital, primidona). Los antiepilépticos aromáticos (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbameceptina) son los más frecuentemente implicados en las graves reacciones de hipersensibilidad mucocutáneas con afectación sistémica. Pero todos ellos, además de la etosuximida y el ácido valproico pueden ocasionar una gran variedad de reacciones idiosincrásicas: agranulocitosis, anemia aplásica, síndrome de Stevens Johnson, dermatitis alérgica, fracaso hepático, pancreatitis, etc. Los nuevos fármacos antiepilépticos, con la excepción del felbamato (retirado del mercado) y las alteraciones cutáneas de la lamotrigina y oxcarbacepina, tienen un índice muy bajo de reacciones idiosincrásicas si se comparan con los antiepilépticos clásicos.

Para prevenir las reacciones idiosincrásicas no hay otra posibilidad que tratar de identificar con antelación los factores de riesgo. Se ha desarrollado un perfil clínico por ejemplo para el valproato¹⁹: aquellos pacientes con edad inferior a 2 años, retraso psicomotor y politerapia, que requieran la administración concomitante de valproato debieran ser estudiados previamente para descartar un posible error innato del metabolismo (tabla 4). Se está tratando también de identificar los marcadores bioquímicos que nos alerten sobre la idiosincrasia del paciente ante el tratamiento farmacológico¹⁸.

FARMACOGENÉTICA Y EL ESTUDIO MOLECULAR DE LA RESISTENCIA A FÁRMACOS

Las reacciones idiosincrásicas y demás tipos de efectos adversos, así como la mejora de la eficacia medicamentosa han impulsado el desarrollo de la llamada farmacogenética también en el terreno de la epilepsia. En este sentido, se están investigando:

1. Los genes que determinan enfermedades epilépticas específicas (p. ej., convulsiones neonatales benignas) para determinar su respuesta o resistencia a ciertos FAE con un mecanismo de acción específico para ellos.
2. Los polimorfismos de los genes que codifican los receptores que son el sustrato de determinadas drogas, para averiguar la variabilidad de la respuesta y posible modificación específica del medicamento.
3. Genes que codifican las proteínas que intervienen en la farmacocinética: absorción, metabolismo, distribución, etc.²⁰.

La resistencia a fármacos está siendo últimamente el objetivo prioritario de la investigación molecular en epi-

lepsia, como antes lo fue en la investigación oncológica. Existen proteínas capaces de transportar una gran variedad de fármacos a través del epitelio vascular y hacia las células blanco, en nuestro caso la glía y las neuronas. La sobreexpresión de estas proteínas multitransportadoras en el endotelio vascular, captando y devolviendo el fármaco al torrente sanguíneo sin permitir su posterior traslado a la glía y a la neurona, parecen justificar la resistencia a los fármacos antiepilépticos en algunos modelos animales⁴. La sobreexpresión puede ser constitucional, explicando así algunas epilepsias intratables, o adquirida, apareciendo en las neuronas displásicas o tras un estatus convulsivo, como una consecuencia no favorable de la plasticidad neuronal²¹. Se podría dar el caso paradójico de que administrando un fármaco antiepiléptico conjuntamente con un inhibidor de la proteína transportadora se consiguiera revertir la farmacoresistencia del paciente⁴.

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE LOS NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

En series grandes de pacientes epilépticos de diagnóstico reciente, que requirieron tratamiento y que han sido seguidos durante largo tiempo²², se ha observado que el 47% se controlan con el primer fármaco antiepiléptico utilizado; el 13% adicional con el segundo fármaco en monoterapia; el 1% más con el tercer FAE, también en monoterapia, y otro 3% con biterapia. En total, el 64% consiguieron un control total de las crisis. En el 30% restante es donde se centra la acción terapéutica de los nuevos fármacos antiepilépticos.

Los nuevos fármacos antiepilépticos han pretendido alcanzar las características ideales: buena biodisponibilidad (menos gabapentina), nula o muy escasa unión a proteínas (vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato), ausencia de metabolismo hepático (vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato), buena tolerabilidad, mínimo porcentaje de reacciones idiosincrásicas (sólo las presentan lamotrigina y oxcarbacepina), y cinética lineal con escasas o nulas interacciones medicamentosas, lo que hace innecesarias las determinaciones de valores séricos.

TABLA 4. Exámenes complementarios sugeridos antes de introducir valproato en el régimen terapéutico de un paciente con riesgo de reacción idiosincrásica: menor de dos años, con retraso psicomotor y politerapia antiepiléptica¹⁹

Determinación de lactato y piruvato séricos
Carnitina sérica
Ácidos orgánicos en orina
Hematimetría y bioquímica basal
Protrombina y tromboplastina
Gases arteriales
Pruebas hepáticas y amonio

TABLA 5. Algunos datos prácticos sobre los nuevos fármacos antiepilépticos

FAE	Autorización oficial	Intervalo hasta dosis de mantenimiento (semanas)	Dosis mantenimiento (mg/día)	Metabolismo	Unión a proteínas	Tiempo fase estable (días)*
Gabapentina	> 12 años, EP, M	1	900-3.600	Ninguno	No	2
	> 3 años, EP, TA	1	30/kg			
Levetiracem	> 16 años, EP, TA	1-3	1.000-3.000 (20-50/kg)	Ninguno	No	2
Lamotrigina	> 12 años, EP y EG, M	5-8	100-200	Conjugación hepática	55%	3-10
	> 12 años, EP y EG, + VPA	10-12	100-200			
	> 2 años, EP y EG, TA	5-8	5-15/kg (máximo 400 mg/día)			
	> 2 años, EP y EG, + VPA	6-10	1-5/kg (máximo 200 mg/día)			
Oxcarbacepina	> 6 años, EP, M	2-3	30-40/kg	Reducción hepática	40%	2
Tiagabina	> 12 años, EP, TA	5-8	30-50 (0,4-0,6/kg)	Oxidación hepática	96%	2
Topiramato	> 2 años, EP y EG, M	5-8	5-9/kg	Ninguno	No	3-5
Vigabatrina	Síndrome West, M y tanda corta	1	100-150/kg	Ninguno	No	2
	> 2 años, EP y EG, TA	1	40-100/kg			

*Tiempo hasta alcanzar la fase estable tras la última modificación de la dosis.

EP: epilepsia parcial; EG: epilepsia generalizada; TA: terapia añadida; M: monoterapia.

Aunque indicados sobre todo para la epilepsia con crisis focales, algunos de ellos están demostrando un espectro de acción más amplio (lamotrigina, topiramato y posiblemente también el levetiracetam). La forma de presentación es oral exclusivamente, en todos ellos. La escalada inicial de la dosis sólo es rápida (1 semana) para la gabapentina y vigabatrina, moderadamente rápida (2-3 semanas) para la oxcarbacepina y levetiracetam, y lenta (5-8 semanas) para las demás: tiagabina, lamotrigina, topiramato.

Los sucesivos metaanálisis han demostrado la mayor eficacia de todos estos fármacos respecto al placebo, pero no las diferencias entre ellos ni con los antiepilépticos clásicos^{23,24}. La tolerabilidad, que también es similar entre todos ellos, sí parece sin embargo ser superior a la de los fármacos clásicos. Según algunos autores²⁵, la eficacia y la tolerabilidad de algunos de los nuevos fármacos antiepilépticos corren en sentido inverso, siendo los más tolerables (de mayor a menor): gabapentina, lamotrigina, tiagabina, topiramato y vigabatrina.

En los niños la valoración es necesariamente diferente. El pronóstico y resultado final viene dado por el síndrome epiléptico específico que sufra el niño⁸. Muchos de estos síndromes dependen de la edad, algunos con evolución catastrófica (síndrome de West, de Dravet o epilepsia mioclónica grave de la infancia, etc.), otros de evolución benigna incluso sin tratamiento alguno (epilepsia parcial benigna de la infancia con paroxismos rolándicos). La farmacocinética depende también de la edad, y en ella se distinguen claramente tres períodos diferenciados: neonatal, lactancia y período infantil, y adolescencia cuando la farmacocinética se hace similar a la del adulto. Por lo tanto, tanto la eficacia como la tolerabilidad han de ser evaluados de forma diferente a la del adulto.

El desarrollo de los productos clásicos, sin embargo, no incluía a los niños hasta las fases más avanzadas, cuando lo hacían. La consecuencia era la utilización en la infancia, por extensión, de productos estudiados mayoritariamente en adultos y sin la necesaria documentación sobre su dosificación y seguridad. La contrapartida era la reducción del armamento terapéutico infantil. La situación fue abordada por la ILAE en 1994²⁶ especificando los requerimientos de los pacientes pediátricos, y recomendando la introducción de casos infantiles en fases más tempranas del desarrollo farmacológico, aunque con las debidas precauciones. Las consideraciones éticas (imposibilidad del consentimiento informado otorgado por el propio niño, o de investigación farmacocinética en niños sanos, placebo en monoterapia, etc.) han propiciado, además, que el diseño de ensayos clínicos utilice una metodología diferente a los de los adultos²⁷.

La American Academy of Pediatrics²⁸ ha enfatizado la necesidad de que el beneficio terapéutico derivado de los nuevos productos farmacológicos sea accesible a la población infantil, con toda la responsabilidad que esto supone para la industria, las instituciones y la comunidad. Hasta el momento, se han realizado menos de 20 ensayos clínicos multicéntricos sobre los nuevos fármacos antiepilépticos específicamente para la población infantil. A pesar de su escaso número y del hecho de que estuvieran enfocados a satisfacer los requisitos de las instituciones oficiales que autorizan su consumo, se ha podido extraer información práctica y clínica sumamente útil sobre su eficacia y seguridad²⁹.

La edad e indicación oficialmente autorizada para los nuevos fármacos antiepilépticos, se muestra en la tabla 5, junto con otros datos de interés práctico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Walker MC, White HS, Sander JW. Disease modification in partial epilepsy. *Brain* 2002;125(Pt 9):1937-50.
2. Temkin NR, Jarell AD, Anderson GD. Antiepileptic agents: How close are we? *Drugs* 2001;61:1045-55.
3. Cereghino JJ, Penry K. Introduction. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
4. Loscher W. Current status and future directions in the pharmacotherapy of epilepsy. *Trends Pharmacol Sci* 2001;23:113-8.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for a revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489-501.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
7. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796-803.
8. Guerrini R, Arzimanoglou A, Brouwer O. Rationale for treating epilepsy in children. *Epileptic Disorders* 2002;4(Suppl 2):S9-S21.
9. Glauser TA, Pippenger CE. Controversies in blood-level monitoring: Reexamining its role in the treatment of epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S6-S15.
10. Perucca E, Richens A. General Principles. Biotransformation. En: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996.
11. Browne TR. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1998;51(Suppl 4):S2-S7.
12. Dichter MA. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Adv Neurol* 1998;76:1-9.
13. French JA, Gidal BE. Antiepileptic drugs interactions. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S30-S36.
14. McInnes GT, Brodie MJ. Drug interactions that matter. A critical reappraisal. *Drugs* 1998;36:83-110.
15. Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinical significant drug interactions. *Drug Safety* 1993;9:156-84.
16. Greenwood RS. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 2):S42-S52.
17. Bourgeois B. New dosages and formulations of AEDs for use in pediatric epilepsy. *Neurology* 2002;58(Suppl 7):S2-S5.
18. Glauser TA. Idiosyncratic reactions: New methods of identifying high-risk patients. *Epilepsia* 2000;41(Suppl 8):S16-S29.
19. Wilmore LJ, Triggs WJ, Pellock JM. Valproate toxicity: Risk screening strategies. *J Child Neurol* 1991;6:3-6.
20. Spear BB. Pharmacogenetics and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 5):31-4.
21. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier ML, Thom M. Drug resistance in epilepsy: Expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125(Pt 1):22-31.
22. Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002;58(Suppl 5):S2-S8.
23. Marson AG, Kadir ZA, Chadwick DW. New antiepileptic drugs: A systematic review of their efficacy and tolerability. *BMJ* 1996;313:1169-74.
24. Privitera MD. Evidence-based medicine and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1999;40(Suppl 5):S47-S56.
25. Brodie MJ. Management strategies for refractory localization-related seizures. *Epilepsia* 2001;42(Suppl 3):S27-S30.
26. Guidelines for antiepileptic drug trials in children. Commission on Antiepileptic Drugs of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1994;35:94-100.
27. Pellock JM. Pediatric Trials: Practical issues. Special populations and trial design. *Adv Neurol* 1998;76:167-71.
28. Guidelines for the ethical conduct of studies to evaluate drugs in pediatric populations. *Pediatrics* 1995;95:286-94.
29. Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology* 2002;58(Suppl 7):S6-S12.