

Perampanel

FYCOMPA® (Eisai)

EPILEPSIA

Una **crisis cerebral** es cualquier episodio brusco y transitorio motor, sensitivo, sensorial y psíquico, consecutivo a una disfunción pasajera, parcial o global del cerebro. Por su parte, una **crisis epiléptica** es aquella crisis cerebral que resulta de una descarga neuronal de alta frecuencia en una zona del cerebro, que se repetirá a lo largo del tiempo y es el resultado de una afección crónica. De hecho, la *International League Against Epilepsy* (ILAE, Liga Internacional contra la Epilepsia) define a la epilepsia como *una condición caracterizada por crisis epilépticas recurrentes (dos o más) no provocadas por alguna causa inmediatamente identificable*. Un concepto íntimamente relacionado con las crisis epilépticas es el de **síndrome epiléptico**, un trastorno cerebral caracterizado por un grupo de síntomas y signos que se presentan habitualmente de manera conjunta, aunque puedan tener etiologías diversas. Por último, el **estado de mal epiléptico** (*status epilepticus*) es un síndrome bastante especial y grave, generalmente referido como cualquier crisis epiléptica que dure más de 30 minutos, o bien la reiteración de crisis epilépticas sin restablecimiento de la consciencia entre ellas. Los síntomas relacionados con el cuadro epiléptico se relacionan con la localización anatómica del foco epiléptico y su extensión, y pueden ir desde un leve tic o un breve paréntesis en la atención del sujeto a una crisis convulsiva generalizada de varios minutos de duración.

La tasa de prevalencia de epilepsia entre la población española mayor de 18 años es de 18,11 casos por cada mil habitantes, lo que representa que actualmente

hay unos 704.533 enfermos en todo el país, según se desprende de los datos preliminares del *estudio Epiberia*, presentado durante la LXV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (SEN). La prevalencia de epilepsia activa, es decir, los pacientes que presentan sintomatología y que son los que requieren intervención médica y más recursos sanitarios, es de 237.099 individuos y la tasa cruda de incidencia se sitúa en 7,04 casos por cada millar de habitantes. La incidencia acumulada de epilepsia hasta la edad de 80 años alcanza el 3%.

Los pacientes con epilepsia presentan problemas médicos y sociales importantes, en relación con las crisis recurrentes, la enfermedad neurológica subyacente, los efectos secundarios de la medicación y la estigmatización social que acompaña a esta enfermedad. La epilepsia incrementa entre 5 y 10 veces la mortalidad de la población general. Los enfermos con frecuencia padecen dificultades cognitivas e inadaptación social, como fracaso escolar no relacionado con su capacidad cognitiva, desempleo, bajo índice de matrimonio y menor número de hijos (*Gil-Nagel, 2012*).

Los síntomas relacionados con el cuadro epiléptico se relacionan con la localización anatómica del foco epiléptico y su extensión, y pueden ir desde un leve tic o un breve paréntesis en la atención del paciente a una crisis convulsiva generalizada, de varios minutos de duración.

La Clasificación de las Crisis Epilépticas de la ILAE las agrupa en:

1. Crisis Generalizadas
 - a. Crisis tónico-clónicas (en cualquier combinación)
 - b. Ausencias:
 - i. Típicas
 - ii. Atípicas

- iii. Con características especiales (ausencia mioclónica, mioclonía palpebral)
 - c. Crisis mioclónicas
 - d. Crisis tónicas
 - e. Crisis clónicas
 - f. Crisis atónicas
2. Crisis focales: Pueden describirse en función de la gravedad de la crisis, el supuesto lugar de origen, la secuencia básica de fenómenos y otras

Las **crisis epilépticas generalizadas** se originan en un punto y rápidamente comprometen redes de distribución bilateral (en ambos hemisferios), que pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, si bien no tienen que afectar necesariamente a todo el córtex. Aunque una crisis individual pueda aparecer localizada, la localización y lateralización no son consistentes de una crisis a otra. Las crisis generalizadas pueden ser asimétricas. Por otra parte, las crisis generalizadas pueden ser **convulsivas**, es decir, con movimientos asociados (tónicas, clónicas, tónico-clónicas y mioclónicas), y **no convulsivas** (ausencias y crisis atónicas). Representan aproximadamente el 30% del total de casos de epilepsia diagnosticados.

- *Crisis mioclónicas*: contracciones breves que se producen de forma espontánea o provocadas por estímulos sensoriales. Pueden ser generalizadas o afectar sólo a la cara, el tronco o a las extremidades, o incluso a grupos musculares o músculos aislados.
- *Crisis clónicas*: contracciones repetitivas muy bruscas, a veces enlazadas.
- *Crisis tónicas*: contracción generalizada de la musculatura de los miembros, generalmente acompañada de rotación de los ojos o

incluso del cuerpo hacia un lado. Suelen ser muy breves y provocan la caída del enfermo.

- **Crisis tónico-clónicas (*grand mal*):** la crisis suele iniciarse con una pérdida brusca de la consciencia, produciéndose a continuación una contracción muscular tónica intensa. El paciente tiene dificultad para respirar (puede aparecer cianosis), cae al suelo completamente rígido. Tras unos segundos, se inicia la fase clónica, con sacudidas repetidas, respiración estertórea, cianosis e hipersalivación. Finalmente, el paciente se relaja, y la respiración se hace profunda, pudiendo permanecer inconsciente durante periodos que abarcan desde unos segundos hasta varias horas. Al despertar, no suele recordar lo sucedido (amnesia) y experimentará dolor muscular difuso, cefalea e incluso agarrotamiento general.
- **Ausencias (*petit mal*):** implican una interrupción brusca de la actividad, con mirada extraviada y, en algunos casos, con rotación de los ojos (crisis oculóginas), que comúnmente duran menos de 30 segundos. Suelen finalizar repentinamente, sin dejar ningún tipo de secuela ni pérdida de la consciencia. En algunas ocasiones, las crisis de ausencia pueden ir acompañadas de sacudidas clónicas de los párpados o de los labios, así como de automatismos o de otros signos y síntomas vegetativos (cambios en los ritmos cardíaco y respiratorio, incontinencia urinaria, etc.). En general, las ausencias típicas son simples, y en ellas el paciente sólo sufre una momentánea desconexión de lo que le rodea. Por el contrario, las ausencias atípicas casi siempre son complejas y se combinan con diversos tipos de crisis convulsivas.
- **Crisis atónicas.** Se caracterizan por una pérdida brusca del tono corporal, que puede ser fragmentaria o generalizada, lo cual puede conducir desde la flexión

de la cabeza y la caída del maxilar, hasta la caída súbita del paciente. La pérdida de la consciencia suele ser momentánea, recuperándose el paciente de forma rápida.

Las **crisis epilépticas focales** se originan en redes que se limitan a un hemisferio, con una localización más o menos amplia. Para cada tipo de crisis, la localización de su inicio es consistente de una crisis a otra, con patrones de propagación que pueden implicar el hemisferio contralateral (se citan como *secundariamente generalizadas*). Suponen en torno al 60% de todos los cuadros diagnosticados de epilepsia. De acuerdo con su localización, pueden ser frontales, parietales, temporales u occipitales. Según haya o no afectación de la consciencia, se consideran *simples* o *complejas*. En las crisis epilépticas focales se pueden observar:

- **Signos motores:** pueden afectar a cualquier parte del organismo. Pueden ser locales o extenderse a áreas corticales vecinas, produciendo el movimiento secuencial de varias partes del cuerpo (*marcha epiléptica* o *crisis jacksoniana*). Tras experimentar la crisis, la zona afectada puede quedar paralizada durante varios minutos o incluso horas.
- **Síntomas somatosensoriales:** se suelen manifestar como pinchazos o entumecimiento y pueden seguir una marcha similar a las crisis jacksonianas. Pueden ser visuales (destellos luminosos, alucinaciones visuales), auditivos (incluyendo sonidos musicales), olfativos (generalmente en forma de olores desagradables) y/o gustativos (frecuentemente, bajo la forma de sabor metálico).
- **Síntomas vegetativos.** Cursan con vómitos, palidez, sudoración profusa, piloerección, dilatación de la pupila (midriasis), incontinencia urinaria o fecal, etc.
- **Síntomas psíquicos:** incluyen alteraciones de las funciones superiores y se asocian fre-

cuentemente a pérdida de la consciencia. Son frecuentes las alteraciones del lenguaje, y la distorsión de la memoria y del sentido del tiempo. Los síntomas afectivos suelen manifestarse en forma extrema, tanto si son de tipo agradable como desagradable. También son comunes los episodios de miedo intenso y de depresión, que duran apenas unos minutos, pero que, dado que aparecen de forma brusca, pueden provocar una fuga del paciente.

- **Alteración de la consciencia:** típica de lo que se denominó antiguamente como *crisis epilépticas complejas*, puede ser total (pérdida de conocimiento) o simplemente una desconexión del medio (mirada ausente, etc.). Este síntoma puede ser la única manifestación de una crisis epiléptica o puede ir ésta acompañada de ciertos automatismos, consistentes en actividades motoras involuntarias más o menos coordinadas. Son típicos los automatismos alimentarios (masticación, deglución, succión), los gestuales (vestirse o desvestirse, deambular...) y los verbales (repetir una palabra o frase, contestar inadecuadamente a lo que se le pregunta...). La alteración de la consciencia se produce desde el inicio de la crisis y suele seguirse de amnesia posterior para el episodio. Las crisis con alteración de la consciencia tienen casi siempre su origen en el lóbulo temporal. Cuando afectan al lóbulo frontal, las crisis suelen ser breves y frecuentes, con mucha actividad motora de tipo repetitivo (pegar con un brazo, patear), a veces movimientos histéricos, vocalizaciones, conducta sexual impulsiva y confusión posterior, generalmente breve.

Los **síndromes epilépticos** agrupan a aquellos tipos de epilepsia que, teniendo formas de presentación y cursos clínicos similares, responden a etiologías diversas. Cada

uno de los síndromes epilépticos combina uno o más tipos de crisis epilépticas, con distintos signos y síntomas. Los más comunes son:

- *Epilepsia benigna infantil con puntas centrotemporales*, que es la forma más común de epilepsia benigna infantil.
- *Epilepsia mioclónica benigna de la infancia*.
- *Epilepsia de ausencia infantil*, típica de niños en edad escolar, especialmente entre los 6 y los 7 años de edad.
- *Epilepsia de ausencia juvenil*, menos frecuente que la variedad infantil.
- *Epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas del despertar*, que aparece de forma casi exclusiva durante la primera media hora tras el despertar del paciente y supone entre el 20 y el 50% de todas las epilepsias con crisis convulsivas generalizadas tónico-clónicas.
- *Epilepsia mioclónica juvenil*, la cual representa en torno al 6% de todas las epilepsias.
- *Síndrome de West*, un síndrome epiléptico infantil, con crisis espasmódicas, grave retraso mental y otras importantes secuelas neurológicas.
- *Síndrome de Lennox-Gastaut*, que afecta al 3-10% de los niños con epilepsia y cursa con crisis muy frecuentes y de diverso tipo, siendo también frecuente el desarrollo de *status epilepticus* y se suele asociar a retraso mental.

Las causas de la epilepsia varían con la edad. En algunos tipos se presentan crisis en una etapa determinada de la vida y, con el tiempo, cesan; en otros, se producen crisis durante toda la vida. Un 30% de los casos de epilepsia son de origen genético; el 40% están originados por malformaciones cerebrales, traumatismos craneoencefálicos, infecciones del sistema nervioso, hemorragias intracraneales, tumores cerebrales o trastornos metabólicos,

y el 30% restante son de causa desconocida. Según la edad, las causas más comunes son:

- **Neonatos:** Hipoxia e isquemia perinatal, infección (meningitis, encefalitis, abscesos cerebrales), trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, déficit de piridoxina), traumatismos craneoencefálicos, malformaciones congénitas, trastornos genéticos.
- **Infancia (< 12 años):** Crisis febriles, infecciones, traumatismos craneoencefálicos, tóxicos y defectos metabólicos, enfermedades degenerativas cerebrales, idiopáticas.
- **Adolescencia:** Idiopáticas, traumatismos craneoencefálicos, infecciones, enfermedades degenerativas cerebrales, alcoholismo.
- **18-35 años:** traumatismos craneoencefálicos, alcoholismo, tumores cerebrales (primarios y secundarios).
- **36-50 años:** tumores cerebrales (primarios y secundarios), accidente vascular cerebral, uremia, hepatopatía, hipoglucemia, alteraciones electrolíticas, alcoholismo.
- **50 años:** secuela de un accidente vascular cerebral

La base fisiopatológica de las epilepsias es una descarga neuronal anormal y exagerada. A nivel sináptico, la transmisión de los impulsos nerviosos está modulada fundamentalmente por la acción de dos neurotransmisores, uno de carácter *neuroexcitatorio*, el **ácido glutámico**, y otro *neuroinhibitorio*, el **ácido gamma-aminobutírico** (GABA).

El ácido glutámico actúa como neuroexcitador, favoreciendo la despolarización de la neurona al abrir los canales iónicos de sodio (Na^+). Se han descrito numerosos receptores celulares de glutamato, aunque los más conocidos son:

- NMDA: ácido N-metil-D-aspartico.

- AMPA (también llamado QUIS/AMPA): ácido α -amino-3-hidroxi-4-isoxazolpropiónico y ácido quiscuálico.
- KAIN: ácido kaínico.
- AP4: ácido L-2-amino-4-fosfobutanoico.

Los receptores de glutamato están formados por subunidades que se ensamblan para formar un poro, permitiendo el intercambio de diferentes iones entre el interior y el exterior neuronal. Entre los receptores celulares para el ácido glutámico (GluR), el más estudiado es el *N-metil-D-aspartato* (NMDA), cuya activación produce una intensa despolarización de la membrana, suficiente como para permitir la apertura de canales iónicos de calcio (Ca^{2+}) dependientes del voltaje. Esto conduce a una entrada (influjo) de Ca^{2+} en el interior neuronal, lo cual, a su vez, conduce a la liberación de neurotransmisores excitatorios capaces de estimular otras neuronas, aunque una excesiva entrada de Ca^{2+} puede acabar con la muerte neuronal.

Por su parte, el **ácido γ -aminobutírico** (GABA) actúa como neuroinhibidor al activar su principal receptor sobre la célula postsináptica (**GABAA**). Este receptor está acoplado a un canal iónico de cloruro (Cl^-), y su activación por el GABA regula la apertura de este canal tanto en tiempo como en amplitud. Al activar el receptor, se incrementa el flujo de iones Cl^- hacia el interior de la célula, lo que tiende a hiperpolarizar la membrana, impidiendo así la excitación neuronal. A este canal de cloruro están acopladas, en asociación al receptor del GABA, otras estructuras receptoras de diversas sustancias, algunas de ellas fármacos, como los derivados ureídicos (hidantoínas, barbitúricos, etc.) y las benzodiazepinas, ignorándose hasta el momento cuáles son los correspondientes ligandos endógenos. La activación de estos receptores “adicionales” es capaz de amplificar la respuesta del canal de cloruro a la acción agonista del

GABA sobre el receptor GABA_A, magnificando la hiperpolarización de la membrana neuronal y, con ello, su insensibilidad a los estímulos externos. Existe un segundo receptor del GABA, el **GABAB**, que actúa facilitando la liberación presináptica de GABA. Se conoce mucho menos acerca de la bioquímica de este receptor, aunque se sabe que sobre él actúa el baclofeno (un miorrelajante de acción central) y, posiblemente, algunos fármacos antiepilépticos, aunque no parece ser un mecanismo farmacológico relevante en esta área (Cuéllar, 2012).

La epilepsia comporta la presencia de núcleo(s) de neuronas epileptógenas o epilepticas – con una actividad eléctrica anormal y permanente – en una zona cerebral que presenta una alteración del tejido cerebral y que es denominada foco epileptico. Las crisis epilépticas se deben a una descarga anómala y de frecuencia muy elevada en uno o varios grupos pequeños de neuronas epilépticas, que pueden difundir a otras áreas o incluso generalizarse. Estas descargas se producen por la activación sincrónica (al mismo tiempo) de estos pequeños grupos celulares que constituyen el foco epiléptico, capaces de desencadenar una actividad sináptica excitatoria excesiva, a través de descargas de potenciales de acción de frecuencia muy alta.

Las neuronas epilépticas son intrínsecamente hiperexcitables y presentan despolarizaciones anormales, lentas, muy amplias y prolongadas (más de 100 ms). Se conocen como PDS (*paroxysmal depolarization shift*) y son las responsables de la génesis de potenciales de acción de alta frecuencia. La estimulación de receptores de aminoácidos excitatorios – como el NMDA o el AMPA – produce también este patrón de respuestas. La dispersión de las descargas epilépticas está relacionada básicamente por un desequilibrio entre la neurotransmisión inhibitoria y la excitatoria. Los registros encefalográ-

ficos que caracterizan a las crisis epilépticas parecen relacionarse con la producción de las mencionadas descargas neuronales de potenciales de acción de frecuencia anormalmente elevada.

Una consecuencia de las crisis inducidas por estímulos eléctricos, químicos o lesiones cerebrales es la producción de brotes axónicos (*sprouting*) en varias áreas del sistema nervioso central (SNC) que facilitarían la expansión de las descargas epilépticas en posteriores ataques. Este fenómeno también se observa en el cerebro humano epiléptico. Los pasos intermedios entre el estímulo de NMDA y la aparición de los brotes ha sido relacionado con la estimulación de ciertos genes de “respuesta inmediata” (*c-fos*, *c-jun*), cuya expresión favorecería la formación del factor de crecimiento nervioso (nerve growth factor) que, actuando sobre sus propios receptores, favorecería la aparición de los brotes axónicos.

Parece que en muchos de los pacientes se ponen en marcha diversos mecanismos homeostáticos para contrarrestar la hiperexcitabilidad, probablemente relacionados con la expresión de varios genes que codifican distintos péptidos implicados en un aumento de la transmisión inhibitoria (gabaérgica) o una disminución de la excitatoria (glutamatérgica). Existen distintas hipótesis –no necesariamente excluyentes entre sí– que pueden explicar la génesis y extensión de las descargas epileptógenas:

- Cambios en la permeabilidad de la membrana neuronal.
- Cambios en los canales iónicos (Na⁺ y, en menor grado, K⁺ y Ca²⁺).
- Liberación de aminoácidos excitadores, especialmente glutamato.
- Potenciación de agentes como la noradrenalina y la somatostatina.
- Alteraciones en las dendritas de las neuronas postsinápticas.
- Reducción del potencial inhibitor de los circuitos gabaérgicos.

- Acoplamientos sinápticos de subpoblaciones neuronales.

Se considera que el mejor correlato biofísico de la crisis epiléptica es la desviación de la despolarización paroxística (PDS). Cuando ésta tiene lugar, se produce una elevación del potencial de reposo de la neurona por encima del umbral del potencial de acción normal. El primer periodo de la DPS comienza con la apertura de canales de Na⁺ y luego despolarización; transcurridos unos pocos milisegundos, se produce la apertura de canales de Ca²⁺, penetrando el Ca²⁺ al interior de la neurona, donde se une a proteínas fijadoras específicas y es secuestrado en la mitocondria, con el fin de prevenir una excesiva concentración intracelular de Ca²⁺, que sería citotóxica. A continuación, se abren canales de K⁺ que producen la repolarización necesaria para una nueva despolarización.

Sin embargo, la mayoría de los fármacos antiepilépticos actualmente utilizados en clínica actúan a través de varios mecanismos al mismo tiempo (Tabla 1).

La selección del medicamento más adecuado tiene relación con el tipo de epilepsia. En cada epilepsia hay un grupo de fármacos de primera elección o de primera línea que pueden seleccionarse en función de su perfil de efectos adversos y las características del enfermo. En pacientes con **epilepsias focales o parciales**, se considerarán:

- Fármacos de primera línea, utilizados en monoterapia o en terapia asociada: carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam y ox-carbazepina, y ácido valproico (en epilepsias focales benignas de la infancia).
- Fármacos de segunda línea, generalmente utilizados en terapia asociada: clobazam, clonazepam, acetato de eslicarbazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, lacosamida, pregabalina, tiagabina, topiramato, retigabina, vigabatrina (uso muy restringido por riesgo elevado de

TABLA 1. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS

Tipo	Acción global	Acción específica	Mecanismo principal	Mecanismo secundario	Mecanismo marginal
Inhibidores de la excitabilidad neuronal	Modulación de canales iónicos	Bloqueo de canales de sodio (Na ⁺)	Carbamazepina Eslicarbazepina Fenitoína Lacosamida Lamotrigina Oxcarbazepina Rufinamida	Fenobarbital Topiramato Zonisamida	Benzodiazepinas Etosuximida Gabapentina Valproico, ácido
		Bloqueo de canales de calcio (Ca ²⁺) tipo T	Etosuximida Zonisamida		Valproico, ácido
		Bloqueo de canales de calcio (Ca ²⁺) tipo N y P/Q	Gabapentina Pregabalina	Lamotrigina Oxcarbazepina Zonisamida	Benzodiazepinas Fenobarbital Fenitoína Levetiracetam
		Bloqueo de canales de calcio (Ca ²⁺) tipo L		Carbamazepina Topiramato	
		Activación de canales de potasio (K ⁺)	Retigabina	Oxcarbazepina Topiramato	Carbamazepina Eslicarbazepina Etosuximida
		Inhibición de corriente I _h		Gabapentina Lamotrigina	
	Inhibición del sistema glutamato-aspartato	Inhibición de la liberación de glutamato		Carbamazepina Eslicarbazepina Fenobarbital Gabapentina Lamotrigina Oxcarbazepina Pregabalina Valproico, ácido Vigabatrina	Fenitoína Zonisamida
		Inhibición de la liberación de aspartato		Valproico, ácido	
		Antagonismo sobre receptores NMDA			Levetiracetam
		Antagonismo sobre receptores AMPA		Fenobarbital Lamotrigina Topiramato	
		Antagonismo sobre receptores KA		Topiramato	
	Inhibidores de la exocitosis	Fijación a proteínas SV2	Levetiracetam		
Potenciadores de la estabilización	Potenciación del sistema GABAérgico	Agonismo sobre receptores GABAA	Benzodiazepinas Fenobarbital	Topiramato	Estiripentol Fenitoína Levetiracetam Retigabina
		Agonismo sobre receptores GABAB		Gabapentina	Vigabatrina
		Aumento de la síntesis de GABA		Gabapentina Valproico, ácido	
		Inhibición del metabolismo del GABA	Vigabatrina	Estiripentol Gabapentina Valproico, ácido	Retigabina
		Aumento de la liberación de GABA		Gabapentina	Valproico, ácido Zonisamida
		Inhibición de la recaptación de GABA	Estiripentol Tiogabina	Gabapentina Vigabatrina	
	Otros	Inhibición de la anhidrasa carbónica			Topiramato Zonisamida

retracción concéntrica irreversible del campo visual), ácido valproico (en epilepsias que no sean focales benignas de la infancia), zonisamida (se encuentra en realidad en transición a primera línea en todas las epilepsias focales exceptuando las focales benignas de la infancia, en las que el ácido valproico es el tratamiento de elección).

Una cuestión a debate es la conveniencia de iniciar el tratamiento tras el primer ataque, ya que un porcentaje variable (las estimaciones van del 20 al 65%) de los pacientes que sufren un episodio convulsivo no vuelve a tener otro aunque no haya sido medicado. Por consiguiente, la norma general es esperar al segundo ataque antes de iniciar el tratamiento; sin embargo, en adultos puede ser difícil aplicar esta regla por las repercusiones laborales, en la conducción de automóviles, etc. En cualquier caso, la decisión de introducir una terapia antiepiléptica crónica sobre la base de un único episodio debe ser sopeada cuidadosamente teniendo en cuenta los factores de riesgo de recurrencia (electroencefalograma anormal, historia familiar de epilepsia, lesión neurológica previa, etc.).

Ensayos controlados han establecido que en torno a un 60-65% de los pacientes responden bien al primer fármaco ensayado y un 20-25% adicional terminan respondiendo a la monoterapia mediante cambio de fármaco. Sólo un 10% de los pacientes obtienen mayor beneficio de una combinación inicial de medicamentos que de un régimen monoterápico. Este concepto ha cambiado el enfoque del tratamiento antiepiléptico, que tradicionalmente se basaba en un régimen escalonado aditivo que desembocaba rápidamente en la politerapia. La idea prevalente en la actualidad es el cambio de medicación hasta encontrar el más adecuado y solo después de que se haya comprobado que la mono-

terapia es insatisfactoria, recurrir a las combinaciones.

En cualquier caso, la clave del tratamiento antiepiléptico reside en buscar un equilibrio entre la eficacia y los efectos colaterales. La dosis debe ajustarse individualmente para cada paciente. Ayuda bastante un buen conocimiento de las características farmacocinéticas y en muchos casos es útil la determinación de niveles plasmáticos. En particular es importante tener en cuenta el tiempo que tarda cada medicamento en alcanzar niveles plasmáticos estables, porque un cierto número de fracasos de la terapia son atribuidos al abandono prematuro del fármaco por no obtener respuesta en un plazo corto.

El tiempo que debe mantenerse un tratamiento antiepiléptico es una cuestión delicada. Algunos pacientes necesitarán seguir la terapia de por vida, pero es un hecho comprobado que un porcentaje elevado no recaen una vez suspendida la medicación. Parece que son factores desfavorables presentar anomalías neurológicas, ataques de más de un tipo, necesitar más de un medicamento o haber aparecido la epilepsia en edad adulta, pero la única forma de dilucidar definitivamente cada caso es hacer la prueba. En niños que han pasado dos años sin ataques, el índice de remisión es algo superior al 75%. En adultos es del orden del 60%. Muchos autores recomiendan una retirada muy gradual de la medicación una vez transcurridos dos años sin ataques; otros elevan el tiempo de espera a cuatro años.

ACCIÓN Y MECANISMO

Perampanel es un agente antiepiléptico que actúa como antagonista selectivo y no competitivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA en las neuronas postsinápticas. Ha sido autorizado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secun-

daria en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores.

En el sistema nervioso central la neurotransmisión excitatoria rápida está mediada principalmente por *receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR)*, una superfamilia de canales catiónicos activados por ligandos que comprenden tres familias de receptores denominados en la base de la selectividad a los agonistas exógenos: α -amino-3-hidroxilo-5-metil-4-isoxazol-propionato (AMPA), N-metil-D-aspartato (NMDA) y kainato (KA). La sobreestimulación de los receptores AMPA (AMPA) es una de las principales causas de la sobrecarga de Ca^{2+} en el interior de las neuronas, produciendo daño y muerte celular, y desempeña un papel crítico en la generación y propagación de las crisis convulsivas.

Como el resto de receptores ionotrópicos de glutamato (iGluR), los AMPAR se componen de una combinación de cuatro tipos de subunidades α (*GluA1-4*, anteriormente *GluR1-4* o *GluRA-D*), cada una de las cuales está codificada por un gen diferente. Cada tipo de subunidad se compone de aproximadamente 900 aminoácidos y presenta una elevada homología de secuencia con las otras subunidades. A través de la combinación de subunidades GluA1-4, los AMPAR son ensamblados como complejos tetraméricos de dímeros de dímeros (homo/heterodímeros). Dicha estructura tetramérica incluye un *dominio amino-terminal* (NTD), una *zona de unión del ligando principal* (LBD), un *dominio transmembrana* (TMD, que forman el área de poro del canal) y un *dominio carboxi terminal* (CTD). Un par de dímeros NTD recubre la zona más distal de la membrana, mientras que el par de dímeros LBD forma una zona intermedia y el área tetramérica TMD se incorpora en la bicapa lipídica para formar el núcleo del canal iónico.

La *zona de unión del ligando principal* (LBD), formada por dos segmentos de polipéptidos denominados D1 y D2, adopta una

conformación de tipo *concha* conteniendo el sitio de reconocimiento de agonistas y antagonistas competitivos. El ácido glutámico activa el AMPAR a través de la hendidura o bolsillo entre los dominios D1 y D2 de la LBD, induciendo el cierre del dominio y provocando ciertos eventos conformacionales que inducen la apertura del canal iónico. La unión del ácido glutámico se produce mediante un conjunto de interacciones con los aminoácidos *Tyr450*, *Pro478*, *Thr480*, *Arg485*, *Thr655* y *Glu705* dentro del bolsillo de unión del ligando agonista.

El dominio transmembrana (*TMD*) consta de tres hélices transmembrana (*M1*, *M3* y *M4*) y un bucle reentrante (*M2*); este área está conectado a través de la LBD enlazadores cortos que rodean el poro del canal. Los moduladores positivos y negativos alostéricos interactúan con varios sitios específicos que se encuentran en la interfaz del dímero LBD-TMD y en el poro del canal iónico; en concreto los reguladores alostéricos negativos parecen interactuar con enlazadores cortos D1-M1 o D2-M4. Finalmente, *dominio intracelular carboxi terminal* (*CTD*) contiene diferentes sitios de fosforilación y de unión para proteínas intracelulares implicadas en la regulación del tráfico iónico de membrana. Adicionalmente, los receptores AMPA (*AMPA*) también se asocian con subunidades auxiliares denominadas *proteínas transmembrana reguladoras de AMPA*

(*transmembrane AMPA regulatory proteins, TARP*) que controlan el tráfico del receptor y la compuerta del canal iónico.

Perampanel no compite con AMPA por la unión a los receptores de AMPA, sino que la unión de perampanel es desplazada por antagonistas no competitivos de los receptores de AMPA, lo que indica que perampanel es un antagonista no competitivo de dichos receptores. En este sentido, cabe indicar que los antagonistas no competitivos de los receptores de AMPA (moduladores alostéricos negativos) presentan la ventaja de conservar la mayor parte de su eficacia eficacia independientemente del nivel de glutamato. En cualquier caso, el perampanel inhibe el aumento de calcio intracelular inducido por AMPA (aunque no el inducido por NMDA) y prolonga de forma significativa la latencia de las crisis en modelos experimentales de crisis inducidas por AMPA.

ASPECTOS MOLECULARES

El perampanel es un inhibidor no competitivo del receptor de AMPA que actúa modulando negativamente la unión a una zona alostérica de éste. El fármaco fue desarrollado mediante procedimiento de *screening* farmacológico asistido por ordenador utilizando mode-

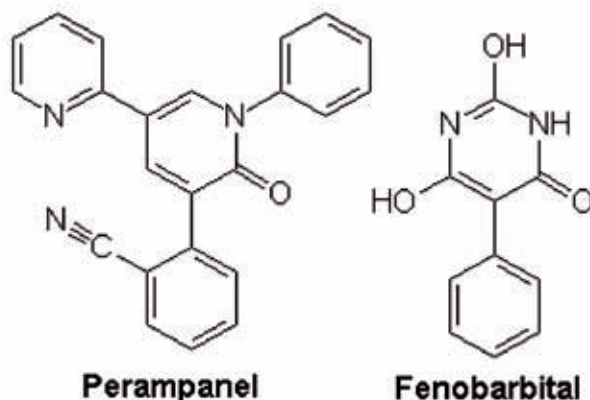
los de inhibición de corrientes iónicas inducidas por AMPA. Se trata de la 5'-(2-cianofenil)-1'-fenil-2,3'-bipiridinil-6'(1'H)-ona, una estructura con una relativa proximidad química con otros agentes antiepilépticos de tipo ureídico y carboxamídico, tal como como el fenobarbital, el cual también desarrolla cierta actividad antagonista de receptores AMPA, aunque solo como mecanismo secundario de su acción antiepiléptica.

EFICACIA Y SEGURIDAD CLÍNICAS

La eficacia y la seguridad clínicas del perampanel en la indicación autorizada han sido adecuadamente contrastadas mediante tres ensayos clínicos de fase III multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doblemente ciegos y controlados con placebo. Todos ellos tuvieron una extensión de 19 semanas (6 de titulación de dosis y 13 de mantenimiento), precedido de un periodo de 6 semanas (prealeatorización) durante el cual los pacientes no recibieron ningún tratamiento antiepiléptico. Asimismo, todos ellos tuvieron al final de su desarrollo un seguimiento de cuatro semanas.

Se estudiaron dosis de 2, 4, 8 y 12 mg/24 h vs. placebo, administrados por vía oral a la hora de acostarse. Los pacientes tenían al menos 12 años de edad y estaban diagnosticados de crisis epilépticas de inicio parcial, con o sin generalización secundaria, que previamente hubieran demostrado ser refractarias a al menos dos tratamientos (y a un máximo de tres) en los últimos diez años.

Como variable principal de eficacia se utilizó en los países de la Unión Europea la **tasa de respuesta**, definida como el porcentaje de pacientes que experimentaron una reducción de al menos un 50% en la frecuencia mensual de crisis durante el periodo de mantenimiento del estudio, con



relación a la de la fase de prea-
leatorización. En otros países, se
utilizó como variable principal de
eficacia la mediana de la **varia-
ción de la frecuencia mensual
de crisis** (en la Unión Europea se
utilizó como variable secundaria).
Otras variables analizadas fueron
la tasa de respuesta y la variación
de la frecuencia mensual de crisis
**específicamente en pacientes
con crisis complejas o con ge-
neralización secundaria, la va-
riación del número (mediana) de
días al mes sin crisis epilépticas
y el porcentaje de pacientes sin
ninguna crisis durante un mes.**

El primero de los estudios
(*French, 2012*) se llevó a cabo en
países de América del Norte, Cen-
tro y Sur, sobre un total de 388 pa-
cientes, de los que finalizaron 320
(83%) el estudio, con una mediana
de edad de 36 años (87% entre 18
y 64 años) y 51% mujeres, que re-
cibieron dosis de 8 o 12 mg/24 h
de perampanel o placebo.

Los resultados mostraron una
variación de la frecuencia men-
sual de crisis de -21,0% con pla-
cebo vs. -26,3% con perampanel
8 mg y -34,5% con perampanel
12 mg, siendo las diferencias es-
tadísticamente significativas en
ambos casos (8 mg, $p = 0,0261$;
12 mg, $p = 0,0158$); conside-
rando exclusivamente a los casos
con crisis parciales complejas
o con generalización secunda-
ria, las variaciones fueron de
-17,9% (placebo), -33,0% (8 mg;
 $p = 0,002$) y -33,1% (12 mg;
 $p = 0,008$). Por lo que respecta a las
tasas de respondedores, fueron
del 26,4% (placebo) vs. 37,6%
(8 mg; $p = 0,0760$, no significati-
vamente diferente del placebo)
y 36,1% (12 mg; $p = 0,0914$, no
significativo); en pacientes con
crisis parciales complejas o con
generalización secundaria fueron
del 28,7% (placebo) vs. 40,3% (8
mg; $p = 0,0873$, no significativa)
y 42,4% (12 mg; $p = 0,0321$). El
incremento (mediana) de días al
mes sin ninguna crisis fue de 1,7
días (placebo) vs. 2,7 (8 mg; $p =$
 $0,0353$) y 2,7 (12 mg; $p = 0,0280$),

mientras que el porcentaje de pa-
cientes que no experimentaron
ninguna crisis durante un mes
fue del 1,8% (placebo) vs. 10,0%
(8 mg; $p = 0,0113$) y 7,4% (12 mg;
 $p = 0,0567$, no significativo).

El siguiente estudio (*French, 2013*) se llevó a cabo en países
de todos los continentes, sobre
un total de 386 pacientes, de los
que finalizaron 321 (83%), con una
mediana de edad de 36 años (87%
entre 18 y 64 años) y 52% muje-
res, que recibieron dosis de 8 o 12
mg/24 h de perampanel o placebo.

Los resultados mostraron una
variación de la frecuencia mensual
de crisis de -9,7% con placebo vs.
-30,5% (8 mg; $p < 0,001$) y -17,6%
(12 mg; $p = 0,011$); considerando
exclusivamente a los casos con
crisis parciales complejas o con ge-
neralización secundaria, las varia-
ciones fueron de -8,1% (placebo),
-32,7% (8 mg; $p < 0,001$) y -21,9%
(12 mg; $p < 0,005$). Por lo que res-
pecta a las tasas de respondedores,
fueron del 14,7% (placebo) vs.
33,3% (8 mg; $p = 0,002$) y 33,9%
(12 mg; $p < 0,001$); en pacientes
con crisis parciales complejas o
con generalización secundaria
fueron del 17,4% (placebo) vs.
37,0% (8 mg; $p = 0,0037$) y 37,5%
(12 mg; $p = 0,0025$). El incremento
de días al mes sin ninguna crisis
fue de 1,1 días (placebo) vs. 2,4 (8
mg; $p = 0,0289$) y 1,9 (12 mg; $p =$
 $0,1547$, no significativo), mientras
que el porcentaje de pacientes que
no experimentaron ninguna crisis
durante un mes fue del 3,2% (pla-
cebo) vs. 9,5% (8 mg; $p = 0,0610$,
no significativo) y 10,4% (12 mg;
 $p = 0,0482$).

El último de estos estudios
(*Kraus, 2012*) también se llevó a
cabo en países de todos los con-
tinentes, en este caso sobre 706
pacientes, de los que finalizaron
623 (88%), con una mediana de
edad de 33 años (90% entre 18 y
64 años) y 51% mujeres, que re-
cibieron dosis de 2, 4 o 8 mg/24 h
de perampanel o placebo.

La variación de la frecuencia
mensual de crisis fue de -10,7%
con placebo vs. -13,6% (2 mg; $p =$

0,4197, no significativo), -23,3%
(4 mg; $p = 0,0026$) y -30,8% (8 mg;
 $p < 0,0001$); considerando exclu-
sivamente a los casos con crisis
parciales complejas o con genera-
lización secundaria, las variaciones
fueron del -17,6% (placebo), vs.
-20,5% (2 mg; $p = 0,6506$, no signi-
ficativo), -31,2% (4 mg; $p = 0,0007$)
y -38,7% (8 mg; $p = 0,0005$). Por
lo que respecta a las tasas de res-
pondedores, fueron del 17,9% (pla-
cebo) vs. 20,6% (2 mg; $p = 0,4863$,
no significativo), 28,5% (4 mg; $p =$
 $0,0132$) y 34,9% (8 mg; $p = 0,003$);
en pacientes con crisis parciales
complejas o con generalización
secundaria fueron del 24,0% (pla-
cebo) vs. 27,4% (2 mg; $p = 0,4583$,
no significativo), 35,9% (4 mg; $p =$
 $0,0183$) y 39,1% (8 mg; $p = 0,0048$).
El incremento de días al mes sin
ninguna crisis fue de 0,8 días (pla-
cebo) vs. 1,5 (2 mg; $p = 0,0965$, no
significativo), 1,8 (4 mg; $p = 0,0153$)
y 2,1 (8 mg; $p = 0,0006$), mientras
que el porcentaje de pacientes que
no experimentaron ninguna crisis
durante un mes fue del 7,0% (pla-
cebo) vs. 9,1% (2 mg; $p = 0,5487$,
no significativo), 9,3 (4 mg; $p =$
 $0,5478$, no significativo) y 11,3%
(8 mg; $p = 0,2416$, no significativo).

Se ha llevado a cabo un análisis
global (*Steinhoff, 2013*) agregando
todos los datos de los estudios
precedentes, encontrándose que
la variación de la frecuencia men-
sual de crisis fue de -12,7% con
placebo vs. -23,3% (4 mg), -28,8%
(8 mg) y -27,2% (12 mg), siendo
en todas estas dosis las diferencias
estadísticamente significativas vs.
placebo; considerando los casos
con crisis parciales complejas o
con generalización secundaria, las
variaciones fueron del -13,9% (pla-
cebo), vs. -31,2% (4 mg), -35,6%
(8 mg) y -28,6% (12 mg), también
significativamente mayores que
con placebo. Las tasas de respon-
dedores fueron del 19,3% (pla-
cebo) vs. 28,5% (4 mg), 35,3% (8
mg) y 35,0% (12 mg).

Por otro lado, se han llevado a
cabo algunas extensiones abiertas
de estudios controlados. La más
relevante incluyó a 1.186 pacientes

que habían completado los anteriores estudios controlados (*Kraus, 2013*). Un 48,9% mantuvieron el tratamiento durante al menos un año y un 1,6% lo hizo durante más de dos, con una mediana de 51,4 semanas; la mayoría (91%) fueron tratados con 8 o 12 mg.

Según el análisis practicado a las 26 semanas, la frecuencia de crisis descendió ($n=1006$; 83,3%), manteniéndose dicha reducción durante al menos un año ($n=588$; 48,7%). Las variaciones observadas en los intervalos de 13 semanas fueron del -39,2% en las semanas 14 a 26 ($n=1.114$), -46,5% para la 40 a 52 ($n=731$) y -58,1 para la 92 a 104 ($n=59$). Las correspondientes tasas de respondedores fueron del 41,4% (semana 14 a 26), 46,9% (40-52) y 62,7% (92-104).

Durante los estudios de fase III se registraron eventos adversos en el 77% de los tratados con perampanel vs. 67% con placebo, siendo más frecuentes con las dosis de 12 mg (89%) que con otras dosis (82% con la de 8 mg, 65% con la de 4 y 62% con la de 2). La incidencia general de mareo con el fármaco fue del 28% (43% con la dosis de 12 mg) vs. 9% con placebo, mientras que la de somnolencia fue del 14,5% vs. 7,2% con placebo. La incidencia de eventos adversos graves fue del 8,2% (12 mg), 5,6% (8 mg) y 5,0% (placebo); se discontinuó el tratamiento por eventos adversos en el 19,2% (12 mg), 7,7% (8 mg) y 4,5% (placebo).

Con la dosis de 12 mg, el perampanel afectó leve (<10%) aunque significativamente al aclaramiento de carbamazepina, clobazam, lamotrigina y ácido valproico. Se han descrito reducciones por encima del 25% de oxcarbazepina, en tanto que la carbamazepina y agentes inductores del CYP3A4, como la oxcarbazepina y la fenitoína, multiplicaron por tres el aclaramiento del perampanel, reduciendo sus valores de concentración sérica máxima (C_{\max}) en un 26% y el área bajo la curva concentración plasmática/tiempo en un 67%.

ASPECTOS INNOVADORES

Perampanel es un agente antiepiléptico que actúa como antagonista selectivo y no competitivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA en las neuronas postsinápticas. Ha sido autorizado para el tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores.

Se trata de un fármaco con un desarrollo clínico razonablemente amplio y consistente. Mejora en 6-20 puntos porcentuales al placebo, con las dosis de 8 y 12 mg/día, en la reducción de la frecuencia de crisis epilépticas en pacientes refractarios a dos o tres tratamientos previos. Los resultados son incluso mejores cuando se considera específicamente los cuadros de crisis parciales complejas o aquellos con generalización secundaria, con 13 a 25 puntos porcentuales de diferencia. En términos de pacientes respondedores (considerando a aquellos que experimentan una reducción del al menos un 50% en el número de crisis), la diferencia con el placebo se sitúa en torno los 12-18 puntos. Otras variables también muestran una tendencia favorables al perampanel, aunque en ocasiones tal diferencia es marginal o, incluso, estadísticamente no significativa.

Aunque hay datos a largo plazo que parecen confirmar que la eficacia del tratamiento y más allá de estos resultados razonablemente satisfactorios, cabe indicar algo que se antoja obviamente relevante: la mayor tasa de respondedores obtenida en ninguna de los ensayos clínicos controlados no alcanza ni siquiera al 40% de los pacientes estudiados.

El perfil toxicológico está en línea con el de otros nuevos agentes antiepilépticos, predominando los mareos y la somnolencia por encima cualquier evento adverso. Hay una notable distancia en la incidencia de los mismos entre la

dosis de 12 y la de 8 mg/día; así, con la dosis de 12 mg/día cerca de un 20% de los pacientes suspende el tratamiento por este motivo, frente a menos del 8% con la dosis de 8 mg/día y el 6% con placebo.

En cuanto a los aspectos farmacocinéticos, siempre relevantes pero especialmente en el ámbito de los medicamentos antiepilépticos, el perampanel muestra un perfil favorable, con una prolongada semivida de eliminación terminal de 105 h y un potencial de interacciones no especialmente preocupante, donde solo los inductores del CYP3A4 (carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína) pueden llegar a afectar notablemente la farmacocinética del perampanel.

El fármaco presenta un mecanismo de acción que, aunque conocido, no formaba parte del arsenal farmacológico disponible en clínica. El antagonismo de los receptores AMPA también está presente en algunos de los fármacos actualmente en uso, como fenobarbital, lamotrigina o topiramato, pero en estos solo tiene un papel marginal. Esto supone, de hecho, que el perampanel es el primer miembro efectivo de este grupo y, por ello, permite ampliar las opciones terapéuticas, algo siempre valorable un campo patológico donde más del 30% de los pacientes está inadecuadamente controlado. Sin embargo, la ausencia de estudios clínicos directamente comparativos entre los nuevos fármacos antiepilépticos (zonisamida, 2006; estiripentol, 2007; rufinamida, 2008; eslicarbazepina, 2009; lacosamida, 2009 o retigabina, 2011) no permite situar de forma nítida al perampanel en el arsenal antiepiléptico. Un reciente meta-análisis (*Gao, 2013*) ha realizado una comparación indirecta entre varios antiepilépticos nuevos (retigabina, carisbamato, lacosamida, perampanel y brivaracetam), encontrando que retigabina y brivaracetam serían algo más efectivos que los otros. En cualquier caso, se trata de una comparación indirecta, con las múltiples y consistentes limitaciones que ello implica.

BIBLIOGRAFIA

- Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Bot PLUS WEB*. <https://botplusweb.portalfarma.com/>
- Cuéllar Rodríguez S. Fármacos antiepilépticos. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 169-200.
- European Medicines Agency. Fycompa. European Public Assessment Report (EPAR). EMA/348792/2012; EMEA/H/C/002434. <http://www.ema.europa.eu/>.
- French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ, Squillacote D, Yang H, Kumar D, Laurenza A. Evaluation of adjunctive peramppanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia*. 2013; 54(1): 117-25. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03638.x.
- French JA, Krauss GL, Biton V, Squillacote D, Yang H, Laurenza A, Kumar D, Rogawski MA. Adjunctive peramppanel for refractory partial-onset seizures: randomized phase III study 304. *Neurology*. 2012; 79(6): 589-96. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182635735.
- Gao L, Xia L, Zhao FL, Li SC. Clinical efficacy and safety of the newer antiepileptic drugs as adjunctive treatment in adults with refractory partial-onset epilepsy: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Epilepsy Res*. 2013; 103(1): 31-44. doi: 10.1016/j.epilepsyres.2012.06.005.
- Gil-Nagel Rein A. *Terapéutica de las epilepsias*. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del sistema nervioso*. Programa de Actualización en Farmacología y Farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012. pp. 201-214.
- Kerling F, Kasper BS. Efficacy of peramppanel: a review of clinical trial data. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 25-9. doi: 10.1111/ane.12101.
- Krauss GL, Perucca E, Ben-Menachem E, Kwan P, Shih JJ, Squillacote D, Yang H, Gee M, Zhu J, Laurenza A. Peramppanel, a selective, noncompetitive α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor antagonist, as adjunctive therapy for refractory partial-onset seizures: interim results from phase III, extension study 307. *Epilepsia*. 2013; 54(1): 126-34. doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03648.x.
- Krauss GL, Serratosa JM, Villanueva V, Endziniene M, Hong Z, French J, Yang H, Squillacote D, Edwards HB, Zhu J, Laurenza A. Randomized phase III study 306: adjunctive peramppanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology*. 2012; 78(18): 1408-15. doi: 10.1212/WNL.0b013e318254473a.
- Owen RT. Peramppanel: a novel antiepileptic for the adjunctive treatment of refractory partial onset seizures. *Drugs Today (Barc)*. 2013; 49(1): 23-31. doi: 10.1358/dot.2013.49.1.1906424.
- Rektor I. Peramppanel, a novel, non-competitive, selective AMPA receptor antagonist as adjunctive therapy for treatment-resistant partial-onset seizures. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14(2): 225-35. doi: 10.1517/14656566.2013.754883. Epub 2012 Dec 23.
- Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of peramppanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand Suppl*. 2013; (197): 19-24. doi: 10.1111/ane.12100.
- Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, Squillacote D, Yang H, Zhu J, Laurenza A. Efficacy and safety of adjunctive peramppanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia*. 2013; 54(8): 1481-9. doi: 10.1111/epi.12212.

VALORACIÓN

PERAMPANEL

► FYCOMPA® (Eisai)

Grupo Terapéutico (ATC): N03AX. SISTEMA NERVIOSO. Antiepilépticos: otros.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento concomitante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 12 años y mayores

Condiciones de conservación y dispensación:

- AR: Aportación reducida (Cícero)
- C: Caducidad inferior a cinco años.
- INSNS: Incluido en la oferta del SNS
- R: Requiere receta médica

VALORACIÓN GLOBAL: INNOVACIÓN MODERADA. Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.



Novedad clínica: Utilidad en cuadros refractarios a los tratamientos actuales o en pacientes en los que el tratamiento estándar está contraindicado.



Novedad molecular: Mecanismo de acción innovador frente al de los tratamientos previamente disponibles para la misma o similar indicación terapéutica.



COSTE ANUAL DIRECTO DEL MEDICAMENTO

Fármaco	DDD ¹	Coste anual
Peramppanel	8 mg	2.216,72 €
Retigabina	900 mg	2.064,86 €
Lacosamida	300 mg	2.324,00 €

¹ Dosis Diaria Definida (según la OMS)