



PERAMPANEL: APORTACIONES TERAPÉUTICAS EN EPILEPSIA 2 AÑOS DESPUÉS DE SU APROBACIÓN EN ESPAÑA

Limitaciones en el tratamiento de la epilepsia

Limitations in the treatment of epilepsy

I. García Morales

Unidad de Epilepsia, Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Introducción: evolución natural de la epilepsia

Uno de los desafíos todavía no conseguidos en el tratamiento de la epilepsia es modificar la evolución de la enfermedad. A pesar de los avances en el tratamiento en los últimos años, no se ha conseguido de forma clara influir en la epileptogénesis y, por tanto, en la curación de la epilepsia. Esto queda reflejado en el porcentaje de pacientes libres de crisis, que se mantiene sin cambios en los últimos años, a pesar de que cada vez se cuenta con un mayor número de fármacos antiepilepticos (FAE).

Cuando se revisan trabajos de hace años en los que se trataban las crisis con compuestos como el bromuro o FAE clásicos como fenitoína o fenobarbital, la proporción de pacientes libres de crisis era muy similar a la que tenemos en la actualidad^{1,2}. Es más, estudios realizados en enfermos que rehusaban seguir tratamiento con FAE por diversos motivos, muestran que el porcentaje de pacientes que no tenían crisis se acerca al que tenemos con algunos de los FAE actuales³.

Este mensaje pone de manifiesto algo reflejado en numerosos trabajos en la bibliografía, y es que el porcentaje de pacientes con epilepsia refractaria (ER) no ha variado significativamente en los últimos años. Sin embargo, es evidente que los nuevos FAE han aportado un avance importante en el manejo terapéutico, no solo por la mejoría en el control de las crisis y la gravedad de estas, lo que supone una mejoría en la calidad de vida, sino también por la mejoría en otros aspectos del tratamiento como los efectos adversos (EA) y la farmacocinética.

Correo electrónico: garciamorales2@gmail.com

La reflexión que surge de estos datos es que probablemente queda mucho por saber sobre la fisiopatología de la epilepsia y sobre el origen de las crisis, y es fundamental y prioritario seguir buscando dianas terapéuticas que permitan avanzar en la modificación de la epileptogénesis y, por tanto, en la prevención de las crisis y del desarrollo de la enfermedad.

Resistencia a los fármacos

Definición

La definición más reciente de ER considera que un paciente tiene ER cuando tras haber probado 2 FAE a dosis adecuadas continúa teniendo crisis. En esta definición, no se tiene en cuenta el tipo de crisis ni la intensidad de estas y si interfieren o no con las actividades y la vida del enfermo. La mera presencia de crisis en el último año, independientemente de estos aspectos, hace considerar que este paciente tiene una ER⁴. A pesar de ser una definición aceptada y llevada a la práctica clínica, requiere que se individualice el concepto de resistencia a los fármacos en determinados pacientes, considerando los aspectos mencionados previamente.

Diferencia entre crisis no controladas y epilepsia refractaria

Otro punto importante es distinguir entre estos 2 conceptos que con frecuencia se confunden. En ocasiones un paciente no tiene por qué tener una ER, pero sus crisis no están controladas por motivos externos a la propia epilepsia. Hay di-

versas situaciones que pueden provocar falta de control de crisis, como pueden ser un error diagnóstico y un tratamiento inadecuado, un mal cumplimiento terapéutico o bien la presencia de crisis de origen no epiléptico. Es fundamental tener esto en cuenta para evitar iatrogenia y que pacientes que podrían tener una buena evolución no la tengan por utilizar FAE inapropiados⁵.

Causas de crisis no controladas

Errores diagnósticos

Los errores diagnósticos son una causa importante de falta de control de crisis. Se pueden considerar dos grupos: *a)* pacientes con crisis de origen no epiléptico que presentan episodios paroxísticos que no se controlan con la medicación, y *b)* pacientes con epilepsia generalizada idiopática (EGI), mal diagnosticados de epilepsia focal (EF) y tratados con fármacos que pueden empeorar sus crisis. El primer grupo tiene una frecuencia importante, se considera que hasta un 25-30% de los pacientes remitidos a una unidad de cirugía de epilepsia tiene crisis de origen no epiléptico y es fundamental llegar a un diagnóstico correcto para iniciar tratamiento con psicoterapia y mejorar la evolución⁶. El segundo grupo lo constituyen pacientes con EGI y ausencias, que empeoran con FAE como los bloqueadores de los canales de sodio, que suelen ser de elección en EF. El tratamiento inadecuado de este tipo de epilepsias puede incluso generar episodios de estatus de ausencias o mioclonías que pueden llevar a errores diagnósticos⁷. Subsanar este tipo de fallos supone el control de las crisis en pacientes con un tipo de epilepsia (EGI) que tiene buena evolución con un tratamiento adecuado.

Cumplimiento terapéutico

Conseguir que los pacientes tomen correctamente la medicación no siempre es sencillo. La epilepsia afecta a un grupo de enfermos que con frecuencia están laboralmente activos y a los que supone un esfuerzo seguir un tratamiento, que en ocasiones implica 2 o 3 tomas diarias durante el horario laboral y que puede ocasionar EA, que con frecuencia pueden afectar a la esfera cognitiva y, por tanto, al rendimiento laboral. Es bien sabido que la falta de adherencia terapéutica ocasiona un mal control de las crisis y en ocasiones es causa de crisis recurrentes y estatus epilepticos, con frecuencia en epilepsias que pueden tener buen control con la medicación. Conseguir una mejor adherencia terapéutica debe ser un objetivo principal. Mejorar la posología y conseguir FAE que puedan ser administrados una sola vez al día es un punto importante en este aspecto^{5,8}.

Intolerancia: efectos adversos

En ocasiones, los EA impiden llegar a una dosis adecuada del FAE utilizado, con lo que no se consigue optimizar el FAE y valorar realmente si es eficaz. Hay pacientes con un umbral más bajo para los EA y que presentan una intolerancia a diferentes tratamientos. Esto dificulta la elección del FAE y llegar a dosis que se consideran terapéuticas⁷.

Impacto de la epilepsia refractaria en diferentes aspectos

Numerosos estudios han demostrado que los pacientes con ER, además de los riesgos implícitos a las crisis, tienen una mayor probabilidad de sufrir problemas neuropsicológicos, comorbilidad psiquiátrica y otras, y además problemas de adaptación social y laboral. Esta situación afecta de manera negativa e importante a su calidad de vida y hace que se deba insistir y hacer un mayor esfuerzo en mejorar el tratamiento y conseguir FAE más eficaces en este grupo de pacientes⁹.

Cognitivo

Las crisis no controladas suponen un mayor número de efectos cognitivos, por un lado, por las propias crisis y, por otro, por la necesidad de un mayor número de FAE y a dosis más altas. La influencia de las crisis en la función cognitiva es un tema controvertido. Hay resultados variables según los estudios, tanto por la diversidad de crisis y tipos de epilepsia como por la diferente metodología utilizada. Las crisis mal controladas dificultan la escolarización y generan problemas de atención y concentración que sin duda influyen en la función cognitiva, sobre todo en la infancia¹⁰. Por otro lado, la patología que subyace a una ER puede ser causa de alteración e incluso deterioro de la función cognitiva en determinados tipos de epilepsia. Los FAE pueden influir también en el deterioro cognitivo de algunos pacientes¹¹. Esto es importante conocerlo y tenerlo en cuenta, ya que es evitable reduciendo dosis o cambiando de FAE. Son conocidos los EA cognitivos de FAE como el topiramato^{12,13}, el ácido valproico (VPA) o el fenobarbital; sin embargo conviene considerar esta posibilidad en cualquier paciente con epilepsia, ya que los EA varían enormemente a nivel individual^{14,15}. El VPA concretamente, un FAE ampliamente utilizado para el control de crisis generalizadas en EGI, tiene ahora restricciones y no se recomienda su uso en mujeres en edad fértil debido a los problemas cognitivos que se han observado en niños cuyas madres tomaban este FAE durante el embarazo¹⁶. En general, los beneficios del tratamiento en pacientes con ER, por la morbimortalidad implícita de las crisis, superan los EA del tratamiento, pero dada la mayor variedad de FAE disponibles en la actualidad, conviene tenerlo en cuenta y elegir adecuadamente el FAE individualizando con cada paciente.

Psiquiátrico

Numerosos estudios demuestran que los pacientes con crisis no controladas tienen una mayor probabilidad de presentar patología psiquiátrica asociada. Cuando se compara la incidencia de trastornos psiquiátricos en los diferentes tipos de epilepsia se encuentra que es significativamente más alta en el grupo de enfermos con EF, fundamentalmente temporal o frontal¹⁷. La epilepsia temporal, y en concreto la epilepsia temporal en relación con esclerosis del hipocampo, en la que las crisis suelen ser refractarias a la medicación, es la que se asocia con mayor frecuencia a patología psiquiátrica. Todos los trabajos realizados encuentran que los porcentajes de depresión, ansiedad o psicosis son significa-

tivamente más altos que en otros tipos de epilepsia¹⁸. La presencia de patología psiquiátrica, por otro lado, se ha demostrado que influye negativamente en la calidad de vida de los pacientes de forma independiente a otros factores¹⁹. Recientemente, un trabajo realizado en diversos hospitales españoles (IMDYVA) ha demostrado que la asociación de crisis no controladas y la presencia de patología psiquiátrica supone una mala calidad de vida, con una diferencia significativa respecto a los pacientes que tienen crisis controladas. Además, en este estudio, en el que se analizaron 515 pacientes con EF, se pudo demostrar que aquellos con ER tenían unos porcentajes significativamente mayores de depresión que los que tenían una epilepsia bien controlada (el 62/59 frente al 33/31%) usando la escala MADRS o el Inventory Beck²⁰. No solo la depresión tiene una mayor incidencia en este grupo de pacientes, sino que también se ha visto que los cuadros de ansiedad y de psicosis tienden a ocurrir con más probabilidad en pacientes con ER⁹.

Mortalidad: muerte súbita en epilepsia

Es conocido que los pacientes con epilepsia tienen una mayor morbilidad en comparación con la población general, y esto es más evidente en pacientes con ER. En los últimos años, las causas de esta mayor mortalidad se han analizado con interés y tienen que ver con accidentes, patología cerebrovascular, suicidio, con las propias crisis (estatus/muerte súbita en epilepsia [SUDEP]), así como con la patología subyacente (tumores, enfermedades degenerativas). Se ha observado que la mortalidad es entre 1,6-11 veces mayor que en la población general^{21,22}.

La SUDEP merece una mención aparte. Se estima que la incidencia media es de 1/1.000 pacientes al año y en pacientes con ER llega hasta 6/1.000²³. La presencia de crisis convulsivas y de predominio nocturno es un factor de riesgo reconocido²⁴. En un estudio realizado recientemente en unidades de monitorización de epilepsia se registraron 16 casos de SUDEP, todos durante crisis nocturnas en las que se vio que la insuficiencia respiratoria y la hipoxemia jugaban un papel importante en la ocurrencia de la muerte²⁵.

Estigma social y laboral

Diferentes estudios en distintos países muestran cómo los pacientes con epilepsia tienen menos acceso al ámbito laboral y a otros aspectos sociales, incluso aunque las crisis estén controladas²⁶. La legislación limita de forma objetiva algunas actividades como la conducción, determinados deportes y trabajos y de una forma más subjetiva, a veces poco reconocida, la sociedad rechaza o no acepta bien el hecho de tener un paciente con epilepsia en su ámbito social y laboral. Esta estigmatización y rechazo son más evidentes si las crisis no están controladas y ocurren en situaciones que exponen al paciente a una posible exclusión social y laboral²⁷.

Avances en el tratamiento de la epilepsia

A partir de los años noventa del siglo pasado han ido apareciendo nuevas moléculas que pretendían mejorar la eficacia

y el perfil de las EA respecto de las ya existentes. Sin embargo, lo cierto es que todos estos nuevos FAE, que efectivamente ofrecen un perfil de seguridad mejor que los previos, no han conseguido disminuir el porcentaje de pacientes con ER^{28,29}.

A pesar de esto, en los últimos años sí se ha avanzado en el manejo de la epilepsia. En primer lugar, se conoce más sobre el mecanismo de acción de los FAE, lo cual permite en ocasiones elegir el tratamiento más idóneo teniendo en cuenta el tipo de epilepsia y el defecto genético de esta. Este es, por ejemplo, el caso de los moduladores de los canales de sodio, que se ha observado que tienen una mayor eficacia sobre las crisis que ocurren durante el sueño³⁰ y que, sin embargo, se deben evitar en los pacientes que presenten una mutación en el gen del SCN1A³¹. Por otro lado, se conoce mejor la farmacocinética, y esto permite ajustar mejor las dosis y seleccionar los FAE también según la comorbilidad del paciente. Además, se tienen en cuenta factores importantes a los que antes no se prestaba tanta atención, como los efectos sobre el estado de ánimo y la conducta, así como la influencia en el sistema hormonal, tanto femenino como masculino. En este sentido se conocen los efectos beneficiosos de algunos de los fármacos sobre el estado de ánimo y los problemas que pueden ocurrir otros FAE, que se deben evitar si el paciente padece alguna patología psiquiátrica. Atendiendo a los aspectos hormonales, también se sabe cuáles son los fármacos con mejor perfil en este sentido³². Asimismo, se están realizando estudios para conocer mejor los efectos de los FAE durante el embarazo y la lactancia, y los datos obtenidos en los últimos años permiten elegir mejor el tratamiento en la mujer en edad fértil³³⁻³⁵.

Por último, uno de los avances más importantes en los últimos años ha sido en el campo de la farmacogenética³⁶. Los avances en los aspectos genéticos de la epilepsia están permitiendo llegar al diagnóstico de numerosos síndromes epilépticos y, además, en algunos casos seleccionar los tratamientos más adecuados según el defecto genético que presente el paciente, como es el caso, por ejemplo, del déficit del transportador de la glucosa, en el que la dieta cetogena es de elección. También la farmacogenética ha contribuido a conocer mejor aspectos del metabolismo de cada paciente y su influencia en la farmacocinética de los medicamentos. El mayor conocimiento de la genética de los enfermos ayuda y hace avanzar hacia un tratamiento más individualizado y personalizado.

En los últimos años se han publicado numerosos trabajos acerca de nuevos mecanismos fisiopatológicos en la epilepsia, como la teoría del mecanismo inflamatorio o inmunitario, que abren puertas para la búsqueda de nuevas terapias^{37,38}. Por otro lado se siguen investigando las dinas ya conocidas en el tratamiento frente a la epilepsia, como los canales iónicos y los receptores de diferentes neurotransmisores³⁹. Han surgido así nuevas moléculas con mecanismos de acción diferentes a los ya conocidos y otras cuya manera de actuar es similar a la de otros FAE pero intentando mejorarlala para conseguir una mejor eficacia y perfil de seguridad. Estos FAE de tercera generación ofrecen ventajas en su mecanismo de acción y perfil de tolerabilidad⁴⁰.

Fármacos antiepilepticos de tercera generación

En los últimos 4 años se han comercializado 4 nuevos FAE: lacosamida, acetato de eslicarbazepina (ESL), retigabina (RTG) y perampanel (PER). Dos de ellos, con mecanismo de acción no probado previamente (RTG y PER). La RTG ha presentado EA no esperados que han limitado su uso en los últimos meses. Los otros 3 FAE tienen un perfil farmacocinético atractivo que permite pautas de una sola toma (ESL y PER), buena tolerancia y valores de eficacia que han permitido conseguir aumentar el número de pacientes libres de crisis y con crisis no invalidantes. El PER tiene un mecanismo de acción diferente a los FAE disponibles hasta ahora; esto abre una vía de nuevas combinaciones en politerapia y, dado su mecanismo de acción, que implica al receptor AMPA, de nuevas estrategias terapéuticas que aborden la antiepileptogénesis y la modificación del curso de la enfermedad.

Otras alternativas terapéuticas

Cuando los FAE no consiguen el efecto esperado y el paciente continúa teniendo crisis que interfieren con sus actividades diarias y pueden poner su vida e integridad en peligro, se plantean otros tratamientos alternativos. La cirugía es de elección en algunos casos bien seleccionados, pero hay un importante número de pacientes en los que tampoco es una opción y hay que pensar en otras terapias:

- La neuroestimulación está adquiriendo mayor relevancia en los últimos años, y están surgiendo nuevos dispositivos aparte de los ya conocidos. Entre los no invasivos destacar el estimulador del trigémino, con buenos resultados en series pequeñas^{41,42}. De los invasivos, recientemente se han publicado los resultados del estimulador en tálamo anterior, que demuestran que es una alternativa eficaz y segura en algunos casos⁴³, y del estimulador en respuesta a actividad epileptiforme o a crisis, muy alentadores en pacientes con EF, actuando directamente sobre el área epileptógena de forma continuada y con un posible efecto modulador a largo plazo⁴⁴.
- Tratamientos dietéticos, como la dieta cetógena en todas sus variantes o la dieta sin gluten, son una opción terapéutica que es de elección en determinados síndromes y sin la cual la evolución del paciente suele ser nefasta⁴⁵.
- El tratamiento con radiofrecuencia o la instalación in situ de FAE en el sistema nervioso central son otras opciones que van adquiriendo valor en los últimos años^{46,47}.

Limitaciones del tratamiento

La epilepsia es una enfermedad crónica, que cursa con crisis y en ocasiones con alteraciones en los ámbitos cognitivo, conductual y emocional. Estas manifestaciones de la enfermedad pueden empeorar con el tiempo y hasta el momento no se dispone de terapias que modifiquen el curso de la enfermedad, así como tampoco de fármacos capaces de preve-

nir el desarrollo de epilepsia en pacientes con lesiones potencialmente epileptógenas. Esto supone un desafío en el ámbito terapéutico que abre una vía en la que se está trabajando en los últimos años. Cada vez se conocen mejor los mecanismos implicados en la génesis de las crisis y en la persistencia y desarrollo de la enfermedad, y se están ensayando nuevas dianas terapéuticas y modelos animales que permitan analizar más profundamente las bases de la epileptogénesis. La mayoría de los modelos animales de epilepsia que existen permiten ensayar fármacos para controlar las crisis una vez desarrolladas (tratamiento sintomático), aunque también están surgiendo otros en los que se ensayan fármacos capaces de retrasar o dificultar la aparición de crisis (tratamiento antiepileptógeno). Este efecto probado en animales no se ha podido demostrar en ensayos clínicos en humanos hasta el momento⁴⁸. La epilepsia adquirida en relación con una causa conocida ofrece una vía para ensayar fármacos antes del desarrollo de la epilepsia. El período que transcurre entre el momento en que se produce la lesión y se desarrollan las crisis es crucial para ensayar fármacos que puedan modificar el curso de la enfermedad, y esta es una de las vías que se intenta investigar para el desarrollo de fármacos que modifiquen el curso de la epilepsia.

Casi todos los FAE disponibles en el mercado se han probado como antiepileptogénicos y se han administrado en modelos animales antes de producirse el daño que genera las crisis, y algunos han mostrado efecto tanto en modelos de daño adquirido como en modelos genéticos. Aunque algunos (VPA y ethosuximida) han conseguido retrasar el desarrollo de crisis en algún modelo animal, los resultados no se han podido reproducir en el modelo de epilepsia postraumática⁴⁹.

Una idea que adquiere cada vez más relevancia es considerar la epilepsia como una alteración en una red neuronal en la que hay varias proteínas y canales implicados y, por tanto, hay que abordar todas estas dianas y no limitarnos a modificar una de ellas. Nace así el concepto de *network pharmacology*. Se plantea necesario abordar diferentes dianas o bien una diana en la que estén implicadas varias vías (mTOR)⁵⁰. Cada vez hay más trabajos en los que se analizan modelos animales de epileptogénesis y se intenta facilitar la búsqueda de biomarcadores de desarrollo de epilepsia y, por tanto, nuevas dianas terapéuticas⁴⁹. La identificación de estos biomarcadores permitiría actuar de forma más precoz en la vía que genera la epilepsia. En algunos modelos animales se ha podido demostrar que una actuación precoz permite aumentar el umbral para el desarrollo de epilepsia, y esta es una vía interesante y novedosa de actuación⁵¹.

El mayor conocimiento de la epileptogénesis y de los receptores implicados en cada momento del proceso permite actuar de una manera más precisa y “menos a ciegas”. Los receptores de glutamato, tanto NMDA (N-metil-D-aspartato) como no NMDA, se han relacionado con el desarrollo de la epilepsia, y además se ha visto que en fases avanzadas del estatus epilepticus tienen una mayor implicación que los receptores GABA (que tienden a internalizarse a medida que pasa el tiempo en el estatus). Por tanto, se plantea que fármacos con efecto sobre receptores del glutamato puedan tener efecto modulador, evitando o modificando el curso de la enfermedad, y tener una mayor eficacia en estas fases del estatus, en las que fármacos que actúen sobre el

GABA tendrían un menor efecto. El PER, comercializado recientemente, así como la ketamina se están utilizando en modelos de epilepsias graves⁵².

La implicación en la epileptogénesis ha sido un aspecto valorado en estas moléculas. Aunque todavía no hay datos concluyentes, y tenerlos es un proceso difícil dado su mecanismo de acción relacionado con el glutamato y sus receptores, plantea la posibilidad de que pueda influir en la evolución de la epilepsia.

Por tanto, aunque todavía tenemos mucho por andar en el camino del tratamiento de la epilepsia y existen limitaciones ya comentadas, en los últimos años se han producido avances que permiten tener una mirada optimista. Conocer las limitaciones actuales y ahondar en el conocimiento del proceso de la resistencia a los fármacos son pasos importantes que permitirán avanzar en una terapia antiepileptogénica que posibilite evitar el desarrollo de la epilepsia en algunos casos.

Conflictos de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. McCallum AJ. The colony and bromide treatment of epilepsy. *Br Med J.* 1908;1:616-8.
2. Hollis WA. The treatment of epilepsy by sodic bromide. *Br Med J.* 1876;2:4-5.
3. Wolf P, Okujava N. Possibilities of non-pharmacological conservative treatment of epilepsy. *Seizure.* 1999;8:45-52.
4. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol.* 2010;9:27-9.
5. Hao X, Goldberg D, Kelly K, Stephen L, Kwan P, Brodie MJ. Uncontrolled epilepsy is not necessarily the same as drug-resistant epilepsy: differences between populations with newly diagnosed epilepsy and chronic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29:4-6.
6. Seneviratne U, Briggs B, Lowenstern D, D'Souza W. The spectrum of psychogenic non-epileptic seizures and comorbidities seen in an epilepsy monitoring unit. *J Clin Neurosci.* 2011;18:361-3.
7. Asadi-Pooya AA, Emami M, Ashjazadeh N, Nikseresht A, Shariat A, Petramfar P, et al. Reasons for uncontrolled seizures in adults; the impact of pseudointractability. *Seizure.* 2013;22:271-4.
8. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, Martos-Méndez MJ, Bretones-Nieto B. [Factors linked to adhesion to treatment in patients with refractory and non-refractory epilepsy]. *Rev Neurol.* 2011;53:721-8.
9. Laxer KD, Trinka E, Hirsch LJ, Cendes F, Langfitt J, Delanty N, et al. The consequences of refractory epilepsy and its treatment. *Epilepsy Behav.* 2014;37:59-70.
10. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. *Epilepsia.* 2008;49:608-14.
11. García-Peña JJ, Fournier-Del Castillo MC, Domínguez-Carral J. [Epilepsy and cognition: the role of antiepileptic drugs]. *Rev Neurol.* 2014;58 Suppl 1:S37-42.
12. Brandt C, Lahr D, May TW. Cognitive adverse events of topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy Behav.* 2015;45:261-4.
13. Sommer BR, Mitchell EL, Woollie TE. Topiramate: Effects on cognition in patients with epilepsy, migraine headache and obesity. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6:211-27.
14. Sirisamut T, Chinvarun Y, Tantisira MH. Effects of phenytoin and valproic acid on cognitive functions of Thai epileptic patients: a pilot study. *J Med Assoc Thai.* 2014;97 Suppl 2:S77-87.
15. Yasuda CL, Centeno M, Vollmar C, Stretton J, Symms M, Cendes F, et al. The effect of topiramate on cognitive fMRI. *Epilepsy Res.* 2013;105:250-5.
16. Tomson T, Battino D, Perucca E. Valproic acid after five decades of use in epilepsy: time to reconsider the indications of a time-honoured drug. *Lancet Neurol.* 2015; pii: S1474-4422(15)00314-2. [Epub ahead of print].
17. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia.* 2007;48:2336-44.
18. Kanner AM. Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:106-16.
19. Borgmann M, Holtkamp M, Adli M, Behr J. [Depression and epilepsy: Two clinical pictures with common causes?]. *Nervenarzt.* 2015. [Epub ahead of print].
20. García ME, García-Morales I, Gil-Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug-resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Res.* 2015;110:157-65.
21. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382:1646-54.
22. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia.* 2013;54:1613-20.
23. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia.* 2014;55:1479-85.
24. Lamberts RJ, Thijss RD, Laffan A, Langan Y, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia.* 2012;53:253-7.
25. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013;12:966-7.
26. Lee GH, Lee SA, No SK, Lee SM, Ryu JY, Jo KD, et al. Factors contributing to the development of perceived stigma in people with newly diagnosed epilepsy: A one-year longitudinal study. *Epilepsy Behav.* 2016;54:1-6.
27. Spatt J, Bauer G, Baumgartner C, Feucht M, Graf M, Mamoli B, et al; Austrian Section of the International League Against Epilepsy. Predictors for negative attitudes toward subjects with epilepsy: a representative survey in the general public in Austria. *Epilepsia.* 2005;46:736-42.
28. Pedley TA. Major advances in epilepsy in the last century: a personal perspective. *Epilepsia.* 2009;50:358-63.
29. Cereghino JJ. The major advances in epilepsy in the 20th century and what we can expect (hope for) in the future. *Epilepsia.* 2009;50:351-7.
30. Picard F, Bertrand S, Steinlein OK, Bertrand D. Mutated nicotinic receptors responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy are more sensitive to carbamazepine. *Epilepsia.* 1999;40:1198-209.
31. Delgado-Escueta AV, Bourgeois BF. Debate: Does genetic information in humans help us treat patients? PRO--genetic information in humans helps us treat patients. CON--genetic information does not help at all. *Epilepsia.* 2008;49 Suppl 9:13-24.
32. Lee GH, Lee SA, No SK, Lee SM, Ryu JY, Jo KD, et al. Factors contributing to the development of perceived stigma in people

- with newly diagnosed epilepsy: A one-year longitudinal study. *Epilepsy Behav.* 2016;54:1-6.
33. Gerard EE, Meador KJ. Managing epilepsy in women. *Continuum (Minneapolis Minn.)*. 2016;22(1):Epilepsy:204-26.
 34. Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, et al. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293:493-503.
 35. Svalheim S, Sveberg L, Mochol M, Taubøll E. Interactions between antiepileptic drugs and hormones. *Seizure.* 2015;28:12-7.
 36. Löscher W, Klotz U, Zimprich F, Schmidt D. The clinical impact of pharmacogenetics on the treatment of epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:1-23.
 37. Dupuis N, Auvin S. Inflammation and epilepsy in the developing brain: clinical and experimental evidence. *CNS Neurosci Ther.* 2015;21:141-51.
 38. Melvin JJ, Huntley Hardison H. Immunomodulatory treatments in epilepsy. *Semin Pediatr Neurol.* 2014;21:232-7.
 39. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. *Nat Rev Neurol.* 2011;7:31-40.
 40. Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, Bhowmik M, Khanam R, Pillai KK. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:265-77.
 41. Moseley BD, Degiorgio CM. Refractory status epilepticus treated with trigeminal nerve stimulation. *Epilepsy Res.* 2014;108:600-3.
 42. Soss J, Heck C, Murray D, Markovic D, Oviedo S, Corrales-Leyva G, et al. A prospective long-term study of external trigeminal nerve stimulation for drug-resistant epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;42:44-7.
 43. Salanova V, Witt T, Worth R, Henry TR, Gross RE, Nazzaro JM, et al. Long-term efficacy and safety of thalamic stimulation for drug-resistant partial epilepsy. *Neurology.* 2015;84:1017-25.
 44. Ben-Menachem E, Krauss GL. Epilepsy: responsive neurostimulation-modulating the epileptic brain. *Nat Rev Neurol.* 2014;10:247-8.
 45. Winesett SP, Bessone SK, Kossoff EH. The ketogenic diet in pharmacoresistant childhood epilepsy. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:621-8.
 46. Stacey WC, Litt B. Technology insight: neuroengineering and epilepsy—designing devices for seizure control. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008;4:190-201.
 47. Henz BD, Friedman PA, Bruce CJ, Holmes DR, Bower M, Madhavan M, et al. Advances in radiofrequency ablation of the cerebral cortex in primates using the venous system: Improvements for treating epilepsy with catheter ablation technology. *Epilepsy Res.* 2014;108:1026-31.
 48. French JA, White HS, Klitgaard H, Holmes GL, Privitera MD, Cole AJ, et al. Development of new treatment approaches for epilepsy: unmet needs and opportunities. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 4:3-12.
 49. White HS, Löscher W. Searching for the ideal antiepileptogenic agent in experimental models: single treatment versus combinatorial treatment strategies. *Neurotherapeutics.* 2014;11:373-84.
 50. Sadowski K, Kotulska-Józwiak K, Józwiak S. Role of mTOR inhibitors in epilepsy treatment. *Pharmacol Rep.* 2015;67:636-46.
 51. Brandt C, Töllner K, Klee R, Bröer S, Löscher W. Effective termination of status epilepticus by rational polypharmacy in the lithium-pilocarpine model in rats: Window of opportunity to prevent epilepsy and prediction of epilepsy by biomarkers. *Neurobiol Dis.* 2015;75:78-9.
 52. Dorandeu F, Barbier L, Dhote F, Testylier G, Carpentier P. Ketamine combinations for the field treatment of soman-induced self-sustaining status epilepticus. Review of current data and perspectives. *Chem Biol Interact.* 2013;203:154-9.