



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

Papel de perampanel en el tratamiento de las epilepsias generalizadas

Role of perampanel in the treatment of generalised epilepsy

J. Parra

Unidad de Epilepsia, Hospital San Rafael, Madrid, España

Introducción

Las epilepsias generalizadas constituyen un grupo extenso de epilepsias, aunque aún no han encontrado una definición tan estable como las epilepsias focales dentro del esquema de organización de las epilepsias propuesto por la International League Against Epilepsy (ILAE)^{1,2} que permita dar datos exactos sobre su epidemiología. Por tanto (sujeta a variaciones en su definición, más o menos estricta y aún cambiante)^{2,3}, se estima que este grupo de epilepsias afecta alrededor de un tercio de todos los pacientes con epilepsia, considerados globalmente, aunque su proporción en la epilepsia de comienzo infantil y juvenil es significativamente mayor⁴⁻⁶.

Estas epilepsias se caracterizan por la presencia de crisis generalizadas (mioclonías, ausencias y crisis generalizadas tonicoclonicas [CGT]) y por su fuerte componente genético, que ha hecho que la denominación propuesta más actual sea la de *epilepsias generalizadas genéticas* (EGG), reemplazando a la más enigmática e imprecisa de *epilepsias generalizadas idiopáticas*⁷⁻⁹. La genética de este grupo de epilepsias suele seguir una herencia compleja, de base poligénica, en la que los factores ambientales juegan un importante papel^{2,10,11}. En este contexto, a menudo no hay antecedentes familiares de crisis en otros miembros de la familia debido posiblemente a que no tengan bastantes variantes genéticas para sufrir epilepsia. Estas variantes genéticas suelen considerarse variantes de susceptibilidad, que pueden heredarse pero que por sí solas no son suficiente-

tes para causar epilepsia¹²⁻¹⁴. Sin embargo, esta definición aún genera confusión con las llamadas epilepsias sintomáticas generalizadas, que también pueden tener un componente genético muy marcado¹⁵.

Según los conceptos más actuales^{2,3,16}, las crisis generalizadas serían las que se originan o participan rápidamente de la propagación dentro de redes neuronales distribuidas bilateralmente. Tales redes bilaterales extensamente distribuidas pueden incluir estructuras corticales y subcorticales, pero no necesariamente incluyen la totalidad de la corteza cerebral^{17,18}. Aunque la actividad epileptiforme interictal e incluso los inicios individuales de las crisis pueden aparecer relativamente bien localizados en el electroencefalograma (EEG), no obstante, no suelen ser consistentes de una crisis a otra¹⁹. Incluso las crisis generalizadas pueden ser asimétricas o presentar un patrón focal tras haber comenzado de una manera difusa o generalizada¹⁹⁻²². Estos rasgos electroencefalográficos y clínicos pueden llevar al error diagnóstico con las epilepsias focales y elegir tratamientos con fármacos antiepilepticos (FAE) eficaces en crisis focales que pueden terminar por agravar el cuadro en vez de mejorarlo²³.

Por todo ello, para hacer un diagnóstico sindrómico de la epilepsia, además de una evaluación clínica cuidadosa, es necesario disponer de estudios de EEG y neuroimagen. Si bien los términos “epilepsia generalizada” y “epilepsia focal” siguen siendo descriptores útiles para muchos casos, hay contextos clínicos en los que un enfoque dicotómico no es lo suficientemente rico para describir los datos electroclínicos y, por lo tanto, debe tenerse en cuenta la comprensión del proceso y la etiología subyacente¹⁷. Por consiguiente, la ILAE estima que este enfoque no puede formar

Correo electrónico: axontaal@gmail.com

Tabla 1 Epilepsias generalizadas genéticas

Crisis febres plus
Epilepsia mioclónica severa de la infancia
Epilepsia con crisis mioclónicas-atónicas
Epilepsia con ausencias mioclónicas
Epilepsia ausencia de la infancia
Epilepsia ausencia juvenil
Epilepsia mioclónica juvenil
Epilepsia únicamente con crisis generalizadas tonicoclonicas

Tomada de referencia 8.

la base de una clasificación biológica y se ha ido progresivamente desmarcando de ella. Sin embargo, la distinción entre estas 2 categorías continúa teniendo implicaciones importantes para el manejo terapéutico, tanto al considerar el tipo de FAE más adecuado como para definir precozmente si el paciente puede ser candidato para cirugía de su epilepsia.

Además, en el caso de las EGG, el solapamiento entre facetas clínicas, electroencefalográficas y edad de aparición típica de los distintos síndromes (tabla 1) resulta con frecuencia en una difícil identificación de los límites de las distintas entidades, por lo que incluso se ha planteado el término global de *EGG con fenotipos variables* como un término integrador de todas estas epilepsias^{7,8,24}.

Estado actual del tratamiento de las crisis y epilepsias generalizadas

Aunque a menudo tienden a considerarse como epilepsias benignas y autolimitadas en el tiempo, el control de las crisis puede ser difícil de conseguir en algunos de estos pacientes, y un 20-40% de ellos continúan con crisis a pesar del tratamiento^{5,25-31}. La presencia de estatus epilepticus en estos pacientes está bien documentada y puede tomar la forma de estatus convulsivo generalizado (menos frecuente que en pacientes con epilepsias focales), mioclónico o no convulsivo, que presenta características solapadas con los estatus no convulsivos de epilepsias focales³². Estas situaciones deben ser reconocidas a tiempo, pueden requerir tratamiento agudo y agresivo y pueden estar precipitadas por la elección inadecuada del FAE o por la falta de adhesión al tratamiento³³⁻³⁵.

La mayoría de los síndromes relacionados con las EGG son trastornos que se mantienen de por vida y, aunque remita la epilepsia, el resultado social a largo plazo podría ser insatisfactorio, ya que algunos pacientes tienen dificultades conductuales o de aprendizaje³⁶⁻³⁸. La mayoría de los pacientes con EGG se puede controlar con el primer FAE, si se selecciona adecuadamente según el tipo de crisis^{39,40}. Sin embargo, un FAE que sea eficaz para un tipo de crisis generalizada puede no afectar a otros o puede incluso empeorarlas, como es el caso de la lamotrigina (LTG), la carbamacepina (CBZ) y la oxcarbacepina y las mioclónias^{23,38,39,41-43}.

La clasificación temprana del síndrome no solo puede ayudar a distinguir diferentes grupos de pacientes teniendo en cuenta la etiología, sino que también es importante para identificar pacientes que potencialmente se mostrarán refractarios al tratamiento^{25,26,44}. La presencia de más de un tipo de crisis, las alteraciones en el desarrollo psicomotor o la presencia de CGT frecuentes, más de 1 al mes, son factores que apuntan hacia esa refractariedad al tratamiento y a la posibilidad de una epilepsia sintomática³¹. La presencia de fotosensibilidad, clínica o en el EEG, es una característica frecuente en estos pacientes, que puede condicionar la elección terapéutica del FAE^{45,46}. En la práctica clínica, pacientes con EGG recién diagnosticados pueden lograr libertad de crisis a dosis más bajas que las requeridas en los pacientes con epilepsia difícil de tratar³⁸.

La elección del FAE viene condicionada principalmente por el tipo de crisis, y el ácido valproico (VPA) sigue siendo el FAE clínicamente más eficaz para todos los subgrupos de crisis típicas de las EGG: ausencias, mioclónias y CGT. La LTG, el levetiracetam (LEV), el topiramato (TPM) y, con menos evidencia, la zonisamida (ZNS), pueden tener eficacia para un amplio espectro de tipos de crisis generalizadas, mientras que la ethosuximida (ESM) quedaría prácticamente relegada al tratamiento de ausencias^{39,40}. Las benzodiacepinas, clobazam y clonazepam, aunque eficaces en estas crisis deberían mantenerse como fármacos de apoyo puntuales por la posibilidad de generar dependencia y tolerancia a largo plazo.

Sin embargo, la presencia de efectos secundarios adversos es un poderoso condicionante de la elección del tratamiento. La creciente atención hacia los efectos adversos del VPA en el desarrollo fetal y en el posterior desarrollo cognitivo de los niños cuyas madres recibían tratamiento con este FAE, ha restringido mucho el margen de uso en mujeres jóvenes y únicamente se utiliza en los casos resistentes a otras opciones terapéuticas y en la menor dosis posible^{47,48}. Sin embargo, los efectos secundarios en la salud masculina en adultos jóvenes debe plantear el uso de otras alternativas⁴⁹. LTG puede empeorar las crisis mioclónicas y la presencia de efectos conductuales adversos puede limitar el uso de LEV⁵⁰.

La reciente actualización de la evidencia de la eficacia de los tratamientos en epilepsia realizada por la ILEA, pone de manifiesto la falta alarmante de estudios bien diseñados para evaluar la eficacia de los FAE en este grupo de pacientes con epilepsias generalizadas y en niños en general⁵¹ (tabla 2). Salvo la ESM y el VPA, que ahora tienen evidencia de eficacia/efectividad de nivel A como monoterapia inicial para los niños con crisis de ausencia, sigue habiendo una carencia alarmante en cuanto a la evidencia para apoyar el tratamiento en otras EGG.

Las CGT son las crisis que más morbilidad causan y deben ser el objetivo más prioritario del tratamiento. Para este tipo de crisis, solo está demostrada convincentemente la utilidad de 4 FAE: VPA, LTG, LEV y TPM, con evidencia menos convincente de ZNS⁴³. De estos FAE, únicamente LTG, LEV y TPM han demostrado su eficacia en ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo como tratamiento complementario en CGT resistentes a varios FAE⁵²⁻⁵⁶. Sin embargo, revisiones sistemáticas consideran que la LTG como tratamiento adyuvante tan solo ofrece evidencias limitadas de su capacidad para reducir la frecuencia de las

Tabla 2 Evidencias en el tratamiento en monoterapia de las crisis generalizadas

Síndrome/crisis	Evidencia			
	A	B	C	D
Ausencias infantiles	ESM VPA		LTG	
GGTC en adultos		CBZ LTG OXC PB PHT TPM VPA	GBP LEV VGB	
GGTC en niños		CBZ PB PHT TPM VPA	OXC	
Epilepsia mioclónica juvenil			TPM	VPA

CBZ: carbamazepina; CGTC: crisis generalizadas tonicoclonicas; ESM: ethosuximida; LEV: levetiracetam; OXC: ocarbazepina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico.
Tomada de referencia 51.

CGT en pacientes con EGG⁵⁷, al tiempo que estiman que no hay evidencia suficiente para apoyar el TPM en el tratamiento de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil⁵⁸, ya que, aunque parece ser mejor tolerado que el VPA, no hay evidencia de que aporte más eficacia que este FAE.

La falta de adherencia terapéutica^{59,60} en las EGG es especialmente prevalente en el grupo de adolescentes, principalmente en los que debutan con epilepsia mioclónica juvenil. Este factor, unido al ritmo de vida irregular de los adolescentes, con elementos contrastados desencadenantes de crisis como la falta de sueño y falta de aceptación de la enfermedad⁶¹, hacen que en este segmento de edad se encuentren muchos pacientes vulnerables y difíciles de tratar, a pesar de no ser crisis que sean especialmente refractarias al tratamiento médico. Un reciente estudio danés⁶² ha mostrado que la adherencia terapéutica en pacientes con hospitalizaciones agudas era especialmente baja en los menores de 30 años (54%) y con epilepsias generalizadas (43%) frente a los mayores de 60 años (70%) y epilepsias focales (63%). Por otra parte, las mejoras en la adherencia terapéutica en estos pacientes se han correlacionado bien con su mejora de la calidad de vida⁶³.

Para mejorar este aspecto importante en el tratamiento se recomienda el uso de FAE en los regímenes más simples posibles y, a poder ser, en monoterapia y en dosis únicas^{59,60,64}. En este sentido, a igualdad de efectos terapéuticos debemos considerar en adolescentes con EGG elegir preferentemente el FAE que disponga de una vida media lo suficientemente larga como para, eventualmente, permitir el olvido del fármaco por 2 o 3 días, sin que esto tenga un impacto en su eficacia en lo que se ha venido a denominar el *periodo de gracia del fármaco*⁶⁵.

Perampanel (PER) es el último FAE aprobado por las agencias reguladoras europea y estadounidense para el tratamiento de las CGT. Se trata de un antagonista selectivo, no competitivo de los receptores ionotrópicos AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) del glutamato. Es, por tanto, el primer FAE aprobado con acción selectiva sobre receptores de AMPA^{4,5}, si bien ya otros FAE, como felbamato, fenobarbital, LTG, TPM y ZNS, también tienen efectos parciales en los receptores de glutamato⁶⁶.

Estudios preclínicos que sugieren la eficacia de perampanel en epilepsias generalizadas

Los estudios preclínicos en animales son necesarios, pero no suficientes, para orientar las capacidades del hipotético FAE en evaluación en su aplicación clínica en humanos, aunque sus predicciones no sean siempre exactas^{67,68}.

PER es el primer FAE aprobado para inhibir la excitación de las membranas postsinápticas a través de la inhibición selectiva de los receptores de glutamato actuando como antagonista no competitivo del receptor AMPA^{69,70}. Este neuromodulador puede ser una diana terapéutica importante en este tipo de epilepsias generalizadas⁷¹.

En la mayoría de los modelos animales, las convulsiones tonicoclonicas representan la propagación de la actividad paroxística desde la corteza al bulbo raquídeo⁷². Dosis orales de PER aumentaron el umbral de posdescargas corticales en un modelo de *kindling* de amígdala de rata y redujeron significativamente la duración y gravedad de la convulsión motora y de la posdescarga cortical al utilizar estímulos superiores al umbral de posdescarga cortical^{73,74}. Estos resultados indicaron que PER podría inhibir eficazmente la propagación de la crisis, además de elevar el umbral de convulsión, sugiriendo eficacia en convulsiones generalizadas secundarias.

También fue eficaz en el modelo de pentylenetetrazol (PTZ) en ratones, que pasa por ser un buen reflejo de convulsiones de inicio focal con generalización secundaria⁷². Sin embargo, cuando PTZ se utiliza para inducir *kindling* puede resultar en una mayor contribución de la corteza y, en estos casos, se considera como un buen modelo de EGG^{74,75}. PER fue altamente efectivo en el modelo del MES (test de electroshock máximo) en ratones^{69,73,76}, que muestra convulsiones con un origen primario en la estructura del tronco encefálico, que se considera un buen reflejo de eficacia frente a CGT en humanos⁷², aunque un FAE efectivo en la práctica clínica como el LEV, no resultó efectivo en este modelo⁶⁸.

PER también fue efectivo en el modelo de crisis audiogénicas en ratones, considerado útil para reflejar la eficacia terapéutica potencial en CGT de los seres humanos. En todos estos modelos preclínicos clásicos, las dosis efectivas de PER fueron menores que para otros FAE de eficacia contrastada, como CBZ y VPA^{69,76}. En contraste con muchos otros FAE, PER fue altamente efectivo en el modelo de crisis con electroshock de 6 Hz en ratones, y se ve potenciado con el uso de otros FAE como el VPA. Sin embargo, no se demostró ninguna eficacia en el modelo clásico de la ausencia de la rata de Estrasburgo genéticamente determinada^{69,73,76}.

Entre los modelos clínicos con especial utilidad en epilepsias generalizadas se echan de menos estudios preclínicos

basados en los modelos de fotosensibilidad típicamente realizados en fase I o fase II, que pueden dar una idea más precisa del espectro clínico de los FAE en un estadio precoz⁷⁷⁻⁸⁰.

Estudios clínicos con perampanel en epilepsias generalizadas

Recientemente, PER ha recibido aprobación por las agencias regulatorias europea y estadounidense como tratamiento complementario en el tratamiento de CGT, que se han basado en el estudio de French et al⁸¹, que aporta evidencia de clase I de la eficacia y seguridad de PER en el tratamiento de estas crisis en EGG. En este estudio doble ciego realizado en 78 centros de 16 países, se trataron aleatoriamente con placebo o PER 163 pacientes mayores de 12 años (81 de ellos con PER) con 3 o más crisis generalizadas tonicoclónicas refractarias en el período de partida y no controlados con otros FAE.

Este estudio presenta novedades en cuanto a su diseño en comparación con otros estudios doble ciego que analizaron la eficacia de otros FAE en esta situación clínica⁵²⁻⁵⁶. Así, en contraste con estudios previos, la selección de los pacientes fue especialmente cuidadosa y fue monitorizada por un consorcio de expertos ajenos a los centros investigadores, que evaluaba escrupulosamente que los pacientes incluidos fueran pacientes que cumplieran criterios clínicos y electroencefalográficos compatibles con el diagnóstico de EGG, velaba por reclutar una muestra de pacientes lo más homogénea posible y excluía pacientes de diagnóstico incierto o de epilepsia no clasificada. De hecho, 70 de los 307 pacientes postulados por los centros investigadores no fueron considerados aptos por este consorcio, al no haber suficiente información para confirmar convincentemente este diagnóstico.

En las condiciones del estudio, el tratamiento adicional con PER hasta 8 mg/día consiguió una reducción estadísticamente significativa de la mediana del número de crisis frente a placebo: -76,5 frente a -38,4%. La tasa de respondedores fue del 64,2% con PER frente al 39,5% con placebo.

Tanto en el tamaño muestral como en resultados de eficacia, los datos de este estudio son comparables o mejoran los obtenidos por los FAE explorados en este tipo de estudios, que obtenían reducciones de la mediana de crisis que oscilaban desde las cifras más modestas del TPM (-56,7 frente a 9,0% con placebo) hasta las mejores obtenidas con LEV (-77,6 frente a -44,6% con placebo)⁵²⁻⁵⁶. La tasa de libertad de crisis obtenida en el período de mantenimiento (PER 30,9% frente a placebo 12,3%) es especialmente alentadora, dado que la mayor tasa de libertad de crisis en estos estudios llegó a ser del 34,2% con LEV (frente a un 10,7% con placebo)⁵⁴.

Además, estas cifras son particularmente relevantes teniendo en cuenta que en el presente estudio los pacientes seleccionados eran especialmente refractarios al tratamiento, ya que recibían hasta 3 FAE adicionales, los más comúnmente recomendados para tratar este tipo de crisis.

PER fue bien tolerado en este estudio, con un perfil de efectos adversos similar al observado en estudios anteriores en epilepsias focales, sin que surgieran nuevas advertencias de seguridad^{82,83}. Los efectos adversos transitorios fueron

registrados en el 72% de los pacientes tratados con placebo y en el 82,7% de los pacientes tratados con PER, y la mayoría fue de leve a moderada intensidad. La mayoría de los efectos adversos relacionados con PER fueron mareos, fatiga, cefaleas, somnolencia e irritabilidad⁸¹. Los efectos secundarios requirieron la retirada del fármaco en 5 (6,1%) pacientes del grupo placebo frente a 9 (11,1%) de los tratados con PER. Los efectos secundarios de perfil psiquiátrico ocurrieron en el 24,7% en el grupo de PER frente al 19,5% de los pacientes tratados con placebo. La tasa de irritabilidad en el grupo de PER alcanzó el 11,1% frente al 2,4% en el de placebo. La mayoría de estos efectos adversos transitorios en ambos grupos se consideraron leves o moderados por los investigadores, aunque en 4 pacientes PER tuvo que ser retirado por este aumento de la irritabilidad/agresividad, frente a un solo paciente del grupo placebo. Los efectos de irritabilidad o agresividad comenzaron en 3 pacientes tratados con PER, ya en la primera semana del tratamiento⁸⁴.

Una limitación del estudio puede ser la duración del período de tratamiento, de solo 17 semanas, aunque los pacientes tenían la opción de recibir posteriormente PER en una fase de extensión de 142 semanas, lo que proporcionará información adicional sobre la eficacia y seguridad a largo plazo en estos pacientes.

Si bien este estudio no fue diseñado para evaluar el impacto de PER en la frecuencia de crisis mioclónicas o crisis de ausencia, y no todos los pacientes tenían una historia de padecer estas crisis, no se encontraron datos de exacerbación de estos tipos de crisis.

Comienzan a aparecer en la bibliografía descripciones de la utilidad de PER en el tratamiento de crisis mioclónicas refractarias al tratamiento. Schorlemmer et al⁸⁵ refieren los efectos positivos en el tratamiento de una mujer de 21 años de edad con la enfermedad de Lafora (mutación en EMP2A). En ese caso, la adición de PER hasta 10 mg a un régimen terapéutico que incluía CBZ, LEV, piracetam, VPA, ZNS, dieta cetogénica y estimulador del nervio vago (ENV) consiguió la remisión de las crisis mioclónicas y CGTC de más de 3 meses, mejorando la capacidad de caminar de la paciente. Dirani et al⁸⁶ comunican similares resultados beneficiosos en una paciente de 15 años con enfermedad de Lafora (EMP2 B), con mejoría sostenida durante 7 meses, tanto en las facetas cognitivas y motoras como en la reducción de las crisis mioclónicas y CGT en tratamiento en monoterapia con PER y con ENV.

Gil et al⁸⁷ han comunicado la experiencia del uso de PER en un grupo heterogéneo de 19 pacientes con crisis mioclónicas refractarias al tratamiento médico, obteniendo una disminución del 75% de las crisis mioclónicas en el 54,5% de los pacientes y un 75% de disminución de CGT en el 20%. Hasta un 27,3% de los pacientes quedó libre de mioclónias y hasta un 80% quedó libre de CGT.

Biró et al⁸⁸, en un estudio europeo observacional, retrospectivo y multicéntrico en población infantil y adolescente (media de edad de 10,5 años, rango 2-17 años) de 58 pacientes con epilepsia refractaria, reportan una tasa de respondedores del 25% en casos de epilepsia generalizada "no clasificada" al añadir PER al tratamiento, generalmente con VPA o LTG. Tras 3 meses de tratamiento adyuvante con PER observaron una tasa de respuesta del 50% en mioclónias generalizadas y ausencias atípicas y un 25% en CGT. En toda la

serie, los efectos secundarios más frecuentes fueron la fatiga o “vigilancia” reducida ($n = 16$) y los cambios conductuales ($n = 14$), y el grupo de menores de 6 años fue el que presentó menos efectos secundarios.

Conclusiones

Hay suficiente evidencia para considerar a PER un fármaco de amplio espectro que se puede utilizar con seguridad y eficacia, tanto en epilepsias focales como generalizadas^{83,89}. Esta amplitud de espectro va a permitir que se utilice en multitud de situaciones clínicas, con preferencia ante otros FAE restringidos a epilepsias focales y especialmente en los casos en que el tipo de epilepsia (focal frente a generalizada) no es del todo evidente. Entre sus puntos fuertes figura su aprobación en mayores de 12 años, lo que lo hace un buen FAE de transición desde la adolescencia, así como la toma única y su larga vida media, que puede ayudar significativamente a mejorar la deficiente adherencia terapéutica tan característica en estos pacientes, proporcionándoles menos variaciones en sus concentraciones de fármaco ante una toma irregular de este en un *período de gracia* de hasta 2-3 días⁶⁵. Mejorado el tema crucial de la adherencia al tratamiento, tan frecuentemente ignorado, resulta plausible pensar que la utilización de dosis bajas de PER, inferiores a los 8 mg del estudio de French et al⁸¹, puede ser suficiente para controlar adecuadamente a pacientes con EGG de reciente diagnóstico mejorando el perfil de tolerabilidad del fármaco. Habrá que realizar estudios que demuestren estos efectos y ver si es factible el uso rápido como terapia añadida o incluso en monoterapia, como se viene promoviendo desde determinados círculos de expertos⁹⁰.

Los FAE son el único grupo de fármacos usados en neurología cuya aprobación regulatoria diferencia entre indicaciones de monoterapia y tratamiento adyuvante⁹⁰, y este requisito, excesivamente restrictivo y posiblemente innecesario, contribuye a una alarmante carencia de nuevas opciones de tratamiento en monoterapia y causa largos retrasos en la disponibilidad en monoterapia de estos fármacos. Como muestra, de todos los FAE aprobados desde 1990, tan solo el TPM y la LTG han sido aprobados para su uso como monoterapia en epilepsias generalizadas por las entidades reguladoras europea o americana.

Sin embargo, todavía debe recogerse más experiencia y más datos sobre la eficacia de PER en otros tipos de crisis más allá de las CGT, especialmente en mioclonías y en ausencias, para que pueda ser de mayor utilidad en el grupo de las EGG.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Caraballo RH, Bernardino BD. Idiopathic generalized epilepsies. En: Dulac O, Lassonde M, Sarnat H, editors. Pediatric Neurology. Part I. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 579-89.
2. Scheffer IE, Berkovic SF, Capovilla G, Connolly MB, Guilhoto LMFF, Hirsch E, et al. Classification_ILAE2014. 2014. p. 1-17. Disponible en: www.ilae.org/VisitorsCentre/Documents/Organization/Epilepsy.pdf
3. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, Van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia. 2010;51:676-85.
4. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:10-4.
5. Berg AT, Jallon P, Preux PM. The epidemiology of seizure disorders in infancy and childhood: definitions and classifications. En: Dulac O, Lassonde M, Sarnat H, editors. Pediatric Neurology. Part I. 1st ed. Amsterdam: Elsevier; 2013. p. 391-8.
6. Panayiotopoulos CP. Idiopathic generalised epilepsies. A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their Treatment. London: Springer London; 2010. p. 377-421.
7. Berg AT, Millichap JJ. The 2010 revised classification of seizures and epilepsy. Continuum (Minneapolis). 2013;19 3 Epilepsy: 571-97.
8. Gallentine WB, Mikati MA. Genetic generalized epilepsies. J Clin Neurophysiol. 2012;29:408-19.
9. Avanzini G, Noebels J, editors. Genetics of Epilepsy and Genetic Epilepsies. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2009.
10. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:15-20.
11. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Electronic address: epilepsy-austin@unimelb.edu.au. Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis of genome-wide association studies. Lancet Neurol. 2014;13:893-903.
12. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. Nat Genet. 2009;41:160-2.
13. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. Hum Mol Genet. 2009;18:3626-31.
14. Lal D, Ruppert A-K, Trucks H, Schulz H, De Kovel CG, Kastelein-jn-Nolst Trenité D, et al; EPICURE Consortium, Sander T. Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. PLoS Genet. 2015;11:e1005226-21.
15. Oguni H. Symptomatic epilepsies imitating idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:84-90.
16. Blume WT, Lüders HO, Mizrahi E, Tassinari C, Van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia. 2001;42:1212-8.
17. Avanzini G, Cross H, Beccaria F, Caraballo R, Dalla Bernardina B, Dulac O, et al. Partial versus generalized seizures and epilepsies. Epilepsia; 2009;50:1645-60.
18. Meeren H, Van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, Coenen A. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures: the cortical focus theory. Arch Neurol. 2005;62:371-6.
19. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:91-5.
20. Blume WT. Focal and generalized: both here and there. Epilepsy Curr. 2010;10:115-7.
21. Williamson R, Hanif S, Mathews GC, Lagrange AH, Abou-Khalil B. Generalized-onset seizures with secondary focal evolution. Epilepsia. 2009;50:1827-32.
22. Craiu D, Magureanu S, Van Emde Boas W. Are absences truly generalized seizures or partial seizures originating from or predominantly involving the pre-motor areas? Epilepsy Res. 2006;70:141-55.
23. Chaves J, Sander JW. Seizure aggravation in idiopathic generalized epilepsies. Epilepsia. 2005;46 Suppl 9:133-9.

24. Engel J; International League Against Epilepsy (ILAE). 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.
25. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology.* 1998;51:1256-62.
26. Mohanraj R, Brodie MJ. Outcomes of newly diagnosed idiopathic generalized epilepsy syndromes in a non-pediatric setting. *Acta Neurol Scand.* 2007;115:204-8.
27. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol.* 2004;251:1235-41.
28. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology.* 2013;81:2128-33.
29. Dragoumi P, Tzetzis O, Vargiami E, Pavlou E, Krikonis K, Kontopoulos E, et al. Clinical course and seizure outcome of idiopathic childhood epilepsy: determinants of early and long-term prognosis. *BMC Neurol.* 2013;13:206.
30. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol.* 2014;75:298-302.
31. Voll A, Hernández-Ronquillo L, Buckley S, Téllez-Zenteno JF. Predicting drug resistance in adult patients with generalized epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Behav.* 2015;53:126-30.
32. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:73-9.
33. Wheless JW. Acute management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2003;44 Suppl 2:22-6.
34. Thomas P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain.* 2006;129:1281-92.
35. Lie IA, Hoggen I, Samsonsen C, Brodtkorb E. Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus: An observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Res.* 2015;113:28-33.
36. Schmitz B, Yacubian EM, Feucht M, Hermann B, Trimble M. Neuropsychology and behavior in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28:S72-3.
37. Moschetta S, Valente KD. Impulsivity and seizure frequency, but not cognitive deficits, impact social adjustment in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.* 2013;54:866-70.
38. Benbadis SR. Practical management issues for idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:125-32.
39. Curatolo P, Moavero R, Castro AL, Cerminara C. Pharmacotherapy of idiopathic generalized epilepsies. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10:5-17.
40. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2005;46 Suppl 9:161-8.
41. Gelisse P, Genton P, Kuaté C, Pesenti A, Baldy Moulinier M, Crespel A. Worsening of seizures by oxcarbazepine in juvenile idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia.* 2004;45:1282-6.
42. Crespel A, Genton P, Berraudene M, Coubes P, Monicard C, Baldy-Moulinier M, et al. Lamotrigine associated with exacerbation or de novo myoclonus in idiopathic generalized epilepsies. *Neurology.* 2005;65:762-4.
43. Rheims S, Ryvlin P. Pharmacotherapy for tonic-clonic seizures. *Expert Opin Pharmacother.* 2014;15:1417-26.
44. Wassenaar M, Leijten FSS, Egberts TCG, Moons KGM, Uijl SG. Prognostic factors for medically intractable epilepsy: A systematic review. *Epilepsy Res.* 2013;106:301-10.
45. Parra J, Kalitzin SN, Lopes da Silva FH. Photosensitivity and visually induced seizures. *Curr Opin Neurol.* 2005;18:155-9.
46. Lu Y, Waltz S, Stenzel K, Muhle H, Stephani U. Photosensitivity in epileptic syndromes of childhood and adolescence. *Epileptic Disord.* 2008;10:136-43.
47. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covaris A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia.* 2015;56:1006-19.
48. McCorry D, Bromley R. Does in utero exposure of antiepileptic drugs lead to failure to reach full cognitive potential? *Seizure.* 2015;28:51-6.
49. Isojärvi JIT, Löfgren E, Juntunen KST, Pakarinen AJ, Päivänsalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology.* 2004;62:247-53.
50. Halma E, De Louw AJA, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, IJff DM, Majoe M. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure.* 2014;23:685-91.
51. Glauser T, Ben-Menachem E, Bourgeois B, Cnaan A, Guerreiro C, Kälviäinen R, et al; ILAE Subcommission on AED Guidelines. Updated ILAE evidence review of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia.* 2013;54:551-63.
52. Biton V, Sackellares JC, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS, Messenheimer JA. Double-blind, placebo-controlled study of lamotrigine in primary generalized tonic-clonic seizures. *Neurology.* 2005;65:1737-43.
53. Trevathan E, Kerls SP, Hammer AE, Vuong A, Messenheimer JA. Lamotrigine adjunctive therapy among children and adolescents with primary generalized tonic-clonic seizures. *Pediatrics.* 2006;118:e371-8.
54. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiemann J, Falter U; Levetiracetam N01057 Study Group. Placebo-controlled study of levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy. *Neurology.* 2007;69:1751-60.
55. Biton V, Di Memmo J, Shukla R, Lee YY, Poverenova I, Demchenko V, et al. Adjunctive lamotrigine XR for primary generalized tonic-clonic seizures in a randomized, placebo-controlled study. *Epilepsy Behav.* 2010;19:352-8.
56. Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. *Topiramate YTC Study Group. Neurology.* 1999;52:1330-7.
57. Tjia-Leong E, Leong K, Marson AG. Lamotrigine adjunctive therapy for refractory generalized tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(12):CD007783.
58. Liu J, Wang LN, Wang YP. Topiramate monotherapy for juvenile myoclonic epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;12: CD010008.
59. Parra J. Adherencia terapéutica en epilepsia. 1.^a ed. Madrid: Comunicación y Ediciones Sanitarias SL; 2016.
60. Sabaté E. Adherence to long-term therapies. Geneva: World Health Organization; 2003.
61. Carbone L, Zebrack B, Plegue M, Joshi S, Shellhaas R. Treatment adherence among adolescents with epilepsy: what really matters? *Epilepsy Behav.* 2013;27:59-63.
62. Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. Nonadherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia.* 2014;55:e125-8.
63. Martins HH, Alonso NB, Guilhoto LMFF, Guarana MSB, Yacubian EMT. Adherence to treatment in patients with juvenile myoclonic epilepsy: correlation with quality of life and adverse effects of medication. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2009;15:192-6.
64. Trinka E. Ideal characteristics of an antiepileptic drug: how do these impact treatment decisions for individual patients? *Acta Neurol Scand, Supplc.* 2012;(194):10-8.
65. Osterberg LG, Urquhart J, Blaschke TF. Understanding forgiveness: minding and mining the gaps between pharmacokinetics and therapeutics. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88:457-9.

66. Lasoń W, Dudra-Jastrzębska M, Rejdak K, Czuczwarcz SJ. Basic mechanisms of antiepileptic drugs and their pharmacokinetic/pharmacodynamic interactions: an update. *Pharmacol Rep.* 2011;63:271-92.
67. Simonato M, Brooks-Kayal AR, Engel J Jr, Galanopoulou AS, Jensen FE, Moshé SL, et al. The challenge and promise of anti-epileptic therapy development in animal models. *Lancet Neurol.* 2014;13:949-60.
68. Löscher W. Critical review of current animal models of seizures and epilepsy used in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Seizure.* 2011;20:359-68.
69. Hanada T. The discovery and development of perampanel for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Drug Discov.* 2014;9:449-58.
70. Satlin A, Kramer LD, Laurenza A. Development of perampanel in epilepsy. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:3-8.
71. Werner F-M, Coveñas R. Review: Classical neurotransmitters and neuropeptides involved in generalized epilepsy in a multi-neurotransmitter system: How to improve the antiepileptic effect? *Epilepsy Behav.* 2015;pii: S1525-5050(15)00045-1. [Epub ahead of print].
72. Coppola A, Moshé SL. Animal models. *Handb Clin Neurol.* 2012; 107:63-98.
73. Hanada T, Hashizume Y, Tokuhara N, Takenaka O, Kohmura N, Ogasawara A, et al. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia.* 2011;52:1331-40.
74. Wu T, Nagaya Y, Hanada T. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of perampanel and other antiepileptic drugs in a rat amygdala kindling model. *Seizure.* 2014;23:732-9.
75. Ono J, Vieth RF, Walson PD. Electrocorticographical observation of seizures induced by pentylenetetrazol (PTZ) injection in rats. *Funct Neurol.* 1990;5:345-52.
76. Rogawski MA, Hanada T. Preclinical pharmacology of perampanel, a selective non-competitive AMPA receptor antagonist. *Acta Neurol Scand.* 2013;127:19-24.
77. Yuen ESM, Sims JR. How predictive are photosensitive epilepsy models as proof of principle trials for epilepsy? *Seizure.* 2014; 23:490-3.
78. French JA, Krauss GL, Kasteleijn D, DiVentura BD, Bagiella E. Effects of marketed antiepileptic drugs and placebo in the human photosensitivity screening protocol. *Neurotherapeutics.* 2013;11:412-8.
79. Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, De Korte R. Photosensitivity as a model for acute antiepileptic drug studies. *Elec-troencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;63:35-41.
80. Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Genton P, Parain D, Masnou P, Steinhoff BJ, Jacobs T, et al. Evaluation of brivaracetam, a novel SV2A ligand, in the photosensitivity model. *Neurology.* 2007;69:1027-34.
81. French JA, Krauss GL, Wechsler RT, Wang XF, DiVentura B, Brandt C, et al. Perampanel for tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy: a randomized trial. *Neurology.* 2015;85:950-7.
82. Kwan P, Brodie MJ, Laurenza A, FitzGibbon H, Gidal BE. Analysis of pooled phase III trials of adjunctive perampanel for epilepsy: Impact of mechanism of action and pharmacokinetics on clinical outcomes. *Epilepsy Res.* 2015;117:117-24.
83. Frampton JE. Perampanel: A review in drug-resistant epilepsy. *Drugs.* 2015;75:1657-68.
84. Dobrinsky C, Ettinger AB, Rosenfeld WE, Williams B, Yang H, Laurenza A, et al. Psychiatric and behavioral events with perampanel in patients with primary generalized tonic-clonic seizures (PGTCS): Study 332. 69th American epilepsy Society Meeting, Philadelphia. Abstract 1190.
85. Schorlemmer K, Bauer S, Belke M, Hermsen A, Klein KM, Reif PS, et al. Sustained seizure remission on perampanel in progressive myoclonic epilepsy (Lafora disease). *Epilepsy Behav Case Rep.* 2013;1:118-21.
86. Dirani M, Nasreddine W, Abdulla F, Beydoun A. Seizure control and improvement of neurological dysfunction in Lafora disease with perampanel. *Epilepsy Behav Case Rep.* 2014;2:164-66.
87. Gil FJ, Aparicio M, Falip Centellas M, López González J, Gil-Nagel A, Carreño M. Retrospective study about effectiveness and tolerability of perampanel in drug resistant myoclonic epilepsies. 69th American Epilepsy Society Annual Meeting, Philadelphia; December 4-8, 2015.
88. Biró A, Stephani U, Tarallo T, Bast T, Schlachter K, Fleger M, et al. Effectiveness and tolerability of perampanel in children and adolescents with refractory epilepsies: first experiences. *Neuropediatrics.* 2015;46:110-6.
89. Strzelczyk A, Willems LM, Willig S, Rosenow F, Bauer S. Perampanel in the treatment of focal and idiopathic generalized epilepsies and of status epilepticus. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2015;8:733-40.
90. Mintzer S, French JA, Perucca E, Cramer JA, Messenheimer JA, Blum DE, et al. Is a separate monotherapy indication warranted for antiepileptic drugs? *Lancet Neurol.* 2015;14:1229-40.