

Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos.

Guía Andaluza de Epilepsia 2015

Juan C. Sánchez-Álvarez, Julio Ramos-Lizana, Irene S. Machado-Casas, Pedro J. Serrano-Castro, Jacinto L. Martínez-Antón, Jesús Ruiz-Giménez, en representación del Comité Editorial de la Guía de Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015

Objetivo. Elaborar unas recomendaciones basadas en evidencias científicas y en consenso de los autores y revisores, que aborden las cuestiones básicas acerca de la combinación de fármacos antiepilépticos.

Desarrollo. Un comité de 11 expertos pertenecientes a la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde), constituido por siete neurólogos, tres neuropediatras y un neurólogo-neurofisiólogo, todos con especial competencia en epilepsia, promovieron la realización de una revisión bibliográfica exhaustiva entre 55 expertos en epilepsia pertenecientes a la SAde, en busca de evidencias disponibles relacionadas con temas diagnósticos o terapéuticos en epilepsia. La guía se estructuró en 35 capítulos. Uno de los capítulos abordó la combinación de fármacos antiepilépticos en el tratamiento de la epilepsia. Basándose en 77 citas bibliográficas y en la opinión consensuada de autores y revisores, se confeccionó una serie de recomendaciones de fácil aplicación.

Conclusiones. La combinación de fármacos antiepilépticos en los pacientes con epilepsia cuyas crisis no están controladas con un solo fármaco puede conseguir en numerosas ocasiones que entren en remisión. Existe una serie de factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del paciente y con los fármacos antiepilépticos que se van a utilizar en combinación que pueden favorecer el éxito terapéutico. Se debe evitar en lo posible el sobretratamiento con la combinación de fármacos antiepilépticos. Los resultados de esta revisión proveen unas recomendaciones sobre el tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos, basadas en evidencias científicas y en el consenso de los autores, útiles, sencillas y aplicables en los diferentes niveles asistenciales.

Palabras clave. Asociación. Combinación. Epilepsia. Epilepsia refractaria. Epilepsia resistente. Fármacos antiepilépticos. Guía de práctica clínica. Metaanálisis. Politerapia. Revisión sistemática. Tratamiento.

Introducción

Hasta la década de los ochenta del siglo pasado, lo habitual era comenzar un tratamiento para la epilepsia con una combinación de fármacos antiepilépticos (FAE), y existían incluso preparados comerciales con dos FAE asociados en dosis fijas. Sin embargo, la opinión de varios autores, basada en observaciones abiertas en las que la monoterapia mejoraba el control de las crisis epilépticas (CE) y disminuía los efectos adversos en algunos pacientes, motivó que el inicio del tratamiento antiepiléptico con un solo FAE se estableciera como lo más idóneo [1]. No obstante, la asociación de FAE se sigue utilizando en el tratamiento de la epilepsia, en los últimos años cada vez con mayor frecuencia, si bien se considera que se debe iniciar cuando fracase la monoterapia. Por otro lado, al tratar de recabar información sobre la combinación más eficaz y efectiva de FAE, son muy escasas las evidencias en las que basarse para la toma de decisiones clínicas [2]. Para cumplir los objetivos propuestos en esta

guía, se elaboraron varias preguntas basadas en la metodología PICO (pacientes-intervención-comparación-resultados), que se consideraron relevantes para la práctica clínica [3]. Los niveles de evidencia y grado de recomendación que se han utilizado quedan representados en la tabla I. A continuación se muestran las respuestas evaluadas y consensuadas a dichas preguntas.

Pregunta 1. ¿El tratamiento antiepiléptico debe iniciarse con un solo FAE o con una combinación de FAE?

El inicio del tratamiento con un solo FAE, consagrado ampliamente por el uso durante las tres últimas décadas, estaba sustentado en la idea de la existencia de un mayor riesgo de efectos adversos, sin beneficios adicionales con la combinación de FAE, en oposición a la creencia previa. Esta controversia se analizó en un ensayo controlado aleatorizado doble ciego multicéntrico, que incluyó a 130

Servicio de Neurología (J.C. Sánchez-Álvarez, J. Ruiz-Giménez); Unidad de Neuropediatría (I.S. Machado-Casas); Complejo Hospitalario de Granada. Unidad de Neuropediatría (J. Ramos-Lizana); Unidad de Neurología y Neurofisiología (P.J. Serrano-Castro); Hospital Torrecárdenas; Almería. Unidad de Neuropediatría; Hospital Universitario Carlos Haya; Málaga, España (J.L. Martínez-Antón).

Comité Editorial de la Guía de Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015: María Aguilar-Andújar (Neurofisiología, Sevilla), Olga Alonso-Luengo (Neuropediatría, Sevilla), Carmen Arenas-Cabrera (Neurología, Sevilla), Luisa Arrabal-Fernández (Neuropediatría, Granada), Bárbara Blanco-Martínez (Neuropediatría, Sevilla), Heriberto Busquier-Hernández (Neurorradiología, Granada), Manuel Caballero-Martínez (Neurofisiología, Sevilla), Rafael Camino-León (Neuropediatría, Córdoba), Francisco Cañadillas-Hidalgo (Neurología, Córdoba), M. Isabel Chamorro-Muñoz (Neurología, Málaga), Luminita Dinca-Avarveri (Neurología y Neurofisiología, Sevilla), José C. Estévez-Marías (Neurología, Córdoba), Victoria Fernández-Sánchez (Neurofisiología, Málaga), Javier Fernández-Pérez (Neurología, Almería), Juan Galán-Barranco (Neurología, Sevilla), Benito Galeano-Bilbao (Neurología, Ceuta), Alberto Galdón-Castillo (Neurofisiología, Granada), Esther Gallardo-Corral (Neurología, Jaén), Natalia García-Casares (Neurología, Málaga), Guillermina García-Martín (Neurología, Málaga), Francisco J. Gascón-Jiménez (Neuropediatría, Córdoba), Manuel Gómez-Ríos (Medicina Nuclear, Granada), Antonio Gutiérrez-Cardo (Medicina Nuclear, Málaga), Javier Gutiérrez-García (Neurología, Granada), Francisco Hernández-Ramos (Neurología, Sevilla), Eduardo López-Laso (Neuropediatría, Córdoba), Irene S. Machado-Casas (Neuropediatría, Granada), Antonio Maldonado-Contreras (Neurofisiología, Granada), Paula Martínez-Agredano (Neurología, Sevilla), Jacinto L. Martínez-Antón (Neuro-

pediatría, Málaga), Gema Martínez-Espinosa (Neuropediatría, Almería), Manuel Martínez-Gruero (Psiquiatría, Córdoba), Carlos Martínez-Quesada (Neurología, Bonn), Juan Mercadé-Cerdá (Neurología, Málaga), Rafael Merino-de Torres (Neurología, Ceuta), Antonio Molina-Carballo (Neuropediatría, Granada), Amparo Montalvo-Valdivieso (Neurología, Almería), M. Dolores Morales-Martínez (Neurología, Sevilla), Manuel Nieto-Barrera (Neuropediatría, Sevilla), Gonzalo Olivares-Granados (Neurocirugía, Granada), Manuel Payán-Ortiz (Neurología, Almería), Pablo Quiroga-Subirana (Neurología y Neurofisiología, Almería), Julio Ramos-Lizana (Neuropediatría, Almería), Luis Redondo-Vergé (Neurología, Sevilla), M. Concepción Robles-Vizcaino (Neuropediatría, Granada), Juan J. Rodríguez-Uranga (Neurología, Sevilla), Susana Roldán-Aparicio (Neuropediatría, Granada), Jorge Romero-Godoy (Neurología, Málaga), Miguel Rufo-Campos (Neuropediatría, Sevilla), Jesús Ruiz-Giménez (Neurología, Granada), Juan C. Sánchez-Álvarez (Neurología, Granada), Carlos Sánchez-Corral (Neurocirugía, Granada), Pedro J. Serrano-Castro (Neurología, Almería), Iván Sladogna-Barrios (Neurología, Granada), Francisco Villalobos-Chaves (Neurología, Sevilla).

Correspondencia:

Dr. Juan Carlos Sánchez Álvarez.
Servicio de Neurología. Complejo
Hospitalario de Granada. Avda.
Doctor Olóriz, s/n. E-18012 Granada.

Fax:

+34 958 023 352.

Conflicto de intereses:

Este artículo ha sido extraído de la *Guía Andaluza de Epilepsia 2015*, confeccionada por la Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAdeE). Dicha guía ha contado con la colaboración de los laboratorios Bial y Eisai para las labores de edición y difusión.

Aceptado tras revisión externa:

11.12.14.

Cómo citar este artículo:

Sánchez-Álvarez JC, Ramos-Lizana J, Machado-Casas IS, Serrano-Castro PJ, Martínez-Antón JL, Ruiz-Giménez J, en representación del Comité Editorial de la Guía de Epilepsia de la Sociedad Andaluza de Epilepsia 2015. Tratamiento combinado con fármacos antiepilépticos. *Guía Andaluza de Epilepsia 2015*. *Rev Neurol* 2015; 60: 365-79.

© 2015 Revista de Neurología

Tabla I. Niveles de evidencia y graduación de recomendaciones utilizados en la Guía Andaluza de Epilepsia 2015.

Calidad de las evidencias	Nivel I	- Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, aleatorizados, ciegos, en poblaciones representativas - Ensayo clínico controlado, prospectivo, aleatorizado, ciego, en una población representativa - Se requieren todos los siguientes requisitos: - Adecuada ocultación de la secuencia de aleatorización - Resultado/s primario/s claramente definidos - Criterios de inclusión y exclusión claramente definidos - Adecuado control de pérdidas de seguimiento - Se presentan las características basales de los pacientes en los grupos comparados, y éstas son equivalentes o hay un apropiado ajuste estadístico de las diferencias
	Nivel II	Estudio de cohortes prospectivo, de grupos emparejados, en una población representativa, con valoración ciega de los resultados, que cumple los criterios a-e, o un ensayo clínico controlado, aleatorizado, ciego, que cumple todos salvo uno de los criterios a-e
	Nivel III	Cualquier otro ensayo clínico controlado (incluyendo controles de historia natural o pacientes utilizados como sus propios controles) en una población representativa, donde la valoración del resultado es independiente del tratamiento del paciente
	Nivel IV	Estudios no controlados, series de casos, casos aislados u opinión de expertos
Graduación de las recomendaciones	Grado A	El tratamiento se ha establecido como efectivo, inefectivo o dañino. Requiere al menos un estudio concluyente de nivel I o al menos dos estudios concluyentes y consistentes (con la misma conclusión) de nivel II
	Grado B	El tratamiento es probablemente efectivo, inefectivo o dañino. Requiere al menos un estudio concluyente de nivel II o varios estudios de nivel III
	Grado C	El tratamiento es posiblemente efectivo, inefectivo o dañino. Requiere al menos dos estudios concluyentes de nivel III
	Grado R-SAde	Recomendación eventualmente efectiva, inefectiva o dañina. No reúne los requisitos mínimos para el grado C, pero es una recomendación de consenso por parte de los miembros del grupo elaborador de la Guía SAdeE 2015

pacientes adultos diagnosticados de CE focales o generalizadas tonicoclónicas, no tratados previamente. En este estudio, se comparaba una monoterapia con 400 mg/día de carbamacepina (CBZ) con una asociación de 200 mg/día de CBZ y 300 mg/día de ácido valproico (VPA), y estaba centrado principalmente en la tolerabilidad. Pues bien, los pacientes en biterapia abandonaron el tratamiento por efectos adversos de forma no significativa en un porcentaje menor con respecto al grupo de pacientes en monoterapia (14% frente a 22%), si bien no se encontraron diferencias significativas en incidencia de neurotoxicidad entre ambos grupos; tampoco se hallaron diferencias significativas en efectos adversos sistémicos, eficacia o calidad de vida, pero debe tenerse en cuenta que el tamaño muestral sólo se calculó para investigar las posibles diferencias en neurotoxicidad. Por otro lado, sí quedó establecido de forma indirecta que la tolerabilidad de la asociación de FAE puede aumentarse con la disminución de las dosis de los FAE asociados [4].

Ahora bien, dado que la monoterapia facilita el cumplimiento terapéutico, disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrática y crónica y de interacciones farmacológicas desfavorables, existe consenso sobre iniciar siempre el tratamiento antiepiléptico con un solo FAE. En cuanto a la dosis, en varios estudios comparativos aleatorizados y enmascarados de inicio de tratamiento en monoterapia con CBZ, levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), pregabalina (PGB), topiramato (TPM), VPA y zonisamida (ZNS), la gran mayoría de los pacientes alcanzó el control de las CE con dosis inferiores a las dosis diarias definidas [5-8]. Por lo tanto, el tratamiento se debe iniciar con la dosis mínima eficaz, alcanzándola de forma paulatina, siguiendo las recomendaciones establecidas de cada FAE. Si persisten CE con dosis bajas, es práctica habitual aumentar a la dosis mayor tolerada y, si se consigue el control, mantener la dosis alcanzada. En los pacientes en situaciones agudas con riesgo elevado de recidiva precoz de CE, puede ser aconsejable titular más rápi-

damente por vía enteral o parenteral para alcanzar un nivel plasmático adecuado de forma precoz [2,9-11].

Evidencia	Nivel
No existen diferencias en cuanto a neurotoxicidad entre monoterapia con CBZ y biterapia con CBZ y VPA, ambos en dosis bajas	II
La monoterapia puede favorecer el cumplimiento terapéutico, disminuye la probabilidad de toxicidad idiosincrática y crónica y de interacciones farmacológicas desfavorables	IV
En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes se controla con dosis bajas de FAE	I

Pregunta 2. ¿Qué se debe hacer si el tratamiento con el FAE inicial no es efectivo?

Dos de cada tres pacientes diagnosticados de epilepsia en los países desarrollados consiguen actualmente la remisión a largo plazo de las CE [12,13], y la gran mayoría lo consigue con el primer FAE en monoterapia [12]. Un grupo variable de pacientes alcanza la remisión sin tratamiento o con dosis mínimas de un solo FAE, y alrededor de la tercera parte de todos los pacientes presenta un curso fluctuante [13]. En aquellos pacientes que no consiguen el control de las CE con un solo FAE con una dosis apropiada, existe la opción de sustituirlo por un segundo FAE en monoterapia o asociar un segundo FAE al fármaco inicial [2,9-11].

En un estudio observacional, prospectivo y multicéntrico, no aleatorizado, con 331 pacientes de todas las edades (el 62,5% mayores de 18 años) con epilepsia focal o generalizada no controlada con el primer FAE, a 239 pacientes (72,2%) les fue sustituido el tratamiento por un segundo FAE en monoterapia, y a 92 pacientes (27,8%) se les asoció un segundo FAE en biterapia, y se les siguió al menos durante un año o hasta la retirada del FAE por falta de eficacia o efectos adversos. La decisión de cambio o asociación de FAE la tomaron los médicos responsables, con mayor duración de la epilepsia, mayor incidencia de epilepsia focal y de diversidad de CE en el grupo de biterapia. Al final del estudio, el tiempo de retención del tratamiento asignado, las admisiones en el hospital, los días perdidos de trabajo o de escolarización y la calidad de vida no difirieron en los dos grupos de tratamiento, si bien el número de pacientes con efectos adversos fue mayor de forma no significativa en el grupo asignado a monoterapia frente al asignado a biterapia (46,4% frente a 40,2%) [14]. En otro estudio prospectivo con-

trolado y abierto, 264 pacientes con CE focales persistentes a pesar de recibir tratamiento con un FAE y que no habían recibido tratamiento con otro FAE fueron aleatorizados a un tratamiento con un segundo FAE alternativo en monoterapia o con un segundo FAE en combinación al que ya tomaban, y no se encontró diferencia significativa en el porcentaje de pacientes que alcanzaron un período libre de CE de dos meses en un período de observación de seis meses, en el porcentaje de pacientes que alcanzaron una reducción del 50% en el número de CE a los seis meses, ni en las escalas de calidad de vida ni en la tolerabilidad [15].

En un estudio transversal multicéntrico, con 809 pacientes incluidos con epilepsia resistente a FAE, de los cuales 182 (22,5%) estaban en monoterapia, 347 (42,9 %) en biterapia y el resto (34,6%) con tres o más FAE, se comprobó que el perfil de efectos adversos no difirió entre los pacientes tratados con uno o dos FAE, y tampoco se encontró relación entre la incidencia de efectos adversos y la carga total de FAE, sugiriendo los autores que los efectos adversos pudieron estar determinados por susceptibilidad individual, manejo clínico y tipo de FAE tomados [16]. Dado el gran número de FAE disponibles en la actualidad, con diversos mecanismos de acción y mejor perfil farmacocinético y de tolerabilidad en muchos de ellos, que hacen su consumo más cómodo y seguro, y la demostración de algunos sinergismos, algunos expertos aconsejan que la asociación de FAE se inicie de forma más precoz, una vez demostrado el fallo de la monoterapia [17,18].

Por tanto, si falla el primer FAE, algunos expertos recomiendan una actitud intermedia. Si éste es mal tolerado incluso en dosis bajas, tiene efectos adversos graves o falla de forma radical, o incluso empeora el control de las CE, debe intentarse una monoterapia alternativa con otro FAE indicado, con pauta similar. Si, por el contrario, el primer FAE se tolera bien y no se consigue el control óptimo de las CE, puede optarse por sustituir o por asociar un segundo FAE [2]. En caso de fallar dos intentos de monoterapia, es recomendable una asociación de dos FAE [12]. Cuando se decida combinar dos FAE, son aconsejables unas estrategias para mejorar la tolerabilidad: la dosis del primer FAE debe reducirse ligeramente para disminuir la probabilidad de efectos adversos dependientes de la dosis [9,17], e introducir lentamente el FAE asociado hasta una dosis ligeramente inferior de la que se pretenda alcanzar, para valorar entonces la respuesta. Si persistieran las CE, se incrementarían las dosis de los FAE, tratando de conseguir el control total manteniendo la dosis en función de la respuesta [2,9-11,14-17].

Evidencia	Nivel	Evidencia	Nivel
El tratamiento combinado con dos FAE cuando ha fallado un primer FAE es similar en efectividad (eficacia y tolerabilidad) a la monoterapia alternativa	III	Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE, ya sea en monoterapia o asociados, pueden beneficiarse de una valoración más especializada en un centro de epilepsia	IV
		Con sucesivas combinaciones de FAE, se puede conseguir la remisión de CE en un número valorable de pacientes con epilepsia resistente a FAE	I

Pregunta 3. ¿Qué se debe hacer si la primera combinación de FAE no es efectiva?

Cuando un paciente no ha respondido a dos FAE adecuados, tomados de forma apropiada, en monoterapia o en combinación, padece una epilepsia resistente o refractaria a FAE según la Liga Internacional contra la Epilepsia y, por lo tanto, es aconsejable una revisión precisa y pormenorizada del diagnóstico, tratamiento recibido hasta ese momento y grado de cumplimiento terapéutico del paciente. Si existen dudas diagnósticas, o bien el diagnóstico y el tratamiento han sido correctos, se aconseja la derivación a un centro especializado de epilepsia para confirmar el diagnóstico y valorar las opciones de tratamiento quirúrgico, sobre todo si el paciente padece algún tipo de epilepsia focal en el que exista una alta probabilidad de remisión de la epilepsia con la cirugía [19].

No obstante, en estos pacientes es aconsejable modificar el tratamiento, sustituyendo uno de los FAE por otro con diferente mecanismo de acción, con la menor probabilidad de toxicidad añadida con el FAE al que se va a asociar. Si con este cambio no se consigue el control, se deberían realizar sustituciones secuenciales, y en pacientes seleccionados podría combinarse un tercer FAE complementario con los anteriores. En un estudio que analizaba la respuesta a sucesivos regímenes de tratamiento, se comprobó que la probabilidad de control de CE era prácticamente inexistente cuando se habían consumido seis o más FAE [20]. Sin embargo, otros estudios han demostrado perspectivas algo mejores, por conseguirlo tras un mayor número de FAE consumidos de forma secuencial [12]. En una cohorte de 1.155 pacientes con epilepsia focal, de los clasificados previamente como resistentes a FAE, un 52,2% alcanzó el control de las CE con FAE nuevos, lo que sugiere que los ensayos repetidos con FAE son útiles para lograr la remisión [21]. Los cambios de FAE y de dosis deben ser paulatinos para reducir la incidencia de efectos adversos y el posible empeoramiento de las CE, y deben ser los más apropiados para el tipo de CE o epilepsia del paciente [9,11,20,21]. En la figura se refleja el algoritmo recomendado para el inicio del tratamiento y la combinación de FAE.

Pregunta 4. ¿Qué factores deben tenerse en cuenta al combinar FAE en función de su efectividad?

En la actualidad son tan numerosos los FAE disponibles en nuestro medio, que es difícil la decisión de qué FAE combinar. Muchos de ellos se usan de forma rutinaria, como la CBZ, clobazam (CLB), acetato de eslicarbacepina (ESL), etosuximida (ESM), gabapentina (GBP), lacosamida (LCM), LEV, LTG, oxcarbacepina (OXC), PGB, perampanel (PMP), TPM, VPA y ZNS. Otros han quedado para situaciones clínicas muy concretas, como el clonacepam (CZP), fenobarbital (PB), fenitoína (PHT), rufinamida (RFN), retigabina (RTG), estiripentol (STP) y vigabatrina (VGB), y algunos han dejado prácticamente de usarse por sus efectos secundarios graves o su poca operatividad, como el felbamato (FBM), primidona (PRM) y tiagabina (TGB). La mayor parte de los FAE introducidos en las dos últimas décadas, aunque no han incrementado sustancialmente la eficacia de los antiguos, sí tienen mejor tolerabilidad y farmacocinética, lo cual facilita su combinación [22].

En un metaanálisis de los ensayos clínicos de los FAE recientes, realizados con pacientes con epilepsia focal refractaria, se ha demostrado su efectividad en terapia añadida, al compararlos con placebo y existir con el conjunto de varios de estos FAE un 6% más de pacientes libres de CE y un 21% más de pacientes respondedores (reducción en la frecuencia de CE igual o superior al 50%) [23]. Con los FAE más recientes (brivaracetam, carisbamato, ESL, LCM, PMP y RTG) también se ha realizado un metaanálisis que ha demostrado su eficacia y tolerabilidad comparados con placebo [24].

En otro metaanálisis con 10 FAE recientes (ESL, GBP, LCM, LEV, LTG, OXC, PGB, TGB, TPM y ZNS), en terapia añadida en epilepsia focal refractaria, se realizó una comparación indirecta basada en el número de pacientes necesario a tratar, y se obtuvo que TPM y LEV fueron los más eficaces y GBP y TGB fueron los menos eficaces, y las tasas más altas de retirada por efectos adversos fueron de

OXC y TPM, y las más bajas, con GBP y LEV [25]. No obstante, estos metaanálisis se basan en comparaciones indirectas de estudios en los que las poblaciones, las dosis utilizadas de los FAE y la metodología fueron muy variables, por lo que sus resultados sólo indican el potencial beneficio de un FAE, pero no son adecuadas las valoraciones comparativas de su efectividad en la epilepsia focal [26].

En los distintos tipos de epilepsia generalizada, no hay estudios comparativos aleatorizados y enmascarados en terapia añadida con los distintos FAE, y el mayor cúmulo de evidencia que existe proviene de estudios abiertos y de observación. Se ha demostrado eficacia en los distintos síndromes epilépticos generalizados con CLB, CZP, ESM, LEV, LTG, RFN, STP, TPM, VPA y ZNS, pero no existen comparaciones directas que demuestren la superioridad de unos sobre otros de las distintas combinaciones [27,28].

Por consiguiente, al plantear una combinación de FAE, tanto en epilepsia focal como generalizada, nos encontramos con la práctica ausencia de estudios comparativos acerca de los FAE más eficaces en asociación y, por lo tanto, la decisión se basa muchas veces en aspectos individualizados y particulares de cada caso, algunos de ellos relevantes, que constituyen la base de la politerapia racional [17,18]. Se entiende por politerapia racional o lógica aquella que multiplica la eficacia sin empeorar la tolerabilidad de los FAE asociados, teniendo en cuenta tanto el tipo de CE y de epilepsia que se debe tratar, como las peculiaridades del paciente y las propiedades intrínsecas de los FAE que se van a combinar [9-11,17,18] (Tabla II).

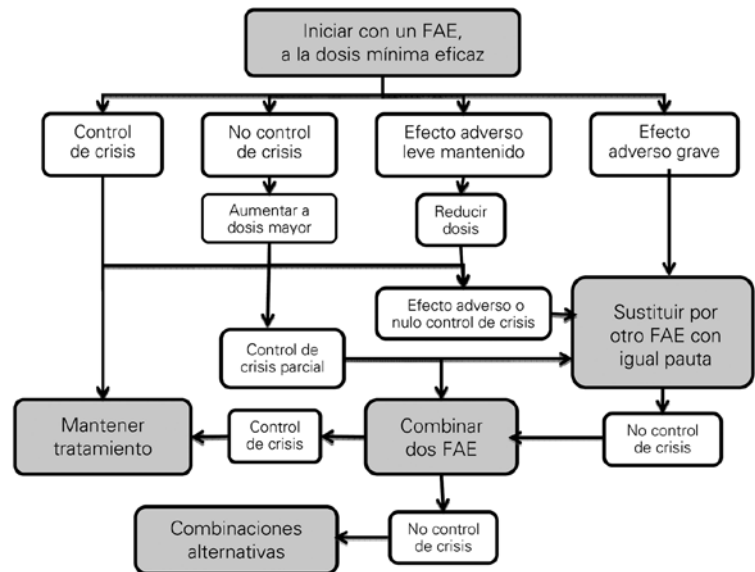
Evidencia	Nivel
Todos los FAE de reciente introducción han demostrado eficacia en terapia de asociación en epilepsia focal sin o con generalización secundaria	I
La politerapia racional o lógica tiene en cuenta las peculiaridades del tipo de CE y epilepsia del sujeto, las características de éste y de los FAE que van a ser asociados	IV

Pregunta 5. ¿Qué factores relacionados con el tipo de epilepsia y características del paciente deben tenerse en cuenta al combinar FAE?

Tipo de epilepsia

La elección de un FAE depende, en primer lugar y de manera primordial, de su eficacia en el tipo de CE

Figura. Forma de inicio, mantenimiento, sustitución y combinación de fármacos antiepilépticos, según la Sociedad Andaluza de Epilepsia.



o síndrome epiléptico que padezca un paciente en concreto:

Eficacia en el tipo de CE

Los FAE han demostrado eficacia en los siguientes tipos de CE:

- *CE focal sin/con generalización secundaria*: todos los FAE son eficaces en mayor o menor escala, con la excepción de ESM.
- *CE generalizada primaria tonicoclónica*: CBZ, LEV, LTG, OXC, PB, PHT, TPM, VPA y ZNS.
- *CE mioclónica*: CLB, CZP, LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS.
- *CE atónica/tónica*: CLB, CZP, LEV, LTG, RFN, TPM, VPA y ZNS.
- *CE de ausencia*: ESM, LTG, VPA, TPM y ZNS.
- *CE de espasmo*: corticotropina, corticoides, LEV, LTG, TPM, VGB, VPA y ZNS.

Las benzodiacepinas (BZD), LEV, LTG, TPM, VPA y ZNS pueden considerarse FAE de amplio espectro, dado que son eficaces en varios tipos de CE. Por otro lado, se ha demostrado que CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB y VGB pueden agravar las CE de ausencia y mioclónicas, por lo que, cuando existan dudas sobre la existencia de estas CE, deberían evitarse en lo posible, siendo recomendable el uso de FAE de amplio espectro [29,30].

Tabla II. Principios de politerapia racional o lógica.

Seleccionar siempre FAE que sean eficaces para el tipo de CE y epilepsia del sujeto
Evitar FAE que puedan empeorar determinados tipos de CE, en aquellos síndromes que combinen diversos tipos de CE
Seleccionar FAE idóneos para las características dependientes del sujeto (edad, sexo, comorbilidad)
En el FAE que se vaya a combinar con el que ya se esté tomando, se deben considerar los siguientes criterios: a) Que tenga la menor posibilidad de efectos adversos y que no tenga una toxicidad aditiva conocida b) Que sea cómodo de usar, con pocas dosis, para facilitar en lo posible la adherencia terapéutica c) Que no tenga interacciones farmacocinéticas negativas que puedan reducir la eficacia o aumentar la toxicidad d) Que tenga un mecanismo de acción diferente o múltiples mecanismos de acción e) Seleccionar combinaciones de FAE en las que se ha evidenciado su sinergismo
Reducir ligeramente la dosis del primer FAE y empezar con dosis bajas del segundo, aumentando de forma paulatina en función de la respuesta hasta la dosis mínima eficaz
Si no existe respuesta adecuada, aumentar la dosis de los FAE hasta la mayor tolerada
Si al asociar el segundo FAE se obtuviera un control total de CE, especialmente si existen efectos adversos, reducir paulatinamente hasta suspender el primero en un tiempo razonable, teniendo en cuenta la evolución previa del paciente y el pronóstico de la epilepsia
Si al retirar el primer FAE reaparecieran las CE, continuar con la biterapia con las dosis que eran eficaces y bien toleradas
Si la primera combinación de FAE no controla las CE: a) Reconsiderar el diagnóstico, el tratamiento y su cumplimiento, y posibles factores precipitantes b) Valorar la posibilidad de cirugía c) Realizar combinaciones alternativas con dos FAE d) Considerar en casos seleccionados asociar tres FAE con igual criterio que para la biterapia
CE: crisis epiléptica; FAE: fármaco antiepiléptico.

Eficacia en el tipo de síndrome epiléptico

Existen síndromes epilépticos cuyo diagnóstico implica la refractariedad en un gran número de ocasiones, en los que la terapia combinada debería considerarse de forma muy precoz; tal es el caso del síndrome de Lennox-Gastaut y el síndrome de Dravet, entre otros. En la tabla III se especifican los FAE más eficaces y las combinaciones más apropiadas para los distintos síndromes [27,28,31-45].

Características del paciente

Varios factores intrínsecos del paciente influyen en la elección de los FAE que se deben combinar, como son los siguientes.

Edad

Condiciona la elección de FAE, puesto que algunos efectos adversos, interacciones e incluso la eficacia de los FAE son diferentes en las distintas edades. En niños pequeños es importante intentar evitar BZD,

PB, PHT y TPM por sus efectos adversos sobre la función cognitiva y el aprendizaje. En la adolescencia, habrá que evitar VPA por el riesgo de alopecia, obesidad y síndrome de ovario poliquístico en la mujer. En el anciano hay más probabilidad de efectos adversos dependientes de dosis y de interacciones farmacológicas por la habitual polifarmacia, y debe tenerse en cuenta su menor capacidad de metabolización y eliminación y, en consecuencia, se debe evitar en lo posible FAE con capacidad aditiva de efectos adversos y con gran capacidad de interaccionar entre sí y con otros fármacos, así como reducir las dosis de los FAE [9,11,45-47].

Sexo

También constituye un factor importante a la hora de combinar determinados FAE, porque algunos efectos adversos e interacciones hormonales son exclusivos de la mujer. Además, debe considerarse la posibilidad de gestación en la mujer en edad fértil, por los riesgos de teratogenia, que se incrementan

Tabla III. Fármacos indicados en los síndromes epilépticos más habituales [26,27,30-43].

	Fármacos antiepilépticos eficaces ^a	Combinaciones más recomendadas	Otras combinaciones	Fármacos antiepilépticos no indicados
Síndrome de West	ACTH, corticoides, LEV, LTG, TPM, VGB, VPA, ZNS	ACTH + VGB, ACTH + VPA	ACTH + piridoxina, ACTH + sulfato de magnesio	BZD, PB
Síndrome de Lennox-Gastaut/síndrome de Doose	CLB, ESM, FBM, LEV, LTG, RFN, RTG, TPM, VPA, ZNS	LTG + VPA, LTG + TPM, LTG/VPA + CLB/RFN	LTG/VPA + LEV/RTG/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PGB, TGB, VGB
Epilepsia con ausencias	ESM, LTG, TPM, VPA, ZNS	ESM + VPA, ESM + LTG, LTG + VPA	ESM/LTG/VPA + TPM/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsia mioclónica juvenil	CLB, CZP, LEV, LTG ^b , TPM, VPA, ZNS	VPA + LEV/LTG ^b /TPM	VPA/LEV + CLB/CZP/ZNS	CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Epilepsia generalizada primaria con crisis tonicoclónicas	CBZ, LEV, LTG, OXC, TPM, VPA, ZNS	VPA + LEV/LTG/TPM	VPA/LEV + CBZ/OXC/ZNS	Si sospecha de mioclonías: CBZ, GBP, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB
Síndrome de Dravet	CLB, LEV, STP, TPM, VPA, ZNS	CLB + STP, STP + VPA, CLB + STP + VPA	VPA + CLB/LEV/TPM/ZNS	CBZ, GBP, LTG, OXC, PHT, PGB, TGB, VGB

ACTH: corticotropina; BZD: benzodiazepina; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; CZP: clonazepam; ESM: etosuximida; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbazepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; RFN: rufinamida; RTG: retigabina; STP: estiripentol; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida. ^a Por orden alfabético; ^b Puede exacerbar las crisis epilépticas mioclónicas en algunos pacientes.

de forma sustancial con la combinación de FAE y el uso de VPA [47,48].

Comorbilidad

Numerosas patologías médicas, neurológicas y psiquiátricas son mucho más comunes en los pacientes con epilepsia y los problemas de salud previos al inicio, y al combinar FAE modulan en gran medida su elección. Las vías de eliminación del FAE pueden estar alteradas por insuficiencia renal o hepática, y es más apropiado utilizar aquéllos cuya eliminación sea diferente al del órgano afecto [49]. En un estudio de opinión obtenido mediante el método Delphi sobre prescripción de FAE en España, los principales factores que influyeron en la elección del tratamiento en pacientes con alguna morbilidad asociada fueron la influencia directa del FAE en la patología de base, sus efectos secundarios y las posibles interacciones farmacológicas con la medicación que precise el paciente [50].

Pregunta 6. ¿Qué factores relacionados con las características de los FAE deben tenerse en cuenta al ser asociados?

Teniendo en cuenta el número de FAE disponibles en la actualidad, serían posibles más de 200 asociaciones de FAE tomados de dos en dos. Incluso, aunque agrupáramos varios de ellos por familias, por ejemplo BZD (CLB y CZP) o carboxamidas (CBZ, ESL y OXC), el número de asociaciones seguiría siendo muy elevado y tendría escasa operatividad, por lo que es necesario utilizar criterios adicionales en cuanto a las características intrínsecas de los FAE, siendo las más importantes las siguientes.

Tolerabilidad de los FAE

Este aspecto es de vital importancia a la hora de seleccionar un FAE. Así, por ejemplo, algunos efectos adversos demorados de determinados FAE, no detectados inicialmente durante la fase de ensayos clínicos de investigación, han modificado en gran medida su perfil de seguridad, condicionando que hayan sido relegados para patologías concretas, en casos seleccionados o en condiciones rigurosas de vigilancia. En los últimos 25 años, han aparecido efectos adversos no detectados previamente a su comercia-

Evidencia

Nivel

El tipo de CE y de síndrome epiléptico constituye un factor determinante en la selección de los FAE al inicio de la monoterapia y al combinarlos

I

lización con cuatro FAE: FBM, que produjo varios casos de anemia aplásica grave y fallo hepático grave, con baja incidencia, pero con desenlace fatal en algunos [51]; VGB, que motivó en un alto porcentaje de pacientes restricción del campo visual no reversible tras su consumo crónico prolongado [52]; TGB, con la que se detectó tras varios años de estar comercializado la inducción de estado epiléptico no convulsivo en pacientes con epilepsia focal [53] e incluso en pacientes sin epilepsia que lo tomaron por otros motivos [54]; y RTG, que induce acúmulo de pigmento en la piel y la retina, con afectación funcional, igualmente tras varios años de consumo [55].

Además, en una afección crónica como la epilepsia, en la que en muchas ocasiones el paciente no tiene conciencia de enfermedad, la aparición de efectos adversos, por leves que sean, hace que sean muy mal percibidos y motiven el abandono del FAE en numerosas ocasiones. Por lo tanto, la tolerabilidad debe ser muy valorada a la hora de seleccionar un FAE, tratando de evitar en lo posible la toxicidad aditiva al combinarlos. Es conocido que los efectos adversos de tipo neurológico dependientes de la dosis (mareo, vértigo, ataxia, diplopía...) de la politerapia están en relación con el número de FAE, pero especialmente con los FAE combinados y con el manejo clínico, sobre todo con la titulación y la suma total de las dosis de los FAE asociados, aparte de cierta susceptibilidad individual. Por dicho motivo, es aconsejable evitar la combinación de FAE que provoquen con frecuencia dichos efectos, como los inhibidores de canales del sodio, y utilizar dosis bajas tituladas lentamente, hasta comprobar su buena tolerabilidad [9,16,56].

También deben evitarse en uso combinado aquellos que producen afectación cognitiva, como las BZD, PB, PHT y TPM, sobre todo en pacientes con especial susceptibilidad, como niños o ancianos, en los que puede tener consecuencias muy negativas a largo plazo [57]. Las alteraciones de conducta, que pueden llegar en algunas ocasiones a psicosis agudas, pueden observarse con LEV, PB, PMP, TPM, VGB y ZNS. Igualmente, cuando se haya producido una reacción idiosincrática en un paciente, sobre todo de tipo exantemático, se deben evitar otros FAE que pueden producirlas. En cuanto a las reacciones adversas de tipo crónico, también deben evitarse FAE con capacidad inductora aditiva de dichas reacciones, como combinar VPA y PGB en pacientes obesos, a título de ejemplo [45-47,56]. En los diferentes estudios que se han publicado sobre eficacia y tolerabilidad de los nuevos FAE, bien en monoterapia o en terapia combinada, la eficacia de éstos no supera a los FAE clásicos, pero algunos sí presentan

un mejor perfil de capacidad de interacción y de tolerabilidad, por lo que en términos generales son preferibles para su uso en terapia combinada [22,58].

Farmacocinética de los FAE

De las características farmacocinéticas de los FAE, los aspectos prácticos derivados más importantes para el tratamiento combinado son dos: número de tomas diarias de los FAE y sus interacciones. El número de tomas diarias de los FAE puede parecer de importancia relativa, pero, en muchas ocasiones, sobre todo en pacientes con CE infrecuentes o de escasa gravedad, regímenes terapéuticos complejos con varias tomas diarias provocan que el cumplimiento del tratamiento sea irregular. En este tipo de pacientes, o en aquéllos con alteraciones cognitivas o que sean dependientes o necesitados de supervisión, son preferibles FAE que requieran una o a lo sumo dos tomas diarias, lo que facilita la adhesión y el cumplimiento terapéutico [59].

Las interacciones farmacocinéticas pueden modificar la concentración sérica de los FAE y sus efectos. En la capacidad de interacción influye, sobre todo, el grado de metabolización hepática, vías de eliminación y capacidad de inducción o inhibición enzimática. Con estos datos, se pueden predecir posibles interacciones. Así, los FAE de eliminación preferentemente renal (GBP, LCM, LEV, PGB y VGB), en general tienen muy baja capacidad de interacción. Los FAE con metabolismo hepático, pero con escasa modificación de enzimas metabolizadoras, tienen, en general, pocas o moderadas interacciones. Los FAE con fuerte capacidad inductora (CBZ, PB, PHT y PRM) o inhibidora enzimática (VPA) tienen gran facilidad de interacción, al modificar el metabolismo de otros fármacos. Cuando son dosificables los niveles séricos de FAE, puede controlarse la interacción y corregirla, pero a veces esto no es factible, y además existen interacciones no controlables con la monitorización del nivel plasmático, como las producidas por unión a proteínas, con aumento o disminución de la fracción libre de algunos FAE o por incremento de los metabolitos activos o tóxicos, siendo necesario su conocimiento para predecir su aparición dentro de lo posible. En general, en este sentido, son más aconsejables los FAE más recientes y, sobre todo, los no inductores ni inducibles, y los de eliminación esencialmente renal [60-62].

Mecanismo de acción de los FAE

A pesar de los numerosos estudios sobre la forma de ejercer su efecto los FAE, el conocimiento exac-

Tabla IV. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos.

	Bloqueo del canal Na ⁺	Bloqueo del canal Ca ⁺⁺ (tipo T) de bajo voltaje	Bloqueo del canal Ca ⁺⁺ (tipo P/Q) de alto voltaje	Apertura del canal K ⁺	Modulación de la proteína SV2A	Agonismo gabérgico	Inhibición del glutamato
CBZ	+++		+				+
ESL	+++		+				+
LCM	+++						+
LTG	+++		+				+
OXC	+++		+				+
PHT	+++						
RFN	+++						
ESM		+++					
GBP			+++			+	+
PGB			+++				+
RTG				+++		+	
LEV			+		+++	+	
BZD			+			+++	
PB	+		+			+++	++
STP						+++	
VGB						+++	
PMP							+++
TPM ^a	+		+			++	++
VPA	+	+				++	++
ZNS ^a	++	++	+				+

+: acción posible o apreciada en concentraciones supratrapéuticas; ++: acción probable con significado clínico; +++: acción bien documentada y considerada como la primaria del efecto antiepiléptico. BZD: benzodiacepina; CBZ: carbamacepina; ESL: acetato de eslicarbacepina; ESM: etosuximida; GBP: gabapentina; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; PMP: perampanel; RFN: rufinamida; RTG: retigabina; STP: estiripentol; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida. ^a Inhibición de la anhidrasa carbónica como mecanismo de acción secundario.

to sobre su mecanismo de acción todavía es incompleto. En la tabla IV quedan reflejados los mecanismos de acción más reconocidos en la actualidad. Los estudios experimentales en modelos animales mediante isoblogografía han permitido evaluar la dosis eficaz o tóxica de diversos FAE usados en monoterapia y sus efectos al combinarlos con otros

FAE, determinando si la eficacia o los efectos adversos de un FAE son sinérgicos, aditivos o antagónicos con un segundo FAE. De esta forma, se han identificado combinaciones sinérgicas tanto en eficacia como en tolerabilidad, y las más descritas en estos modelos animales son, por este orden: combinación de dos FAE con múltiple mecanismo de

acción; combinación de dos FAE gabérgicos; combinación de FAE inhibidor de canal de sodio con FAE gabérgico; y combinación de FAE inhibidor de canal de sodio con FAE con múltiples mecanismos de acción [63]. En un estudio con modelo experimental de ratas, el FAE antiglutamatérgico PMP en dosis baja tuvo efecto sinérgico en eficacia con CBZ, LEV, LTG y VPA, sin incrementar la neurotoxicidad [64]. Sin embargo, aunque estos datos pueden ser orientativos, es necesario refrendarlos con datos obtenidos en ensayos clínicos en humanos [17,18,63].

Las mejores sinergias detectadas en humanos se obtienen con el uso combinado de FAE con mecanismos de acción diferentes entre sí o que tengan un mecanismo de acción múltiple [17,18,63]. En un análisis retrospectivo realizado en Escocia con 2.379 pacientes, 395 permanecieron libres de CE al menos un año en tratamiento con dos FAE asociados; de las 10 biterapias más eficaces, cinco correspondían a la asociación de un FAE bloqueante del canal del sodio combinado con otro con mecanismo de acción múltiple; las otras cinco correspondían a asociaciones de FAE con diferentes mecanismos de acción, y en cuatro de ellas uno de los dos FAE asociados era un bloqueante del canal del sodio [65]. En otro estudio con 8.615 pacientes con epilepsia focal tratados con dos FAE, se comprobó que los que tomaron dos FAE con diferente mecanismo de acción tuvieron mayor duración de permanencia del tratamiento y menor riesgo de ingreso hospitalario o de asistencia en los servicios de urgencias que los pacientes que tomaron dos FAE con el mismo mecanismo de acción; con la asociación de dos agonistas del ácido γ -aminobutírico se observó peor resultado que con la asociación de dos bloqueantes del canal del sodio [66].

No se recomienda la combinación de dos FAE inhibidores del canal del sodio, ya que, además de no tener efecto sinérgico en eficacia, pueden potenciarse sus efectos adversos neurológicos, como se ha puesto de manifiesto en registros clínicos en la práctica clínica diaria, en los que LCM y ESL, aun a pesar de ser efectivos cuando se asocian a otros bloqueantes del canal del sodio, son más eficaces y mejor tolerados cuando se asocian a FAE que tienen diferente mecanismo de acción [67,68].

En cuanto al tratamiento con tres FAE simultáneos, no existen datos que permitan hacer recomendaciones, aunque, en general, se deberían seguir los mismos principios racionales o lógicos que para la asociación de dos FAE, si bien sus beneficios son a veces difíciles de demostrar.

Evidencia	Nivel
La tolerabilidad de los FAE de forma individual o cuando sean asociados es un factor importante a la hora de iniciar un tratamiento combinado	II
Las mejores sinergias detectadas en humanos se obtienen con el uso combinado de FAE con mecanismos de acción diferentes o con mecanismo de acción múltiple	IV

Pregunta 7. ¿Qué asociaciones de FAE han demostrado un claro sinergismo en el tratamiento de la epilepsia?

La investigación clínica de combinaciones de FAE tiene una larga trayectoria. Desde hace varias décadas era conocido que la asociación de CBZ, PB y PHT era más eficaz en el control de las CE que el uso de cada uno por separado [69]. Este fenómeno se vio aún mejor perfilado cuando eran asociados CBZ y PB o PB y PHT, y era más desfavorable cuando se asociaba CBZ y PHT, dos bloqueantes del canal del sodio [17]. Con la llegada de los nuevos FAE, que se usaron inicialmente en terapia añadida en epilepsia focal refractaria, se desató un gran interés en comprobar qué FAE eran los más idóneos para ser asociados con el FAE investigado. No obstante, la evidencia de alta calidad de claros sinergismos de FAE en el ser humano es escasa, y la mayoría de las descripciones se basan en observaciones clínicas y datos obtenidos de ensayos clínicos no diseñados para tal efecto.

La sinergia más constatada por diversos autores es la asociación de LTG y VPA, que no se debe a su interacción farmacocinética conocida, sino que existe una consistente potenciación de su eficacia al ser combinados tanto en epilepsia focal como generalizada [70]. En un estudio retrospectivo con 35 pacientes con epilepsia generalizada (71%) o focal (29%) muy refractarias, tratados con esta asociación, el 51,4% quedó libre de CE con un seguimiento medio de 42 meses [71]. En cuanto a las dosis de LTG y VPA tomados en asociación, se demostró que en los pacientes respondedores a dicha combinación fueron menores tanto la dosis total como el nivel plasmático de ambos FAE, con respecto a cuando se tomaron los FAE individualmente [72]. No obstante, al asociar LTG con VPA, también aumentan algunos de sus efectos adversos, como la frecuencia de aparición de exantemas inducidos por LTG (se precisa una titulación más lenta de lo habitual) [17,18,71,72], y el temblor [71] y la teratogenia por VPA [48].

En la tabla V se reflejan algunas de las combinaciones de FAE que han sido reflejadas en la literatura científica como poseedoras de una posible sinergia, algunas con mejor rendimiento que otras [10, 11, 17, 18, 36, 38, 42, 44, 63, 65-74]. Se ha prescindido de PB y PHT, aunque existan varias referencias antiguas que recogen su utilidad en combinación, porque son FAE con numerosas interacciones y efectos adversos, actualmente de escaso uso en nuestro medio. Otras combinaciones referidas como sinérgicas, que asocian VGB a CBZ, LTG y TGB en epilepsia focal, tampoco se han incluido, puesto que VGB prácticamente ha dejado de utilizarse en dicha patología, utilizándose exclusivamente en el síndrome de West. Igualmente se ha excluido FBM asociado a VPA, del que está reflejada la actividad sinérgica en el síndrome de Lennox-Gastaut, ya que prácticamente ha dejado de utilizarse por sus efectos adversos graves [9-11, 17, 35, 45-47, 51, 52, 56]. No existen descripciones de evidentes sinergismos con la asociación de tres FAE, con la salvedad de algunos síndromes epilépticos graves de la infancia, como, por ejemplo, la combinación de VPA a LTG y una BZD en los *drop-attacks* epilépticos [74], y STP más CLB y VPA en el síndrome de Dravet [44].

Evidencia	Nivel
La eficacia de la asociación de LTG y VPA es mayor que la de cada FAE por separado, aunque también se incrementa la incidencia de efectos adversos	IV
No existen evidencias de calidad sobre sinergismos en la asociación de tres FAE	IV

Pregunta 8. ¿Cuáles son los límites de la asociación de FAE?

La terapia combinada con FAE es una situación clínica en la que con muy alta frecuencia se incurre en sobretratamiento, esto es, exceso de celo terapéutico con un cúmulo innecesario de FAE y dosis, y que tiene una relación riesgo/beneficio muy desfavorable. Son causas habituales de sobretratamiento la excesiva prolongación de un tratamiento combinado, las dosis altas de FAE asociados, el exceso de FAE simultáneos o el uso de FAE poco adecuados para su combinación. Es esencial su prevención con una cuidadosa valoración de las indicaciones, combinaciones y dosificaciones de los FAE, ya que, en muchas ocasiones, mantener efectos adversos cognitivos, neurológicos o de otra índole es más perjudicial que las propias CE en sí mismas. La terapéuti-

Tabla V. Combinaciones sinérgicas de fármacos antiepilépticos [10, 11, 16, 17, 35, 37, 41, 43, 62, 64-73].

	Tipo de crisis epiléptica y síndrome epiléptico	Comentarios
LTG + VPA	Focales Con ausencias Mioclonías Lennox-Gastaut	Incremento hasta tres veces del nivel de LTG Incremento de exantema por LTG Incremento de temblor y teratogenia por VPA Introducción muy lenta del FAE que se va a asociar
ESM + VPA	Con ausencias	Modificación recíproca de nivel plasmático
CBZ + VPA	Focales Generalizadas	Reducción del nivel del VPA y aumento de la CBZ Incremento de la teratogenia
VPA + LEV/TPM/ZNS	Focales Generalizadas	Amplio espectro Mecanismos de acción múltiples Sin interacciones
VPA + CLB/CZP	Focales Generalizadas	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción Sin interacciones
LTG + TPM	Focales Generalizadas Lennox-Gastaut	Amplio espectro Mecanismos de acción múltiples Sin interacciones
ZNS + CLB/LEV/LTG	Focales Generalizadas	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción
ESL/OXC + CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	Focales	Sin interacciones Diversos mecanismos de acción
LCM + CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	Focales	Sin interacciones Diversos mecanismos de acción
PMP + LEV/LTG/VPA	Focales	Diversos mecanismos de acción
STP + CLB ± VPA	Dravet	Sinergismo documentado Incremento del nivel de CLB Vigilar la tolerabilidad
RFN + VPA/CLB	Lennox-Gastaut	Diversos mecanismo de acción Incremento del nivel de RFN inducido por el VPA

CBZ: carbamacepina; CLB: clobazam; CZP: clonacepam; ESL: acetato de eslicarbacepina; ESM: etosuximida; LCM: lacosamida; LEV: levetiracetam; LTG: lamotrigina; OXC: oxcarbacepina; PMP: perampanel; RFN: rufinamida; STP: estiripentol; TPM: topiramato; VPA: ácido valproico; ZNS: zonisamida.

ca farmacológica a medida del paciente es la clave para el éxito del tratamiento en epilepsia, y se debe tener siempre presente que el objetivo que se ha de alcanzar es la mejor calidad de vida relacionada con la salud [75].

Si un paciente no tolera un primer FAE o bien la respuesta al mismo es nula, la sustitución por otro FAE es lo recomendable. Si la respuesta a ese primer FAE o al segundo en monoterapia es subóptima, la terapia combinada puede considerarse razonable. Debido a que la epilepsia y su respuesta al

tratamiento es un proceso dinámico, es habitual la monoterapia diferida, o sea, tras un tiempo variable en función de la evolución y pronóstico de la epilepsia del paciente, reducir de forma paulatina el primer FAE y valorar su suspensión evolutiva. Ahora bien, si la primera combinación de FAE no es efectiva y no existe indicación de tratamiento quirúrgico, se debe intentar una secuencia de combinaciones de FAE siguiendo los principios de la politerapia lógica. La terapia combinada con tres FAE sólo se debería plantear y mantener cuando se suponga que va a suponer un beneficio evidente con respecto a la biterapia [2,9,11,17,45-47].

En un estudio con 517 pacientes remitidos a un centro de epilepsia alemán, seguidos al menos un año, el 40,8% estaba en monoterapia, el 40,2% tomaba dos FAE, y el resto, más de dos FAE; 291 pacientes (56,3%) estuvieron libres de CE al menos un año, y de ellos 168 estaban en monoterapia (el 32,5% de toda la serie; el 79,6% del grupo de monoterapia), 103 tomaban dos FAE (19,9% de toda la serie; 49,5% del grupo de biterapia) y 20 pacientes tomaban tres FAE (3,9% de toda la serie; 25,3% de los tratados con tres FAE), y ninguno de los pacientes que tomaban más de tres FAE estaba controlado [76]. En otro estudio, realizado en un centro de epilepsia norteamericano, se analizó la evolución seguida durante 30 años por 148 pacientes adultos con discapacidad mental y epilepsia refractaria, y se concluyó que, mientras que el uso de dos FAE simultáneos proporcionó en pacientes seleccionados una mayor eficacia que la monoterapia, la combinación de tres FAE no proporcionó ningún beneficio frente a dos, por lo que los autores recomendaron que no debería usarse un régimen superior a dos FAE simultáneos [77].

Aunque es infrecuente que con la multiterapia con FAE se alcance la remisión, en la práctica clínica un número variable de pacientes con epilepsia mal controlada no subsidiaria de cirugía sigue tratamiento con tres o más FAE simultáneamente, y es habitual que, además de seguir teniendo CE frecuentes, estén intoxicados de forma crónica. Muy acertadamente, en estos pacientes, abolir las CE más graves (generalizadas tonicoclónicas, tónicas o atónicas), con una reducción global del número de CE, debería ser el objetivo primordial, con tal de evitar efectos indeseables a largo plazo con la combinación de numerosos FAE en dosis elevadas. Es decir, en estos pacientes se debe tener un enfoque equilibrado, tratando de maximizar la calidad de vida y minimizar el impacto de las CE, buscando un equilibrio óptimo para intentar no exponer al paciente a una politerapia innecesaria.

Evidencia	Nivel
El sobretratamiento al asociar FAE puede tener consecuencias muy negativas	IV
La rotación de FAE en pacientes que no respondan a la biterapia inicial es favorable en gran número de ocasiones	I
La asociación de tres FAE no parece aportar ningún beneficio sobre la biterapia con FAE	IV

Bibliografía

1. Reynolds EH, Shorvon SD. Mono-or polytherapy of epilepsy? *Epilepsia* 1981; 22: 1-10.
2. Stephen LJ, Brodie MJ. Antiepileptic drug monotherapy versus polytherapy: pursuing seizure freedom and tolerability in adults. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 164-72.
3. Elaboración de guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual metodológico. URL: <http://www.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>. [21.11.2014].
4. Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, Van Lier HJ, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42: 1387-94.
5. Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S; EPMN 105 Study Group. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107: 165-75.
6. Brodie MJ, Perucca E, Ryvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2007; 68: 402-8.
7. Kwan P, Brodie MJ, Kälviäinen R, Yurkewicz L, Weaver J, Knapp LE. Efficacy and safety of pregabalin versus lamotrigine in patients with newly diagnosed partial seizures: a phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trial. *Lancet Neurol* 2011; 10: 881-90.
8. Baulac M, Brodie MJ, Patten A, Segieth J, Giorgi L. Efficacy and tolerability of zonisamide versus controlled-release carbamazepine for newly diagnosed partial epilepsy: a phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2012; 11: 579-88.
9. Elger CE, Schmidt D. Modern management of epilepsy: a practical approach. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 501-39.
10. French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 643-55.
11. Glauser TA, Loddenkemper T. Management of childhood epilepsy. *Continuum (Minneapolis)* 2013; 19: 656-81.
12. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 1548-54.
13. Schmidt D, Sillanpää M. Evidence-based review on the natural history of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 159-63.
14. Millul A, Iudice A, Adami M, Porzio R, Mattana F, Beghi E; THEOREM Study Group. Alternative monotherapy or add-on therapy in patients with epilepsy whose seizures do not respond to the first monotherapy: an Italian multicentre prospective observational study. *Epilepsy Behav* 2013; 28: 494-500.
15. Semah F, Thomas P, Coulbaut S, Derambure P. Early add-on treatment vs alternative monotherapy in patients with partial epilepsy. *Epileptic Disord* 2014; 16: 165-74.
16. Canevini MP, De Sarro G, Galimberti CA, Gatti G, Licchetta L, Malerba A, et al; SOPHIE Study Group. Relationship between adverse effects of antiepileptic drugs, number of coprescribed drugs, and drug load in a large cohort of consecutive patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 797-804.

Recomendaciones	Grado de recomendación
El tratamiento antiepiléptico se debe comenzar siempre con un solo FAE	B
La dosis inicial de un FAE en monoterapia debe ser la mínima eficaz	A
Si el primer FAE se tolera mal incluso en dosis bajas, produce efectos adversos graves o falla totalmente en el control de las CE, debe sustituirse por otro FAE	R-SaDE
Cuando el primer FAE en monoterapia muestre una eficacia incompleta, se puede optar por sustituir de forma solapada por un segundo FAE o bien asociar un segundo FAE al primero	R-SaDE
Al combinar dos FAE, conviene utilizar dosis moderadas del FAE que se va a asociar, e introducirlo de forma lenta, para aumentar la tolerabilidad	R-SaDE
Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE adecuados, tomados de forma apropiada, bien en monoterapia o asociados, deben remitirse a un centro de referencia en epilepsia para una valoración precisa	R-SaDE
Si no se consigue el control de las CE con los dos primeros regímenes terapéuticos, es aconsejable ensayar otros FAE o combinaciones	A
Se deben asociar siempre FAE eficaces para el tipo de CE o de epilepsia del paciente	A
Al combinar FAE, se deben evitar los que potencien su toxicidad	R-SaDE
Se debe tener en cuenta la edad, sexo y morbilidad asociada al combinar FAE	R-SaDE
La posología cómoda y el grado de interacción farmacocinética deben modular la elección de FAE que se van a combinar	R-SaDE
Los FAE que <i>a priori</i> pueden ser más eficaces en asociación son los de amplio espectro o con mecanismo de acción diferente	R-SaDE
En terapia combinada con FAE, se debe estar siempre atento a la posibilidad de incurrir en sobretratamiento	R-SaDE

CE: crisis epiléptica; FAE: fármaco antiepiléptico; R-SaDE: recomendación de la Sociedad Andaluza de Epilepsia.

17. Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs –rational polytherapy? *Seizure* 2011; 20: 369-75.
18. Brigo F, Ausserer H, Tezzon F, Nardone R. When one plus one makes three: the quest for rational antiepileptic polytherapy with supraadditive anticonvulsant efficacy. *Epilepsy Behav* 2013; 27: 439-42.
19. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77.
20. Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 2008; 70: 54-65.
21. Gilioli I, Vignoli A, Visani E, Casazza M, Canafoglia L, Chiesa V, et al. Focal epilepsies in adult patients attending two epilepsy centers: classification of drug-resistance, assessment of risk factors, and usefulness of 'new' antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53: 733-40.
22. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern nonenzyme-inducing AEDs for refractory focal epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 512-20.
23. Beyenburg S, Stavem K, Schmidt D. Placebo-corrected efficacy of modern antiepileptic drugs for refractory epilepsy: systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2010; 51: 7-26.
24. 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: 31-44.
25. Costa J, Fareleira F, Ascensão R, Borges M, Sampaio C, Vaz-Carneiro A. Clinical comparability of the new antiepileptic drugs in refractory partial epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 1280-91.
26. Rheims S, Perucca E, Cucherat M, Ryvlin P. Factors determining response to antiepileptic drugs in randomized controlled trials. A systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2011; 52: 219-33.
27. Bergey GK. Evidence-based treatment of idiopathic generalized epilepsies with new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2005; 46 (Suppl 9): S161-8.
28. Beydoun A, D'Souza J. Treatment of idiopathic generalized epilepsy –a review of the evidence. *Expert Opin Pharmacother* 2012; 13: 1283-98.
29. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* 2006; 129: 1281-92.
30. Somerville ER. Some treatments cause seizure aggravation in idiopathic epilepsies (especially absence epilepsy). *Epilepsia* 2009; 50 (Suppl 8): S31-6.
31. Go CY, Mackay MT, Weiss SK, Stephens D, Adams-Webber T, Ashwal S, et al; Child Neurology Society; American Academy of Neurology. Evidence-based guideline update: medical treatment of infantile spasms. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2012; 78: 1974-80.
32. Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 6: CD001770.
33. Riikonen R. Recent advances in the pharmacotherapy of infantile spasms. *CNS Drugs* 2014; 28: 279-90.

34. Zou LP, Wang X, Dong CH, Chen CH, Zhao W, Zhao RY. Three-week combination treatment with ACTH + magnesium sulfate versus ACTH monotherapy for infantile spasms: a 24-week, randomized, open-label, follow-up study in China. *Clin Ther* 2010; 32: 692-700.
35. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox-Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol* 2009; 8: 82-93.
36. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2: CD003277.
37. Von Stülpnagel C, Coppola G, Striano P, Müller A, Staudt M, Kluger G. First long-term experience with the orphan drug rufinamide in children with myoclonic-astatic epilepsy (Doose syndrome). *Eur J Paediatr Neurol* 2012; 16: 459-63.
38. Cramer JA, Sapin C, François C. Indirect comparison of clobazam and other therapies for Lennox-Gastaut syndrome. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 91-9.
39. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* 2011; 13: 355-70.
40. Rosenfeld WE, Benbadis S, Edrich P, Tassinari CA, Hirsch E. Levetiracetam as add-on therapy for idiopathic generalized epilepsy syndromes with onset during adolescence: analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Epilepsy Res* 2009; 85: 72-80.
41. Kassai B, Chiron C, Augier S, Cucherat M, Rey E, Gueyffier F, et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: a systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008; 49: 343-8.
42. Brigo F, Storti M. Antiepileptic drugs for the treatment of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 11: CD010483.
43. Wirrell EC, Laux L, Franz DN, Sullivan J, Saneto RP, Morse RP, et al. Stiripentol in Dravet syndrome: results of a retrospective U.S. study. *Epilepsia* 2013; 54: 1595-604.
44. Inoue Y, Ohtsuka Y; STP-1 Study Group. Effectiveness of add-on stiripentol to clobazam and valproate in Japanese patients with Dravet syndrome: additional supportive evidence. *Epilepsy Res* 2014; 108: 725-31.
45. Kossoff EH. Intractable childhood epilepsy: choosing between the treatments. *Semin Pediatr Neurol* 2011; 18: 145-9.
46. Brodie MJ, Elder AT, Kwan P. Epilepsy in later life. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1019-30.
47. Perucca E, Tomson T. The pharmacological treatment of epilepsy in adults. *Lancet Neurol* 2011; 10: 446-56.
48. Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs – an update. *Acta Neurol Scand* 2014; 130: 234-8.
49. Ruiz-Giménez J, Sánchez-Álvarez JC, Cañadillas-Hidalgo F, Serrano-Castro PJ; Andalusian Epilepsy Society. Antiepileptic treatment in patients with epilepsy and other comorbidities. *Seizure* 2010; 19: 375-82.
50. Villanueva V, Sánchez-Álvarez JC, Peña P, Puig JS, Caballero-Martínez F, Gil-Nagel A. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010; 19: 332-42.
51. Felbamate linked to aplastic anemia; warning issued on drug's use. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2324.
52. Krauss GL, Johnson MA, Miller NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction: electroretinogram and ophthalmologic findings. *Neurology* 1998; 50: 614-8.
53. Koepp MJ, Edwards M, Collins J, Farrel F, Smith S. Status epilepticus and tiagabine therapy revisited. *Epilepsia* 2005; 46: 1625-32.
54. FDA Public Health Advisory. Seizures in patients without epilepsy being treated with Gabitril (tiagabine), February 18, 2005. URL: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm051764.htm>. [21.11.2014].
55. Restrictions for use of Trobalt® (retigabine) – treatment may lead to pigment changes of ocular tissues, including retina, and skin, lips and/or nails. URL: <http://www.cbg-meb.nl/NR/rdonlyres/1A608EE4-579D-4E4F-85EB-250686F8A5CB/0/130704DHPCTrobaltUK.pdf>. [21.11.2014].
56. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11: 792-802.
57. Hermann B, Meador KJ, Gaillard WD, Cramer JA. Cognition across the lifespan: antiepileptic drugs, epilepsy, or both? *Epilepsy Behav* 2010; 17: 1-5.
58. Cramer JA. Tolerability of antiepileptic drugs: can we determine differences? *Epilepsy Behav* 2012; 23: 187-92.
59. Faught E. Adherence to antiepilepsy drug therapy. *Epilepsy Behav* 2012; 25: 297-302.
60. Johannessen Landmark C, Patsalos PN. Methodologies used to identify and characterize interactions among antiepileptic drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012; 5: 281-92.
61. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 1: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 927-66.
62. Patsalos PN. Drug interactions with the newer antiepileptic drugs (AEDs) – part 2: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between AEDs and drugs used to treat non-epilepsy disorders. *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 1045-61.
63. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Curr Opin Neurol* 2010; 23: 157-63.
64. 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.
65. Stephen LJ, Forsyth M, Kelly K, Brodie MJ. Antiepileptic drug combinations – have newer agents altered clinical outcomes? *Epilepsy Res* 2012; 98: 194-8.
66. Margolis JM, Chu BC, Wang ZJ, Copher R, Cavazos JE. Effectiveness of antiepileptic drug combination therapy for partial-onset seizures based on mechanisms of action. *JAMA Neurol* 2014; 71: 985-93.
67. Villanueva V, López FJ, Serratos JM, González-Giraldez B, Campos D, Molins A, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 349-56.
68. Villanueva V, Serratos JM, Guillaumon E, Garcés M, Giraldez BG, Toledo M, et al. Long-term safety and efficacy of eslicarbazepine acetate in patients with focal seizures: results of the 1-year ESLIBASE retrospective study. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1243-52.
69. Cereghino JJ, Brock JT, Van Meter JC, Penry JK, Smith LD, White BG. The efficacy of carbamazepine combinations in epilepsy. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18: 733-41.
70. Brodie MJ, Yeun AWC; the 105 Study Group. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate. *Epilepsy Res* 1997; 26: 423-32.
71. Moeller JJ, Rahey SR, Sadler RM. Lamotrigine-valproic acid combination therapy for medically refractory epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 475-9.
72. Pisani F, Otero G, Russo MF, Di Perri R, Perucca E, Richens A. The efficacy of valproate-lamotrigine comedication in refractory complex partial seizures: evidence for a pharmacodynamic interaction. *Epilepsia* 1999; 40: 1141-6.
73. Steinhoff BJ, Ben-Menachem E, Ryvlin P, Shorvon S, Kramer L, Satlin A, et al. Efficacy and safety of adjunctive perampanel for the treatment of refractory partial seizures: a pooled analysis of three phase III studies. *Epilepsia* 2013; 54: 1481-9.
74. Machado VH, Palmieri A, Bastos FA, Rotert R. Long-term control of epileptic drop attacks with the combination of valproate, lamotrigine, and a benzodiazepine: a 'proof of concept', open label study. *Epilepsia* 2011; 52: 1303-10.
75. Perucca E, Kwan P. Overtreatment in epilepsy: how it occurs and how it can be avoided. *CNS Drugs* 2005; 19: 897-908.
76. Steinhoff BJ, Maren Staack A, Wisniewski I. Seizure control with antiepileptic drug therapy in 517 consecutive adult outpatients at the Kork Epilepsy Centre. *Epileptic Disord* 2012; 14: 379-87.
77. Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, Williams S. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology* 2012; 78: 62-8.

Combined treatment with antiepileptic drugs. Andalusian Epilepsy Guide 2015

Aim. To draw up a set of recommendations based on scientific evidence and in agreement with authors and reviewers, which address fundamental issues concerning the combination of antiepileptic drugs.

Development. A committee of 11 experts belonging to the Sociedad Andaluza de Epilepsia (SAde – Andalusian Epilepsy Society), of whom seven were neurologists, three were neuropaediatricians and one was a neurologist-neurophysiologist, all of them with long experience in epilepsy, promoted a comprehensive literature review among 55 experts in epilepsy who were members of the SAde, with the aim of searching for any evidence that might be available on diagnostic or therapeutic matters in epilepsy. The guidelines were set out in 35 chapters. One of the chapters addressed the combination of antiepileptic drugs in the treatment of epilepsy. Taking 77 bibliographical references and the consensus view of authors and reviewers as their starting point, a set of easily applicable recommendations were drawn up.

Conclusions. Combining antiepileptic drugs in patients with epilepsy whose seizures are not controlled with a single drug can, on many occasions, result in their going back into remission. There are a series of factors related with the type of epilepsy and characteristics of the patient and with the antiepileptic drugs to be used in combination that may favour a successful therapeutic outcome. Over-treatment with the combination of antiepileptic drugs must be avoided as far as possible. The results of this review provide a set of recommendations regarding combined treatment with antiepileptic drugs, based on scientific evidence and the agreement of authors, that are simple, useful and easy to apply at the different levels of healthcare.

Key words. Antiepileptic drugs. Association. Clinical practice guidelines. Combination therapy. Combination. Epilepsy. Meta-analysis. Refractory epilepsy. Resistant epilepsy. Systematic review. Treatment.