Cuadernos de Neurología
Vol 2. 2020

Nuevos y Clásicos Fármacos Antiepilépticos

Javiera Pineda[a], Arturo Márquez[b], Jaime Godoy-Fernández[c], Reinaldo Uribe[b]
[a] Residente neurología, Pontificia Universidad Católica de Chile
[b] Neurólogo-Epileptólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile y Hospital Dr. Sótero del Río
[c] Neurólogo-Epileptólogo, Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción

Las crisis epilépticas y su condición crónica, la epilepsia, afectan a cerca del 10% y 1% de la población respectivamente. Constituyen una importante causa de invalidez de origen neurológico y aunque la mayoría de los pacientes puede controlar bien la enfermedad, cerca de un tercio presentará fármaco-resistencia o también llamada refractariedad. Es en este grupo donde se ofrecen opciones quirúrgicas, pero lamentablemente algunos no tienen una respuesta completa o simplemente no califican para este tipo de procedimientos. Lo anterior justifica la constante búsqueda de nuevos fármacos antiepilépticos, que puedan ayudar a controlar las crisis, con menos efectos adversos o finalmente apuntar a la causa subyacente que explica la epilepsia.

En esta revisión presentamos innovaciones terapéuticas, algunas ya disponibles en nuestro país. Incluyen el Cannabidiol, Perampanel, Rufinamida y Cenobamato. Al final del manuscrito se adjuntan tablas resúmenes para los diferentes antiepilépticos, antiguos y nuevos, útiles en la práctica clínica.

Cannabidiol

La marihuana, cannabis sativa, ha sido descrita como terapia para la epilepsia desde hace siglos. La planta contiene cientos de compuestos, entre los que destacan el tetrahidrocannabinol (THC), que le confiere propiedades psicotrópicas y el cannabidiol (CBD) que tendría propiedades antiepilépticas; el estudio del eventual efecto anticonvulsivante de la marihuana se ha centrado en estos dos fitocannabinoides. Ambos han sido usados en modelos experimentales de epilepsia,

pero sólo hay evidencia clínica convencional para CBD. Los avances en el conocimiento de las propiedades del CBD llevó recientemente a la Food and Drug Administration (FDA) a aprobar sus formas puras, casi sin THC, en dos epilepsias graves, el síndrome de Lennox Gastaut y el síndrome de Dravet, únicas variantes para las que existe hasta ahora evidencia razonable de utilidad clínica.

El uso de preparados artesanales de marihuana, como potencial terapia antiepiléptica, se ha visto fuertemente promovida por medios de comunicación y redes sociales, más allá de la evidencia médica convencional, principalmente por casos testimoniales anecdóticos que han alcanzado significativo impacto mediático. Este tipo de productos, de elaboración no estandarizada ni sistematizada, son de difícil, sino imposible, análisis comparativos, puesto que, cualquiera sea su formato, contienen distintas proporciones de THC y CBD, en un contexto de validación social que hace probable un efecto placebo significativo. De hecho, el THC ha sido estudiado sólo experimentalmente en modelos animales, pero no en ensayos clínicos. Las razones que justifican esto último son múltiples e incluyen su capacidad de producir efectos psicotrópicos, potencial generación de dependencia y escalamiento de dosis, y también por la existencia de evidencia que sugiere que puede producir efectos deletéreos en el desarrollo del sistema nervioso de niños y adolescentes (1). Hay además, una relación más controvertida entre el uso crónico recreacional de cannabis sativa y la aparición de cuadros psiquiátricos graves en una proporción de los usuarios.

Experimentalmente, la utilidad del CBD en el control de las crisis epilépticas ha sido demostrada desde hace décadas en múltiples modelos animales, incluyendo la producción de focos mediante estimulación eléctrica crónica (“kindling”), producción de focos mediante uso de pilocarpina, modelos de crisis generalizadas tónico clónicas inducidas por pentilentetrazol o con electroshock máximo (2). Puesto que existe un sistema cannabinoide endógeno, que contiene dos tipos de receptores, llamados CB1 y CB2 (el primero de los cuales se encuentra presente en el sistema nervioso central (SNC), con expresión significativa pero no limitada al hipocampo) (3), parecía de interés hipotetizar que las propiedades anticonvulsivantes del CBD pudieran estar mediadas por los receptores CB1, pero variadas evidencias experimentales muestran que este no es el mecanismo de acción de este cannabinoide. Aunque se han propuestos múltiples posibles otros mecanismos de acción, tanto algunos ya conocidos para anticonvulsivantes en uso como otros noveles, hasta ahora estos no se han determinado con exactitud (3).

Clínicamente, la principal evidencia respecto de la utilidad del CBD proviene de estudios en dos formas de epilepsia farmacorresistente, los síndromes de Dravet y de Lennox Gastaut (SLG).

Síndrome de Dravet

El síndrome de Dravet corresponde a un síndrome epiléptico de la infancia, que aparece en el primer año de vida, asociado en su gran mayoría a mutaciones de los canales de sodio. Produce crisis de diverso tipo, muy resistentes a terapia farmacológica, determinando además alteraciones del neurodesarrollo. Devinsky et al. (2017) (4) estudiaron un grupo de 120 niños con el síndrome de Dravet, a quienes administraron CBD, como terapia añadida, en dosis de 20 mg por kilo de peso por 14 semanas. Las crisis fueron registradas por los cuidadores y se comparó su frecuencia mensual con la situación basal de las 4 semanas anteriores a la administración del CBD, tanto en el grupo activo como en el grupo placebo. Los resultados muestran una reducción estadísticamente significativa en el número de crisis convulsivas (o con componente motor) mensuales, que alcanzó un promedio ajustado de 22.8%. Hubo además reducción de al menos un 50% de las crisis en un mayor número de pacientes comparado con el placebo; se obtuvo libertad de crisis en el 5% de los pacientes y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en eventos no convulsivos. Los autores comentan que los distintos resultados para los distintos tipos de crisis podrían explicarse por un efecto más favorable del CBD para los episodios convulsivos, o por la dificultad de registro de las crisis sin componente motor. Los efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo activo e incluyeron somnolencia, pérdida de apetito y diarrea; se retiraron del estudio por este motivo 8 de 61 pacientes (cerca del 20%).

Síndrome de Lennox Gastaut

El síndrome de Lennox Gastau (SLG) es una forma grave de encefalopatía epiléptica, que produce variados tipos de crisis, refractarias a fármacos, que se asocia a alteraciones cognitivas y a un patrón electroencefalográfico característico. Devinsky et al. (2017) (4) publican un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego en pacientes con este síndrome, evaluando los así llamados “drop attacks”, definidos como crisis tónicas o atónicas que comprometen tronco o cabeza y producen o podrían producir caídas. Usando para el análisis una metodología similar a la empleada en el ensayo clínico de pacientes con síndrome de Dravet y también dosis de CBD

de 20/mg/kg/día, se obtuvo una reducción de 41% en este tipo de crisis, versus 17% con placebo. Los efectos adversos fueron similares al estudio previo y un 10% de los pacientes en el grupo activo se retiró del ensayo debido a ello. Hallazgos comparables para este mismo tipo de crisis y síndrome epiléptico fueron reportados por Thiele et al. (2018) (5) en un estudio randomizado doble ciego.

El CBD tiene una baja disponibilidad por vía oral, no superior al 10%, que puede variar con el tipo de alimento con el que se consume, facilitada por contenidos grasos (6). Por ser metabolizada a través del sistema microsomal hepático es susceptible de múltiples interacciones farmacológicas, que incluyen inhibición con alza en los niveles del metabolito activo del Clobazam y otros antiepilépticos, y reducción de los niveles de otros por inducción hepática (6).
El CBD tiene capacidad de inhibir algunas enzimas del sistema citocromo P450, lo que puede condicionar elevación de concentraciones sanguíneas de Topiramato y Fenitoína, destacando también el aumento de los niveles sanguíneos de Desmetilclobazam, metabolito activo del Clobazam. La relación con la benzodiazepina antes mencionada es muy significativa al punto que los resultados mostrados en los estudios controlados publicados no es posible descartar que el beneficio terapéutico esté mediado por mayor efecto derivado de aumento de los niveles del metabolito activo del Clobazam, compuesto cuyos niveles no fueron medidos en esos ensayos clínicos y usado por un grupo significativo de los pacientes estudiados. Del mismo modo, parte de los efectos adversos reportados podrían explicarse por interacciones farmacológicas.
A la inversa, el CBD puede inducir otras de esas enzimas, como la CYP2B, generando reducción de niveles de Carbamazepina, Clonazepam y Etosuximida (3). A su vez, dado su vía hepática de metabolización, el CBD es susceptible de sufrir cambios en sus concentraciones sanguíneas por interacción con otros fármacos. La tabla 1 resume las características farmacocinéticas, usos y efectos adversos del CBD.
En suma, existe evidencia experimental de efecto antiepiléptico del cannabidiol, que ha sido refrendado clínicamente por ensayos clínicos que muestran eficacia en dos graves síndromes epilépticos, con resultados cuantitativamente semejantes a los obtenidos con otros antiepilépticos, lo que representa una oportunidad terapéutica, “pero claramente no una respuesta mágica para la mayoría de los pacientes con epilepsia fármaco resistente” (1).

Tabla 1
Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos del Cannabidol

Mecanismo de acción	No establecido, probablemente múltiples
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 10%, mejora con comidas grasas Unión a proteínas: 90% Metabolismo: Hepático: CYP2C19, CYP3A4 y glucuronidación: UGT1A7, UGT1A9 y UGT2B7 Eliminación fecal y escasa renal Vida media 50 a 60 horas
Rango terapéutico	Desconcido
Posología	Suspensión oral: 100 mg/ml Niños: 20 ml/kg/días en 2 dosis No requiere ajuste renal Precaución en insuficiencia hepática
Utilidad clínica	Niños > de 2 años con síndrome de Dravet y Lennox Gastaut
Reacciones adversas	Somnolencia, disminución de apetito, baja de peso, diarrea, elevación de enzimas hepáticas, especialmente al usar con ácido valproico
Interacciones	Aumento de concentración plasmática de desmetilclobazam (metabolito activo de Clobazam), Topiramato y Fenitoína Disminuye nivel plasmático de Carbamazepina, Etosuximida y Clonazepam Puede aumentar niveles plasmáticos de Warfarina y Ketoconazol
Embarazo	No establecido

Perampanel

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio del SNC. El receptor AMPA (ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4- isoxazolepropiónico) es su principal receptor postsináptico para la transmisión sináptica rápida y desempeña un papel clave en la generación y difusión de la actividad epiléptica. Al unirse el glutamato a los receptores AMPA postsinápticos, estos se abren, permitiendo la entrada de cationes, y generando un potencial postsináptico excitatorio (7, 8, 9).

Se cree que los receptores AMPA son importantes para generar y difundir la actividad epiléptica, debido a que las neuronas piramidales forman sinapsis excitatorias mediadas por este receptor con otras neuronas piramidales. Entonces cuando se suprime la inhibición sináptica, la activación de una sola neurona piramidal provoca la activación sincronizada de otras neuronas piramidales, lo que resulta en una actividad epileptiforme posterior. Por esto se ha planteado el receptor AMPA como posible objetivo terapéutico (7, 8, 9).

Perampanel es el primer anticonvulsivante con acción especifica sobre la neurotrasmisión excitatoria mediada por glutamato, ya que es un antagonista no competitivo y selectivo de los receptores ionotrópicos de glutamato de tipo AMPA (10, 11).

Este fármaco está disponible en Chile, en presentación oral, con comprimidos de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg y 10 mg. Tiene una excelente biodisponibilidad, gracias a una absorción rápida y completa, con un metabolismo insignificante de primer paso. Hay que considerar que la administración conjunta con alimentos, reduce su absorción. Posee un extenso metabolismo hepático por la enzima CYP3A$ del citocromo P450, por lo que su aclaramiento se ve reforzado por otros inductores de CYP3A4, como Fenitoína, Carbamazepina y Oxcarbazepina (10, 11).

Tiene una vida media larga de 105 horas en dosis única, y disminuye a 66-90 horas después de múltiples dosis, alcanzando la concentración estacionaria en 2 a 3 semanas. El área bajo la curva de concentración- tiempo aumenta de manera proporcional a la dosis. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de ≥70 ng/ml probablemente den como resultado una respuesta terapéutica positiva.

Su principal indicación aprobada por la FDA es el tratamiento coadyuvante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia mayores de 4 años. También como tratamiento coadyuvante de las crisis tónico clónicas generalizadas de los pacientes mayores de 12 años con epilepsia generalizada (10, 11).

Aparte de las interacciones farmacológicas con los inductores enzimáticos, mencionados previamente, es importante recalcar que incrementa los niveles plasmáticos de oxcarbazepina y disminuye los niveles de Levonorgestrel con dosis de 12 mg. Además, el alcohol puede potenciar sus efectos adversos (10, 11).

Dentro de las reacciones adversas más frecuentes se encuentran mareo, somnolencia y vértigo. Los cambios en el comportamiento también son relevantes, e incluyen irritabilidad, agresividad, psicosis e ideación suicida. En la tabla 2 se resumen sus principales características.

Tabla 2
Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Parampanel

Mecanismo de acción	Antagonista no competitivo del receptor de Glutamato AMPA
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 100% Unión a proteínas: 95% Metabolismo: Hepático: CYP3A4, CYP3A5 y glucuronidación Vida media 105 horas
Posología	Comprimidos de 2 mg, 4 mg, 6 mg, 8 mg y 10 mg Iniciar con 2 mg al día e ir aumentando de 2 mg cada 2 a 4 semanas (dosis objetivo de 4 a 12 mg)
Utilidad clínica	Aprobado por la FDA como adyuvante o monoterapia en crisis focales o crisis generalizadas clónico tónicas en mayores de 4 años Epilepsia primariamente generalizada sobre 12 años
Reacciones adversas	Mareos, somnolencia, cefalea, fatiga, ataxia y visión borrosa Hostilidad y agresividad en 20% de los pacientes con dosis de 12 mg/día
Interacciones	Sobre 12 mg/día disminuye eficacia de anticonceptivos orales El uso concomitante de Fenitoína, Carbamazepina y Oxcarbazepina disminuyen su concentración plasmática en 50 a 70%
Embarazo	No establecido

Rufinamida

Aprobada por la FDA el 2008 como terapia adyuvante en las crisis epilépticas asociadas al Síndrome de Lennox-Gastaut. Rufinamida es una molécula única, derivada estructuralmente del triazol y no relacionada con ningún medicamento antiepiléptico comercializado actualmente. Corresponde a el primer antiepiléptico nuevo, aprobado primero para población pediátrica (sobre 4 años) antes que la adulta. Su espectro de eficacia parece ser amplio, se tolera bien y puede iniciarse con rapidez, propiedades que probablemente extenderán su uso fuera del síndrome de Lennox-Gastaut en el futuro (12, 13).

Su mecanismo farmacológico exacto no es conocido. Estudios in vitro sugieren que sería principalmente modulando la actividad de los canales de sodio, prolongando su estado de inactivación. No se ha encontrado efecto sobre los receptores GABA o de Adenosina, tampoco sobre los de glutamato, adrenalina, triptófano, histamina ni colinérgicos muscarínicos (12, 13).

En términos farmacocinéticos, la Rufinamida es bien absorbida por vía oral. Su absorción disminuye ligeramente a medida que aumenta la dosis, pero este efecto es insignificante en las dosis clínicas. Su absorción es reforzada por los alimentos, por lo cual se deberá sugerir a los pacientes que tomen el medicamento cada vez en la misma relación temporal con sus comidas, para mantener así concentraciones constantes de una dosis a la siguiente. Tiene una baja unión a proteínas y su volumen de distribución se aproxima al agua corporal total (50-80 L), estas y otras características se describen en la tabla 3.

Tabla 3
Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Rufinamida

Mecanismo de acción	Inactiva canales de sodio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 85%, mejora con comidas Unión a proteínas: 25 a 35% Metabolismo: Hepático: CGP47,292 Eliminación renal: 85% Vida media: 6 a 10 horas
Rango terapéutico	5 a 55 ug/ml
Posología	Suspensión de 40 mg/ml y comprimidos de 200 y 400 mg Niños < 30kg sin ácido valproico: 100mg c/12h en aumento lento hasta 1.000 mg día Niños >30kg con ácido valproico: 100mg c/12h en aumento lento hasta 600 mg día Mayores de 30kg: 200mg c/12h en aumento lento hasta dosis según peso 1.800 mg día en 30-50kg 2.400 mg día en 50-70kg 3200 mg día >70kg No requiere ajuste en falla renal Precaución en insuficiencia hepática
Utilidad clínica	Aprobado por la FDA como adyuvante en síndrome de Lennox Gastaut Monoterpia en crisis focales
Reacciones adversas	Puede provocar estado epiléptico al inciar rufinamida Puede acortar el QT > de 10%: Somnolencia, cefalea, mareos, náuseas, vómitos y fatiga < de 10%: Infecciones, anorexia, ansiedad, insomnio, epistaxis, diarrea, exantema, intestabilidad de ma marcha y oligomenorrea
Interacciones	Puede disminuir niveles plasmáticos de Carbamazepina, Fenobarbital, Fenitoína, Vigabatrina y Primidona Bajar dosis en personas de < de 30 kg que usan Ácido valproico Puede disminuir el clearence de Fenitoína Disminuye eficacia de anticonceptivos hormonales orales
Embarazo	Categoría C No sugerido en lactancia

Cenobamato

Es un nuevo fármaco de la familia de los azoles, utilizado para el tratamiento de epilepsia, recientemente aprobado por la FDA para epilepsias focal en adultos (14).

Su mecanismo exacto de acción se desconoce, pero este fármaco ha demostrado actuar en la inhibición de los canales de sodio voltaje dependientes (15) y una modulación sobre los receptores $GABA_A$ (16). La unión a receptores GABA pareciera ser en un sitio distinto a las benzodiacepinas, dado que su efecto no fue desplazado por derivados de benzodiazepinas, ni flunitrazepam. Además, no se vio afectada por el efecto de Flumazenil (16).

Dentro de sus características destaca que tiene una buena absorción oral, alrededor de un 88% y no se interferiría con la administración en conjunto con comidas. Su tiempo en llegar a la concentración media plasmática es de 1,25 horas (rango 1 a 4 horas) y su unión a proteínas plasmáticas es de un 60%. El metabolismo se realiza principalmente por glucuronidación UGT2B7, en menor medida por UGT2B4 y también por mecanismo de oxidación a través de CYP2E1, CYP2A6 y CYP2B6. Dentro de las características que llaman la atención de este fármaco es su larga vida media que va entre 30 a 72 horas, lo cual hace que se pueda administrar en una sola dosis al día. Por lo mismo, se logra llegar a la concentración plasmática estable en 2 semanas luego del inicio del fármaco o de ajuste de dosis, razón por la cual las estrategias de titulaciones de dosis son cada 2 semanas (17).

Las interacciones farmacológicas más importantes consisten en que al agregar Cenobamato a Fenitoína, este incrementa sus niveles plasmáticos en 70 a 84%, así, se recomienda disminuir la dosis de Fenitoína a la mitad cuando se inicia Cenobamato. También aumentaría los niveles de Fenobarbital en un 35% y los niveles de Clobazam. Por el contrario, disminuiría los niveles plasmáticos de Lamotrigina en un 21 a 52%, Carbamazepina en un 23% y la eficacia de los anticonceptivos. Se describe además que disminuiría la concentración de Levetiracetam, pero en 4 a 13%, que se consideró marginal. Tampoco hubo variación significativa en Ácido valproico o de Lacosamida. Dentro de otros fármacos ensayados se evidenció una disminución de Bupropion en un 20 a 40%, Midazolam 60 a 70% y aumento en Omeprazol 83 a 107%. Como dato de importancia no se evidenció que cambiara la concentración plasmática de Warfarina. Cuando ocurre de forma inversa, es decir, cuando tenemos un tratamiento con Carbamazepina y se agrega Fenitoína, se observó una disminución de la concentración plasmática de Cenobamato en un 25% (18). Adicionalmente, un estudio objetivó que la administración de Cenobamato no

presentó cambios significativos cuando se administra a través de tubos de alimentación enteral (19).

Dentro de los estudios realizados para demostrar su eficacia, inicialmente en un ensayo de 6 pacientes se demostró el efecto potencial anticonvulsivante al suprimir la respuesta fotoparoxística en pacientes con epilepsia fotosensible, comparándose Cenobamato con placebo. Se logró la supresión parcial en 1/3 de los pacientes con 100 mg; en el grupo de 250 mg se logró supresión parcial en 4/4 pacientes y supresión completa en un paciente de los 4; en el grupo de 400 mg se observó supresión parcial en 2/4 pacientes y completa en 1 de los 4 pacientes. Se concluyó que la respuesta fotoparoxística fue consistentemente reducida con dosis de 250 mg y 400 mg vs placebo (20).

Posteriormente se realizó el estudio de Fase II, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo-control y con ensayo de dosis de respuesta de Cenobamato como terapia adjunta en epilepsia focal. Este estudio reunió pacientes de entre 18 a 70 años, y se distribuyeron en 4 grupos aleatorios, con características demográficas similares. Los grupos estaban divididos en: placebo (n=108), 100mg (n=108), 200mg (n=110), o 400mg (n=111). Se realizó un seguimiento inicial de 8 semanas, para luego iniciar la titulación del fármaco según grupo durante 6 semanas y posteriormente una fase de mantención de 12 semanas. Los objetivos de resultados primarios fueron un cambio en la frecuencia de crisis focales en 28 días promedio, comparativamente con la cantidad de crisis basales (establecidas en las 8 semanas iniciales del trabajo) y tasa de respuesta (>50% de reducción) en la fase de mantención. El porcentaje medio de cambio en la frecuencia de crisis 24% menos en grupo placebo, 35.5% menos en grupo 100 mg ($p=0{\cdot}0071$), 55% menos para el grupo 200 mg ($p<0{\cdot}0001$) y 55% menos en el grupo 400 mg ($p<0{\cdot}0001$). Las tasas de respuestas durante la fase de mantención fue 25% para el grupo placebo, 40% para grupo 100 mg (95% CI 1·08-3·56; $p=0{\cdot}0365$), 56% para el grupo 200 mg (2·06-6·80; $p<0{\cdot}0001$), 64% para el grupo de 400 mg (2·84-9·67; $p<0{\cdot}0001$) (21). Evidenciando la eficacia de este fármaco en dosis de 200 a 400 mg día. También se analizó una reducción de ≥75 de crisis durante la fase de mantención en un 31% en el grupo de 200 mg ($p<0.0003$) y 46% en el grupo 400 mg ($p<0.0001$), ≥ 90% de reducción de crisis 17% en dosis de 200 mg ($p<0.0007$), 28% en dosis de 400 mg ($p<0.0001$), inclusive una tasa de 100% de reducción de crisis en 11% en 200 mg ($p<0.0022$) y 21% en dosis de 400 mg ($p<0.0001$) (21). Durante el estudio se observó un caso de DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) cuando se inició el

fármaco en una forma de titulación rápida (iniciando con 100 mg de Cenobamato) que no se presentó nuevamente en los grupos donde se realizó titulación lenta para mejorar la tolerabilidad (el cambio de titulación rápida a lenta ocurrió tempranamente en el estudio luego del noveno paciente) (21).

Otro estudio de fase II aleatorizado, como terapia adjunta en pacientes con crisis focales no controladas, mostró resultados positivos. Consistente en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego con placebo control. Se estudió la respuesta de pacientes con 1-3 fármacos antiepilépticos y se administró 200 mg de Cenobamato en pacientes de 18 a 65 años. Se aleatorizó a 222 pacientes en total, que mostró una tasa de respuesta (≥50% de reducción de frecuencia de crisis), fue de 50,4% para Cenobamato y 22,2% para placebo ($p<0.0001$). Durante la fase de mantención se observó libertad de crisis en 28,3% en el grupo de CBM y un 8,8 en el grupo placebo. Los efectos adversos más frecuentes en el grupo Cenobamato fueron somnolencia (22%), mareos (21%), cefalea (12%), náuseas (11%) y fatiga (10%)[10]. Cerca de un 20% de los pacientes descontinuaron el tratamiento debido a efectos adversos (mayoritariamente) y a otras razones (22).

Finalmente, el estudio de fase III recientemente publicado, administró Cenobamato como terapia adjunta para crisis focales en pacientes entre 18 y 70 años, durante 9 meses a un total de 1.347 pacientes, administrándose una dosis media de 200 mg con una titulación lenta de ascenso cada 2 semanas. Se inició con 12,5 mg y se fue ascendiendo a 25 mg, para luego pasar a 50 mg, 100 mg, 150 mg y terminar en 200 mg. Los efectos adversos más frecuentes fueron somnolencia (28%), mareo (23%) y fatiga (16%). No se observó casos de DRESS con la titulación lenta (23).

No se recomienda su uso en pacientes embarazadas dado que hay evidencias en estudios animales de daño fetal. Adicionalmente estos estudios mencionados anteriormente, tienen una proporción baja de pacientes mayores de 65 años, por lo cual no se puede asegurar su total eficacia y tolerancia en pacientes geriátricos. Se aconseja utilizar titulación lenta y en dosis menores dado la mayor incidencia de problemas hepáticos, renales y cardiacos (14).

Actualmente se encuentran en proceso de reclutamiento estudios de fase III para pacientes con epilepsia primariamente generalizada (NCT03961568), y un estudio randomizado, doble ciego, para evaluar la eficacia de Cenobamato como terapia adjunta en pacientes con crisis primariamente generalizada (NCT03678753). En la tabla 4 se resume las principales características de Cenobamato.

Tabla 4
Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Cenobamato

Mecanismo de acción	Bloquea canales de sodio Aumenta la inhibición de GABA, modula receptor GABAa
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 88% Unión a proteínas: 60% Metabolismo: Hepático: Glucuronidación y oxidación Vida media 30 a 72 horas
Posología	Adultos: 200 a 400 mg/día Comenzar con 12,5 mg por 2 semanas, luego subir paulatinamente la dosis hasta llegar a las dosis terapéuticas
Utilidad clínica	Aprobado por la FDA para crisis focales en mayores de 18 años
Reacciones adversas	Dosis dependiente: Somnolencia, mareo, fatiga, diplopia, cefalea, ataxia, vértigo y nistagmo Idiosincrática: Alargamiento de QT, Hipersensibilidad e ideación suicida (inusual)
Interacciones	Disminuye nivel plasmático de Lamotrigina (20 a 50%) Disminuye nivel plasmático de Carbamazepina (23%) Disminuye nivel plasmático de Midazolam (hasta 70%) Disminuye eficacia de anticonceptivos hormonales Aumenta nivel plasmático de Fenitoína (hasta en un 80%) Aumenta nivel plasmático de Fenobarbital (35%)
Embarazo	No establecido, daño fetal en animales

Fármacos antiepilépticos de primera, segunda y tercera generación

A continuación mostraremos tablas resúmenes de los fármacos antiepilépticos disponibles, los que se clasifican en fármacos antiepilépticos de primera generación: Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina, Ácido valproico, Etosuximida y Clobazam (tablas 5 a 10); fármacos antiepilépticos de segunda generación: Levetiracetam, Oxcarbazepina, Lamotrigina, Topiramato, Gabapentina, Pregabalina, Vigabatrina, Tiagabina, Felbamato y Zonisamida (tablas 11 a 20) y los fármacos antiepilépticos de tercera generación: Lacosamida, Estiripentol, Eslicarbamazepina y Retigabina (tablas 21 a 24).

Tabla 5

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Fenobarbital

Mecanismo de acción	Agonista GABAa, facilita su apertura
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 90% Unión a proteínas: 45% Eliminación renal: Lineal Vida media 80 a 100 horas
Rango terapéutico	15 a 40 ug/ml
Posología	Adultos: 50 a 300 mg/día Niños: 3 a 5 mg/kg/día Retiro: 25 mg cada dos a 3 semanas
Utilidad clínica	De elección en período neonatal Eficaz en crisis tónico clónicas generalizadas Eficacia razonable en crisis focales y mioclónicas Estado epiléptico
Reacciones adversas	Dosis dependiente: Ataxia, fatiga, sedación, depresión, dificultad en atención y disminución de memoria Idiosincrática: Exantema, Dupuytren, déficit de folato, agranulocitosis, dermatitis alérgica, Steven-Johnson, anemia aplásica, insuficiencia hepática y trobocitopenia
Interacciones	Inductor de metabolismo hepático Disminuye niveles plasmático de: Carbamazepina, Ácido valproico, Lamotrigina, Topiramato y Lacosamida Ácido valproico inhibe la eliminación de Fenobarbital, ajustar dosis según niveles plasmático Disminuye eficacia de anticonceptivos hormonales
Embarazo	Riesgo de malformaciones fetales: 4% Espina bífida, hendidura palatina y malformaciones cardiacas Riesgo de coagulopatía en el neonato, se previene administrando vitamina K al neonato

Tabla 6

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Fenitoína

Mecanismo de acción	Bloquea canales de sodio voltaje dependientes
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Variable Unión a proteínas: 90% Metabolización hepática: 95% por CYP2C9 Farmacocinética no lineal Vida media 22 horas
Rango terapéutico	10 a 20 ug/ml
Posología	Adultos: 200 a 400 mg/día Niños: 6 a 8 mg/kg/día Retiro: 25 mg cada dos a 3 semanas
Utilidad clínica	Eficaz en crisis generalizadas y focales Contraindicada en crisis de ausencia, mioclonías y epilepsias mioclónicas progresivas como en síndrome de Lennox Gastaut
Reacciones adversas	Dosis dependiente: Nistagmo y ataxia (30ug/ml); disartria, letargia y alteraciones mentales (30 a 40 ug/ml); sopor (40 a 60 ug/ml). Alteracioes cognitivas en adultos mayores Bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular en infusión más rápida de 50 mg/minuto Reacciones idiosincráticas: Entre 2 y 12 semanas de inicio. Exantema, hepatitis, linfoadenopatías, eosinofilia, discrasia sanguínea e insuficiencia renal. Menos frecuentes: Steven Johnson y bronquitis Efectos tardíos: Hiperplasia gingival (40%), hirsutismo, acné e hiperpigmentación. Atrofia cerebelosa con ataxia de la marcha
Interacciones	Inductor de metabolismo hepático Disminuye niveles plasmático de: Carbamazepina, Ácido valproico, Lamotrigina y benzodiazepinas Ácido valproico aumenta los niveles plasmático de fenitoína pues aumenta su fracción libre Disminuye eficacia de anticonceptivos hormonales, Warfarina, Ciclosporina, Antirretrovirales
Embarazo	Categoría D Riesgo de coagulopatía en el neonato, se previene administrando vitamina K al neonato

Tabla 7

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Carbamazepina

Mecanismo de acción	Bloquea canales de sodio voltaje dependientes
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 75 a 85% Unión a proteínas: 75% Metabolización hepática: CYP3A4 Vida media 11 a 14 horas
Rango terapéutico	4 a 12 ug/ml
Posología	Adultos: Dosis máxima 2.400 mg/día (cada 8 a 12 horas) Iniciar 100 mg c/12 horas, aumentar 200 mg c/3 días Niños: 20 mg/kg/día
Utilidad clínica	Eficaz en crisis generalizadas y focales Contraindicada en crisis de ausencia, atónicas y mioclónicas No recomendada en epilepsiageneralizada idiopática Neuralgia del trigémino Trastorno bipolar y manía aguda
Reacciones adversas	Muy frecuentes: Somnolencia, fatiga, mareos, visión borrosa y exantema Poco frecuentes: Diplopia, ataxia, leucopenia transitoria, elevación de enzimas hepáticas, hiponatremia y retención de líquidos Infrecuentes: Bloqueo aurículo-ventricular, porfiria, linfoadenopatía, trombocitopenia, anemia aplásica, dermatomiocitis, neuropatía periférica, Steven Johnson y necrolisis epidérmica tóxica
Interacciones	Potente inductor de metabolismo hepático (P450) y de autometabolismo Intoxicación con uso concomitante de Eritromicina y Fluoxetina Su metabolito epóxido aumenta con el uso de Ácido valproico y Lamotrigina
Embarazo	El uso en politerapia se asocia a espina bífida

Tabla 8

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Ácido Valproico

Mecanismo de acción	Potenciación de canales GABA Boquea canales de calcio tipo T Bloquea canales de sodio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Buena Unión a proteínas: 90% Metabolización hepática: Conjugación y oxidación Vida media 13 a 16 horas
Rango terapéutico	50 a 100 ug/ml
Posología	Adultos: 1.000 a 2.000 mg/día Mujeres en edad fértil < de 650 mg/día Niños: 30mg/kg/día Carga intravenosa: 15 mg/kg en 5 a 10 minutos
Utilidad clínica	Eficaz en crisis generalizadas y focales Eficaz en crisis de ausencia y mioclónicas Profilaxis de migraña Trastorno bipolar
Reacciones adversas	Fatiga, temblor, aumento de peso, edema periférico, trombocitopenia, confusión, parkinsonismo reversible, trastorno de marcha, demencia y atrofia cerebral en adultos mayores Encefalopatía hiperamonémica Hepatoxicidad idiosincrática Pancreatitis idiosincrática Síndrome de ovario poliquístico Hiperandrogenismo Hiperglicemia
Interacciones	Potente inhibidor enzimático hepático Aumenta nivel plasmático de Fenobarbital, Lamotrigina y Carbamazepina
Embarazo	Categoría D Malformaciones fetales en hasta un 30% Reduce capacidad intelectual Autismo

Tabla 9

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Etosuximida

Mecanismo de acción	Boquea canales de calcio tipo T
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 90% Unión a proteínas: Muy baja Metabolización hepática: Vida media 30 a 60 horas
Rango terapéutico	40 a 100 ug/ml
Posología	Adultos: Iniciar con 250 mg 2 veces al día, máximo 500 mg 3 veces al día Niños: 20 a 30 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis de ausencia
Reacciones adversas	Dosis dependientes: Náuseas, anorexia, vómitos, diarrea, somnolencia Sin clara relación con la dosis: Cefalea, psicosis, depresión y alucinaciones Idiosincrática: Exantema, Steven Johnson, lupus-like, anemia aplásica, trombocitopenia, agranulocitosis y tiroiditis autoinmune

Tabla 10
Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Clobazam

Mecanismo de acción	Facilitación gabaérgica
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: > 90% Unión a proteínas: 85% Metabolización hepática: Oxidación Vida media 10 a 30 horas
Rango terapéutico	0,03 a 0,3 ug/ml
Posología	Adultos: 10 a 15 mg/día en 1 a 2 tomas Niños: 0,25 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis focales y generalizadas Coadyuvante de otros antiepilépticos Útil en altas dosis en epilepsias refractarias como Lennox Gastaut
Reacciones adversas	Dosis dependientes: Sedación y trastornos cognitivos Contraindicado en miastenia gravis, glaucoma de ángulo estrecho e insuficiencia hepática grave
Interacciones	Evitar uso con otros sedantes
Embarazo	Contraindicado en primer trimestre

Tabla 11

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Levetiracetam

Mecanismo de acción	Unión a subunidad SV2A de las vesículas sinápticas Evita la exocitosis de neurotransmisores Inhibición parcial de las corrientes de calcio tipo N y reduce la liberación de calcio de la reserva intraneural Reducción parcial de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y beta-carbolinas
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 98% Unión a proteínas: 50% Metabolización hepática: glucuronidación. No actúa sobre sistema P450 Sin metabolitos activos Excresión urinaria sin cambios: 66% Vida media: 6 a 8 horas
Rango terapéutico	6 a 20 ug/ml Se usa en embarazadas e insuficiencia renal
Posología	Adultos: 500 mg c/12 horas. Incremento en 500 mg por semana Dosis máxima 3.000 mg al día Niños: 60 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis focales y generalizadas Se recomienda en epilepsias focales asociarlo a Lamotrigina Se recomienda en epilepsias generalizdas asociarlo a Ácido valproico
Reacciones adversas	Muy frecuentes (10%): somnolencia, astenia y fatiga Frecuentes (1 a 10%): Trastorno conductual, depresión, irritabilidad y ansiedad Infrecuente (0,1 a 1%): Síntomas psicóticos Rara (< 0,1%): exantema
Interacciones	Sin interacciones farmacocinéticas Inductores enzimáticos aumentan el clearance renal en un 30% Ácido valproico aumenta los niveles plasmáticos
Embarazo	Seguro 0% de riesgo en monoterapia 2,7 % de riesgo en politerapia Aumenta su clearance, se reducen sus niveles plasmáticos hasta en un 40% Vuelve a niveles normales una semana post parto

Tabla 12

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Oxcarbazepina

Mecanismo de acción	Bloqueador de canales de sodio voltaje dependientes Inhibe corrientes de calcio activados por voltaje Antagoniza la actividad inducida por canales de potasio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Buena Unión a proteínas: 40% Metabolización hepática: Es una prodroga, se metaboliza rápidamente a su derivado activo: derivado mono-hidróxido (DMH) Vida media: 1 a 4 horas
Rango terapéutico	1 a 3,7 ug/ml
Posología	Adultos: 1.200 mg/día en dos dosis Niños: 30 a 50 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis focales Contraindicado en crisis de ausencia y mioclónicas Contraindicado en epilepsia generalizada
Reacciones adversas	Somnolencia, cefalea, fatiga Dosis dependiente: Mareos, visión borrosa, diplopia, náuseas, vómitos y ataxia Exantema (hasta 4%) Reacción cruzada con Carbamazepina: 25% Hiponatremia más frecuente que con Carbamazepina en adultos mayores
Interacciones	Pobre inductor de CYP3A$ y CYP2C19 Eleva niveles de fenitoína No induce su autometabolismo Disminuye niveles de anticonceptivos hormonales
Embarazo	Usada en politerapia induce espina bífida

Tabla 13

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Lamotrigina

Mecanismo de acción	Inactiva canales de sodio (región Nav1,4) Posible acción sobre receptores NMDA debido a su eficacia en crisis de ausencia
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Buena Unión a proteínas: Baja Metabolización hepática: Glucuronidación Eliminación renal Vida media: 24 horas, se duplica con Ácido valproico
Rango terapéutico	2 a 20 ug/ml
Posología	Adultos: Iniciar con 25 mg/día por 2 semanas, luego 50 mg/día por 2 semanas, luego 100 mg/día (con uso concomitante de Ácido valproico se debe usar la mitad de la dosis) Niños: 4,5 a 7,5 mg/kg/día (1 a 5 mg/kg/día con uso concomitante de Ácido valproico)
Utilidad clínica	Crisis focales Crisis generalizadas Síndrome de Lennox Gastaut En algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil mejoran las crisis en otros las empeora
Reacciones adversas	Dosis dependiente: Mareos, visión borrosa, diplopia, náuseas, vómitos, inestabilidad, cefalea y temblor Exantema 3% (más frecuente en niños), con titulación rápida y dosis altas Idiosincráticos: Steven Johnson, necrolisis epidérmica y síndrome de hipersensibilidad (1 en 4.000)
Interacciones	No es inductor enzimático No es inhibidor enzimático No disminuye niveles de Warfarnia ni Anticonceptivos hormonales
Embarazo	Baja teratogenicidad Recomendado en mujer en edad fértil y embarazo Aumenta su clearence en el embarazo hasta en un 50%, se deben titular los niveles plasmáticos. Al subir la dosis de Pregabalina durante el embarazo, despuñes del parto se deben disminuir por riesgo de intoxicación

Tabla 14

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Topiramato

Mecanismo de acción	Modulación de canales de sodio voltaje dependientes Potencialización de corrientes GABAa (sitio diferente al de las Benzodiazepinas) Bloquea receptor de glutamato AMPA/Kainato Inhibidor de la anhidrasa carbónica
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 80% Unión a proteínas: hasta 17%% Metabolización hepática: 20% (hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación) Vida media: 20 a 30 horas
Posología	Adultos: Iniciar con 25 mg/día, aumentar 25 mg por semana hasta 100 mg al día Dosis máxima: 400 mg/día (en dos tomas) Niños: 5 a 9 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis focales y generalizadas No es de primera línea por efectos cognitivos
Reacciones adversas	Deterioro de rendimiento cognitivo Disminución de memoria y atención Disminución d efluencia verbal Sedación, fatiga, parestesias, mareos, ataxia y depresión Litiasis renal (15%) Miopía aguda Glaucoma de ángulo estrecho Hiperamonemia, aumenta su riesgo cuando está asociado a Ácido valproico
Interacciones	Sin interacción significativa con otros antoepilépticos Los inductores enzimáticos disminuyen su nivel plasmático hasta en un 40% Los inhibidores enzimáticos aumentan su nivel plasmatico en un 17% (por ejemplo, Ácido valproico) Disminuye la depuración de la digoxina Sobre 200 mg al día disminuye los niveles de estrógenos
Embarazo	Teratogénico, especialmente paladar hendido

Tabla 15

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Gabapentina

Mecanismo de acción	Se une a una proteína auxiliar en la subunidad α2-δ de los canales de calcio voltaje dependientes. Disminuye el influjo de calcio en los terminales presinápticos, impidiendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Baja Unión a proteínas: Insignificante Metabolización: Eliminado sin cambios por la orina Vida media: 5 a 7 horas
Rango terapéutico	10 a 20 ug/ml
Posología	Adultos: 900 a 3.600 mg/día (cada 8 horas) Niños: 40 mg/kg/día Ajustar por función renal
Utilidad clínica	Crisis focales Neuralgia post herpética Síndrome de piernas inquietas Puede aumentar las mioclonías
Reacciones adversas	Somnolencia, mareos, ataxia, fatiga y aumento de peso Mioclonías Edema periférico En niños: Labilidad emocional En adultos mayores: Deterioro cognitivo
Interacciones	Sin interacción significativa con otros antiepilépticos No disminuye la eficacia de los anticonceptivos hormonales Los otros antiepilépticos no disminuyen los niveles plasmáticos de Gabapentina El hidróxido de aluminio y de magnesio disminuyen su absorción
Embarazo	Bajo riesgo teratogénico

Tabla 16

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Pregabalina

Mecanismo de acción	Se une a la subunidad α2-δ del canales de calcio voltaje dependientes tipo L y N Disminuye el influjo de calcio en los terminales presinápticos, impidiendo la liberación de glutamato, noradrenalina y sustancia P
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 90% Unión a proteínas: No Metabolización: Eliminado sin cambios por la orina (98%) Vida media: 6 horas
Posología	Adultos: 600 mg/día (cada 8 a 12 horas) No se recomienda en niños menores de 12 años Ajustar por función renal
Utilidad clínica	Adyuvante de crisis focales Neuralgias y neuropatías Fibromialgia
Reacciones adversas	Frecuentes (> 10%): mareos y somnolencia Comunes (1 a 10%): Trastornos visuales, ataxia, disartria, temblor, letargia, fallas de memoria, euforia, constipación, boca seca, edema periférico, disminución de la líbido, disfunción eréctil y aumento de peso Infrecuentes (0,1 a 1%): Depresión, agitación, alucinaciones, mioclonías, hipoestesia, hiperestesias, taquicardia, sialorrea, diaforesis, exantema, calambres, mialgias, artralgias, incontinencia urinaria, disuria, trombocitopenia y litiasis renal Infrecuentes (<0,1%): Neutropenia, hipotensión, hipertensión, pancreatitis, disfagia, oliguria, rabdomiolisis, conductas suicidas, anorgasmia, secreción inapropiada de hormona antidiurética y bloqueo atrioventricular
Interacciones	Sin interacción con otros fármacos
Embarazo	Teratogénico en ratones Evaluar costo-beneficio

Tabla 17

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Vigabatrina

Mecanismo de acción	Se une en forma irreversible a la enzima GABA-transaminasa, responsible de la degradación de GABA
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Buena Unión a proteínas: Baja Metabolización: No significativa Eliminación sin cambios por la orina Vida media: 10,5 horas en adultos / 5 a 6 horas en niños
Nivel plasmático	20 a 60 ug/ml (no se usasn en la práctica clínica)
Posología	Adultos: 500 mg c/12 horas y titular dosis de 500 mg por semana Dosis máxima de 3.000 mg/día en 2 tomas diarias Niños: 40 a 60 mg/kg/día
Utilidad clínica	Crisis focales Síndrome de Lennox Gastaut Primera línea en espasmos infantiles Puede empeorar las crisis de ausencia y las epilepsias generalizadas idiopáticas
Reacciones adversas	Comunes: Sedación, fatiga, mareos y ataxia Infrecuentes: Irritabilidad, cambios de comportamiento, psicosis, depresión y aumento de peso Graves: Disminución de campo visual (debe evaluarse campo visual cada 3 meses)
Interacciones	Inductor débil de CYP2C9 Sin interacciones significativas con otros antiepilépticos Puede disminuir niveles de Fenitoina Puede aumentar niveles de Carbamazepina

Tabla 18

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Tiagabina

Mecanismo de acción	Facilitación Gabaérgica
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: > 95% Unión a proteínas: 96% Metabolización: Oxidación Vida media: 2 a 8 horas
Nivel plasmático	0,02 a 0,2 ug/ml
Posología	Adultos: 5 a 10 mg/día (cada 8 horas)
Utilidad clínica	Crisis focales
Reacciones adversas	Dosis dependientes: vértigo, ansiedad, dolor abdominal, somnolencia, cefalea, alteraciones afectivas y psicosis Idiosincrática: Steven Johnson
Interacciones	Desciende niveles plasmáticos de Fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina
Embarazo	Categoría D

Tabla 19

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Felbamato

Mecanismo de acción	Facilitación gabaérgica Inhibición glutamérgica (modula receptor NMDA) Inhibición de canales de calcio tipo L Bloquea canales de sodio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 90% Unión a proteínas: 20 a 25% Metabolización: Hepática (P450) Eliminación 50% inalterado por la orina Vida media: 14 a 23 horas
Nivel plasmático	30 a 60 ug/ml
Posología	Adultos: Iniciar con 1.200 mg/día (3 a 4 dosis) y aumentar cada 2 semanas 600 mg hasta llegar a dosis de 2.400 a 3.600 mg/día Niños: Iniciar con 15 mg/kg/día (3 a 4 dosis), aumentar 15 mg/kg/día por semana hasta llegar a 45 mg/kg/día o 3.600 mg/día
Utilidad clínica	Aprobado por FDA Crisis focales Síndrome de Lennox Gastaut Algunos estudios muestran eficacia en: Crisis de ausencia, epilepsia mioclónica juvenil y espasmos infantiles
Reacciones adversas	Dosis dependiente: insomnio y pérdida de peso Idiosincráticas: Anemia aplásica, agranulocitosis, hepatotoxicidad, Steven Johnson e hipersensibilidad
Interacciones	Disminuye nivel plasmático de: Fenitoína, Fenobarbital y äcido valproico Puede disminuir nivel plasmático de Carbamazepina y aumentar el nivel plasmático de su metabolito epóxido Los inductores hepáticos como Fenitoína y Carbamazepina disminuyen el nivel plasmático de Felbamato Los inhibidores hepáticos como Ácido valproico aumentan el nivel plasmático de Felbamato
Embarazo	Categoría C Lactancia no recomendada, se excreta por leche materna

Tabla 20

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Zonisamida

Mecanismo de acción	Bloquea canales de calcio tipo T Bloquea canales de sodio Inhibidor débil de anhidraca carbónica
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: > 95% Unión a proteínas: 30 a 60% Metabolización: Hepática (acetilación, oxidación y glucuronidación) Vida media: 25 a 70 horas
Nivel plasmático	10 a 40 ug/ml
Posología	Adultos: 100 a 200 mg/día (1 a 2 veces al día), aumentar cada 2 semanas hasta dosis de 400 a 600 mg/día Niños: 2 mg/kg/día, titular cada 2 semanas hasta llegar a dosis de 8 mg/kg/día
Utilidad clínica	Aprobado por FDA: crisis focales sobre 16 años Europa: Adyuvante en crisis focales sobre 6 años Japón: También en crisis generalizadas
Reacciones adversas	Dosis dependiente: somnolencia, fatiga, pérdida de peso, trastornos cognitivos, nefrolitiasis, hipohidrosis, exantema, parestesias, psicosis, alteraciones afectivas Idiosincrática: Steven Johnson
Interacciones	Disminuye nivel plasmático de: Fenitoína, Fenobarbital y Carbamazepina
Embarazo	Categoría C Lactancia no recomendada, se excreta por leche materna

Tabla 21

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de la Lacosamida

Mecanismo de acción	Inhibe canales de sodio voltaje dependientes de inactivación lenta Inhibe la proteína 2 mediadora de la respuesta de colapsina (CRMP2)
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Buena Unión a proteínas: < 15% Metabolización: Hepática (60%) Eliminación renal sin cambios (40%) Vida media: 13 horas
Posología	Adultos: 100 mg/día (1 a 2 veces al día) por 1 semana, aumentar cada 2 semanas en 100 mg Dosis máxima de 600 mg
Utilidad clínica	Crisis focales Estado epiléptico refractario
Reacciones adversas	Más frecuentes: Mareo, cefalea, náuseas, diplopia, ataxia y vómito Más graves: Prolongación del PR, fibrilación auricular, flutter auricular Aumentan las reacciones adversas a medicamentos cuando las dosis se suben rápidamente o cuando se asocia a fármacos bloqueadores de canales de sodio Psicosis 0,3%
Interacciones	Aumentan las reacciones adversas a medicamentos cuando se asocia a fármacos bloqueadores de canales de sodio
Embarazo	Faltan estudios Evidencia de teratogenicidad en animales

Tabla 22

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Estiripentol

Mecanismo de acción	Facilitación gabaérgica (agonista en receptor GABAa, en sitio diferente a benzodiazepinas)
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: Sin datos Unión a proteínas: 99% Metabolización: Hepática vía P450, moderado inhibidor de CYP2C19, CYP3A4 y CYP1A2 Vida media: 10 horas
Posología	Iniciar 50mg/kg día divididos en 2 a 3 dosis (c/8-12 horas). Ir aumentando 10mg/kg día cada 1 a 2 semanas hasta dosis máxima 3000mg día (dosis habituales 75mg/kg/día)
Utilidad clínica	Aprobado por FDA Síndrome de Dravet sobre 2 años de edad con uso concomitante de Clobazam
Reacciones adversas	Más frecuentes: Somnolencia, anorexia, náuseas, agitación, ataxia, hipotonía, temblor, disartria e insomnio Menos frecuentes: Baja de peso, somnolencia severa, neutropenia, trombocitopenia e ideación suicida
Interacciones	Inhibidor enzimático: Aumenta niveles de Clobazam y sus metabolitos (se recomienda bajar dosis de clobazam en un 50% cuando se inicia Estiripentol El uso de inductores enzimáticos como: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital y Rifampicina pueden disminuir los niveles plasmáticos de Estiripentol
Embarazo	Faltan estudios Evidencia de teratogenicidad en animales

Tabla 23

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Eslicarbamazepina

Mecanismo de acción	Bloqueador de canales de sodio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: > 90% Unión a proteínas: 30% Metabolización: Hepática vía glucuronidación, inductor leve de CYP3A4 e inhibidor moderado de CYP2C19 Vida media: 9 a 20 horas
Posología	Adultos: iniciar con 400 mg/día (c/24 horas) e ir aumentando cada 1-2 semanas hasta dosis 800 mg/día (máximo 1.200mg) Niños: 11 a 21 kg: inicio 200 mg/día, aumentar cada 1-2 semanas en 200 mg día hasta 400-600 mg/día. Niños: 22 a 31kg: inicio 300 mg/día, Aumentar cada 1-2 semanas en 300 mg día hasta 500 a 800 mg/día. Niños 32 a 38kg: Inicio 300 mg/día, Aumentar cada 1-2 semanas en 300 mg día hasta 600 a 900mg/día Niños > 38kg: Inicio 400 mg/día, aumentar cada 1-2 semanas en 400 mg día hasta 800 a 1.200mg/día En adolescentes dosis máxima de 1.600 mg/día
Utilidad clínica	Adultos y niños mayores de 4 años Crisis focales como adyuvante o en monoterapia
Reacciones adversas	Dosis dependientes: cefalea, somnolencia, mareos, náuseas, diplopia, ataxia, exantema e hiponatremia Infrecuentes: Steven Johnson y necrolisis epidérmica Contraindicaciones Alergia a Oxcarbazepina y Carbamazepina (moléculas similares) Bloqueo aurículoventricular de 2º y 3er grado Al usar concomitantemente con Oxcarbazepina aumenta riesgo de toxicidad (mismos metabolitos activos)
Interacciones	Escicarbamazepina disminuye los niveles plasmáticos de Lamotrigina y Topiramato Escicarbamazepina aumenta los niveles plasmáticos de Fenobarbital y Fenitoína Fenobarbital, Fenitoína y Carbamazepina disminuye los nivles plasmáticos de Eslicarbamazepina Escicarbamazepina disminuye eficacia de anticonceptivos hormonales Escicarbamazepina puede cambiar niveles plasmáticos de Warfarina
Embarazo	Faltan estudios Evidencia de teratogenicidad en animales

Tabla 24

Características farmacocinéticas, usos y efectos adversos de Retigabina

Mecanismo de acción	Activa canales de potasio
Farmacocinética	Biodisponibilidad oral: 60% Unión a proteínas: 45 a 80% Metabolización: Hepática (acetilación y glucuronidación) Vida media: 6 a 12 horas
Posología	Adultos: 200 a 400 mg c/ 8 horas. Iniciar con 100mg cada 8 horas e ir aumentando semanalmente de 50 a 100mg. Dosis máxima 400 mg cada 8 horas (1.200mg día) Adultos mayores: iniciar con 50 mg cada 8 horas e ir aumentando semanalmente 50 a100mg. Dosis máxima 250 mg cada 8 horas (750mg)
Utilidad clínica	Adultos con crisis focales
Reacciones adversas	Dosis dependientes: Somnolencia, mareos, fatiga, confusión, disartria, visión borrosa, exantema, prolongación de QT **Advertencia**: Retirado de USA por evidencia de distrofia pigmentos de retina y anormalidades maculares. Algunos reversibles al suspender el fármaco Idiosincrática: Retención urinaria, infecció urinaria y hematuria
Interacciones	Fenitoína y Carbamazepina pueden disminuir niveles plasmáticos de Retigabina Metabolito de Retigabina puede inhibir eliminación renal de digoxina
Embarazo	Categoría C

Referencias

1. Cross JH, Cock H. A perspective on cannabinoids for treating epilepsy: Do they really change the landscape? Neuropharmacology. 2020 Jun 15;170:107861.
2. Lazarini-Lopes W, Do Val-da Silva RA, da Silva-Júnior RMP, Leite JP, Garcia-Cairasco N. The anticonvulsant effects of cannabidiol in experimental models of epileptic seizures: From behavior and mechanisms to clinical insights. Neurosci Biobehav Rev. 2020 Apr;111:166-182.
3. Yao I, Stein ES, Maggio N. Cannabinoids, hippocampal excitability and efficacy for the treatment of epilepsy. Pharmacol Ther. 2019 Oct;202:32-39.
4. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, Scheffer IE, Thiele EA, Wright S; Cannabidiol in Dravet Syndrome Study Group. Trial of Cannabidiol for Drug-Resistant Seizures in the Dravet Syndrome. N Engl J Med. 2017 May 25;376(21):2011-2020.
5. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, Lyons PD, Taylor A, Roberts C, Sommerville K; GWPCARE4 Study Group. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2018 Mar 17;391(10125):1085-1096.
6. Franco V, Perucca E. Pharmacological and Therapeutic Properties of Cannabidiol for Epilepsy. Drugs. 2019 Sep;79(13):1435-1454
7. Elza Márcia Targas, Y. G.-C.-P. (2014). *Tratamiento Farmacológico de las epilepsias.* Sao Paulo: Leitura Médica Ltda.
8. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. Continuum (Minneap Minn). 2016 Feb;22(1 Epilepsy):132-56.
9. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia © 2012, Sociedad Española de Neurología.
10. Potschka H, Trinka E. Perampanel: Does it have broad-spectrum potential? Epilepsia. 2019 Mar;60 Suppl 1:22-36.
11. Tsai JJ, Wu T, Leung H, Desudchit T, Tiamkao S, Lim KS, Dash A. Perampanel, an AMPA receptor antagonist: From clinical research to practice in clinical settings. Acta Neurol Scand. 2018 Apr;137(4):378-391.

12. Gwendolyn A. McMillin, Matthew D. Krasowski, Clinical Challenges in Therapeutic Drug Monitoring Special Populations, Physiological Conditions and Pharmacogenomics, Chapter 5 - Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs, 2016, Pages 101-134
13. Wheless JW, Vazquez B. Rufinamide: a novel broad-spectrum antiepileptic drug. Epilepsy Curr. 2010;10(1):1-6.
14. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for adults with partial-onset seizures, Jama, January 7, 2020 Volume 323, Number 1.
15. Nakamura M, Cho JH, Shin H, Jang IS. Effects of cenobamate (YKP3089), a newly developed anti-epileptic drug, on voltage-gated sodium channels in rat hippocampal CA3 neurons. Eur J Pharmacol. 2019 Jul 15;855:175-182.
16. Sharma R, Nakamura M, Neupane C, Jeon BH, Shin H, Melnick SM, Glenn KJ, Jang IS, Park JB. Positive allosteric modulation of $GABA_A$ receptors by a novel antiepileptic drug cenobamate. Eur J Pharmacol. 2020 Jul 15;879:173117.
17. Vernillet L, Greene SA, Kim HW, Melnick SM, Glenn K. Mass Balance, Metabolism, and Excretion of Cenobamate, a New Antiepileptic Drug, After a Single Oral Administration in Healthy Male Subjects. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2020 Aug;45(4):513-522.
18. SK Biopharmaceuticals. Cenobamate (XCOPRI): US prescribing information. 2019. Accessed 27 Nov 2019.
19. Ferrari L, Nisman A, Pegan A, Ursino J. An Ex Vivo Evaluation of Cenobamate Administered via Enteral Tubes. Drugs R D. 2020 Jun;20(2):125-133.
20. Kasteleijn-Nolst Trenite DGA, DiVentura BD, Pollard JR, Krauss GL, Mizne S, French JA. Suppression of the photoparoxysmal response in photosensitive epilepsy with cenobamate (YKP3089). Neurology. 2019 Aug 6;93(6):e559-e567.
21. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, Steinhoff BJ, Kamin M. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. Lancet Neurol. 2020 Jan;19(1):38-48.

22. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, Rosenfeld WE, Sperling MR, Mizne S, Kamin M. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. Neurology. 2020 Jun 2;94(22):e2311-e2322.
23. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, Rosenfeld WE, Vossler DG, Wechsler R, Borchert L, Kamin M. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. Epilepsia. 2020 Jun;61(6):1099-1108.