

Nuevos fármacos antiepilépticos (I)

JUAN JOSÉ GARCÍA-PEÑAS Y JANA DOMÍNGUEZ-CARRAL

Sección de Neurología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España.

juangarcia@humv.es; jgarciapc.hnjs@gmail.com; janadccarral@hotmail.com

Introducción

En las últimas 2 décadas se ha autorizado la comercialización en España de un número creciente de fármacos antiepilépticos (FAE). A los antiepilépticos de primera generación (benzodiazepinas, carbamacepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona y valproato) se han añadido, a partir de 1990, los de segunda generación (felbamato, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zonisamida). A pesar de este refuerzo de nuestro arsenal terapéutico, la proporción de pacientes resistentes al tratamiento no ha cambiado significativamente en estos últimos 20 años y sigue siendo de alrededor de un 25-30%¹. Por tanto, se necesitan nuevos fármacos que mejoren la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento antiepiléptico convencional. Por otra parte, los FAE actuales no evitan la aparición de la epilepsia ni la curan ni impiden su progresión. Es decir, los FAE de

primera y segunda generación no actúan sobre la epileptogénesis ni tienen un efecto neuroprotector claramente contrastado. Por todo esto, son necesarias nuevas estrategias que mejoren el tratamiento global de las epilepsias en el niño.

Nuevos fármacos antiepilépticos

Entre las nuevas alternativas que se contemplan para mejorar la eficacia y la tolerabilidad del tratamiento antiepiléptico convencional, se incluyen: *a*) desarrollar nuevos FAE que sean más eficaces en prevenir y yugular las crisis y que sean más selectivos para conseguir mayor eficacia con menor toxicidad (acción anticonvulsivante eficaz); *b*) investigar e identificar los procesos que producen la epileptogénesis, con el fin de desarrollar nuevos FAE que permitan prevenirla (acción antiepiléptogénica y neuroprotectora); *c*) desarrollar fármacos que modifiquen la enfermedad epiléptica, ya sea reduciendo la progresión de ésta o logrando su curación (acción modificante del curso evolutivo de la epilepsia), y *d*) investigar e identificar los procesos que producen resistencia al tratamiento antiepiléptico convencional, con el fin de desarrollar FAE que la puedan prevenir o revertir (acción preventiva o modificadora de la farmacoresistencia).

Los antiepilépticos de tercera generación son FAE que se han ido diseñando o comercializando en los últimos 5 años y que pueden clasificarse en 2 grupos bien definidos²⁻⁴ (tabla 1): *a*) nuevos FAE que implican nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción (inhibidores de canales de sodio como rufinamida o lacosamida, activadores de canales de potasio como retigabina, facilitadores gabaérgicos como ganaxolona o estiripentol, antagonistas del receptor AMPA como perampanel o talampanel, antagonistas del receptor NMDA como remacemida, y antagonistas de adenosina como atipamezol), y *b*) nuevos FAE diseñados como análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes (de las benzodiazepinas, de la carbamacepina, del felbamato, de la gabapentina, del levetiracetam o del valproato).

Nuevos fármacos antiepilépticos que implican nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción

Inhibidores de los canales de sodio

Actúan sobre los canales de sodio dependientes de voltaje (NaV).

— *Safinamida (SAF)*²⁻⁵. Es un derivado de la alaninamida, diseñado por laboratorios Merck Serono, con un amplio

Puntos clave

● En la actualidad, a pesar del gran número de fármacos antiepilépticos disponibles, se mantiene invariable la cifra de un 25-30% de pacientes epilépticos infantiles resistentes al tratamiento convencional.

● Los fármacos antiepilépticos de tercera generación se han desarrollado en la última década con el fin de mejorar la respuesta en cuanto al control de crisis y además para conseguir un adecuado balance entre eficacia y tolerabilidad de los fármacos.

● Las estrategias para mejorar los fármacos antiepilépticos implican: *a*) nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción; *b*) desarrollo de análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes.

● Dentro del grupo de nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción, destacan fármacos inhibidores de canales de sodio como rufinamida (indicado para el síndrome de Lennox-Gastaut) y lacosamida (muy eficaz en epilepsias focales); activadores de canales de potasio como retigabina (eficaz en epilepsias focales); facilitadores gabaérgicos como estiripentol (muy eficaz en síndrome de Dravet) y antagonistas de receptores AMPA como perampanel (muy eficaz en epilepsias focales).

Tabla 1. Fármacos antiepilépticos de tercera generación

Modificaciones realizadas en los antiepilépticos	Fármacos implicados
Nuevas estructuras y/o nuevos mecanismos de acción	
Inhibidores de canales de sodio	Safinamida Rufinamida Lacosamida Losigamona
Activadores de canales de potasio	Retigabina
Facilitadores gabaérgicos	Estiripentol Ganaxolona
Antagonistas del receptor AMPA	Talampanel PerampanelNS-1209
Antagonistas del receptor NMDA	Remacemida CGX-1007
Antagonistas de la adenosina	Atipamezol
Otras moléculas	Carabersat Soretolide
Análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes	
Análogos de las benzodiazepinas	ELB-139
Análogos de la carbamacepina	Licarbacepina: hidroxicarbacepina Acetato de eslicarbacepina
Análogos del felbamato	Fluorofelbamato Carisbamato
Análogos de la gabapentina	XP-13512
Análogos de la lamotrigina	JZP-4
Análogos del levetiracetam	Brivaracetam Seletracetam
Análogos y derivados del valproato (VPA)	Amidas alifáticas: valrocepada, valnoctamida Derivados cíclicos de VPA: MTMCD, TMCU Derivados conjugados de aminoácidos

espectro antiepiléptico, alto índice de respuestas en modelos animales de epilepsia y potencial efecto neuroprotector. La SAF es una molécula hidrosoluble, con una farmacocinética adecuada y una vida media (VM) prolongada (24 h). Suprime las descargas repetitivas al bloquear los canales de sodio y además inhibe canales de calcio, reduce la liberación de glutamato e inhibe la enzima monoaminoxidasa B (MAO-B), lo que puede contribuir a sus adicionales efectos antiparkinsonianos. Los estudios iniciales en fase II han mostrado su

utilidad en epilepsias parciales con hasta un 43% de pacientes respondedores a una dosis diaria de 300 mg. Los efectos secundarios (EA) más frecuentes son mareos, somnolencia y desequilibrio.

— *Rufinamida (RFM)*^{2-4,6-9}. Es una molécula no relacionada en estructura con otros FAE, con un amplio espectro antiepiléptico, alto índice terapéutico y una indicación claramente definida por la agencia europea del medicamento (EMA) como «medicamento huérfano» para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en pacientes mayores de 4 años de edad. La RFM reduce, in vitro, la capacidad de los NaV para recuperarse tras su inactivación, es decir, prolonga la fase inactiva de dichos canales, limitando la descarga de potenciales de acción dependientes del sodio neuronal. Muestra un perfil farmacocinético bien definido, con baja ligazón a proteínas, metabolismo hepático no mediado por citocromos y eliminación predominantemente renal. Muestra interacciones con FAE, inductores como fenobarbital y fenitoína (disminuyen la RFM) y con valproato (aumenta RFM) y con los estrógenos (disminuye los valores de estradiol). Su eficacia ha quedado bien definida en el estudio aleatorizado doble ciego controlado con placebo realizado por Glauser et al.⁷ en el año 2008, que demostró que RFM es significativamente más eficaz que placebo para todos los tipos de crisis del SLG y especialmente las crisis tónico-atónicas en términos de frecuencia mensual de crisis y porcentaje de pacientes respondedores. La RFM resultó también significativamente más eficaz que placebo en la reducción selectiva de las crisis de ausencias atípicas y de las crisis atónicas. Por otra parte, el porcentaje de pacientes que presentan una mejoría en la gravedad de las crisis es significativamente mayor con RFM que con placebo. A los 3 años de su comercialización en España por laboratorios Eisai (INOVELON®), los estudios abiertos en epilepsia resistente infantil muestran una tasa de respondedores de un 41-46%, con un 7-9% de pacientes libres de crisis durante al menos 2 meses. En el SLG, la tasa de respondedores es de un 38-60%, con hasta un 8-10% libre de crisis. En el grupo de epilepsias focales resistentes, el porcentaje de respondedores es muy variable (23-81%) con un 2-15% libre de crisis. Por otra parte, la RFM también se ha mostrado útil en otros síndromes epilépticos resistentes como encefalopatías epilépticas SLG-like (40% de respondedores), espasmos epilépticos (53% de respondedores), epilepsia migratoria maligna del lactante (40% de respondedores), y epilepsia con ausencias mioclónicas (66% libres de crisis). Los EA se presentan en un 23-58% de los casos, destacando somnolencia, irritabilidad, anorexia, vómitos, mareos, vértigo, temblores y cefaleas. Los EA suelen ser transitorios y mejoran con el paso del tiempo. La tasa de retirada por EA intolerables es de un 6-13%. La RFM se administra por vía oral cada 12 h. La dosis inicial pediátrica es de 10 mg/kg/día y la dosis final oscila entre 30-60 mg/kg/día. En adultos, la dosis total es de 600-2.000 mg/día. Se deben extremar las precauciones en pacientes tratados con RFM y valproato, recomendándose dosis más bajas de RFM y con titulación más lenta de ésta para minimizar los potenciales EA neurológicos y digestivos.

— *Lacosamida (LCM)*^{2-4,10-16}. Este FAE, comercializado hace año y medio en España por laboratorios UCB Pharma (VIMPAT®) como terapia coadyuvante de la epilepsia focal del adulto, actúa potenciando la inactivación lenta de los

canales de sodio, sin afectar a los mecanismos de inactivación rápida del NaV. La LCM posee una farmacocinética cercana al FAE ideal, que sólo es superada por la propia del levetiracetam. Posee una VM de 13 h, un patrón de cinética lineal, baja ligazón a proteínas plasmáticas (< 15%), no se metaboliza de forma rápida, no ejerce efectos clínicamente relevantes sobre el citocromo P450 ni sobre las glucoproteínas P, se elimina por orina hasta un 95% de la dosis administrada, no tiene efecto inductor enzimático y no muestra interacciones significativas con otros FAE. Por otra parte, existe una bioequivalencia entre la administración oral y la infusión intravenosa a pasar en 30 min. Los ensayos clínicos realizados en fase IIb y fase III demostraron que la LCM como terapia añadida a dosis de 200, 400 y 600 mg/día redujo significativamente la frecuencia de las crisis epilépticas en pacientes con crisis de inicio parcial no controladas previamente, con una tasa de respondedores de un 33-41%, mostrando un perfil de tolerabilidad favorable, sin evidencia de anomalías analíticas ni alteraciones en las constantes vitales¹¹. Posteriormente, los estudios abiertos realizados¹² confirmaron una tasa de respondedores de un 35-45% con hasta un 2,7-4,8% libre de crisis durante al menos 6 meses y una tasa de retención del 77% a los 12 meses. Los EA se presentan en un 10-60% de los tratados, destacando mareos, vértigo, diplopía, visión borrosa, náuseas, vómitos y cefaleas. Estos EA son más frecuentes cuando se asocian otros FAE que bloqueen los NaV, aunque suelen ser transitorios y mejoran con el paso del tiempo. La tasa de retirada por EA intolerables es de un 8-25%. Existe cierta controversia sobre la potencial alteración del ritmo cardíaco en los tratados con LCM, aunque ni en los ensayos pivotaes ni en los estudios abiertos controlados se objetivaron anomalías en el intervalo QTc ni en la frecuencia cardíaca y tan sólo se observó un pequeño incremento del intervalo PR relacionado con la administración de dosis altas de LCM¹². Por otra parte, la experiencia inicial con LCM intravenosa en crisis agudas repetitivas y estado epiléptico^{10,13}, sugieren que este FAE puede ser una alternativa eficaz y segura en este tipo de pacientes. Sin embargo, tenemos aún muy poca información sobre su empleo en epilepsia infantil. Los estudios iniciales en epilepsia focal resistente pediátrica¹⁴⁻¹⁶ muestran una tasa de respondedores de un 25-66%, con un 4-15% de pacientes libre de crisis y un excelente balance entre eficacia y tolerabilidad. La LCM se administra por vía oral cada 12 h. La dosis inicial pediátrica es de 1 mg/kg/día y la dosis final oscila entre 5-10 mg/kg/día. En adultos, la dosis total es de 200-400 mg/día. Se deben extremar las precauciones en pacientes tratados con LCM y FAE bloqueantes de NaV, recomendándose una dosificación más lenta de LCM, un descenso de dosis de los bloqueantes de NaV, y/o repartir la dosis total de LCM en 3 tomas para minimizar los EA neurológicos.

— *Losigamona (LSG)*^{2-4,17}. Es una molécula patentada por laboratorios Schwabe que actúa por bloqueo presináptico de los canales de sodio y que además potencia los efectos del ácido gammaaminobutírico (GABA). Se muestra muy eficaz en modelos experimentales de epilepsia en roedores. Sin embargo, tiene una farmacocinética poco atractiva, con un 60% de ligazón a proteínas, una VM corta de 4-6 h y un metabolismo hepático oxidativo. Los estudios en fase II en epilepsias parciales, con una dosis de 1.000-1.500 mg/día, muestran

una tasa de respondedores de un 17-29%. Se describen EA en el 50-60% de los tratados, destacando mareo, diplopía y visión borrosa.

Activadores de los canales de potasio

Esta es una vía de acción poco estudiada previamente para otros FAE.

— *Retigabina (RTG)*^{2,3,18-20}. Este FAE, también conocido como ezogabina, tiene una acción específica sobre el tipo M de las corrientes iónicas de potasio, mostrando su actividad moduladora sobre los canales de potasio tipo KCNQ (Kv7), actuando sobre 4 subunidades específicas del canal KCNQ (KCNQ2-5). Por otra parte, modula receptores GABA_A, estimula la síntesis de GABA y ejerce un leve bloqueo de canales de sodio y calcio. Es un FAE con una rápida absorción, una cinética lineal y una VM de unas 8-12 h, pero tiene el defecto de su alta ligazón a proteínas (80%). Se han descrito interacciones farmacocinéticas tan sólo con lamotrigina (desciende el aclaramiento y aumenta la VM de RTG). Los estudios pivotaes en fase III en epilepsias focales resistentes del adulto, a una dosis entre 600-1.200 mg/día, han mostrado una disminución de un 45-50% en la frecuencia global de crisis para los tratados con RTG frente al 18% para el placebo^{18,19}. Los EA se presentan en un 16-40% de los tratados, suelen ser transitorios y dependientes de la dosis, destacando somnolencia, mareos y vértigos. Por otra parte, los resultados de los modelos experimentales animales sugieren un posible efecto neuroprotector de RTG frente a la toxicidad mediada por glutamato. Este FAE está pendiente actualmente de comercialización en España por parte de laboratorios GSK (POTIGA®).

Facilitadores gabaérgicos

— *Estiripentol (STP)*^{2,3,21-24}. El STP es un FAE de amplio espectro, diseñado por laboratorios Biocodex (DIACOMIT®), que presenta un efecto antiepiléptico indirecto al inhibir los citocromos P450 (disminuye así el metabolismo de otros FAE como clobazam, valproato y carbamacepina) y posee también un efecto antiepiléptico directo como modulador alostérico de los receptores GABA_A. Este FAE de tercera generación ha sido aprobado por la EMEA como medicamento huérfano para terapia coadyuvante del síndrome de Dravet desde el año 2002 y ha sido comercializado recientemente en España. Tiene una curva cinética multifásica (no lineal), una alta ligazón a proteínas plasmáticas (99%), es muy metabolizado en el hígado, inhibe las isoenzimas 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 del citocromo P450 y tiene una vida media con gran variabilidad individual. Por su efecto antiepiléptico indirecto muestra efectos sinérgicos con diversos FAE, destacando valproato, clobazam y carbamacepina. Los estudios en síndrome de Dravet muestran una tasa de respondedores de un 60-95% y un 10-25% de casos libres de crisis. En el estudio doble ciego realizado por Chiron et al.²² en pacientes con síndrome de Dravet se encontró un 71% de respondedores para STP frente a un 5% para placebo. En el metanálisis realizado por Kassai et al.²³ se observó una *odd-ratio* de respondedores para STP de 32 (CI: 6.2, 161) respecto a placebo. Por otra parte, se ha comprobado la utilidad de STP en otros síndromes epilépticos²¹ como epilepsias parciales (28-75% de res-

pondedores) y ausencias atípicas (70-80% de respondedores). El estudio doble ciego controlado por placebo realizado por Chiron et al.²⁴ en 2006 en epilepsias parciales mostró una tasa de respondedores del STP de un 75 frente a un 22% para placebo. Se refieren EA en un 50-75% de los casos, relacionándose estos principalmente con la potenciación de otros FAE, destacando somnolencia, ataxia, mareo, diplopía, temblor, anorexia, vómitos, pérdida de peso, irritabilidad e insomnio. Los EA obligan a ajustar la dosis de los otros FAE concomitantes, principalmente la de clobazam. El STP se administra por vía oral cada 8-12 h. La dosis inicial pediátrica es de 10 mg/kg/día y la dosis máxima es de 50-75 mg/kg/día. La dosis del adolescente y adulto fluctúa entre 750-1.500 mg/día.

— *Ganaxolona (GNX)*^{2,3,25,26}. La GNX es un esteroide neuroactivo derivado progestágeno, diseñado por laboratorios Marinus Pharmaceuticals, que actúa como modulador alostérico de los receptores GABA-A con subunidades delta (principalmente sobre receptores presinápticos) sin presentar efectos hormonales concomitantes. Tiene una VM larga (36-72 h) y presenta una alta ligazón a proteínas (99%). No produce tolerancia evolutiva. Es un FAE de amplio espectro que, en los ensayos de fase III, parece ser útil en epilepsias parciales, espasmos epilépticos, ausencias y epilepsia catamenial, con un 25% de respondedores para todo tipo de crisis en epilepsia resistente infantil y un 25-40% de respondedores en epilepsia parcial del adulto. Como EA destacan somnolencia, astenia, cefalea y vómitos. Se administra por vía oral cada 12 h. La dosis inicial pediátrica es de 1 mg/kg/día y la dosis máxima es de 12 mg/kg/día. En adultos se dosifica entre 500-1.500 mg/día.

Antagonistas del receptor AMPA

Este es un mecanismo de acción novedoso y no bien estudiado previamente.

— *Talampanel (TLP)*^{2,3,27,28}. Este FAE, diseñado por laboratorios Teva, ejerce un bloqueo selectivo y no competitivo de los receptores del glutamato tipo AMPA, presenta amplio espectro antiepiléptico, muestra una relación funcional con topiramato y tiene un potencial efecto neuroprotector. Se metaboliza ampliamente en el hígado vía CYP3A4, tiene una ligazón a proteínas de un 66-88% y una VM de 6-8 h. Potencia los efectos de valproato y fenitoína. Los estudios en fase II muestran eficacia en crisis parciales en adultos con un 25% de pacientes respondedores. Se especula además con su potencial efecto antiparkinsoniano. Como EA destacan ataxia, somnolencia, cefalea y vértigo.

— *Perampanel (PRP)*^{2,3,27-29,30}. Este FAE, diseñado por laboratorios Eisai, es un antagonista selectivo de los receptores del glutamato tipo AMPA, con amplio espectro antiepiléptico y alta tasa de respuestas en epilepsias parciales resistentes del adulto. Los estudios en fase IIb y fase III han mostrado una clara superioridad de este FAE frente al placebo en epilepsias parciales en adultos a una dosis de 4-12 mg/día (29-35% de respondedores para PRP y sólo un 17% para placebo)²⁹. Por otra parte, se especula con su utilidad como antimigrañoso y antiparkinsoniano. Es un FAE bien tolerado globalmente y como EA destacan sólo mareos, somnolencia y cefaleas²⁹.

— *NS-1209*^{2,3,10}. Este derivado de la sulfonamida es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores AMPA, con una estructura similar a topiramato y un potencial efecto

neuroprotector. Los estudios iniciales sugieren que pueda actuar regulando la plasticidad sináptica, la epileptogénesis y la excitotoxicidad neuronal. Los ensayos en fase II en crisis agudas repetitivas indican una potencial utilidad en el estado epiléptico convulsivo¹⁰.

Antagonistas del receptor NMDA

— *Remacemida (RMC)*^{3,31}. Este FAE es un antagonista no competitivo del receptor del glutamato tipo NMDA que bloquea también los canales de sodio dependientes de voltaje y se ha mostrado altamente eficaz en modelos experimentales de epilepsia en roedores. Tiene una farmacocinética poco favorable, con un metabolismo hepático ligado a citocromos, una ligazón a proteínas plasmáticas de un 75%, múltiples interacciones con otros FAE y una VM corta de 4 h, aunque su metabolito activo muestra una VM larga de más de 12 h. En epilepsias parciales del adulto, a una dosis de 600-1.200 mg/día, se muestra inferior en eficacia frente a carbamacepina³¹, pero con un mejor perfil de tolerabilidad. Entre sus EA destacan mareo, vértigo y visión borrosa. Se especula con su posible efecto neuroprotector y su potencial utilidad en las crisis agudas repetitivas asociadas a la isquemia cerebral.

— *CGX-1007*³². Este FAE de amplio espectro es un derivado de la familia de las conantoquinas que actúa como inhibidor selectivo de los receptores NMDA y se ha mostrado muy eficaz en modelos animales de epilepsia. Los ensayos en fase II muestran un gran índice terapéutico. Sin embargo, es un FAE que pasa mal la barrera hematoencefálica y esto limita su empleo en la práctica clínica cotidiana. Se especula con su efecto neuroprotector en las crisis agudas de la isquemia cerebral.

Antagonistas de la adenosina

Este es un mecanismo de acción novedoso y no estudiado previamente.

— *Atipamezol*^{2,33}. Este fármaco diseñado por laboratorios Pfizer (ANTISEDAN®) es un antagonista de los receptores α_2 -adrenérgicos sin un claro efecto anticonvulsivo. Sin embargo, los ensayos en fase II indican un posible efecto modificador de la epileptogénesis y un posible efecto neuroprotector en el ictus y el traumatismo craneal grave, con una adecuada tolerabilidad y baja tasa global de EA.

Otras moléculas en experimentación sin mecanismo de acción claramente definido

— *Carabersat (CRB)*³. Esta molécula experimental no se liga a receptores conocidos ni parece tener efecto sobre canales iónicos. Tiene metabolismo hepático, una VM de 24 h y una adecuada tolerabilidad.

— *Soretolide (SRT)*^{3,34}. Este fármaco diseñado por laboratorios Biocodex no tiene un mecanismo de acción conocido, pero se ha mostrado muy eficaz en modelos experimentales en roedores. Sufre metabolismo hepático, tiene un 75% de ligazón a proteínas, presenta una VM de 4-8 h e interacciona principalmente con fenitoína. Los resultados iniciales indican un perfil de eficacia y tolerabilidad similares a los de carbamacepina en el grupo de las epilepsias parciales³⁴.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Metanálisis

■ Ensayo clínico controlado

1. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med.* 2000;342:314-9.
2. ●● Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2006;43 (Supl 1):S17-41.
3. ●● Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009;6:197-216.
4. ●● Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, Bhowmik M, Khanam R, Pillai KK. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:265-77.
5. Fariello RG. Safinamide. *Neurotherapeutics.* 2007;4:110-6.
6. Herranz JL. Rufinamida. Revisión de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas. *Rev Neurol.* 2008;47:369-73.
7. Glauser T, Kluger G, Sachdeo R, Krauss G, Perdomo C, Arroyo S. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology.* 2008;70:1950-8.
8. Verrotti A, Loiacono G, Ballone E, Mattei PA, Chiarelli F, Curatolo P. Efficacy of rufinamide in drug-resistant epilepsy: a meta-analysis. *Pediatr Neurol.* 2011;44:347-9.
9. Coppola G. Update on rufinamide in childhood epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:399-407.
10. Perucca E. What is the promise of new antiepileptic drugs in status epilepticus? Focus on brivaracetam, carisbamate, lacosamide, NS-1209, and topiramate. *Epilepsia.* 2009;50 (Suppl 12):S49-50.
11. Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abou-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2007;48:1308-17.
12. Chung SS. New treatment option for partial-onset seizures: efficacy and safety of lacosamide. *Ther Adv Neurol Disord.* 2010;3:77-83.
13. Kellinghaus C, Berning S, Immisch I, Larch J, Rosenow F, Rossetti AO, et al. Intravenous lacosamide for treatment of status epilepticus. *Acta Neurol Scand.* 2011;123:137-41.
14. Guilhoto LM, Loddikenper T, Gooty VD, Rotenberg A, Takeoka M, Duffy FH, et al. Experience with lacosamide in a series of children with drug-resistant focal epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2011;44:414-9.
15. Gavatha M, Ioannou I, Papavasiliou AS. Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2011;20:691-3.
16. Heyman E, Lahat E, Levin N, Berkovitch M, Gandelman-Marton R. Preliminary efficacy and safety of lacosamide in children with refractory epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011.
17. Kimber-Trojnar Z, Borowicz KK, Mafek R, Sobieszek G, Piskorska B, Czuczwar SJ. Perspectives of losigamone in epilepsy treatment. *Pol J Pharmacol.* 2003;55:675-82.
18. Czuczwar P, Wojtak A, Cioczek-Czuczwar A, Parada-Turska J, Maciejewski R, Czuczwar SJ. Retigabine: the newer potential antiepileptic drug. *Pharmacol Rep.* 2010;62:211-9.
19. Deeks ED. Retigabine (ezogabine) in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *CNS Drugs.* 2011;25:887-900.
20. Owen RT. Ezogabine: a novel antiepileptic as adjunctive therapy for partial onset seizures. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:815-22.
21. Chiron C. Stiripentol. *Expert Opin Investig Drugs.* 2005;14:905-11.
22. Chiron C, Marchand MC, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000;356:1638-42.
23. 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.
24. Chiron C, Tonnelier S, Rey E, Brunet ML, Tran A, d'Athis P, et al. Stiripentol in childhood partial epilepsy: randomized placebo-controlled trial with enrichment and withdrawal design. *J Child Neurol.* 2006;21:496-502.
25. Biagini G, Panuccio G, Avoli M. Neurosteroids and epilepsy. *Curr Opin Neurol.* 2010;23:170-6.
26. Nohria V, Giller E. Ganaxolone. *Neurotherapeutics.* 2007;4:102-5.
27. ●● Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011;11:56-63.
28. Howes JF, Bell C. Talampanel. *Neurotherapeutics.* 2007;4:126-9.
29. Krauss GL, Bar M, Biton V, Klapper JA, Rektor I, Vaiciene-Magistris N, et al. Tolerability and safety of perampanel: two randomized dose-escalation studies. *Acta Neurol Scand.* 2011.
30. Krauss GL, Serratos JM, Villanueva VE, Endziniene M, Hong Z, French J, et al. Efficacy and safety of perampanel, an AMPA receptor antagonist, as an adjunctive therapy in a Phase III study of patients with refractory partial-onset seizures. American Epilepsy Society 2010 Annual Meeting. *Epilepsy Curr.* 2011;11(Suppl 1):Abst 2.38.
31. Wesnes KA, Edgar C, Dean AD, Wroe SJ. The cognitive and psychomotor effects of remacemide and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2009;14:522-8.
32. Lu XC, Williams AJ, Wagstaff JD, Tortella FC, Hartings JA. Effects of delayed intrathecal infusion of an NMDA receptor antagonist on ischemic injury and perinfarct depolarizations. *Brain Res.* 2005;1056:200-8.
33. ●● Pitkänen A. Therapeutic approaches to epileptogenesis—hope on the horizon. *Epilepsia.* 2010;51 (Suppl 3):S2-17.
34. Fatope MO. Soretolide. *Curr Opin Investig Drugs.* 2001;2:824-7.

Bibliografía recomendada

Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2006; 43 (Supl 1): S17-41.

Revisión muy completa sobre epileptogénesis y mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos (clásicos, nuevos y de tercera generación). Por otra parte, se repasa en profundidad el tema de los fármacos de tercera generación, analizando qué puede aportar cada uno de ellos.

Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009;6:197-216.

Excelente revisión sobre mecanismos de acción, farmacocinética, farmacodinámica, interacciones, efectos adversos y potencial utilidad de cada uno de los fármacos de tercera generación.

Vohora D, Saraogi P, Yazdani MA, Bhowmik M, Khanam R, Pillai KK. Recent advances in adjunctive therapy for epilepsy: focus on sodium channel

blockers as third-generation antiepileptic drugs. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:265-77.

Revisión actualizada sobre los fármacos antiepilépticos de tercera generación que actúan sobre canales de sodio, recalcando cuál puede ser la utilidad actual y futura de fármacos ya comercializados en España como rufinamida y lacosamida.

Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. *Epilepsy Curr.* 2011;11:56-63.

En este artículo se revisa el papel de los receptores AMPA del glutamato como una nueva diana terapéutica en epilepsia y se analiza el papel del perampanel como uno de los fármacos de tercera generación más prometedores.