

Nuevos fármacos antiepilépticos (II)

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; jgarciap.hnjs@gmail.com; janadccarral@hotmail.com

Introducción

En esta segunda parte de la revisión sobre los fármacos antiepilépticos (FAE) de tercera generación analizaremos los nuevos FAE diseñados como análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes en el mercado farmacéutico. En este grupo terapéutico se trata de realizar modificaciones estructurales y funcionales de distintos fármacos como benzodiazepinas (BZD), carbamacepina (CBZ), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) o valproato (VPA). Estos FAE se han desarrollado con el fin primordial de mejorar la tolerabilidad de FAE ya conocidos de primera o segunda generación y obviar la presencia de efectos adversos (EA) graves neurológicos y/o sistémicos. Por otra parte, otro de los objetivos que se pretende alcanzar en este grupo es obviar la tolerancia farmacológica del efecto antiepiléptico y mejorar así la eficacia global a largo plazo del FAE.

Puntos clave

- Los fármacos antiepilépticos (FAE) de tercera generación diseñados como análogos de FAE ya existentes en el mercado se han desarrollado con el fin primordial de mejorar la tolerabilidad de FAE ya conocidos, de primera o segunda generación, y obviar la presencia de efectos adversos graves neurológicos y/o sistémicos. Por otra parte, otro de los objetivos que se pretende alcanzar en este grupo es obviar la tolerancia farmacológica del efecto antiepiléptico y mejorar así la eficacia global a largo plazo del FAE.
- Dentro del grupo de los análogos estructurales de FAE ya conocidos, se han diseñado derivados moleculares de benzodiazepinas (BZD), carbamacepina (CBZ), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) o valproato (VPA).
- Entre todos estos FAE, destaca el acetato de esclcarbacepina (ESL) que aporta mejoras farmacocinéticas y de tolerabilidad con respecto a CBZ y muestra una adecuada eficacia frente a epilepsias focales.
- Sin embargo, un gran número de estos FAE que, inicialmente se mostraron muy eficaces en modelos animales de epilepsia, no han demostrado una eficacia superior a placebo en el tratamiento de la epilepsia en humanos.

Nuevos fármacos antiepilépticos diseñados como análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes

Análogos de las benzodiazepinas¹⁻⁴

Las benzodiazepinas (BZD) clásicas (clobazam, clonazepam, nitrazepam y diazepam), con efecto anticómicial conocido, desarrollan tolerancia al efecto anticonvulsivo y tienen un importante efecto sedante, por lo que se han investigado derivados con cierta selectividad por determinadas subunidades del receptor gammaaminobutírico (GABA_A) que no tengan estos problemas⁴. Principalmente, se trata de evitar o minimizar el efecto directo sobre la subunidad α_1 que parece ser responsable de la sedación y la tolerancia farmacológica. Entre los FAE que se han ido diseñando en este grupo, destacan el L-838.417, el TPA-023 y, principalmente, el ELB-139.

— *L-838.417* y *TPA-023*¹⁻⁴. Presentan afinidad por receptores GABA_A con subunidades α_1 , α_2 , y α_3 , pero su afinidad intrínseca por los receptores con subunidades α_1 es muy escasa. Aunque se ha comprobado en animales de experimentación un potencial efecto anticómicial y ansiolítico, con ausencia de efectos sedantes, se desconoce cuál puede ser su potencial real en el hombre. Los hallazgos preliminares de fase II sugieren un buen potencial clínico para el TPA-023 como fármaco ansiolítico, sin efectos sedantes, con un buen perfil neurocognitivo y una buena farmacocinética⁴.

— *ELB-139*¹⁻⁴. Es un modulador alostérico de receptores GABA_A con subunidades α_3 . Actúa pues con una afinidad selectiva distinta de las BZD clásicas con lo cual mejora su tolerabilidad y no desarrolla tolerancia. Tras completar los estudios de fase II se ha comprobado un buen efecto ansiolítico, pero su potencial anticonvulsivo es menor que el de las BZD clásicas⁴.

Análogos de la carbamacepina y la oxcarbacepina¹⁻¹⁰

La CBZ se metaboliza en el hígado hacia epóxido de CBZ que, aunque también tiene efectos anticómiciales intrínsecos, se ha implicado principalmente como molécula responsable de la neurotoxicidad primaria de la CBZ (mareos, inestabilidad, vértigo y/o diplopía). Por este motivo, se desarrollaron FAE de segunda generación como oxcarbacepina (OXC) que no se metabolizan hacia el epóxido y

que además tienen menos efectos inductores enzimáticos y no producen discrasias sanguíneas. Con el fin de mejorar aún más la tolerabilidad y la farmacocinética de la CBZ y la OXC, se han diseñado FAE de tercera generación como licarbacepina-hidroxicarbacepina (LCZ-OHCBZ) y, principalmente, el acetato de eslicarbacepina (ESL).

*Licarbacepina-hidroxicarbacepina*¹⁻⁵

La OXC se metaboliza en el hígado hacia OHCBZ, que es una mezcla racémica que se encuentra actualmente en ensayos de fase III para el tratamiento de la manía, pero que no se ha desarrollado definitivamente como anticonvulsionante¹⁻⁵. Por otra parte, se ha probado una forma intravenosa de LCZ (TRI-477) con el fin de utilizarla como FAE de fase aguda cuando no se puede administrar la CBZ o la OXC por vía oral; aunque finalmente no se comprobó que fuera realmente útil para el tratamiento agudo del estado de mal epiléptico ni para las situaciones de crisis agudas repetitivas¹⁻⁵.

*Acetato de eslicarbacepina*¹⁻¹⁰

El acetato de eslicarbacepina (ESL) es un profármaco de LCZ que es rápidamente hidrolizado por las esterasas hepáticas liberando S-licarbacepina, es decir, el S-enantiómero de la hidroxicarbacepina (OHCBZ), que es al que se debe la mayor parte de la actividad anticonvulsionante de la OXC⁶. Su principal mecanismo de acción es la inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje que, a su vez, reduce la liberación de glutamato, pero no tiene efectos sobre los canales del calcio. Tiene una vida media (VM) prolongada de 20-24 h, lo cual permite su administración en una única toma diaria. Los ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo han demostrado su eficacia en la epilepsia focal del adulto, tanto con una dosis de 800 mg/día como con una dosis de 1.200 mg/día, con un 40% de pacientes respondedores para 800 mg y un 37,1% para 1.200 mg frente a un 13% para el placebo⁷. Por otra parte, los estudios abiertos prospectivos en epilepsias focales del adulto muestran una tasa de pacientes respondedores ($\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia global de crisis) de un 41-53%, con hasta un 8-12% de sujetos libres de crisis^{6,8,9}. Los estudios en epilepsia focal infantil resistente describen hasta un 11% de pacientes libres de crisis, no se objetivan diferencias de farmacocinética respecto al adulto, aunque se evidencia un mayor aclaramiento plasmático del fármaco en los preescolares¹⁰. En todos los grupos de edad, se refieren EA de diverso tipo, casi siempre transitorios y relacionados con el inicio del tratamiento, en hasta un 51% de los tratados, destacando somnolencia, mareo, vértigo, cefalea, ataxia, diplopía, náuseas y vómitos⁶⁻¹⁰. Por otra parte, aunque es mucho menos frecuente que en los tratados con OXC, se han descrito casos de hiponatremia, principalmente entre los adultos. Se recomienda realizar una escalada lenta de dosis, cada 2 semanas, para minimizar los EA neurológicos, sobre todo en niños y ancianos. La tasa de retirada de ESL por EA intolerables es de tan sólo un 3-4%⁶⁻¹⁰. Su perfil de tolerabilidad es claramente superior a la de OXC y no se describe deterioro neurocognitivo evolutivo. No existen aparentes interacciones con otros FAE que actúen sobre canales de sodio depen-

dientes de voltaje (NaV). La dosis inicial de ESL en el adulto es de 400 mg/día y la dosis final oscila entre 800-1.200 mg/día. En el niño, la dosis de inicio es de 5 mg/kg/día y la dosis final varía entre 15-30 mg/kg/día. Este FAE ha sido comercializado recientemente en España por laboratorios Eisai con el nombre comercial de Zebinix[®]. El problema de este FAE es que sólo existe una presentación comercial en forma de comprimidos de 800 mg, no disponemos aún de una solución oral que facilitaría su empleo en la edad pediátrica.

Análogos del felbamato^{1-5,11-17}

El felbamato (FBM) es un FAE de amplio espectro, con una alta tasa de respuestas en encefalopatías epilépticas y epilepsias parciales, pero con un mal balance entre eficacia y tolerabilidad debido a la presencia de EA como hepatopatía tóxica y aplasia medular, potencialmente letales, lo cual condiciona que casi no se emplee este FAE actualmente en la práctica neuropediátrica cotidiana. Para minimizar estos EA se han diseñado moléculas como fluorofelbamato y carisbamato¹⁻⁵.

Fluorofelbamato^{1-6,11}

Este FAE de tercera generación de amplio espectro antiepiléptico tiene un mecanismo de acción multimodal similar a FBM, actuando principalmente sobre canales de sodio NaV y realizando una potenciación-activación de receptores NMDA y kainato, aunque no actúa sobre la vía gabaérgica. No tiene metabolismo hepático ni presenta formación de radicales tóxicos, dado que se ha sustituido un hidrógeno por flúor en la posición dos de la mitad propanediol¹¹. Destaca principalmente que no genera el atropaldehído involucrado en la génesis de aplasia medular por FBM. Se elimina mediante excreción urinaria. Los datos de los estudios preclínicos indican un alto índice terapéutico como antiepiléptico¹¹.

Carisbamato^{1-6,12-17}

El RWJ-333369, conocido generalmente como carisbamato (CBM), es un FAE de tercera generación de amplio espectro, derivado estructuralmente del FBM, con gran eficacia antiepiléptica en modelos animales y con un potencial efecto neuroprotector¹². Por otra parte, se ha sugerido que podría ser útil en el tratamiento de la migraña, el dolor neuropático y el temblor esencial¹². Se desconoce, sin embargo, cuál es el mecanismo exacto de acción de CBM. Se ha observado gran eficacia en modelos animales con estado de mal epiléptico convulsivo, epilepsia fotosensible y espasmos epilépticos^{12,13}. Tiene metabolismo hepático, muestra una ligazón a proteínas plasmáticas de un 44% y posee una vida media de 12 h¹². Los estudios iniciales en epilepsias resistentes del adulto, usando dosis de 400 mg al día, mostraron una reducción de frecuencia de crisis de un 21-29% frente a un 6-9% para el placebo^{14,15}. Sin embargo, los estudios sucesivos aleatorizados doble ciego controlados con placebo, usando dosis con un rango de 300 a 1.500 mg al día, no han demostrado que CBM sea superior a placebo en el tratamiento de las epilepsias parciales resistentes del adulto¹⁶. Los EA más frecuentes en estos estudios fueron mareo, vértigo y somnolencia¹⁴⁻¹⁷.

Análogos de la gabapentina^{1-5,18}

La gabapentina (GBP) se absorbe a través de los transportadores intestinales de los L-aminoácidos que pueden saturarse, con la consiguiente disminución de biodisponibilidad, cuando se emplean dosis altas de este FAE. Con el fin de obviar este problema, se han diseñado profármacos como el XP-13512 que liberan GBP en el organismo evitando la saturación del transportador de aminoácidos.

Enacarbil-gabapentina^{1-5,18}

El XP-13512, también conocido como enacarbil-gabapentina, es un profármaco derivado de la GBP, con una excelente tasa de absorción intestinal, con una biodisponibilidad de un 75 frente al 35% de la GBP tradicional¹⁸. Se absorbe mediante un transportador de multivitaminas y otros transportadores de nutrientes de gran capacidad que no tienen problemas de saturación de absorción y libera GBP en el organismo. Tiene una cinética lineal y se ha mostrado útil en modelos animales de epilepsia y dolor neuropático. Por otra parte, parece ser útil en el tratamiento de la migraña y en el síndrome de las piernas inquietas¹⁸. Se emplea a una dosis de 2.000-4.000 mg/día y se está investigando sobre su potencial empleo como preparado de liberación sostenida. A pesar de su potencial utilidad en la epilepsia resistente, no hay actualmente estudios en marcha en el campo de la epilepsia.

Análogos de la lamotrigina^{4,5,19}

Se han desarrollado moléculas como el JZP-4 que buscan mejorar los parámetros de farmacocinética y la tolerabilidad de la LTG en el tratamiento de la epilepsia.

JZP-4^{4,5,19}

El JZP-4 o 3-(2,5-tricloro-fenil)-pirazina-2,6-diamina es un análogo de la LTG que actúa como inhibidor de los canales de sodio y también de los de calcio. Tiene amplio espectro antiepiléptico, mejora la cinética de la LTG, especialmente su metabolismo y eliminación, muestra un excelente balance eficacia-seguridad y posee un efecto positivo neurocognitivo, aunque sin actuar como estimulante del sistema nervioso central (SNC). Los estudios en animales de experimentación muestran un efecto anticóncil, anti-manía y antidepresivo superior en potencia y eficacia al conseguido con LTG, probablemente en relación con su efecto adicional sobre canales de calcio¹⁹.

Análogos del levetiracetam^{1-5,20-24}

Tras la evidencia del mecanismo de acción de LEV sobre la proteína de las vesículas sinápticas conocida como SV2A, se han diseñado diversas moléculas, principalmente brivaracetam y seletracetam, que actúan también sobre SV2A, con el fin de mejorar la eficacia y la tolerabilidad del LEV.

Brivaracetam^{1-5,20-22}

El brivaracetam (BRI), también conocido como UCB-34714, es un análogo del LEV de amplio espectro que ha demostrado en estudios preclínicos una potencia mayor como anticonvulsionante y neuroprotector que el LEV, además de tener eficacia también en el dolor neuropático y en el temblor esencial²⁰. Se liga a la proteína de la vesícula

sináptica SV2A, actuando sobre la exocitosis y liberación de neurotransmisores. Por otra parte, muestra un efecto inhibitorio sobre los canales NaV. Tiene una baja ligazón a proteínas plasmáticas (20%), una vida media de 8 h y sufre metabolismo hepático. Es bien tolerado globalmente, con una tasa de retirada de un 2-3% por EA, y tiene un buen perfil neurocognitivo²⁰⁻²². Los ensayos preliminares en epilepsias parciales resistentes en adultos y adolescentes muestran un 30-55% de disminución en la frecuencia global de crisis con hasta un 7-8% de pacientes libres de crisis^{21,22}. Por otra parte, se ha mostrado también útil en pacientes con epilepsias fotosensibles²². Se administra a una dosis de 20-100 mg/día (media: 50 mg/día). En la actualidad, se ha iniciado por parte del laboratorio UCB la selección de pacientes para realizar un ensayo sobre farmacocinética y eficacia del BRI en epilepsia pediátrica resistente.

Seletracetam^{1-5,23,24}

El SEL, también conocido como UCB-44212, es un análogo del LEV de amplio espectro que tiene un perfil de efectos similar al LEV, pero con un índice terapéutico mayor en los modelos animales de epilepsia²⁴. Al igual que LEV, se fija también a la SV2A, aunque con una afinidad hasta 10 veces superior. Además inhibe corrientes de calcio activadas por alto voltaje, aunque no inhibe los canales de sodio ni modifica la transmisión gabaérgica ni glutamatérgica, excepto una ligera reducción de la corriente NMDA²⁴. Tiene una baja ligazón a proteínas plasmáticas (10%) y muestra una vida media de 8 h. Sufre escaso metabolismo hepático por hidrólisis y es bien tolerado globalmente. Se ha empleado en la epilepsia resistente parcial del adulto a una dosis de 20-160 mg/día²³ y en la actualidad se está pendiente de evaluar cuál es la eficacia antiepiléptica real de este nuevo FAE.

Análogos del valproato^{1-5,25-31}

El valproato (VPA) es un FAE de amplio espectro con gran eficacia global que presenta, sin embargo, problemas de farmacocinética y tolerabilidad que complican en algunos casos su uso clínico cotidiano en epilepsia, principalmente en lactantes y niños pequeños. Para obviar estos problemas, se han diseñado diversas moléculas, análogos de VPA, incluyendo: amidas alifáticas similares a VPA (valrocemida y valnoctamida), derivados cíclicos de VPA (MTMCD, TMCU) y derivados conjugados de aminoácidos (derivados de valrocemida y derivados de valnoctamida)^{1-5,25-31}. Los objetivos de estas modificaciones estructurales del VPA se dirigen a disminuir la hepatotoxicidad, los EA hemáticos, la tasa de EA tipo encefalopatía y la teratogenicidad, y a mejorar el efecto del VPA sobre el dolor neuropático y la migraña, y el efecto conductual de VPA como estabilizador de estado de ánimo^{5,25}.

Valnoctamida (VLN)^{1-5,25-27}

La VLN es un isómero del profármaco del VPA conocido como valpromida. En esta molécula, se suprime el ácido carboxílico y se reemplaza por una amida, mejorando así la tolerabilidad. La VLN, a diferencia de la valpromida, no pasa en el organismo a VPA y carece de los efectos teratogénicos del VPA en animales. Su forma racémica es muy eficaz y penetra fácilmente en el SNC. Se desconoce cuál es

su mecanismo de acción exacto. Inicialmente, se comercializó en Francia como Nirvanil® empleándose como sedante-hipnótico. Es eficaz en modelos experimentales de epilepsia en roedores. Tiene una biodisponibilidad del 94%, una vida media de 10 h y un metabolismo hepático²⁶. Su mayor problema es su interacción llamativa con el epóxido de CBZ. Los estudios iniciales en epilepsia resistente del adulto han empleado dosis de 10-30 mg/kg/día, aunque se desconoce actualmente cuál es su potencial antiepiléptico real^{25,27}.

Valroцемida^{1-5,25-28}

La valroцемida (VLR) o N-valproil-glicinamida es uno de los pocos conjugados de valproico y GABA, glicina o taurina que tiene actividad anticonvulsionante junto con eficacia en el dolor neuropático y en el trastorno bipolar. Se desconoce cuál es su mecanismo exacto de acción, pero parece que no actúa sobre el sistema gabaérgico ni glutamatérgico. Se ha mostrado eficaz en modelos experimentales de epilepsia en roedores sin mostrarse teratógena ni hepatotóxica en éstos. Tiene una biodisponibilidad del 88%, no actúa sobre citocromo hepático *CYP450* ni sobre la epóxido-hidrolasa, se metaboliza hacia VPA sólo en un 5-7%, se elimina por excreción urinaria y tiene una vida media de 6-10 h²⁸. Los antiepilépticos inductores aumentan su aclaramiento. En estudios abiertos, la VLR parece eficaz frente a crisis parciales con escasos EA gastrointestinales y sobre el SNC, pero se desconoce si producirá o no en humanos los efectos adversos teratógenos del VPA^{27,28}.

Derivados cíclicos de valproato^{1-5,25-27,29}

Los derivados del ciclopropil-valproico o ciclopropilamidas no forman 4-en-valproico, lo que puede reducir su hepatotoxicidad. Estos derivados son también eficaces en el dolor neuropático y en el trastorno bipolar. En estudios preclínicos destaca el derivado NPS-1776 que ha demostrado un espectro anticonvulsionante amplio, acompañado de efectos antiespásticos, analgésicos y ansiolíticos, así como menos EA teratógenos que el VPA²⁹. Se desconoce cuál es su mecanismo de acción, pero no parece actuar sobre receptores. No se une a las proteínas del plasma ni inhibe el citocromo *CYP450*. Su mayor problema es que su eliminación es muy rápida, con una vida media de sólo 2-3 h, aunque mediante preparados de liberación sostenida podría administrarse en 2 tomas al día²⁵⁻²⁷. Parece tener poco potencial de interacciones y tiene buena tolerabilidad. Los resultados de los ensayos en fase II muestran un adecuado balance eficacia-tolerabilidad en el tratamiento de epilepsias parciales resistentes del adulto²⁵⁻²⁷.

Derivados conjugados de aminoácidos (derivados de valroцемida y derivados de valnoctamida)^{1-5,25-27,30,31}

En este grupo, destaca el SPD-421(DP-VPA), que es un profármaco que tiene el VPA unido covalentemente a un fosfolípido que aumenta su paso a través de la barrera hematoencefálica (BHE). Este FAE libera VPA en el foco epiléptico cuando, como consecuencia de las crisis, se forma fosfolipasa A₂. De esta forma se consigue un efecto muy selectivo con muy pocos efectos en el resto del organismo, con lo que se espera que reduzca los EA hepatotóxicos y teratógenos del VPA. Tiene una lenta absor-

ción, que aumenta con la toma de alimentos, baja biodisponibilidad, escaso metabolismo hepático no relacionado con *CYP450* y una vida media que oscila entre unas 6-12 h^{25-27,30}. Tiene buena tolerabilidad global, con escasos EA digestivos y sobre el SNC. Los ensayos iniciales muestran una gran eficacia en modelos de crisis en animales³⁰. Recientemente, se han publicado los resultados de un estudio que pone de manifiesto el amplio espectro de este FAE frente a distintos modelos de estado de mal epiléptico en animales de experimentación, su efecto neuroprotector y la ausencia de efectos neurocognitivos o conductuales negativos. Destaca que este fármaco es claramente superior a diacepam en términos de rapidez de inicio de acción, potencia antiepiléptica, tolerabilidad y función cognitiva tras su empleo³¹.

Conclusiones

La persistencia de una tasa de hasta un 25-30% de pacientes con epilepsia resistente a los FAE convencionales de primera y segunda generación ha originado en los últimos años un desarrollo creciente y exponencial de nuevos FAE o FAE de tercera generación.

Estos FAE 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 además nuevos FAE diseñados como análogos y derivados de otros antiepilépticos ya existentes (de las benzodiazepinas, de la carbamacepina, del felbamato, de la gabapentina, de la lamotrigina, del levetiracetam, o del valproato).

De todo este aluvión de nuevos FAE, podemos señalar algunos que nacen como «medicamentos huérfanos» para cubrir la escasez de recursos terapéuticos que existe en determinados síndromes epilépticos resistentes como el síndrome de Lennox-Gastaut (rufinamida) y el síndrome de Dravet (estiripentol). Por otra parte, otros FAE como lacosamida, acetato de eslicarbacepina y perampanel son alternativas terapéuticas que se han mostrado muy eficaces en el tratamiento de las epilepsias focales resistentes.

Sin embargo, otros FAE que presentaban un perfil antiepiléptico muy eficaz durante su desarrollo inicial en la fase preclínica, actuando sobre diversos modelos animales de epilepsia, han demostrado ser claramente ineficaces en el tratamiento de la epilepsia clínica humana. Entre estos nuevos FAE se incluyen, principalmente, licarbacepina, valnoctamida, carisbamato y XP-13512, que actualmente se investigan para indicaciones muy diversas distintas de la epilepsia, incluyendo migraña, dolor neuropático y/o síndrome de las piernas inquietas. Estos potenciales fracasos de eficacia antiepiléptica nos obligan a considerar si los modelos experimentales de epilepsia en animales son siempre extrapolables a la práctica clínica diaria en humanos y quizás dirigir más nuestra investigación a actuar farmacológicamente sobre la epileptogénesis para intentar modificar la evolución natural de la epilepsia.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Epidemiología

■ Ensayo clínico controlado

- Luszczyk JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep.* 2009;6:197-216.
- Armijo JA, Adín J, Sánchez MB. Mecanismo de acción de los antiepilépticos y nuevos antiepilépticos. *Rev Neurol.* 2006;43 (Supl 1):S17-41.
- Rogawski MA. Diverse mechanisms of antiepileptic drugs in the development pipeline. *Epilepsy Res.* 2006;69:273-94.
- Landmark CJ, Johannessen SI. Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy. *Perspect Medicin Chem.* 2008;2:21-39.
- Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15:637-47.
- Owen RT. Eslicarbazepine acetate: a novel agent for the adjunctive treatment of epilepsy. *Drugs Today (Barc).* 2010;46:23-31.
- Ben-Menachem E, Gabbai AA, Hufnagel A, Maia J, Almeida L, Soares-da-Silva P. Eslicarbazepine acetate as adjunctive therapy in adult patients with partial epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;89:278-85.
- Halász P, Cramer JA, Hodoba D, Członkowska A, Guekht A, Maia J, et al; BIA-2093-301 Study Group. Long-term efficacy and safety of Eslicarbazepine acetate: results of a 1-year open-label extension study in partial-onset seizures in adults with epilepsy. *Epilepsia.* 2010;51:1963-9.
- Rauchenzauner M, Luef G. Eslicarbazepine acetate for partial-onset seizures. *Expert Rev Neurother.* 2011;11:1673-81.
- Almeida L, Minciu I, Nunes T, Butoianu N, Falcão A, Magureanu SA, et al. Pharmacokinetics, efficacy, and tolerability of eslicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:966-77.
- Roecklein BA, Sacks HJ, Mortko H, Stables J. Fluorofelbamate. *Neurotherapeutics.* 2007;4:97-101.
- Novak GP, Kelley M, Zannikos P, Klein B. Carisbamate (RWJ-333369). *Neurotherapeutics.* 2007;4:106-9.
- Ono T, Moshé SL, Galanopoulou AS. Carisbamate acutely suppresses spasms in a rat model of symptomatic infantile spasms. *Epilepsia.* 2011;52:1678-84.
- Faught E, Holmes GL, Rosenfeld WE, Novak G, Neto W, Greenspan A, et al. Randomized, controlled, dose-ranging trial of carisbamate for partial-onset seizures. *Neurology.* 2008;71:1586-93.
- Sperling MR, Greenspan A, Cramer JA, Kwan P, Kälviäinen R, Halford JJ, et al. Carisbamate as adjunctive treatment of partial onset seizures in adults in two randomized, placebo-controlled trials. *Epilepsia.* 2010;51:333-43.
- Halford JJ, Ben-Menachem E, Kwan P, Ness S, Schmitt J, Eerdeken M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy, safety, and tolerability of adjunctive carisbamate treatment in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2011;52:816-25.
- 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.
- Cundy KC, Sastry S, Luo W, Zou J, Moors TL, Canafax DM. Clinical pharmacokinetics of XP13512, a novel transported prodrug of gabapentin. *J Clin Pharmacol.* 2008;48:1378-88.
- Foreman MM, Hanania T, Stratton SC, Wilcox KS, White HS, Stables JP, et al. In vivo pharmacological effects of JZP-4, a novel anticonvulsant, in models for anticonvulsant, antimania and antidepressant activity. *Pharmacol Biochem Behav.* 2008;89:523-34.
- Malawska B, Kulig K. Brivaracetam: a new drug in development for epilepsy and neuropathic pain. *Expert Opin Investig Drugs.* 2008;17:361-9.
- French JA, Costantini C, Brodsky A, von Rosenstiel P; N01193 Study Group. Adjunctive brivaracetam for refractory partial-onset seizures: a randomized, controlled trial. *Neurology.* 2010;75:519-25.
- Schulze-Bonhage A. Brivaracetam for the treatment of epilepsy. *Expert Opin Pharmacother.* 2011;12:1959-66.
- Pollard JR. Seletracetam, a small molecule SV2A modulator for the treatment of epilepsy. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9:101-7.
- Bennett B, Matagne A, Michel P, Leonard M, Cornet M, Meeus MA, et al. Seletracetam (UCB 44212). *Neurotherapeutics.* 2007;4:117-22.
- Bialer M, Yagen B. Valproic Acid: second generation. *Neurotherapeutics.* 2007;4:130-7.
- Isoherranen N, Yagen B, Bialer M. New CNS-active drugs which are second-generation valproic acid: can they lead to the development of a magic bullet? *Curr Opin Neurol.* 2003;16:203-11.
- Trojan MK, Wierzchowska-Cioch E, Krzyzanowski M, Jargiełło M, Czuczwar SJ. New generation of valproic acid. *Pol J Pharmacol.* 2004;56:283-8.
- Hovinga CA. Valroicemide (Teva/Acorda). *Curr Opin Investig Drugs.* 2004;5:101-6.
- Okada A, Onishi Y, Yagen B, Shimshoni JA, Kaufmann D, Bialer M, et al. Tetramethylcyclopropyl analogue of the leading antiepileptic drug, valproic acid: evaluation of the teratogenic effects of its amide derivatives in NMRI mice. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82:610-21.
- Labiner DM. DP-VPA D-Pharm. *Curr Opin Investig Drugs.* 2002;3:921-3.
- White HS, Alex AB, Pollock A, Hen N, Shekh-Ahmad T, Wilcox KS, et al. A new derivative of valproic acid amide possesses a broad-spectrum antiseizure profile and unique activity against status epilepticus and organophosphate neuronal damage. *Epilepsia.* 2012;53:134-46.

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.

Bialer M. New antiepileptic drugs that are second generation to existing antiepileptic drugs. *Expert Opin Investig Drugs.* 2006;15:637-47.

Excelente revisión sobre las posibilidades experimentales que existen para el diseño de análogos de FAE ya comercializados y los resultados preliminares en los distintos modelos animales de epilepsia así como la evidencia clínica preliminar.

Landmark CJ, Johannessen SI. Modifications of antiepileptic drugs for improved tolerability and efficacy. *Perspect Medicin Chem.* 2008;2:21-39.

Excelente revisión sobre las distintas estrategias empleadas para diseñar análogos estructurales y funcionales de los fármacos antiepilépticos ya conocidos, analizando las características de farmacocinética y la evidencia inicial existente sobre eficacia y tolerabilidad.

Luszczyk 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.