

## Antiepilépticos de tercera generación

### Third generation antiepileptics

Desiderio Pozo Lauzán,<sup>I</sup> Albia Pozo Alonso <sup>II</sup>

<sup>I</sup> Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Neurología y Pediatría. Profesor Titular y Consultante. Departamento de Neuropediatría, Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Pediatría y Neurología. Profesora Auxiliar. Investigadora Auxiliar. Departamento de Neuropediatría, Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

Existen numerosos fármacos antiepilépticos de primera y segunda generación, disponibles hoy en el mercado internacional y en Cuba. Sin embargo, no todos resultan satisfactorios para el control de las crisis, debido a dificultades de tolerancia y toxicidad, y a sus propiedades farmacocinéticas. Se ofrece una revisión sobre los principales medicamentos antiepilépticos de tercera generación que en años recientes han sido investigados, para aumentar su eficacia y minimizar sus efectos colaterales, e introducidos en el arsenal terapéutico. Algunos fármacos continúan sometidos a ensayos experimentales y clínicos.

**Palabras clave:** Antiepilépticos de tercera generación, epilepsia refractaria, eficacia antiepiléptica.

---

#### ABSTRACT

There are many first and second generation antiepileptic drugs available in the international market and also in Cuba. However, not all are satisfactory for the crisis control due to difficulties of tolerance and toxicity, and to its pharmacokinetic properties. Authors offer a review on the main three generation antiepileptic drugs

that in past years have been researched to increase its effectiveness and to minimize its side effects, and entered in the therapeutical array. Some drugs underwent clinical and experimental trials.

**Key words:** Third generation antiepileptics, refractory epilepsy, antiepileptic effectiveness.

---

## INTRODUCCIÓN

Un extenso número de fármacos antiepilépticos se encuentran disponibles en la actualidad en el mercado mundial. Sin embargo, no todos son satisfactorios en relación con su eficacia clínica, tolerancia, toxicidad y a sus propiedades farmacocinéticas.

La incidencia de la epilepsia refractaria ha continuado entre el 30 y el 40 %, a pesar de la introducción de varios antiepilépticos de segunda generación a partir del decenio de 1990.<sup>1</sup>

Recientemente han sido estudiados y continúan en investigación nuevos fármacos, con el objetivo de aumentar la eficacia y la tolerancia de los medicamentos antiepilépticos. A lo anterior debe acompañar una mejoría en sus propiedades farmacocinéticas.

Algunos de estos medicamentos se recomiendan solamente en los adultos, pero se espera que en el futuro se incluyan también en la terapéutica de los niños, como ocurrió con los medicamentos antiepilépticos de segunda generación.

Existen 3 técnicas diferentes utilizadas para investigar los nuevos antiepilépticos.<sup>1</sup> El primer método se basa en modificaciones químicas o estructurales de los actuales medicamentos. El segundo método está basado en el chequeo inicial de numerosas sustancias químicas con el objetivo de la búsqueda de compuestos con propiedades antiepilépticas, en estudios con modelos experimentales y en el ser humano. El tercer método utilizado está relacionado con procesos fisiopatológicos que constituyen la base de la actividad epiléptica en el cerebro.

Algunos compuestos inhiben de forma selectiva la transmisión en el cerebro y pueden ser potencialmente útiles.

En algunos de los medicamentos se utilizan de forma simultánea 2 o 3 técnicas, en la búsqueda de nuevos fármacos con propiedades antiepilépticas.<sup>1</sup> El objetivo de este trabajo es la revisión de los fármacos antiepilépticos de tercera generación que se encuentran en etapas de investigación clínica o cuya investigación clínica ya está finalizada.

## ALGUNOS DE LOS MEDICAMENTOS DE TERCERA GENERACIÓN

A continuación se mencionan algunos de los medicamentos de tercera generación con su nombre original: brivaracetam y seletracetam (análogos del levetiracetam), pregabalín, ganaxolone (pertenece a los neuroesteroides), carisbamate y fluorofelbamate (análogo del felbamate), rufinamide, safinamide (inhibe la liberación del glutamato), lacosamide, acetato de eslicarbazepine (análogo al antiepiléptico oxcarbazepine), (antagonistas del glutamato) como el talampanel.

### **Brivaracetam**

Es una proteína sintética estructuralmente relacionada con el levetiracetam.<sup>2</sup> Posee efectos inhibitorios de las corrientes de sodio dependientes de voltaje. Se absorbe rápidamente y casi totalmente a las 2 h, después de la administración oral.<sup>3</sup> La vida media es de 7-8 h.<sup>3</sup>

Menos del 20 % del medicamento se une a las proteínas del plasma.<sup>4</sup>

El brivaracetam disminuye las concentraciones plasmáticas de la carbamazepina y la fenitoína.<sup>2</sup> Es uno de los primeros antiepilépticos de tercera generación clínicamente efectivo en las crisis parciales refractarias en adultos, como terapéutica añadida. Se ha recomendado en una dosis de 50 mg diarios.<sup>5,6</sup>

### **Seletracetam**

Es un derivado de la pirrolidona, relacionado estructuralmente al levetiracetam.<sup>7</sup> No tiene efectos en las corrientes de sodio y potasio dependientes de voltaje.<sup>7</sup>

Se absorbe casi completamente en el intestino y la biodisponibilidad es alrededor del 92 %. La unión a las proteínas del plasma es del 10 %.<sup>8</sup>

La concentración máxima plasmática se obtiene en la primera hora después de su administración oral. La vida media es de 8 h.<sup>7</sup>

En la actualidad se está investigando clínicamente en adultos epilépticos con edades entre 18 y 65 años.<sup>1</sup>

### **Pregabalín**

Es un derivado del antiepiléptico gabapentin. Aunque está relacionado estructuralmente con el ácido gammaaminobutírico (GABA); no interactúa ni con los receptores GABA<sub>A</sub> o GABA<sub>B</sub> y no inhibe la degradación del GABA.<sup>1</sup>

Se absorbe rápidamente en el intestino con una biodisponibilidad del 90 %. La concentración plasmática ocurre una hora después de la administración oral. No se une a las proteínas plasmáticas y no tiene interacciones con otros fármacos antiepilépticos.<sup>9</sup>

Aproximadamente el 98 % se elimina por excreción renal.<sup>10</sup>

Este medicamento está comercializado internacionalmente.

Se encontró que el 51 % de pacientes adultos con crisis parciales refractarias mostró una respuesta favorable a una dosis de 800 mg/día (puede dividirse dos veces al día) como tratamiento añadido o comedición. La dosis mínima efectiva fue de 150 mg/día.<sup>11</sup>

Actualmente se investiga como monoterapia y en comedición en niños con epilepsia parcial refractaria.<sup>1</sup>

### **Ganaxolone**

Pertenece a la clase de compuestos denominados neuroesteroides.<sup>12</sup> Se ha demostrado buena tolerancia en niños y en adultos. Es eficaz en niños con espasmos infantiles. La dosis inicial es de 1 mg/(kg·día) hasta 12 mg/(kg·día).<sup>13,14</sup>

### **Carisbamate**

Es un derivado del felbamate. Tiene acciones moleculares que contribuyen a su actividad antiepiléptica que no han sido esclarecidas hasta la actualidad.<sup>15</sup>

Es rápida y casi completamente absorbido en el intestino con una biodisponibilidad del 95 %. Tiene un pico de concentración en 1-3 h.<sup>16</sup>

La unión con las proteínas plasmáticas es aproximadamente del 44 %.<sup>17</sup> Su vida media es de alrededor de 12 h.<sup>10</sup>

Reduce las concentraciones de ácido valproico y de la lamotrigina en el 20 %.<sup>18</sup>

Actualmente se están realizando evaluaciones clínicas que demuestran buena efectividad y tolerancia en crisis parciales en el adulto.<sup>1</sup>

### **Fluorofelbamate**

Este medicamento pertenece a los carbamatos y se relaciona con el felbamate. En su elaboración se ha mantenido la actividad de amplio espectro de aquél.<sup>1</sup> Se modificó su metabolismo con el objetivo de evitar la producción de un metabolito del felbamate que se presume produce toxicidad.<sup>1</sup>

En la actualidad continúa en desarrollo.<sup>1</sup>

### **Acetato de eslicarbazepine**

Es un análogo del antiepiléptico oxcarbazepine.<sup>1</sup> Bloquea los canales de sodio dependientes de voltaje.<sup>19</sup> El pico de la concentración se obtiene entre 0,5-3 h después de la administración oral del medicamento.<sup>19</sup>

Se ha planteado que puede ser administrado en pacientes con ligera o moderada afectación hepática.<sup>20</sup>

Su eficacia y seguridad ha sido probada en adultos, niños y adolescentes con epilepsia focal refractaria, en estudios efectuados en Portugal.<sup>19-21</sup>

En los niños, la dosis de inicio fue de 5 mg/(kg·día) durante el primer mes; al segundo mes de 15 mg/(kg·día); y al tercer mes se incrementó a 30 mg/(kg·día).<sup>19</sup>

En otro estudio realizado en Portugal, en adultos, se administraron 800 mg una vez al día.<sup>20</sup>

### **Rufinamide**

Es un derivado triazol. Tiene una nueva estructura. No tiene relación con otros antiepilépticos.<sup>22</sup> Prolonga el estado inactivo de los canales de sodio dependientes de voltaje.<sup>1</sup>

En los niños la administración de ácido valproico eleva las concentraciones de rufinamide; en contraste, la carbamazepina, el clonazepan, la vigabatrina y el oxcarbazepine no afectan las concentraciones de este medicamento.

La biodisponibilidad es del 85 % después de su ingestión oral.<sup>1</sup> El pico de la concentración se obtiene dentro de las 5-6 h y la vida media oscila entre 8-12 h.<sup>1</sup>

Se recomienda en crisis refractarias parciales en adultos y niños y en el síndrome de Lennox-Gastaut. Es más efectiva en el último.<sup>23,24</sup>

Fue aprobado en la Unión Europea en el año 2007, para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut.<sup>22,25</sup>

### **Safinamide**

Es una monoamida alfa derivada de la milacemide, inhibidor de la liberación de glutamato (neurotransmisor excitatorio).<sup>26</sup> Fue inicialmente sintetizado en Italia.<sup>27</sup>

Es un medicamento de amplio espectro y tiene un margen de buena seguridad.<sup>27</sup> Actúa como bloqueador de los canales de sodio sensitivos a voltaje y de los canales de calcio. Además inhibe la liberación de glutamato.<sup>27</sup>

Se continúan ensayos clínicos en diferentes tipos de crisis epilépticas.<sup>27,28</sup>

### **Lacosamide**

El lacosamide, cuyo nombre inicial fue *harkoseride*, fue recientemente aprobado en los Estados Unidos de Norteamérica y en la Unión Europea.<sup>29</sup>

El mecanismo más relevante es el aumento de la inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje.<sup>29-31</sup> Se absorbe de forma rápida y total. Tiene una vida media de 13 h. El 95 % se elimina por la orina.<sup>29</sup>

No tiene interacciones clínicas significativas con otros medicamentos antiepilépticos.<sup>29</sup> Se recomienda como comedición en la epilepsia parcial refractaria en adultos en una dosis total diaria que varía entre 200 mg y 800 mg, dividida dos veces al día.<sup>29,30,32</sup>

Existe disponibilidad de una solución para la administración en infusión endovenosa.<sup>31,33</sup> No se han reportado serios efectos colaterales.<sup>33</sup>

### **Losigamone**

Pertenece al grupo beta-methoxy-butenolides. Se elimina por oxidación.<sup>34</sup> Actúa sobre los canales de sodio, calcio y potasio.<sup>35</sup>

En ensayos clínicos se ha demostrado efectividad satisfactoria y buena tolerancia en el tratamiento de las crisis refractarias parciales y secundariamente generalizadas en el adulto.<sup>34</sup>

### **Talampanel**

Inhibe débilmente los receptores de tipo kainato.<sup>36</sup> La absorción es adecuada.<sup>1</sup>

Se une a las proteínas plasmáticas entre un 67-88 %.<sup>37</sup> Su vida media es de 8 h.<sup>38</sup>

La fenitoína y la carbamazepina, que son inductores enzimáticos, reducen la concentración plasmática del talampanel. Se está investigando en adultos con crisis parciales.<sup>1</sup>

## **VALORACIONES GENERALES**

En resumen, el desarrollo de nuevos fármacos antiepilépticos de tercera generación ha sido posible gracias a un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la epilepsia. Son necesarios estudios adicionales para confirmar la utilidad de éstos.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Akk G, Sav HJ, Wang C, Steinbach JH, Zorumski CF, Covey DF, Mennerick S. Neurosteroid access to the GABA<sub>A</sub> receptor. *J Neurosci* 2005;25: 11605-13.
2. Von Rosenstiel P. Brivaracetam (UCB34714). *Neurotherapeutics* 2007;4: 84-7.
3. Rolan P, Sargentini-Maier ML, Pigeolet E, Stockis A. The Pharmaceutics, CNS pharmacodynamics and adverse profile of brivaracetam after multiple increasing oral dose in healthy men. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66: 71-5.
4. Sargentini-Maier ML, Espie P, Coquette A, Stockis A. Pharmacokinetic and metabolism of C- Brivaracetam, a novel SV2A ligand in healthy subjects. *Drug Metab Dispos.* 2008;36: 36-45.
5. Rogawski MA. Brivaracetam: a rational drug discovery success story. *Br J Pharmacol* 2008;154: 1555-7.

6. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress of new antiepileptic drugs: a summary of the Ninth Eilat Conference (EILAT IX). *Epilepsy Res* 2009;83:1-43.
7. Bennett B, Matagne A, Michel P, Leonard M, Cornet M, Meeus MA, *et al.* Seletracetam (UCB 44212). *Neurotherapeutics* 2007; 4:117-22.
8. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Eighth Eilat Conference (EILAT VIII). *Epilepsy Res.* 2007;73:1-52.
9. Berry D, Millineton C. Analysis of pregabalin at therapeutic concentrations in human plasma/serum by reversed-phase HPLC. *The Drug Monitor.* 2005;27:451-56.
10. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Perucca E, Tomson T. Progress report of new antiepileptic drugs :a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII). *Epilepsy Res.* 2004;61:1-48.
11. Arain M. Pregabalin in the management of partial epilepsy. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2009;5:407-13.
12. Nohria V, Giller E. Ganaxolone. *Neurotherapeutics.* 2007;4:102-5.
13. Isao CY. Current trends in the treatment of infantile spasms. *Neuropsychiatric Dis Treat.* 2009;5:289-99.
14. Pieribone VA, Isai J, Souflet C, Rey E, Shaw K, Giller E. Clinical evaluation of ganaxolone in pediatric and adolescents patients with refractory epilepsy. *Epilepsia.* 2007;48:1870-4.
15. Novak GP, Kelley M, Zannikos P, Klein B. Carisbamate (RWJ-333369). *Neurotherapeutics.* 2007;4:106-9.
16. Mannens GS, Hendrick J, Janssen CG, Chien S, Van Hoff B, Verhaegne T, *et al.* The absorption, metabolism and excretion of the novel neuromodulator RWJ-333369 (1,2-ethanediol, [1-2 chlorophenyl], 2 Carbamate [S]) in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35:554-65.
17. Yao C, Dosse DR, Novak GP, Bialer M. Pharmacokinetics of the new antiepileptic and CNS drug RWJ333369 following single and multiple dosing to humans. *Epilepsia* 2006;47:1822-9.
18. Chien S, Yao C, Meertens A, Verhaegne T, Solanki B, Dosse DR. An interaction on study between the new antiepileptic drug carisbamate (RWJ- 333369) and lamotrigine and valproic acid. *Epilepsia.* 2007;48:1328-38.
19. Almeida L, Minciu I, Nunes T, Butoianu N, Falcao A, Mugureanu SA, *et al.* Pharmacokinetics, efficacy and tolerability of eslicarbazepine acetate in children and adolescents with epilepsy. *J Clin Pharmacol,* 2008;48:966-77.
20. Almeida L, Potgieter JH, Maia J, Potgieter MA, Mota F, Soares-da-silva P. Pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate in patients with moderate hepatic impairment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64:267-73.

21. Mestre T, Ferrera J. Eslicarbazepine acetate: a new option for the treatment of focal epilepsy. *Expert Opinion Investing Drugs*. 2009;18:221-9.
22. Herranz JL. Rufinamide. A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamics properties. *Rev Neurol* 2008;47: 369-73.
23. Saneto RP, Anderson GD. Onset of action and seizure control in Lennox-Gastaut Syndrome: focus on rufinamide. *Ther Clinic Risk Manag* 2009;5:271-8.
24. Kluger G, Kurlemann G, Haberland E, Ernst JP, Runge P, Schneider F, *et al*. Effectiveness and tolerability of rufinamide in children and adults with refractory epilepsy: first European experience. *Epilepsy Behav*. 2009;14:491-5.
25. Glauser T, Kluger G, Satcho R, Krauss G, Perdomo C, Arroyos C. Rufinamide for generalized seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Neurology* 2008;70:1950-8.
26. Chazot PL. Safinamide for the treatment of Parkinson's disease, epilepsy and restless legs syndrome. *Curr Opinion Investing Drugs* 2007;8:570-9.
27. Fariello RG. Safinamide. *Neurotherapeutics* 2007;4:110-6.
28. Dalbo L, Mazzuccheli P, Fibbioli M, Marzo A. Bioassay of safinamide in biological fluids of humans and various animal species. *Arzneimittelforschung* 2006;56:814-9.
29. Halász P, Kalviainen R, Mazurkiewicz-bezazinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert Sullivan T. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety. Results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009;50:443-53.
30. Park KA, Merieux P, Salomé C, Cotton SW, Reamtong O, Evers C *et al*. Lacosamide isothiocyanate-based agents: novel agents to target and identify Lacosamide receptors. *J Med Chem* 2009;52:6897-911.
31. Curia G, Biagini G, Perucca E Avoli M. Lacosamide: a new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs* 2009;23:555-68.
32. Kellinghaus C. Lacosamide as treatment for partial epilepsy: mechanisms of action, pharmacology, effects and safety. *Ther Clinic Risk Manag* 2009;5:757-66.
33. Halford J, Lapointe M. Clinical perspectives on lacosamide. *Epilepsy Curr* 2009;9:1-9.
34. Kimber-trojnar Z, Borowicz KK, Malek R, Sobieszek G, Piskorka B, Czuczwar SJ. Perspectives of losigamone in epilepsy treatment. *Pol J Pharmacol* 2003;55:675-82.
35. Errington AC, Stohr T, Lees G. Voltage gated ion channel: targets for anticonvulsant drugs. *Current Top Med Chem* 2005;5:15-30.
36. Solyom S, Tarna I. Non competitive AMPA antagonist of 2-3 benzodiazepine type. *Current Pharma Des* 2002;8:913-19.
37. Langan YM, Lucas R, Jewell H, Toublanc N, Schaefer H, Sander JW. Talampanel, a new antiepileptic drug: single and multiple doses. Pharmacokinetics and initial 1-week experience in patients with chronic intractable epilepsy. *Epilepsia* 2003;44:46-53.



38. Bialer M, Johannessen SI, Kupferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress report of new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res* 2002;51:31-71.

Recibido: 9 de diciembre de 2009.

Aprobado: 26 de enero de 2010.

*Desiderio Pozo Lauzán*. Hospital Pediátrico Universitario «William Soler». Departamento de Neuropediatría. Calle 100 y Perla. CP 10800. Altahabana, Boyeros. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [pozo@infomed.sld.cu](mailto:pozo@infomed.sld.cu)