

NUEVOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

JORGE VIDAURRE¹, JAMES HERBST²¹*Pediatric Neurology Department, ²Pharmacy Department, Nationwide Children's Hospital, The Ohio State University, USA*

Resumen Los fármacos antiepilépticos constituyen el tratamiento inicial en pacientes con epilepsia. Los anti-epilépticos producidos después del año 2000 se conocen como fármacos de tercera generación. Estas drogas ofrecen nuevos mecanismos de acción y una farmacocinética más favorable, minimizando efectos adversos o interacciones medicamentosas. Las drogas de amplio espectro como brivaracetam y clobazam son una buena opción en casos de crisis generalizadas y poseen un grado de tolerabilidad muy aceptable. Los nuevos antiepilépticos bloqueadores de canales de sodio, como lacosamida y eslicarbazepina tienen un perfil de efectos adversos más favorable que los bloqueadores de sodio de primera o segunda generación. Estos nuevos medicamentos pueden utilizarse en pacientes con epilepsia de difícil control. Cannabidiol y fenfluramina son muy útiles en el tratamiento del síndrome de Dravet o Lennox Gastaut. La Alopregnenolona y ganaxolona demuestran buena eficacia en casos de estado epiléptico y podrían en el futuro cercano tener un papel importante en este escenario clínico.

Palabras clave: fármacos antiepilépticos, epilepsia, crisis focales, crisis generalizadas

Abstract *New antiepileptic drugs.* Antiepileptic drugs are the first treatment option in patients with epilepsy. Drugs developed after 2000 are known as third generation antiepileptic drugs. These medications offer new mechanisms of action and favorable pharmacokinetics, decreasing the occurrence of side effects and drug-drug interactions. Broad spectrum antiepileptic drugs, such as brivaracetam and clobazam are good choices for generalized tonic clonic seizures and are well tolerated. New sodium channel blockers such as lacosamide and eslicarbazepine, have a more "benign" side effect profile than the first or second generation of sodium channel blockers. These new drugs are useful therapies in patients with epilepsy of difficult control. Cannabidiol and fenfluramine are useful in the treatment of Dravet or Lennox Gastaut syndrome. Allopregnenolone and ganaxolone showed good efficacy in status epilepticus and could play an important future role in this clinical scenario.

Key words: antiepileptic drugs, epilepsy, focal seizures, generalized seizures

Los fármacos antiepilépticos (FAEs) constituyen el tratamiento inicial en pacientes con epilepsia. Hasta 1993 solo se contaba con ocho FAEs principales¹. Desde entonces, el número de fármacos disponibles aumentó considerablemente. Los fármacos producidos después del año 2000 se conocen como fármacos de tercera generación². Estos medicamentos pueden ofrecer nuevos mecanismos de acción y una farmacocinética favorable, minimizando efectos adversos o interacciones medicamentosas (Tabla 1)³. Muchos de estos fármacos se han utilizado en dosis pediátricas (Tabla 2). Este artículo revisa las características más importantes de estas nuevas drogas.

Eslicarbazepina

Es un inhibidor de canales de sodio voltaje dependientes. La eslicarbazepina es una pro-droga. El 95% se metaboliza a S-licarbazepina y el 5% a R-licarbazepina. En comparación, el 80% de oxcarbazepina se convierte a S-licarbazepina y el 20% a R-licarbazepina. Esto parece darle una ventaja terapéutica, ya que R-licarbazepina tiene menos efecto anticonvulsivante. El 67% de la droga es eliminada renalmente sin cambio alguno y los inductores enzimáticos pueden aumentar su eliminación⁴. Además, aumenta los niveles de fenitoína y podría afectar la eficacia de los anticonceptivos. La incidencia de hiponatremia (1.5%) y *rash* (3%) es menor que la de carbamazepina⁴. Ha sido aprobada como monoterapia y terapia adjunta para crisis focales. Como terapia adyuvante, la tasa de respuesta (> 50% reducción de crisis) observada es 17-23% con 400 mg, 35-40% con 800 mg y 37- 45% con 1200 mg vs. 13-23% con placebo.

Dirección postal: Jorge Vidaurre, Pediatric Neurology Department, Nationwide Children's Hospital, 700 Children's Dr, Columbus, Ohio, FOB building, 4th floor, USA

e-mail: Jorge.Vidaurre@nationwidechildrens.or

TABLA 1.– Propiedades farmacológicas de los fármacos antiepilépticos de tercera generación

	Biodisponibilidad ^a	Metabolismo	Vida media Eliminación ^b	Unión a proteínas plasmáticas ^a	Riesgo de interacción con otras drogas
Fosfenitoína	N/A	Conversión rápida a fenitoína. Metabolismo por CYP2C19 (mayor), CYP2C9 (mayor), CYP3A4 (menor). Cinética de Michaelis-Menten	Variable (fenitoína)	Alta	Alto
Rufinamida	Alta	Extenso por hidrólisis	Corta	Baja	Moderado
Lacosamide	Alta	CYP2C19 (menor), CYP2C9 (menor), CYP3A4 (menor)	Intermedia	Baja	Bajo
Stiripentol	Baja	CYP1A2 (mayor), CYP2C19 (mayor), CYP3A4 (mayor)	Corta	Alta	Alto
Ezogabine o Retigabinec	Moderada	Glucuronidación, acetilación	Corta	Moderada	Moderado
Clobazam	Alta	CYP2C19 (mayor), CYP2B6 (menor), CYP3A4 (menor), glicoproteína - P	Intermedia	Alta	Alto
Pregabalina	Alta	Insignificante	Corta	Baja	Bajo
Perampanel	Moderada	CYP3A4 (mayor), CYP1A2 (menor), CYP2B6 (menor)	Larga	Alta	Moderado
Eslicarbazepina	Alta	Extenso por metabolismo hidrolítico de primer paso	Intermedia	Baja	Moderado
Brivaracetam	Alta	CYP2C19 (mayor)	Intermedia	Baja	Moderado
Cannabidiol	Baja	CYP2C19 (menor), CYP3A4 (menor) y Glucuronidación	Larga	Alta	Alto
Everolimus	Baja	CYP3A4 (mayor), glicoproteína - P	Larga	Moderada	Alto
Alopregnolona	N/A	Glucuronidación, keto-reducción, sulforilación	Corta	Alta	Moderado
Fenfluramina	Alta	CYP1A2 (mayor), CYP2B6 (mayor), CYP2D6 (mayor), CYP2C9 (menor), CYP2C19 (menor), CYP3A4 (menor)	Intermedia	Desconocida	Moderado
Ganaxolona	Desconocida	CYP3A4 (mayor)	Intermedia	Alta	Bajo

^aBajo/a: < 50%; Moderado/a: 50%-85%; Alto/a: > 85%; ^bCorta: <12 horas; Intermedia: 12-24 horas; Larga: > 24 horas; ^cRetirado voluntariamente por la compañía en Junio 2017

Lacosamida

Se cree que esta droga se une selectivamente a los canales de sodio voltaje dependiente en el estado lento inactivado, pero nueva evidencia sugiere que podría afectar los canales de sodio en estado inactivado rápido⁵.

Los efectos adversos suelen potenciarse cuando se combina con otros bloqueadores de sodio. Puede aumentar el intervalo PR del ECG, clínicamente importante en pacientes con problemas de conducción cardíaca. Está indicada como terapia adjunta o monoterapia para crisis focales. No se recomienda para crisis generalizadas primarias, aunque no hay evidencia que el uso de laco-

samida exacerbe este tipo de crisis. Con 400 mg la tasa de respuesta fue de 47%¹.

Tiene presentación parenteral y se ha utilizado en estado epiléptico¹.

Fosfenitoína

Es una pro-droga de fenitoína y por lo tanto actúa en los canales de sodio voltaje dependiente. Tiene menos efectos adversos que la fenitoína (dolor, flebitis y problemas cardiovasculares). El prurito en la región perineal parece ser un efecto peculiar de esta medicación. Para

TABLA 2.– *Fármacos de tercera generación. Dosis pediátricas y de adultos*

Fármaco anti-Epiléptico (Nombre comercial en EE.UU.)	Año de aprobación Por la FDA	Dosis inicial	Incremento de dosis	Dosis de mantenimiento	Necesidad de modificar dosis
Fosfenitoína (Cerebryx)	2007	20 mg EF/kg/dosis (max 1500 mg EF)	Puede repetir 5-10 EF/kg/dosis después de 10 minutos	N/A	Obesidad (adultos)
Rufinamida (Banzel)	2008	10 mg/kg/día o 400-800 mg/día dividido en 2 dosis	10 mg/kg/día o 400 mg/día, incremento en días alternos	10-45 mg/kg/día o 1800-3200 mg/día dividido en 2 dosis	Con valproato Falla hepática
Lacosamida (Vimpat)	2008	2-4 mg/kg/día o 100 mg/día dividido en 2 dosis	1-2 mg/kg/día o 100 mg cada semana	5-15 mg/kg/día o 200-400 mg/día dividido en 2 dosis	Dep Cr<30 mL/min Falla hepática
Stiripentol (Diacomit)	2008	10-15 mg/kg/día o 500 mg/día dividido en 2 o 3 dosis	5-10 mg/kg/día, incremento semanal	50-100 mg/kg/día o 3 g/día dividido en 2 o 3 dosis	Falla hepática o renal
Ezogabina / Retigabina (Potiga)	2011	300 mg/día, dividido en 3 dosis	≤150 mg/día, incremento semanal	600-1200 mg/día, dividido en 3 dosis	Dep Cr < 50 mL/min Falla hepática moderada
Clobazam (Onfi)	2011	0.25-0.5 mg/kg/día o 10 mg/día dividido en 2 dosis	0.5 mg/kg/día o 5-10 mg/día, incremento semanal	0.5-2 mg/kg/día o 80 mg/día dividido en 2 dosis	Falla hepática Metabolizadores lentos CYP2C19
Pregabalina (Lyrica)	2012	2.5-3.5 mg/kg/día o 150 mg/día dividido en 3 dosis	2.5 mg/kg/día o 50-150 mg/día, incremento semanal	10-14 mg/kg/día o 600 mg/día dividido en 3 dosis	Dep Cr < 60 ml/min
Perampanel (Fycompa)	2012	2 mg/día cada noche	2 mg/día, incremento semanal	4-12 mg/día cada noche 15-35 mg/kg/día o	Falla hepática Inductores enzimáticos
Eslicarbazepina (Aptiom)	2013	5-10 mg/kg/día o 400 mg/día cada noche	5-10 mg/kg/día o 400 mg/día, incremento semanal	800-1600 mg/día cada noche	Dep Cr < 50 ml/min Inductores enzimáticos
Brivaracetam (Briviact)	2016	0.5-1 mg/kg/día o 50-100 mg/día dividido en 2 dosis	0.5-1 mg/kg/día o 50-100 mg/día, días alternos	1-5 mg/kg/día o 50-200 mg/día dividido en 2 dosis	Falla hepática
Cannabidiol (Epidiolex)	2018	5 mg/kg/día dividido en 2 dosis	2.5 mg/kg/día, cada semana	10-20 mg/kg/día dividido en 2 dosis	Falla hepática
Everolimus (Afinitor)	2018	5 mg/m ² /dosis cada día	≤ 5 mg/día, cada semana	Incrementar hasta niveles de 5-15 ng/ml cada día	Inhibidores o inductores de CYP3A4/P-gp Falla hepática
Alopregnolona (SAGE-547)	Fase 3	300 µg/kg/h en 1 h	N/A	90-150 µg/kg/h	Desconocida
Fenfluramina (ZX008)	Fase 3	0.2 mg/kg/día o 5-10 mg/día dividido en 2 dosis	0.2 mg/kg/día o 5-10 mg/día cada 2 semanas	0.2-0.8 mg/kg/día o 30 mg/día dividido en 2 dosis	Con stiripentol Falla hepática
Ganaxolona (CCD-1042)	Fase 3	9 mg/kg/día o 600 mg/día dividido en 2 o 3 dosis	9 mg/kg/día o 300 mg/día semanal	9-36 mg/kg/día o 600-1800 mg/día dividido en 2 o 3 dosis	N/A

FDA: Food and Drug Administration; EDD: equivalente de fenitoína; Dep Cr: depuración de creatinina; N/A: no aplicable

minimizarlo, la infusión tiene que administrarse de manera más lenta.

Es ampliamente usada en EE. UU. como droga de segunda línea en el tratamiento del estado epiléptico, ya que puede administrarse rápidamente⁶. La infusión de fenitoína tarda 30 minutos vs. 10 minutos con fosfenitoína.

Rufinamida

Prolonga el estado inactivado de los canales de sodio. La coadministración de valproato aumenta su concentración en un 70%. Disminuye la concentración de etinilestradiol y noretindrona en píldoras anticonceptivas⁷. Puede también acortar el intervalo QT.

Su eficacia en crisis focales no fue suficiente para ganar la aprobación de la *Food and Drug Administration* (FDA) para esa indicación; sin embargo, es aprobada para el uso en el síndrome de Lennox Gastaut (SLG)¹ en pacientes de 1 año o mayores, debido a la buena tasa de respuesta para crisis tónicas/atónicas.

Brivaracetam

Tiene una estructura similar al levetiracetam, pero posee una selectividad y afinidad 15-30 veces mayor por la proteína SV2A necesaria para el funcionamiento de las vesículas sinápticas. Su eliminación es aumentada por inductores enzimáticos. Incrementa los niveles del fenitoína y el epóxido de carbamazepina. Los efectos adversos son mínimos: irritabilidad, somnolencia y fatiga. La FDA aprobó brivaracetam como terapia adjunta y monoterapia en crisis parciales, en pacientes de 16 años o mayores, aunque es una droga de amplio espectro. La tasa de respuesta fue 39% con 100 mg y 38% con 200 mg vs. 22% con placebo⁸.

Clobazam

Actúa aumentando la frecuencia de apertura de los receptores GABA-A y se lo considera un agonista parcial, lo que contribuye a disminuir sedación. Su metabolismo resulta en formación de N-desmetilclobazam, un metabolito activo. El clobazam no presenta interacciones significativas con otros FAEs. El felbamato y el stiripentol aumentan su concentración⁹ y el cannabidiol (CBD) puede aumentar la concentración del metabolito activo. La somnolencia es el efecto más común, pero mejora con el tiempo. El desarrollo de tolerancia parece ser menos frecuente con clobazam, a diferencia de otras benzodiacepinas. Esta droga está aprobada para el tratamiento de las crisis focales y generalizadas en pacientes mayores de 3 años y para el estado epiléptico no convulsivo, además fue aprobado por la FDA en el SLG.

Estudios fase III demostraron una tasa de respuesta de 43%, 59%, y 78% en pacientes tomando 0.25, 0.5 y 1 mg/kg/día respectivamente.

Stiripentol

Es un modulador alostérico del receptor GABA-A incrementando además los niveles de otras drogas como clobazam, lo cual puede contribuir a su efectividad¹⁰. Los efectos adversos que se destacan son sedación, somnolencia, anorexia y pérdida de peso.

La FDA lo aprobó en pacientes de 2 años o mayores con síndrome de Dravet. Se utiliza generalmente combinado con valproato y clobazam. Las tasas de respuesta son de 71% en crisis convulsivas comparado con 5% en el grupo placebo.

Pregabalina

Tiene una estructura similar a la gabapentina, y actúa tanto en canales de calcio voltaje dependientes en cerebro y médula espinal como en la modulación de receptores nociceptivos y de epileptogenesis. Alrededor del 90% de la droga es excretada sin cambios¹¹. Es bien tolerada, pero puede causar edema periférico y aumento de peso. Con dosis altas, los efectos adversos más comunes son somnolencia y mareo. Está aprobada como terapia adjunta en convulsiones focales, pero su eficacia es inferior a la de lamotrigina; además podría empeorar el mioclono y la crisis de ausencia. En EE.UU. se los prescriben en un 90% para el dolor neuropático¹.

Perampanel

Es un antagonista no competitivo de receptores AMPA^{12,13} y el uso de carbamazepina, fenitoína y topiramato incrementan su eliminación. Otras interacciones no son clínicamente importantes. Con dosis de 12 mg puede acelerar el metabolismo del componente de progesterona en anticonceptivos. Puede causar agresión y hostilidad en 20% de pacientes a dosis de 12 mg.¹ Estos efectos adversos ocurren más frecuentemente en pacientes con retraso cognitivo. En EE. UU. está indicado en pacientes de 12 años y mayores, como terapia adjunta y monoterapia en convulsiones focales y como terapia adjunta en crisis generalizadas tónico-clónicas primarias. En algunos trabajos se sugiere su eficacia en epilepsias mioclónicas progresivas¹.

Estudios fase III en epilepsia focal refractaria, mostraron una tasa de respuesta de 28% con 4 mg, 34-38% con 8 mg y 34-36% con 12 mg vs. 18-26 con placebo. La tasa de respuesta fue mejor en generalización secundaria y crisis generalizadas primarias

Alopregnenolona (SAGE 547)

Es un metabolito de la progesterona del sistema nervioso central y periférico y modula los receptores GABA-A sinápticos y extrasinápticos. Esto es importante, ya que en convulsiones prolongadas hay internalización de receptores sinápticos, lo que no sucede en los receptores presinápticos. Esta característica la convierte en una droga útil para el estado epiléptico refractario. Ha mostrado excelente eficacia en estudios fase 1-2¹⁹.

Cannabidiol

El cannabidiol (CBD) es un cannabinoide cuyo mecanismo de acción es desconocido, pero probablemente actúa modulando alostéricamente receptores GABA-A, afectando la recaptación de adenosina o antagonizando receptores ligados a proteína G 55 (GPR55)¹⁴. El CBD no interactúa con receptores cannabinoideos CB₁ y CB₂ y no tiene las propiedades psicoactivas del tetrahidrocannabinol (THC). La interacción más importante es con clobazam, incrementando la concentración del metabolito activo, N-desmetilclobazam¹. Los efectos adversos más comunes son sedación, anorexia, vómito, diarrea e incremento en enzimas hepáticas, especialmente cuando se combina con valproato. Se recomienda el monitoreo de enzimas hepáticas y bilirrubina al inicio, 1, 3 y 6 meses de tratamiento. La FDA lo aprobó para el tratamiento del síndrome de Dravet y SLG en niños de 2 años o mayores. En síndrome de Dravet, el 43% de los pacientes tuvieron una reducción en crisis convulsivas vs. 27% en el grupo placebo. No se apreció ninguna diferencia en crisis no convulsivas¹⁵. En SLG se observó una reducción en la frecuencia de caídas de 42% con 20 mg, 37% con 10 mg y 17% con placebo¹⁶.

Fenfluramina

Esta droga fue diseñada como supresora del apetito al actuar en receptores 5HT, modulando la serotonina. También aumenta los niveles de norepinefrina.

En adultos tratados por obesidad se observó engrosamiento de válvulas cardíacas e hipertensión pulmonar. Con dosis pediátricas de 0.2mg/kg/día, máximo 0.8mg/kg/día, no se han observado valvulopatías en estudios a largo plazo. Estudios en Bélgica demostraron excelente tasa de respuesta en el síndrome de Dravet (70% con dosis de 0.8 mg/kg/día). Una respuesta similar se ha observado en pacientes con SLG^{17, 18}. Esta droga tiene mucho potencial en el tratamiento de las encefalopatías epilépticas.

Ganaxolona

Es un análogo sintético de alopregnenolona, con un mecanismo de acción similar pero que no sufre biotransformación ni promueve tolerancia como la alopregnenolona.

La mayoría es excretada por vía fecal⁷. La formulación endovenosa permite su uso en casos de estado epiléptico. Algunos estudios en animales demostraron eficacia, aun cuando se administre tardíamente. Estudios fase 2 en pacientes con epilepsia focal refractaria mostraron una disminución de convulsiones, el doble que con placebo¹⁹.

Everolimus

Es un inhibidor de mTOR y fue aprobado recientemente para el tratamiento de astrocitoma de células gigantes y angiomiolipomas renales en pacientes con esclerosis tuberosa y demostró eficacia en epilepsia asociada con este grupo de pacientes. Las tasas de respuesta informadas son de 40% con 9-15 ng/ml. Los efectos adversos observados fueron leves, pero puede causar estomatitis¹⁹.

Retigabina

Actúa en canales de potasio KCNQ 2-5 y no afecta los KCNQ1 (por lo tanto, no hay efecto cardíaco). La vida media es corta por lo que requiere dosis de tres veces al día⁷.

Fue aprobada como terapia adjunta en pacientes con epilepsia focal refractaria, pero en el 2013 la FDA colocó una advertencia por cambios de pigmentación observados en retina y piel (color azul), además por retención urinaria, limitando su uso.

Safinamida

Es un Inhibidor reversible de MAO-B, bloqueador de canales de sodio y modulador de canales de calcio. Esta aprobada en EE. UU. para enfermedad de Parkinson² y hay evidencia de su eficacia como anticonvulsivante, lo que podría tener un rol futuro en el tratamiento de la epilepsia.²⁰

Conclusiones

A pesar del desarrollo de nuevos fármacos de tercera generación, el 30% de los pacientes afectados por epilepsia continúan siendo refractarios a FAEs. Sin embargo, estas

drogas ofrecen un espectro diferente de tolerabilidad, con menor riesgo de interacciones medicamentosas y efectos adversos. Ciertas drogas de amplio espectro como brivaracetam, clobazam o perampanel ofrecen una ventaja en casos de crisis generalizadas, y poseen un grado de tolerabilidad muy aceptable. Los nuevos antiepilepticos bloqueadores de canales de sodio como lacosamida y eslicarbazepina tienen un perfil de efectos adversos más favorable que los bloqueadores de sodio de primera o segunda generación. Estos nuevos medicamentos pueden utilizarse en pacientes con epilepsia de difícil control,

El CBD y la fenfluramina son muy útiles en el tratamiento de pacientes con síndrome de Dravet o SLG. La fufinamida es otro de los que se escoge en crisis tónicas/atónicas del SLG. La alopregnenolona y la ganaxolona demuestran buena eficacia en casos de estado epiléptico y podrían jugar un papel importante en este escenario clínico.

Al presente, es prematuro concluir cual será el futuro de estos FAEs. Se necesita esperar resultados de estudios fase 3 y de la experiencia clínica en la práctica diaria.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Abou-Khalil BW. Update on antiepileptic drugs 2019. *Continuum (Minneapolis)* 2019; 25: 508-36.
2. Singh KP, Verma N. Teratogenic potential of third-generation antiepileptic drugs: Current status and research needs. *Pharmacol Rep* 2019; 71: 491-502.
3. Li-Na Z, Deng C, Hai-Jiao W, Da X, Ge T, Ling L. Indirect comparison of third-generation antiepileptic drugs as adjunctive treatment for uncontrolled focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2018; 139: 60-72.
4. Galiana GL, Gauthier AC, Mattson RH. Eslicarbazepine acetate: A new improvement on a classic drug family for the treatment of partial-onset seizures. *Drugs R D* 2017; 17: 329-39.
5. Jo S, Bean BP. Lacosamide inhibition of Nav1.7 voltage-gated sodium channels: Slow binding to fast-inactivated states. *Mol Pharmacol* 2017; 91: 277-86.
6. Thomson, A. Fosphenytoin for the treatment of status epilepticus: an evidence-based assessment of its clinical and economic outcomes. *Core Evid* 2005; 1: 65-75.
7. Luszczki JJ. Third-generation antiepileptic drugs: mechanisms of action, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 197-216.
8. Klein P, Schiemann J, Sperling MR, et al. A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 2015; 56: 1890-8.
9. Faulkner MA. Comprehensive overview: efficacy, tolerability, and cost-effectiveness of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11: 905-14.
10. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs in epilepsy: A 2018 update. *Ther Drug Monit* 2018; 40: 526-48.
11. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf* 2014; 5: 38-56.
12. Patsalos PN. The clinical pharmacology profile of the new antiepileptic drug perampanel: A novel noncompetitive AMPA receptor antagonist. *Epilepsia* 2015; 56: 12-27.
13. Tsai JJ, Wu T, Desudchit T, Leung H, et al. Perampanel, an AMPA receptor antagonist: From clinical research to practice in clinical settings. *Acta Neurol Scand* 2018; 137: 378-91.
14. Perucca E. Cannabinoids in the treatment of epilepsy: Hard evidence at last? *J Epilepsy Res* 2017; 7: 61-76.
15. Devinsky O, Cross JH, Wright S. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377: 699-700.
16. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, et al. Effect of cannabidiol on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
17. Schoonjans A, Paelinck BP, Marchau F, et al. Low-dose fenfluramine significantly reduces seizure frequency in Dravet syndrome: A prospective study of a new cohort of patients. *Eur J Neurol* 2017; 24: 309-14.
18. Lagae L, Schoonjans AS, Gammaitoni AR, Galer BS, Ceulemans B. A pilot, open-label study of the effectiveness and tolerability of low-dose ZX008 (fenfluramine HCl) in Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 2018; 59: 1881-8.
19. Bialer M, Johannessen SI, Levy RH, Perucca E, Tomson T, White HS. Progress report on new antiepileptic drugs: A summary of the Thirteenth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs and Devices (EILAT XIII). *Epilepsia* 2017; 58: 181-221.
20. Pevarello P, Varasi M. Chapter 14: Discovery and Development of Safinamide, a New Drug for the Treatment of Parkinson's disease. In János Fischer, Christian Klein and Wayne E. Childers, eds. *Successful Drug Discovery*, Volume 3, 2018. Alemania: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. En: <https://doi.org/10.1002/9783527808694.ch14>; consultado mayo 2019.