

Avances y orientaciones en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente: revisión de los nuevos fármacos cenobamato, fenfluramina y cannabidiol por la Sociedad Andaluza de Epilepsia

Carmen Arenas-Cabrera, Pablo Cabezudo-García, Rocío Calvo-Medina, Benito Galeano-Bilbao, Paula Martínez-Agredano, Jesús Ruiz-Giménez, Juan J. Rodríguez-Uranga, Pablo Quiroga-Subirana

Resumen. Esta revisión, realizada por la Sociedad Andaluza de Epilepsia, proporciona una actualización sobre los avances recientes en el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente y se enfoca en tres nuevos medicamentos anticrisis: cenobamato, fenfluramina y cannabidiol. Estos fármacos emergentes ofrecen nuevas opciones terapéuticas para pacientes con epilepsia focal farmacorresistente y síndromes como el de Dravet y el de Lennox-Gastaut. El objetivo principal de esta revisión es brindar a los profesionales de la salud un panorama actualizado sobre la eficacia, la seguridad y las posibles aplicaciones clínicas de estos tratamientos, respaldado por la evidencia más reciente. Además de revisar la evidencia clínica disponible, el documento aborda consideraciones prácticas esenciales para la implementación de estos fármacos en la práctica clínica diaria, incluyendo aspectos como la posología, la identificación de interacciones farmacológicas y la gestión de efectos secundarios. A través de esta revisión, la Sociedad Andaluza de Epilepsia trata de contribuir a mejorar la atención y la calidad de vida de los pacientes con epilepsia farmacorresistente y sus familias.

Palabras clave. Cannabidiol. Cenobamato. Epilepsia. Epilepsia farmacorresistente. Fenfluramina. Revisión.

Introducción

En el momento actual, el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente continúa siendo un desafío. En 2020, la Sociedad Andaluza de Epilepsia publicó la última edición de su guía de práctica clínica, destinada a proporcionar a los profesionales sanitarios hispanohablantes que abordan esta enfermedad una herramienta útil para su diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Desde la publicación de esta última edición, han aparecido en el mercado tres nuevos fármacos para el tratamiento de diferentes tipos de epilepsia farmacorresistente: cenobamato (CNB), fenfluramina y cannabidiol (CBD). Aunque estas moléculas ofrecen una valiosa oportunidad terapéutica, en ocasiones, su pleno potencial puede no ser inmediatamente reconocido y/o aprovechado debido a la falta de experiencia e información clara y accesible para los profesionales de la salud. Consciente de esta posibilidad, la Sociedad Andaluza de Epilepsia ha llevado a cabo la siguiente revisión con el objetivo de sintetizar la evidencia disponible y orientar el manejo en la práctica clínica de estos nuevos fármacos.

Cenobamato

El CNB es un medicamento anticrisis (MAC) de tercera generación, tipo carbamato, derivado del tetrazol con centro quiral. Recibió la aprobación para su comercialización el 21 de noviembre de 2019 por la Food and Drug Administration y el 28 de enero de 2021 por la Agencia Europea de Medicamentos para el tratamiento adyuvante de las crisis de inicio focal con o sin generalización secundaria en pacientes adultos con crisis que no se han controlado adecuadamente, a pesar de un historial de tratamiento con al menos dos fármacos anticrisis [1].

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del CNB no se conoce bien, pero se cree que tiene un mecanismo de acción dual. Reduce la excitabilidad neuronal promoviendo la inactivación rápida y lenta de los canales de sodio e inhibiendo preferentemente el componente persistente de la corriente del canal de sodio. Además, actúa como modulador alostérico positivo

Departamento de Neurología. Hospital Virgen del Rocío (C. Arenas-Cabrera). Centro de Neurología Avanzada (CNA). Sevilla (J.J. Rodríguez-Uranga). Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA-Plataforma Bionand) (P. Cabezudo-García). Red Andaluza de Investigación Clínica y Traslacional (Neuro-RECA) (P. Cabezudo-García). Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga (P. Cabezudo-García). Servicio de Neuropediatría. Hospital Regional Universitario Materno-Infantil de Málaga. Málaga (R. Calvo-Medina). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (B. Galeano-Bilbao). Servicio de Neurología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba (P. Martínez-Agredano). Servicio de Neurología. Hospital General Universitario Virgen de las Nieves. Granada (J. Ruiz-Giménez). Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Torrecárdenas. Almería, España (P. Quiroga-Subirana).

Correspondencia:

Dr. Pablo Cabezudo García. Servicio de Neurología. Hospital Regional Universitario de Málaga. Avenida Carlos Haya, s/n, pabellón B, 4.ª planta. E-24010 Málaga.

E-mail:

pablocabezudo@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 02.09.24.

Conflicto de intereses:

C.A.C. ha recibido honorarios por conferencias de Angelini, Jazz y UCB. P.C.G. ha recibido honorarios por conferencias y →



consultor de Angelini, Jazz y UCB. R.C.M. ha recibido honorarios por conferencias de Jazz y UCB. B.G.B. ha recibido honorarios por conferencias de Angelini y UCB. J.J.R.U. ha sido consultor remunerado de Angelini, Jazz y UCB. P.Q.S. ha recibido honorarios por conferencias de Angelini, Jazz y UCB. P.M.A. y J.R.G. no tienen conflictos de interés.

Cómo citar este artículo:
Arenas-Cabrera C, Cabezudo-García P, Calvo-Medina R, Galeano-Bilbao B, Martínez-Agredano P, Ruiz-Giménez J, et al. Avances y orientaciones en el tratamiento de la epilepsia farmacoresistente: revisión de los nuevos fármacos cenobamato, fenfluramina y cannabidiol por la Sociedad Andaluza de Epilepsia. Rev Neurol 2024; 79: 161-73. doi: 10.33588/rn.7906.2024086.

© 2024 Revista de Neurología

Tabla I. Interacciones farmacológicas con otros fármacos anticrisis.

Lugar de actuación	Efecto sobre el nivel sérico	Fármacos anticrisis
CYP2C19-inhibición	Aumenta	Clobazam
		Fenitoína
		Fenobarbital
		Brivaracetam
		Cannabidiol
CYP3A4-inducción	Disminuye	Estiripentol
		Carbamazepina
		Clonazepam
		Perampanel
		Zonisamida
		Cannabidiol
		Estiripentol
		(Lacosamida)
Interacciones inespecíficas/ glucuronidación	Disminuye	Lamotrigina
		(Levetiracetam)

de alta afinidad del receptor del ácido gamma-aminobutírico en un sitio diferente a las benzodiazepinas [2].

Farmacocinética

La farmacocinética del CNB no es lineal en su distribución o eliminación. Después de múltiples dosis, el área bajo la curva concentración-tiempo es proporcional hasta una dosis de aproximadamente 300 mg/día, pero aumenta más que proporcionalmente con dosis más altas. Su vida media es de unas 55 horas dentro del rango de dosis terapéuticas (100-400 mg). La unión a proteínas es del 60%. Se somete a una compleja metabolización hepática con una eliminación final por vía renal [3]. El CNB tiene interacciones farmacológicas clínicamente relevantes, y puede ser necesario ajustar la dosis de otros MAC (Tabla I), así como de otro tipo de medicamentos [2,4].

Eficacia en la epilepsia focal

La eficacia del CNB se ha evaluado en ensayos clínicos de fase II, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, así como en estudios de extensión a largo plazo. También se dispone de estudios en práctica clínica que refuerzan los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.

- Estudio C013 (Chung et al, 2020) [5]. *Objetivo.* Evaluar la eficacia y seguridad del CNB como adyuvante con una dosis de 200 mg/día en pacientes con epilepsia con crisis de inicio focal no controladas. *Resultados.* La reducción porcentual media de las crisis fue del 55,6% para el CNB frente al 21,5% para el placebo ($p < 0,0001$). La tasa de respuesta ($\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia de las crisis) fue del 50,4% para el CNB y del 22,2% para el placebo ($p < 0,0001$). Durante el mantenimiento, el 28,3% de los pacientes tratados con CNB y el 8,8% de los pacientes tratados con placebo quedaron libres de crisis.
- Estudio C017 (Krauss et al, 2020) [6]. *Objetivo.* Evaluar la eficacia y la seguridad del CNB como adyuvante en dosis de 100, 200 y 400 mg/día en pacientes con epilepsia con crisis de inicio focal no controladas. *Resultados.* La reducción porcentual media de las crisis fue del 24% (placebo), el 35,5% (100 mg), el 55% (200 mg) y el 55% (400 mg). La tasa de respuesta ($\geq 50\%$ de reducción en la frecuencia de las crisis) fue del 25% (placebo), el 40% (100 mg), el 56% (200 mg) y el 64% (400 mg). Durante el mantenimiento, el 21% de los pacientes tratados con 400 mg de CNB quedaron libres de crisis.
- Estudio de extensión/OLE (Klein et al, 2022) [7]. *Objetivo.* Evaluar la eficacia y la seguridad a largo plazo del CNB en pacientes con epilepsia con crisis de inicio focal. *Resultados.* La reducción porcentual media de las crisis fue del 76,1% a los 48 meses. El 16,4% de los pacientes lograron una reducción del 100% de las crisis y el 39,1% lograron una reducción de $\geq 90\%$.

Por último, también se han llevado a cabo estudios en práctica clínica real donde los resultados obtenidos son similares a los de los ensayos pivotales. En el estudio de Villanueva et al (2023) [8], en 170 pacientes, la tasa de libertad de crisis fue del 13,3%; las tasas de respuesta ($\geq 90\%$, $\geq 75\%$, $\geq 50\%$) fueron del 27,9%, el 45,5% y el 63%, respectivamente. La reducción media en el número de crisis mensuales fue del 44,6% (mediana del 66,7%) desde el inicio hasta la última visita ($p < 0,001$).

Seguridad

Durante el desarrollo del C013 y C017 se documentaron tres casos de DRESS. En estos ensayos, los pacientes habían empezado con dosis, como mínimo, de 50 mg y titulación rápida (una semana o menos). Por ello se llevó a cabo un estudio de seguridad abierto a largo plazo con 1.339 expuestos (C021) [9]. En el C021, llevando a cabo una titulación más lenta y desde una dosis inicial más baja, no se registró ningún caso de DRESS. La mayoría de los efectos adversos descritos en el ensayo C021 fueron leves a moderados. Un total de 1.128 (84%) pacientes tuvieron efectos adversos; de todos ellos, en 935 (69,8%) se relacionó el efecto adverso con el tratamiento con CNB. Los efectos adversos fueron graves en 108 pacientes (8,1%) y en 147 individuos (11%) dieron lugar a la interrupción del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes en este ensayo fueron somnolencia (23,6%), mareos (16,6%) y fatiga (11,4%). Otros fueron cefalea (7,3 %), infección vírica de las vías respiratorias (6%), náuseas (6%), diplopía (5,8%) y trastorno del equilibrio (5,5%). La mayoría de los eventos adversos aparecieron durante la titulación.

Consejos prácticos sobre el uso de cenobamato

Los estudios de vida real durante programa de uso expandido han mostrado la importancia de la optimización de la politerapia mientras se inicia el tratamiento con CNB, ya que el ajuste de la comedición para lograr el control de las crisis con la menor carga de fármacos es clave para minimizar los problemas de tolerabilidad [10]. Además, un enfoque de titulación de ‘empezar poco a poco’ mejora la tolerabilidad al iniciar un nuevo MAC. El programa de titulación del CNB (Tabla II) permite a los médicos aumentar la dosis lentamente mientras se reduce la comedición.

Un panel de epileptólogos desarrolló recomendaciones de cómo reducir los MAC concomitantes durante la fase de titulación del CNB [11]. Lo reseñable de estas recomendaciones es su actitud ‘proactiva’ en ciertos casos, es decir, llevar a cabo un ajuste antes de la aparición de efectos adversos. Esto se vio refrendado recientemente en la publicación de consenso de expertos a nivel español [12]. Según este trabajo, habría que actuar de forma proactiva:

- En caso de estar en tratamiento con dos MAC bloqueantes de los canales de sodio, reducir o retirar uno de ellos desde el inicio de la fase de titulación del CNB.

Tabla II. Titulación del cenobamato.

Semana	Dosis total diaria (mg)	N.º de tomas diarias
1-2	12,5 mg	Una toma al día (al acostarse)
3-4	25 mg	Una toma al día (al acostarse)
5-6	50 mg	Una toma al día (al acostarse)
7-8	100 mg	Una toma al día (al acostarse)
9-10	150 mg	Una toma al día (al acostarse)
11-12	200 mg	Una toma al día (al acostarse)
>12	Incrementos de 50 mg cada 2 semanas hasta un máximo de 400 mg	Una toma al día (al acostarse)

- En caso de estar con un solo fármaco bloqueante de los canales de sodio con dosis ‘altas’, al llegar a 150 mg/día de CNB; reducir la dosis de bloqueantes de los canales de sodio ‘lentamente’. Dosis altas: carbamacepina $\geq$ 800 mg/día, oxcarbazepina $>$ 900 mg/día, eslicarbacepina $>$ 1.200 mg/día, lacosamida $>$ 300 mg/día y lamotrigina $>$ 300 mg/día.
- En pacientes en tratamiento con clobazam en dosis $\geq$ 20 mg/día, una vez alcanzadas durante la fase de titulación dosis de CNB de 50-100 mg/día; reducir clobazam, pero sin llegar a suspenderlo, manteniendo una dosis de 5-10 mg/día.
- En pacientes en tratamiento con fenitoína y/o fenobarbital, una vez alcanzada la dosis de 25 mg/día de CNB, realizar una determinación de niveles. En caso de que los niveles de fenitoína superen 15 μ g/mL o 30 μ g/mL en caso de fenobarbital, reducir la dosis de estos fármacos. Esta medición de niveles se deberá realizar cada vez que se aumente la dosis de CNB o bien cuando aparezcan efectos secundarios en algún momento.

Los expertos de este trabajo enfatizan que la tolerancia a los MAC es variable entre los diferentes pacientes y que, por lo tanto, no se puede implementar una metodología generalizada, y abogan por abordar caso por caso, teniendo en cuenta dosis concomitantes de MAC, el tipo y la frecuencia de las crisis, la tolerabilidad a los MAC y las comorbilidades. Los otros MAC concomitantes deben reducirse de manera reactiva si el paciente informa de un evento adverso moderado o grave en cualquier etapa del periodo de titulación de CNB.

En cuanto a su uso en pacientes con insuficiencia renal, según lo recogido en la ficha técnica de España en pacientes con insuficiencia renal leve-moderada (aclaramiento de creatinina de 30 a 90 mL/min) o grave (<30 mL/min), debe utilizarse con precaución y se puede considerar reducción de la dosis objetivo, y la dosis máxima recomendada en estos casos es de 300 mg al día. El cenobamato no debe utilizarse en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal ni en pacientes sometidos a hemodiálisis, dado que no se ha estudiado en estas situaciones de momento. En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh A o B), la dosis objetivo recomendada no será mayor a 200 mg al día, y el fármaco no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C).

Fenfluramina

La fenfluramina se utilizó en dosis altas como tratamiento de la obesidad por su efecto anorexígeno entre los años setenta y noventa. Fue retirado del mercado por importantes efectos adversos en el sistema cardiovascular (valvulopatías e hipertensión pulmonar, principalmente).

La fenfluramina, con dosis más bajas que las utilizadas en el pasado para la obesidad, obtuvo su aprobación por la Food and Drug Administration y la Agencia Europea de Medicamentos en 2020 [13] como tratamiento adyuvante de las crisis convulsivas asociadas al síndrome de Dravet (SD) y al síndrome de Lennox-Gastaut (SLG) en pacientes a partir de los 2 años de edad. En España tuvo un acceso controlado hasta 2022, y actualmente es un fármaco de prescripción y dispensación hospitalaria para indicaciones en ficha técnica.

Mecanismo de acción

La fenfluramina es un derivado anfetamínico que actúa como agonista serotoninérgico. Los estudios sugieren que la acción de este fármaco sobre los receptores 5-HT_{1D} y 5-HT_{2C} y, posiblemente, 5-HT_{2A} (estimuladores de la actividad gabérgica), así como su interacción sinérgica con el agonista del receptor sigma-1 PRE-084 (con acción sobre los receptores NMDA), son las responsables de la acción antiepiléptica [14].

Farmacocinética

La fenfluramina tiene un metabolismo principalmente hepático a través de los citocromos CYP1A2,

CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5. Su metabolito activo principal (75%) es la norfenfluramina. El tiempo que se tarda en alcanzar la concentración máxima ronda las 4-5 horas, con una biodisponibilidad del 68-74%. El 50% del fármaco se une a las proteínas plasmáticas, independientemente de su concentración plasmática. La situación de equilibrio se consigue después de dosis repetidas durante 3-4 días. El 90% de la fenfluramina se excreta a través de la orina y menos de un 5% a través de las heces. La semivida de eliminación de la fenfluramina es de unas 20 horas en sujetos sanos [15].

En cuanto a interacciones farmacológicas, la más relevante es el uso concomitante con estiripentol. La combinación de estos fármacos requiere una reducción de la dosis de fenfluramina. Entre otras interacciones que se deben tener en cuenta, el uso concomitante con inductores del citocromo CYP1A2 y CYP2B6 (como la rifampicina) puede alterar los niveles plasmáticos de fenfluramina, y disminuirlos.

Eficacia en el síndrome de Dravet

La eficacia de la fenfluramina en niños y adultos jóvenes con SD se evaluó en dos estudios multicéntricos aleatorizados y controlados con placebo, incluyendo pacientes refractarios a tratamientos en politerapia y con un control subóptimo de las crisis.

- Estudio NCT02682927/NCT02826863 (Lagae et al, 2019) [16]. *Resultados*. La reducción media mensual de crisis convulsivas fue del 36,7% (0,2 mg/kg/día) y 67,3% (0,7 mg/kg/día) comparado con placebo.
- Estudio NCT02926898 (Nabbout et al, 2020) [17]. *Resultados*. La reducción de crisis fue del 54% comparado con placebo. La tasa de respuesta (reducción ≥ 50%) fue del 54,8% para la fenfluramina.

Además, se han publicado los resultados de un estudio adicional que se llevó a cabo con pacientes reclutados tardíamente de los estudios NCT02682927 y NCT02826863, así como con pacientes de Japón, que no podían estar en tratamiento con CBD ni estiripentol.

- Estudio adicional (Sullivan et al, 2023) [18]. *Resultados*. La reducción de crisis fue del 64,8% en la frecuencia de crisis convulsivas con fenfluramina 0,7 mg/kg/día en comparación con placebo. El 72,9% de los pacientes tratados con fenfluramina 0,7 mg/kg/día logró una reducción ≥ 50% en la frecuencia de crisis, en comparación con el 6,3% en el grupo placebo.

También se dispone de los resultados del estudio de extensión/OLE.

- Estudio de extensión/OLE (Sullivan et al, 2020) [19]. *Resultados*. Este estudio de extensión a largo plazo evaluó la eficacia de la fenfluramina en pacientes con síndrome de Dravet que completaron estudios previos. Los pacientes estuvieron en seguimiento durante un período medio de 256 días. La reducción media de la frecuencia de crisis convulsivas comparada con el basal en los estudios doble ciego fue del 66,8%. La reducción de crisis fue similar en pacientes menores de 6 años (–75,7%) y mayores de 6 años (–64,7%).

El escaso porcentaje de pacientes mayores de 18 años en los dos primeros ensayos clínicos aportó datos limitados de eficacia y seguridad en la población adulta con síndrome de Dravet, aunque en la actualidad, en la vida real [20], el uso se está extendiendo a todas las edades, incluso en España ya tenemos los primeros datos de seguimiento hasta de 12 meses [21].

Eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut

Los resultados obtenidos en los ensayos en SD, así como en un estudio piloto abierto de fase II [22] en el SLG, impulsaron la realización de un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo de fenfluramina como tratamiento adyuvante en esta enfermedad [13] y su posterior estudio de extensión [23].

- Estudio NCT03355209 (Knupp et al, 2022) [13]. *Resultados*. La dosis de 0,7 mg/kg/día redujo significativamente la frecuencia de crisis con caídas en un 26% comparado con el placebo.
- Estudio de extensión/OLE (Knupp et al, 2023) [23]. *Resultados*. En este estudio de extensión a largo plazo se evaluó la eficacia de la fenfluramina en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut que completaron un ensayo clínico en fase 3 de 14 semanas. Los pacientes fueron seguidos durante un período medio de 364 días. La reducción media de la frecuencia de crisis con caídas fue del 28,6% en todo el período del OLE y del 50,5% en el mes 15. El 31,1% de los pacientes experimentó una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis con caídas. Las crisis tónico-clónicas generalizadas y las crisis tónicas fueron las más sensibles al tratamiento, con reducciones medianas del 48,8 y el 35,8%, respectivamente.

Eficacia más allá de las crisis

En las encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo, donde lograr la libertad de crisis es poco fre-

cuento, es fundamental considerar otros aspectos, como la mejora en la conducta y la cognición al seleccionar MAC. Investigaciones recientes han indicado que la fenfluramina podría ofrecer beneficios en estos ámbitos tanto en el SD como en el SLG.

En un ensayo clínico de fase 3, Bishop et al [24] investigaron los efectos de la fenfluramina en la función ejecutiva diaria de pacientes con SLG de entre 5 y 18 años. En este estudio, que incluyó a 137 pacientes tratados con fenfluramina o placebo durante 14 semanas, se observaron mejoras significativas y clínicamente relevantes en la regulación cognitiva (27% frente al 13%, $p = 0,046$) y en la función ejecutiva global (25% frente a 11%, $p = 0,034$) en comparación con el placebo. Otro estudio también mostró beneficios en pacientes adultos con SLG [25]. En 57 adultos tratados con diferentes dosis de fenfluramina o placebo, encontró que la dosis de 0,7 mg/kg/día mostró una mayor probabilidad de mejora en la regulación del comportamiento y la ‘metacognición’ en comparación con el placebo.

También existen estudios donde se objetiva un beneficio cognitivo en pacientes con SD. El primero, realizado en 58 pacientes de 5 a 18 años [26] tratados con fenfluramina durante al menos un año; se observaron mejoras significativas en la regulación emocional ($p = 0,002$) y en la regulación cognitiva ($p = 0,001$) en los que lograron una reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis convulsivas mensuales en comparación con los que no tenían una reducción $< 50\%$. Finalmente, un estudio más reciente [27] evaluó los efectos de la fenfluramina en la función ejecutiva diaria en niños en edad preescolar (< 5 años) con SD. En este estudio, que incluyó a 61 niños tratados con fenfluramina o placebo durante 14-15 semanas, se encontraron mejoras dependientes de la dosis en la regulación del comportamiento, la emoción, la cognición y en la función ejecutiva global. En particular, el grupo tratado con 0,7 mg/kg/día mostró una mayor probabilidad de mejora significativa y clínicamente relevante en los índices de control inhibitorio (50% frente a 5%; $p = 0,003$), flexibilidad (36 frente a 0%; $p = 0,005$) y función ejecutiva global (36% frente a 0%; $p = 0,005$) en comparación con el placebo. Estas mejoras en la función ejecutiva no se debieron únicamente a la reducción de la frecuencia de crisis, lo que sugiere que la fenfluramina podría tener efectos directos sobre la función ejecutiva durante los primeros años formativos del neurodesarrollo. Otros estudios han mostrado también mejoría en el estado de alerta además de la función cognitiva [28], así como también hay estudios [29] que han mostrado que la fenfluramina se asocia a una menor mortalidad asociada a SUDEP en com-

Tabla III. Titulación de la fenfluramina en el síndrome de Dravet.

	SIN estiripentol ^a	CON estiripentol
Primera semana	0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día)	0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día)
Según respuesta y tolerancia a partir del día 7	0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)	0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)
Según respuesta y tolerancia a partir del día 14	0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día)	No se puede incrementar
Dosis máxima recomendada	26 mg (13 mg dos veces al día)	17 mg (8,6 mg dos veces al día)

^a En caso de que se requiera un control más rápido de las crisis puede reducirse el tiempo de incremento de dosis a cuatro días en pacientes SIN estiripentol.

Tabla IV. Titulación de la fenfluramina en el síndrome de Lennox-Gastaut.

Primera semana	0,1 mg/kg dos veces al día (0,2 mg/kg/día)
Segunda semana	0,2 mg/kg dos veces al día (0,4 mg/kg/día)
A partir día 14	0,35 mg/kg dos veces al día (0,7 mg/kg/día)
Dosis máxima recomendada	26 mg (13 mg dos veces al día)

paración con otros tratamientos y con los controles históricos, pudiendo explicarse por mecanismos relacionados con los receptores 5-HT4.

Eficacia en otros síndromes epilépticos

La fenfluramina ha demostrado eficacia en otros síndromes menos frecuentes dónde se han realizado estudios no controlados como el síndrome *Sunflower* [30], en el trastorno por deficiencia de CLDK5 [31], y la encefalopatía epiléptica y del desarrollo por mutación en SCN8A [32].

Seguridad

Según los datos de los ensayos clínicos, fenfluramina fue generalmente bien tolerada en pacientes con SD o SLG, tanto a corto como a largo plazo. La tolerabilidad y seguridad en los estudios de práctica clínica son consistentes con los datos de los ensayos clínicos de fase III. El fármaco tuvo un perfil de efectos adversos comparable en pacientes con am-

bos síndromes [14]. Los efectos adversos más frecuentes ($\geq$ el 10% de los pacientes) fueron disminución del apetito, diarrea, fatiga, pirexia, somnolencia, letargo y nasofaringitis. La mayoría fueron de grado leve o moderado.

En los ensayos clínicos la pérdida temprana de apetito y peso tendía a resolverse con el tiempo, hasta estabilizarse en, aproximadamente, el 40% de los pacientes que habían perdido el 7% o más de su peso corporal durante el estudio de extensión abierto. Las tasas de abandono relacionadas con disminución del apetito o pérdida de peso fueron inferiores al 1%. En un estudio que comparó los datos antropométricos de los pacientes con SD del estudio de extensión con los de una cohorte histórica, mostró que fenfluramina tuvo un impacto mínimo a los 12 y 24 meses en el crecimiento, altura y peso de los pacientes con SD [33]. En cuanto a la seguridad cardiovascular, motivo de prohibición de fenfluramina cuando se usaba en dosis altas como supresor de apetito, fue evaluada mediante ecocardiografías seriadas, sin observarse valvulopatías o hipertensión pulmonar en los 5 años de seguimiento en los estudios abiertos ni en datos procedentes de la práctica clínica real. A pesar de esta seguridad, durante el tratamiento con fenfluramina, en la Unión Europea, se requiere monitorización cardíaca mediante ecocardiograma antes y cada seis meses durante los dos primeros años y después anualmente. Otros efectos adversos que serían relevantes, aunque poco frecuentes y que requieren especial vigilancia, pueden consultarse en la figura.

Consejos prácticos sobre el uso de la fenfluramina

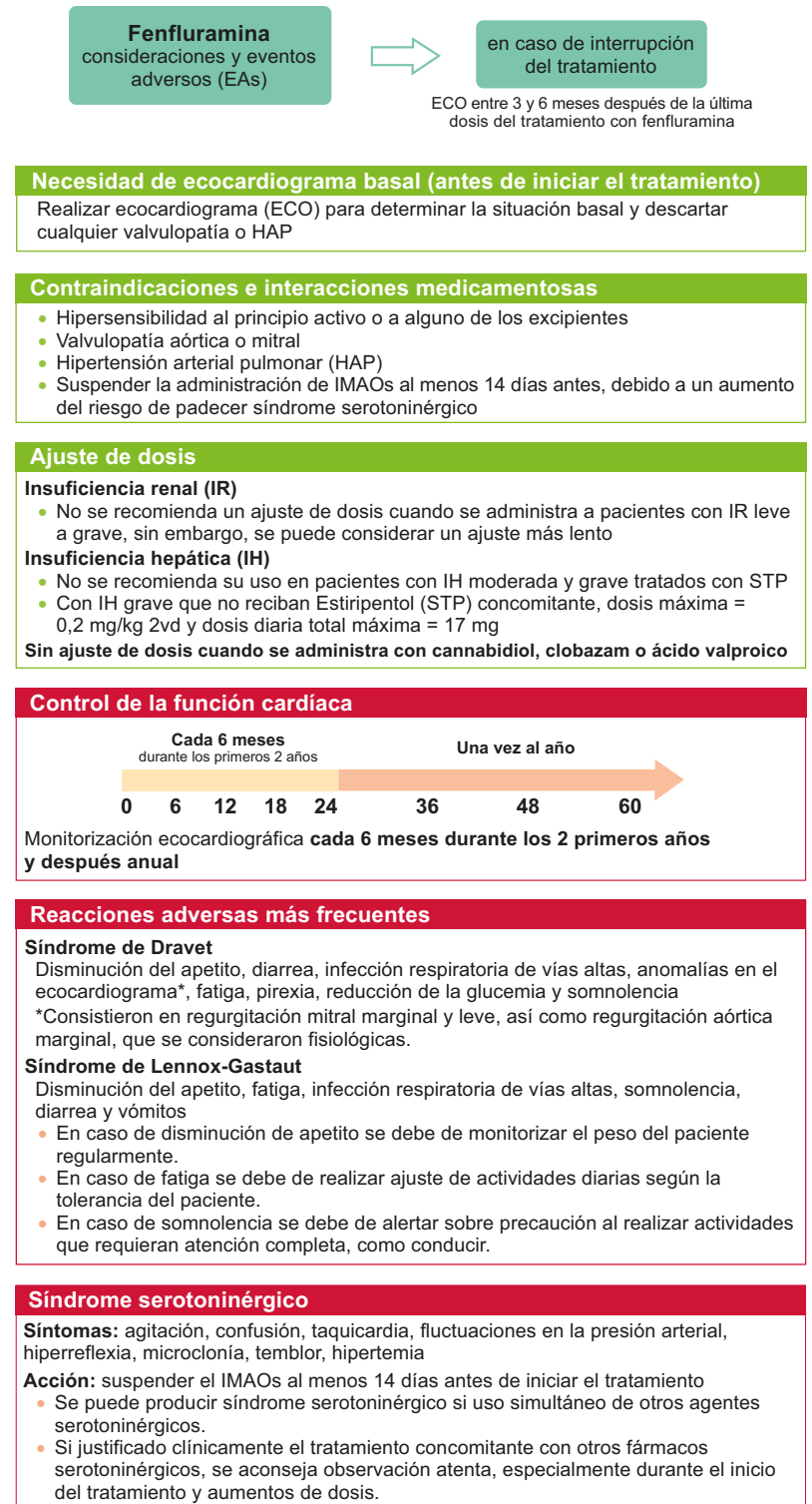
La fenfluramina se comercializa en España en forma de solución oral (2,2 mg/mL). Cabe señalar que la jeringa que viene actualmente con el fármaco para su administración sólo viene reflejada medida en mililitros, por lo que recomendamos siempre recetar al paciente la dosis del fármaco en mililitros. Para el SD, la posología sin/con estiripentol (Tabla III) y para SLG (Tabla IV). En caso de usarse en otras encefalopatías epilépticas, la misma posología que para su uso en el SD.

Según la ficha técnica de administración de fenfluramina en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave, generalmente no requiere un ajuste de dosis, aunque se puede considerar un ajuste más lento y, en caso de reacciones adversas, puede ser necesario reducir la dosis. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal y se desconoce si fenfluramina o su metabolito activo, norfenfluramina, son dializables. Además, no se reco-

mienda su uso en pacientes con insuficiencia renal que estén siendo tratados con estiripentol debido a la falta de datos clínicos específicos. En cuanto a los pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada (Child-Pugh A y B) que no reciben estiripentol, no se requiere un ajuste de la dosis. Sin embargo, en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) sin tratamiento concomitante con estiripentol, la dosis máxima permitida es de 0,2 mg/kg dos veces al día, con un máximo de 17 mg al día. Dado que hay pocos datos sobre el uso combinado de Fintepla y estiripentol en pacientes con insuficiencia hepática leve y ningún dato en casos de insuficiencia hepática moderada a grave, no se recomienda esta combinación en tales circunstancias. En pacientes con insuficiencia hepática se puede considerar un ajuste de dosis más lento, y la reducción de dosis puede ser necesaria si se presentan reacciones adversas.

El Consenso Internacional sobre Diagnóstico y Tratamiento en el SD [34] recomienda la fenfluramina como segundo escalón terapéutico (junto con el estiripentol o el clobazam) tras el ácido valproico. Expertos españoles en SD publicaron recientemente un trabajo [35] donde concluyen que el perfil de eficacia de la fenfluramina es alto en comparación con otras alternativas disponibles, y con un mejor perfil de seguridad que el estiripentol y el topiramato, así como que proporciona una mejor calidad de vida frente a las alternativas comparadas (estiripentol, topiramato, clobazam y CBD). El uso de fenfluramina, a pesar de ser un medicamento de alto impacto económico, es de dispensación hospitalaria, lo que resulta en costes médicos más bajos en comparación con otras alternativas para el paciente. Se percibe también que la fenfluramina podría suponer un ahorro de costes indirectos en comparación con las alternativas disponibles debido a su eficacia en el control de las crisis epilépticas, en la muerte súbita inesperada en epilepsia y en otros aspectos más allá de las crisis [27], y también permitiría en muchos casos la retirada de alguno de los fármacos en pacientes polimedicados (hasta en el 30% de algunas series). Los efectos adversos encontrados en la vida real fueron frecuentes, pero en la mayoría de los casos leves o moderados, y no obligan en general a la retirada de medicación [21]. No se han recogido hasta el momento casos de hipertensión pulmonar ni valvulopatía con las dosis recomendadas, aunque es necesario que su prescripción se realice por profesionales médicos expertos en epilepsia y que se tengan en cuenta las recomendaciones de seguridad, realización de ecocardiograma antes del inicio del tratamiento, cada seis meses durante los prime-

Figura. Fenfluramina: consideraciones y eventos adversos.



ros dos años y anualmente a partir de entonces. Su uso puede asociarse a los fármacos clásicos empleados en el tratamiento del SD; en combinación con estiripentol será necesario cierto ajuste de dosis. A pesar de que los ensayos clínicos son en niños y adultos jóvenes, su uso en la vida real se está extendiendo a todos los rangos de edad, con buena tolerancia a efectos adversos y eficacia similar.

En el SLG, la fenfluramina no tiene un lugar específico en el algoritmo de tratamiento ni tampoco se dispone de estudios de coste-efectividad en esta patología. Tampoco se han realizado estudios directos que hayan comparado la fenfluramina con otras MAC. El patrón de prescripción depende principalmente de las preferencias del médico y del paciente, de la presencia de otras comorbilidades y de la financiación disponible.

Cannabidiol

El CBD es un hidrocarburo aromático producido por la planta *Cannabis sativa* L. A diferencia del tetrahidrocannabinol, el CBD tiene propiedades anti-crisis y carece de efectos psicoactivos [36]. El CBD purificado en forma de solución oral obtuvo su aprobación por la Agencia Europea de Medicamentos en septiembre de 2019 [37] para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas con el SLG [38] y el SD [39], en combinación con el clobazam, en pacientes a partir de los 2 años de edad. Posteriormente ha recibido aprobación para el tratamiento de las crisis epilépticas asociadas al complejo de esclerosis tuberosa en niños mayores de 2 años [40,41].

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del CBD no está claramente definido y se piensa que es multifactorial. Su acción no dependería de los receptores cannabinoides (CB1 y CB2), sino de la modulación del Ca^{2+} intracelular actuando sobre el receptor potencial transitorio de vaniloide-1 (TRPV1) y el receptor acoplado a proteínas G huérfano-55 (GPR55); y a través de la modulación de la señalización mediada por la adenosina [42]. Además, los resultados de los ensayos clínicos sugieren que el efecto anticrisis del CBD estaría potenciado por el uso concomitante de clobazam [43,44].

Farmacocinética

La absorción del CBD oral es rápida y se alcanzan concentraciones plasmáticas de 30 minutos a seis

horas. La vida media depende de la vía de administración y está documentada entre dos y cinco días con la administración oral crónica [45]. El CBD responde a una cinética lineal hasta dosis de 3.000 mg/24 horas. El metabolismo es fundamentalmente hepático a través de CYP3A4 y CYP2C19 [46]. Presenta unión a proteínas plasmáticas (>95%) y la eliminación se produce principalmente por vía fecal [47]. Es sustrato de UGT1A7, UGT1A9, UGT2B7, e inhibidor de CYP2C19 y BSEP/ABCB11, con el potencial de provocar interacciones medicamentosas múltiples.

Los inductores potentes de CYP3A4 (como la carbamacepina) o del CYP2C19 (rifampicina) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de CBD y reducir su eficacia. Una de las interacciones más relevantes es con el clobazam. Cuando se administran de forma conjunta, se producen interacciones farmacocinéticas bidireccionales [44]. En un estudio con voluntarios sanos se objetivó un aumento de más del triple del metabolito activo del clobazam (N-desmetil-clobazam) [48]. Interacciones con otros MAC serían el aumento de los niveles de estiripentol y el aumento de más del doble de las concentraciones de everolímús [49].

Eficacia en el síndrome de Lennox-Gastaut

La eficacia del CBD en el SLG se ha evaluado en dos ensayos pivotaes fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de superioridad frente placebo [38,50] con un total de 396 pacientes. En cuanto al diseño de los estudios, los pacientes mantenían el tratamiento farmacológico estándar y el CBD se utilizaba como terapia concomitante.

- Estudio GWPCARE3/ NCT02224560 (Devinsky et al, 2018) [50]. **Resultados.** La reducción de crisis de caída fue del 41,9% (20 mg/kg/día) y del 37,2% (10 mg/kg/día) comparado con el 17,2% con placebo.
- Estudio GWPCARE4/ NCT02224690 (Thiele et al, 2018) [38]. **Resultados.** La reducción de crisis de caída fue del 44,4% (20 mg/kg/día) y del 43,9% (10 mg/kg/día) comparado con el 21,8% con placebo.

A su vez, se llevó a cabo un estudio de extensión.

- Estudio de extensión/OLE GWPCARE5/ NCT02224573 (Patel et al, 2021) [51]. **Resultados.** En este estudio de extensión se evaluaron la seguridad y la eficacia del CBD a largo plazo en pacientes con SLG que completaron los ensayos clínicos GWPCARE3 y GWPCARE4. Se siguió a los pacientes durante un período medio de 1.090

días. La reducción media en la frecuencia de crisis con caídas fue del 48 al 71%, y la reducción de la frecuencia de crisis totales fue del 48 al 68% a lo largo de 156 semanas.

Eficacia en el síndrome de Dravet

La eficacia del CBD en el SD se ha evaluado en dos ensayos pivotaes de fase III, aleatorizados, multicéntricos, doble ciego y de superioridad frente a placebo [39,52], con un total de 319 pacientes. En cuanto al diseño de los estudios, los pacientes mantenían el tratamiento farmacológico estándar y el CBD se utilizaba como terapia concomitante.

- Estudio NCT02091375 (Devinsky et al, 2017) [39]. *Resultados*. La reducción de crisis convulsivas fue del 12,4 al 5,9% con 20 mg/kg/día de CBD, comparado con una reducción del 14,9 al 14,1% con placebo.
- Estudio NCT02224703 (Miller et al, 2020) [52]. *Resultados*. La reducción de crisis convulsivas fue del 49,9% con 20 mg/kg/día de CBD, comparado con una reducción del 26,2% con placebo.

Al igual que con el SLG, la eficacia en el estudio de larga duración/extensión abierto (OLE) para el SD [53] fue comparable a la de los estudios pivotaes.

- Estudio de extensión/OLE GWPCARE5/ NCT02224573 (Scheffer et al, 2021) [53]. *Resultados*. En este estudio de extensión se evaluaron la seguridad y la eficacia del CBD a largo plazo en pacientes con SD que completaron los ensayos clínicos. Se siguió a los pacientes durante un período medio de 444 días. La reducción media en la frecuencia de crisis convulsivas fue del 45 al 74%, y la reducción de la frecuencia de crisis totales fue del 49 al 84% a lo largo de 156 semanas.

Eficacia más allá de la reducción de crisis

En las encefalopatías epilépticas y del neurodesarrollo, en las que alcanzar la libertad de crisis rara vez es posible, otros aspectos, como mejoría en la conducta o la cognición, deben tenerse en cuenta a la hora de elegir un MAC. En Berg et al [54] se investigaron los resultados informados por los cuidadores sobre el uso de CBD en el tratamiento del SLG y el SD mediante la encuesta BECOME. Este estudio, que incluyó a 498 cuidadores de pacientes tratados con CBD durante al menos tres meses, reveló mejoras significativas en diversos dominios no relacionados con las crisis. En particular, se observaron mejoras en la alerta, la cognición y la función ejecutiva en el 85% de los pacientes, así como en el

funcionamiento emocional en el 82% de los casos. Además, los cuidadores informaron de mejoras en el lenguaje y la comunicación, tanto en pacientes no verbales (79%) como en verbales (74%), y en las actividades de la vida diaria (51%) y el sueño (51%). Estas mejoras en los resultados cognitivos y de comportamiento destacan el potencial del CBD no sólo para reducir la carga de las crisis, sino también para mejorar la calidad de vida general de los pacientes con SLG y SD.

Eficacia en el complejo de esclerosis tuberosa

Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado frente a placebo en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa que incluyó a 224 pacientes [40]. Los pacientes recibieron dosis mayores de CBD (25 y 50 mg/kg/día) que en los estudios pivotaes previos en otras patologías.

- Estudio GWPCARE6/ NCT02544763 (Thiele et al, 2021) [40]. *Resultados*. La reducción de crisis convulsivas fue del 48,6% (25 mg/kg/día) y del 47,5% (50 mg/kg/día) comparado con el 26,5% con placebo. Además, el perfil de seguridad fue mejor para la dosis de 25 mg/kg/día que para la de 50 mg/kg/día.

Se llevó también a cabo un estudio de larga duración/extensión abierto (OLE) [41] con resultados comparables a los observados en los estudios pivotaes, aunque sin disponer de grupo control.

- Estudio de extensión/OLE (Thiele et al, 2022) [41]. *Resultados*. En este estudio de extensión se evaluaron la seguridad y la eficacia del CBD a largo plazo en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa que completaron el ensayo clínico GWPCARE6. Se siguió a los pacientes durante un período medio de 267 días. La reducción media en la frecuencia de crisis fue del 54 al 68% a lo largo de 48 semanas. Las tasas de respuesta de las crisis (reducción $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ y del 100%) fueron del 53-61%, 29-45% y 6-11%, respectivamente, a lo largo de ventanas de 12 semanas durante 48 semanas.

Eficacia del uso concomitante de cannabidiol y clobazam

De los 714 pacientes incluidos en los cuatro estudios pivotaes con SLG y SD, 398 (55,75%; 50% de SLG y 65% de SD) recibieron clobazam de forma concomitante. Los resultados de un metaanálisis de subgrupos indicaron una mayor respuesta al trata-

miento con CBD en los pacientes tratados con clobazam, en comparación con los pacientes no tratados con clobazam (en los que las diferencias con placebo fueron <15%) [55]. La interacción farmacocinética entre el CBD y el clobazam justifica, en parte, la diferencia de eficacia observada entre los subgrupos. No obstante, cabe resaltar que el análisis de subgrupos tratados con clobazam y sin clobazam fue un análisis *post hoc* que no estaba preespecificado. En el ensayo con complejo de esclerosis tuberosa, en cambio, la mayoría de los pacientes (73%) no estaba tomando clobazam y el efecto del tratamiento con CBD se mantenía de forma evidente en el subgrupo sin clobazam, aunque los autores reconocen que los análisis de subgrupos en estudios individuales deben valorarse con precaución [40].

Eficacia en otras epilepsias farmacoresistentes

Dos estudios recientes han evaluado la eficacia y la seguridad del CBD en la práctica clínica real en pacientes con diferentes tipos de epilepsia farmacoresistente. En conjunto, estos estudios incluyeron a un total de 1.207 pacientes. Los resultados mostraron reducciones significativas en la frecuencia de crisis convulsivas y totales.

En el estudio de Szaflarski et al [56], la reducción porcentual mediana en la frecuencia de crisis fue del 50 al 67% para las crisis convulsivas y del 46 al 66% para las crisis totales. Las tasas de respuesta para las crisis convulsivas fueron del 51-59% ($\geq 50\%$ de reducción), el 33-42% ($\geq 75\%$ de reducción) y el 11-17% (100% de reducción). Los eventos adversos se hallaron en el 88% de los pacientes.

En el estudio de Flamini et al [57], las reducciones medianas fueron del 47 al 100% para tipos de crisis convulsivas y del 50 al 100% para tipos de crisis no convulsivas y espasmos epilépticos a lo largo de 144 semanas de tratamiento. Aproximadamente, el 50% de los pacientes logró una reducción $\geq 50\%$ en los diferentes tipos de crisis y espasmos epilépticos en casi todos los intervalos. Estos resultados muestran un efecto favorable del uso a largo plazo del CBD en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento.

Seguridad

En los ensayos pivotaes con SLG [38,50] y SD [39,52], el porcentaje de pacientes con al menos un evento adverso asociado al tratamiento fue del 88% en comparación con el 76% en el grupo placebo. La tasa de interrupción del tratamiento fue mayor en el grupo de CBD (8% frente a 1%), así como los efectos adversos graves (20% frente a 11%). Los pa-

cientes que recibieron la dosis 20 mg/kg/día comunicaron acontecimientos adversos con más frecuencia que los que se trataron con 10 mg/kg/día (90,2% frente a 84,2%). Entre los acontecimientos más frecuentemente comunicados ($\geq 10\%$) se encuentran: diarrea, vómitos, fiebre, infección de las vías respiratorias superiores, disminución del apetito y somnolencia. El motivo más frecuente por el que se interrumpió el tratamiento fue el aumento de las transaminasas (14,9% frente a 3,1% en el grupo placebo). Esta alteración estuvo directamente relacionada con la dosis (el 17,6% con 20 mg/kg/día y el 9,4% con 10 mg/kg/día). La mayoría de ellas ocurrió entre las semanas 2 y 7 de tratamiento. La posibilidad de daño hepatocelular se incrementó en los pacientes que recibían tratamientos concomitantes con ácido valproico (o clobazam en menor medida) y/o niveles elevados de transaminasas previos al inicio del tratamiento.

En el ensayo en el complejo de esclerosis tuberosa, los efectos adversos más comunes fueron la diarrea y la somnolencia. El 18,9% presentó elevación de las enzimas hepáticas frente a ninguno en el grupo placebo [40].

Consejos prácticos sobre la utilización del cannabidiol

El CBD se presenta en forma de solución (100 mg/mL) para su administración oral. Se recomienda administrarlo con las comidas, dado que la ingesta de alimentos (en especial las dietas ricas en grasas) aumenta la biodisponibilidad. En la tabla V se muestra la posología recomendada en la ficha técnica para el SLG, el SD y el complejo de esclerosis tuberosa.

Sin embargo, un panel de expertos nacional recomienda un inicio y una escalada más lentos con el objetivo de reducir los efectos adversos. Ellos recomiendan comenzar con 2,5 mg/kg/día en una toma diaria (habitualmente por la noche), en lugar de los 5 mg/kg/día indicados en la ficha técnica; y una media de cuatro semanas para alcanzar la dosis de 10 mg/kg/día mediante incrementos semanales de 2,5 mg/kg/día [58].

Se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas y bilirrubina durante el tratamiento. En la ficha técnica se indica realizar determinación antes de iniciar el tratamiento, al mes, a los tres y a los seis meses; posteriormente, según indicación clínica. En caso de que se eleven de forma significativa (triple de los valores estándar de referencia en las transaminasas o doble de los valores estándar en la bilirrubina), se deberá suspender el tratamiento

con CBD hasta que se objetive una normalización de los valores.

Para pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave, no se requiere un ajuste de la dosis del CBD, aunque no hay datos sobre su uso en la insuficiencia renal terminal y se desconoce si es dializable. En la insuficiencia hepática leve no se requiere ajuste de dosis, pero, en casos moderados y graves, las recomendaciones varían según el síndrome. Para el SLG y el SD, en insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial es de 1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día), con una dosis de mantenimiento de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) y una dosis máxima hasta de 5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día). En la insuficiencia hepática grave, la dosis inicial es de 0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día), la de mantenimiento es de 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día) y la dosis máxima es de 2 mg/kg dos veces al día (4 mg/kg/día). Para la esclerosis tuberosa, en la insuficiencia hepática moderada, la dosis inicial es de 1,25 mg/kg dos veces al día (2,5 mg/kg/día), aumentando a la semana a 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día) y una dosis máxima recomendada de 6,25 mg/kg dos veces al día (12,5 mg/kg/día). En la insuficiencia hepática grave, la dosis inicial es de 0,5 mg/kg dos veces al día (1 mg/kg/día), aumentando a la semana a 1 mg/kg dos veces al día (2 mg/kg/día), y puede incrementarse hasta una dosis máxima de 2,5 mg/kg dos veces al día (5 mg/kg/día).

En cuanto al uso concomitante de clobazam, se recomienda reducir la dosis de clobazam un 25% antes de iniciar el CBD en pacientes que tomen más de 20 mg/día [58] y, si aparece somnolencia, reducir aún más la dosis.

Con el uso concomitante de ácido valproico se recomienda monitorizar los niveles y utilizar dosis por debajo de 1.000 mg/día en adultos; y en niños, usar un rango de 30-35 mg/kg/día. Existe un mayor riesgo de elevación de las transaminasas y la bilirrubina en pacientes con ácido valproico.

Se ha descrito que el uso concomitante de CBD puede elevar los niveles de estiripentol, rufinamida, fenobarbital y brivaracetam [59-61], por lo que se recomienda estar especialmente atento a la aparición de efectos adversos de estos fármacos.

Al iniciar el tratamiento con CBD en pacientes ya tratados con everolímús, deberán monitorizarse los niveles de fármacos de everolímús y ajustar la dosis en consecuencia. Al iniciar el tratamiento con everolímús en pacientes que reciben una dosis estable de CBD, se recomiendan la administración de una dosis inicial inferior de everolímús y la monitorización de fármacos [61,62].

Tabla V. Titulación del cannabidiol para el síndrome de Lennox-Gastaut/síndrome de Dravet y complejo de esclerosis tuberosa.

	SLG y SD	CET
Primera semana	2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día)	2,5 mg/kg administrados dos veces al día (5 mg/kg/día)
Segunda semana	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)	5 mg/kg dos veces al día (10 mg/kg/día)
Incremento semanal de dosis si es necesario	Incrementos de 2,5 mg/kg cada 12 horas (5 mg/kg/día)	Incrementos de 2,5 mg/kg cada 12 horas (5 mg/kg/día)
Dosis máxima recomendada	10 mg/kg dos veces al día (20 mg/kg/día)	12,5 mg/kg dos veces al día (25 mg/kg/día)

CET: complejo de esclerosis tuberosa; SD: síndrome de Dravet; SLG: síndrome de Lennox-Gastaut.

El National Institute for Health and Care Excellence recomienda la retirada del tratamiento en caso de que a los seis meses de tratamiento no se haya conseguido una reducción de al menos un 30% en las crisis convulsivas en el caso del SD o de caída en el SLG.

Bibliografía

1. Roberti R, De Caro C, Iannone LF, Zaccara G, Lattanzi S, Russo E. Pharmacology of cenobamate: mechanism of action, pharmacokinetics, drug-drug interactions and tolerability. *CNS Drugs* 2021; 35: 609-18.
2. Schmitz B, Lattanzi S, Vonck K, Kälviäinen R, Nashef L, Ben-Menachem E. Cenobamate in refractory epilepsy: overview of treatment options and practical considerations. *Epilepsia Open* 2023; 8: 1241-55.
3. Vernillet L, Greene SA, Kim HW, Melnick SM, Glenn K. Mass balance, metabolism, and excretion of cenobamate, a new antiepileptic drug, after a single oral administration in healthy male subjects. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2020; 45: 513-22.
4. Osborn M, Abou-Khalil B. The cenobamate-clobazam interaction – evidence of synergy in addition to pharmacokinetic interaction. *Epilepsy Behav* 2023; 142: 109156.
5. Chung SS, French JA, Kowalski J, Krauss GL, Lee SK, Maciejowski M, et al. Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 2020; 94: e2311-22.
6. Krauss GL, Klein P, Brandt C, Lee SK, Milanov I, Milovanovic M, et al. Safety and efficacy of adjunctive cenobamate (YKP3089) in patients with uncontrolled focal seizures: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, dose-response trial. *Lancet Neurol* 2020; 19: 38-48.
7. Klein P, Aboumatar S, Brandt C, Dong F, Krauss GL, Mizne S, et al. Long-term efficacy and safety from an open-label extension of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology* 2022; 99: e989-98.
8. Villanueva V, Santos-Carrasco D, Cabezas-García P, Gómez-Ibáñez A, Garcés M, Serrano-Castro P, et al. Real-world safety and effectiveness of cenobamate in patients with focal onset seizures: outcomes from an expanded access program. *Epilepsia Open* 2023; 8: 918-29.

9. Sperling MR, Klein P, Aboumatar S, Gelfand M, Halford JJ, Krauss GL, et al. Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study. *Epilepsia* 2020; 61: 1099-108.
10. Seiden LG, Connor GS. The importance of drug titration in the management of patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2022; 128: 108517.
11. Smith MC, Klein P, Krauss GL, Rashid S, Seiden LG, Stern JM, et al. Dose adjustment of concomitant antiseizure medications during cenobamate treatment: expert opinion consensus recommendations. *Neurol Ther* 2022; 11: 1705-20.
12. Carreño M, Gil-Nagel A, Serratosa JM, Toledo M, Rodríguez-Uranga JJ, Villanueva V. Spanish consensus on the management of concomitant antiseizure medications when using cenobamate in adults with drug-resistant focal seizures. *Epilepsia Open* 2024; 9: 1051-8.
13. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan JE, Nickels KC, Lagae L, et al. Efficacy and safety of fenfluramine for the treatment of seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *JAMA Neurol* 2022; 79: 554.
14. Frampton JE. Fenfluramine: a review in Dravet and Lennox-Gastaut Syndromes. *Drugs* 2023; 83: 923-34.
15. Sourbron J, Lagae L. Fenfluramine: a plethora of mechanisms? *Front Pharmacol* 2023; 14: 1192022.
16. Lagae L, Sullivan J, Knupp K, Laux L, Polster T, Nikanorova M, et al. Fenfluramine hydrochloride for the treatment of seizures in Dravet syndrome: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London)* 2019; 394: 2243-54.
17. Nabbout R, Mistry A, Zuberi S, Villeneuve N, Gil-Nagel A, Sanchez-Carpintero R, et al. Fenfluramine for treatment-resistant seizures in patients with dravet syndrome receiving stiripentol-inclusive regimens: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 300-8.
18. Sullivan J, Lagae L, Cross JH, Devinsky O, Guerrini R, Knupp KG, et al. Fenfluramine in the treatment of Dravet syndrome: results of a third randomized, placebo-controlled clinical trial. *Epilepsia* 2023; 64: 2653-66.
19. Sullivan J, Scheffer IE, Lagae L, Nabbout R, Pringsheim M, Talwar D, et al. Fenfluramine HCl (Fintepla®) provides long-term clinically meaningful reduction in seizure frequency: analysis of an ongoing open-label extension study. *Epilepsia* 2020; 61: 2396-404.
20. Guerrini R, Specchio N, Aledo-Serrano Á, Pringsheim M, Darra F, Mayer T, et al. An examination of the efficacy and safety of fenfluramine in adults, children, and adolescents with Dravet syndrome in a real-world practice setting: a report from the Fenfluramine European Early Access Program. *Epilepsia Open* 2022; 7: 578-87.
21. Valls-Carbó A, Beltrán Á, Sánchez-Miranda-Román I, Cabal B, Gómez-Porro P, Aledo-Serrano Á, et al. What have we learned from the real-world efficacy of FFA in DS and LGS? A post-marketing study in clinical practice. *Epilepsy Behav* 2024; 151: 109620.
22. 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.
23. Knupp KG, Scheffer IE, Ceulemans B, Sullivan J, Nickels KC, Lagae L, et al. Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox-Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study. *Epilepsia* 2023; 64: 139-51.
24. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Knupp KG, Scheffer IE, Sullivan J, et al. Fenfluramine treatment improves everyday executive functioning in patients with Lennox-Gastaut syndrome: analysis from a phase 3 clinical trial. In *Neuropediatrics* 2021; 52 (Suppl 1): S1-53.
25. Bishop K, Isquith P, Knupp K, Sullivan J, Nabbout R, Gil-Nagel A, et al. Fenfluramine treatment is associated with improvement in everyday executive function in adults with Lennox-Gastaut syndrome: post-hoc analysis of dose effects from a phase 3 trial rationale (P11-1.001). *Neurology* 2023; 100: 2334.
26. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Gammaitoni AR, Farfel G, Galer BS, et al. Improved everyday executive functioning following profound reduction in seizure frequency with fenfluramine: analysis from a phase 3 long-term extension study in children/young adults with Dravet syndrome. *Epilepsy Behav* 2021; 121: 108024.
27. Bishop KI, Isquith PK, Gioia GA, Knupp KG, Scheffer IE, Nabbout R, et al. Fenfluramine treatment is associated with improvement in everyday executive function in preschool-aged children (<5 years) with Dravet syndrome: a critical period for early neurodevelopment. *Epilepsy Behav* 2023; 138: 108994.
28. Jensen MP, Gammaitoni AR, Salem R, Wilkie D, Lothe A, Amtmann D. Fenfluramine treatment for Dravet syndrome: caregiver- and clinician-reported benefits on the quality of life of patients, caregivers, and families living in Germany, Spain, Italy, and the United Kingdom. *Epilepsy Res* 2023; 190: 107091.
29. Cross JH, Galer BS, Gil-Nagel A, Devinsky O, Ceulemans B, Lagae L, et al. Impact of fenfluramine on the expected SUDEP mortality rates in patients with Dravet syndrome. *Seizure* 2021; 93: 154-9.
30. Patel S, Geenen KR, Dowless D, Bruno PL, Thiele EA. Follow-up to low-dose fenfluramine for Sunflower syndrome: a non-randomized controlled trial. *Dev Med Child Neurol* 2023; 65: 961-7.
31. Devinsky O, King L, Schwartz D, Conway E, Price D. Effect of fenfluramine on convulsive seizures in CDKL5 deficiency disorder. *Epilepsia* 2021; 62: e98-102.
32. Aledo-Serrano Á, Cabal-Paz B, Gardella E, Gómez-Porro P, Martínez-Múgica O, Beltrán-Corbellini A, et al. Effect of fenfluramine on seizures and comorbidities in SCN8A-developmental and epileptic encephalopathy: a case series. *Epilepsia Open* 2022; 7: 525-31.
33. Gil-Nagel A, Sullivan J, Ceulemans B, Wirrell E, Devinsky O, Nabbout R, et al. Treatment with fenfluramine in patients with Dravet syndrome has no long-term effects on weight and growth. *Epilepsy Behav* 2021; 122: 108212.
34. Wickstrom R, Taraschenko O, Dilella R, Payne ET, Specchio N, Nabbout R, et al. International consensus recommendations for management of new onset refractory status epilepticus including febrile infection-related epilepsy syndrome: statements and supporting evidence. *Epilepsia* 2022; 63: 2840-64.
35. Gil-Nagel A, Falip M, Sánchez-Carpintero R, Abad-Sazatornil MR, Poveda JL, Aibar JA, et al. The contribution of fenfluramine to the treatment of Dravet syndrome in Spain through multi-criteria decision analysis. *Epilepsy Behav* 2022; 132: 108711.
36. Morales P, Hurst DP, Reggio PH. Molecular targets of the phytocannabinoids: a complex picture. *Prog Chem Org Nat Prod* 2017; 103: 103-31.
37. Wise J. European drug agency approves cannabis-based medicine for severe forms of epilepsy. *BMJ* 2019; 366: l5708.
38. Thiele EA, Marsh ED, French JA, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Benbadis SR, Joshi C, et al. Cannabidiol in patients with seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome (GWPCARE4): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018; 391: 1085-96.
39. Devinsky O, Cross JH, Laux L, Marsh E, Miller I, Nabbout R, et al. Trial of CBD for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med* 2017; 376: 2011-20.
40. Thiele EA, Bebin EM, Bhathal H, Jansen FE, Kotulski K, Lawson JA, et al. Add-on CBD treatment for drug-resistant seizures in tuberous sclerosis complex: a placebo-controlled randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2021; 78: 285-92.
41. Thiele EA, Bebin EM, Filloux F, Kwan P, Loftus R, Sahebkar F, et al. Long-term CBD treatment for seizures in patients with tuberous sclerosis complex: an open-label extension trial. *Epilepsia* 2022; 63: 426-39.

42. Gray RA, Whalley BJ. The proposed mechanisms of action of CBD in epilepsy. *Epileptic Disord* 2020; 22 (Suppl 1): S10-5.
43. Bialer M, Perucca E. Does CBD have antiseizure activity independent of its interactions with clobazam? An appraisal of the evidence from randomized controlled trials. *Epilepsia* 2020; 61: 1082-9.
44. Gunning B, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RFM, Bhathal H, Nortvedt C, Dunayevich E, et al. Cannabidiol in conjunction with clobazam: analysis of four randomized controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2021; 143: 154-63.
45. Millar SA, Stone NL, Yates AS, O'Sullivan SE. A systematic review on the pharmacokinetics of CBD in humans. *Front Pharmacol* 2018; 9: 1365.
46. Lucas CJ, Galettis P, Schneider J. The pharmacokinetics and the pharmacodynamics of cannabinoids. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 2477-82.
47. Schaiquevich P, Riva N, Maldonado C, Vázquez M, Cáceres-Guido P. Clinical pharmacology of CBD in refractory epilepsy. *Farm Hosp* 2020; 44: 222-9.
48. Morrison G, Crockett J, Blakey G, Somerville K. A phase 1, open-label, pharmacokinetic trial to investigate possible drug-drug interactions between clobazam, stiripentol, or valproate and CBD in healthy subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2019; 8: 1009-31.
49. Wray L, Berwaerts J, Critchley D, Hyland K, Chen C, Thai C, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction with coadministration of CBD and everolimus in a phase 1 healthy volunteer trial. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2023; 12: 911-9.
50. Devinsky O, Patel AD, Cross JH, Villanueva V, Wirrell EC, Privitera M, et al. Effect of CBD on drop seizures in the Lennox-Gastaut syndrome. *N Engl J Med* 2018; 378: 1888-97.
51. Patel AD, Mazurkiewicz-Beldzińska M, Chin RF, Gil-Nagel A, Gunning B, Halford JJ, et al. Long-term safety and efficacy of add-on CBD in patients with Lennox-Gastaut syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2228-39.
52. Miller I, Scheffer IE, Gunning B, Sanchez-Carpintero R, Gil-Nagel A, Perry MS, et al. Dose-ranging effect of adjunctive oral CBD vs placebo on convulsive seizure frequency in Dravet syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2020; 77: 613-21.
53. Scheffer IE, Halford JJ, Miller I, Nababout R, Sanchez-Carpintero R, Shiloh-Malawsky Y, et al. Add-on CBD in patients with Dravet syndrome: results of a long-term open-label extension trial. *Epilepsia* 2021; 62: 2505-17.
54. Berg AT, Dixon-Salazar T, Meskis MA, Danese SR, Le NMD, Perry MS. Caregiver-reported outcomes with real-world use of CBD in Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome from the BECOME survey. *Epilepsy Res* 2024; 200: 107280.
55. Lattanzi S, Trinka E, Striano P, Zaccara G, Del Giovane C, Nardone R, et al. Cannabidiol efficacy and clobazam status: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia* 2020; 61: 1090-8.
56. Szaflarski JP, Devinsky O, Lopez M, Park YD, Zentil PP, Patel AD, et al. Long-term efficacy and safety of CBD in patients with treatment-resistant epilepsies: four-year results from the expanded access program. *Epilepsia* 2023; 64: 619-29.
57. Flamini RJ, Comi AM, Bebin EM, Chez MG, Clark G, Devinsky O, et al. Efficacy of CBD in convulsive and nonconvulsive seizure types associated with treatment-resistant epilepsies in the Expanded Access Program. *Epilepsia* 2023; 64: e156-63.
58. García-Peñas JJ, Gil Nagel-Rein A, Sánchez-Carpintero R, Villanueva-Haba V. Cannabidiol for the treatment of Lennox-Gastaut syndrome and Dravet syndrome: experts' recommendations for its use in clinical practice in Spain. *Rev Neurol* 2021; 73 (Supl 1): S1-8.
59. Chang BS. Cannabidiol and serum antiepileptic drug levels: the ABCs of CBD with AEDs. *Epilepsy Curr* 2018; 18: 33-4.
60. Klotz KA, Hirsch M, Heers M, Schulze-Bonhage A, Jacobs J. Effects of CBD on brivaracetam plasma levels. *Epilepsia* 2019; 60: e74-7.
61. Gilmartin CGS, Dowd Z, Parker APJ, Harijan P. Interaction of CBD with other antiseizure medications: a narrative review. *Seizure* 2021; 86: 189-96.
62. Wiemer-Kruel A, Stiller B, Bast T. Cannabidiol interacts significantly with everolimus-report of a patient with tuberous sclerosis complex. *Neuropediatrics* 2019; 50: 400-3.

Advances and guidance in the treatment of drug-resistant epilepsy: a review by the Andalusian Epilepsy Society of the new drugs cenobamate, fenfluramine and cannabidiol

Abstract. This review, conducted by the Andalusian Epilepsy Society, provides an update on recent advances in the treatment of drug-resistant epilepsy, focusing on three new anti-seizure drugs: cenobamate, fenfluramine and cannabidiol. These emerging drugs offer new therapeutic alternatives for patients with drug-resistant focal epilepsy, Dravet syndrome, and Lennox-Gastaut syndrome. The primary objective of this review is to provide healthcare professionals with an up-to-date overview of the efficacy, safety and potential clinical applications of these treatments, backed by the latest evidence. In addition to reviewing the available clinical evidence, the document addresses essential practical considerations for the implementation of these drugs in routine clinical practice, including aspects such as their dosage, drug interactions, and management of their side-effects. With this review, the Andalusian Epilepsy Society aims to contribute to improving the care for and quality of life of patients with drug-resistant epilepsy and their families.

Key words. Cannabidiol. Cenobamate. Drug-resistant epilepsy. Epilepsy. Fenfluramine. Review.