

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

Seguridad y eficacia del cenobamato como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia focal

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Paula Mayerly Calderón Pineda

Paola Vanessa Guillén Ávila

Director:

Maritza Raphaela Ochoa Castro

ORCID:  0000-0001-8937-6191

Cuenca, Ecuador

2025-09-08

Resumen

La epilepsia es un trastorno en el cual se interrumpe la actividad de las células nerviosas en el cerebro manifestándose con convulsiones recurrentes que se clasifican en convulsiones localizadas y focales, por ende, se analizará la epilepsia focal la cual es una condición neurológica crónica que afecta la calidad de vida de millones de personas en el mundo. A pesar de los avances en el desarrollo de tratamientos farmacológicos, aproximadamente una cuarta parte de los pacientes no responde adecuadamente a los medicamentos antiepilépticos convencionales en consecuencia se evalúa la seguridad y eficacia del cenobamato como tratamiento coadyuvante en pacientes con epilepsia focal mediante una revisión bibliográfica con ocho ensayos clínicos catalogados como estudios de alta calidad según la Guía CONSORT de los cuales se evidencio al cenobamato como seguro y eficaz para el tratamiento en epilepsia focal frente a un fármaco concomitante y a un placebo, siendo mareo, somnolencia y fatiga los eventos adversos más comunes e inevitables y con un porcentaje de eficacia mayor al 50% en cuanto a la reducción de crisis epilépticas.

Palabras clave del autor: reacciones adversas, efectividad, antiepiléptico, crisis convulsivas



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Epilepsy is a disorder in which the activity of nerve cells in the brain is interrupted, manifesting with recurrent seizures that are classified into localized and focal seizures, therefore focal epilepsy will be analyzed, which is a chronic neurological condition that affects the quality of life of millions of people in the world. Despite advances in the development of pharmacological treatments, approximately a quarter of patients do not respond adequately to conventional antiepileptic drugs. Consequently, the safety and efficacy of cenobamate as an adjunctive treatment in patients with focal epilepsy is evaluated through a literature review with eight clinical trials classified as high quality studies according to the CONSORT Guide, which showed cenobamate to be safe and effective for the treatment of focal epilepsy compared to a concomitant drug and a placebo, dizziness, somnolence and fatigue being the most common and unavoidable adverse events and with an efficacy rate of more than 50% in terms of seizure reduction.

Author Keywords: adverse reactions, effectiveness, antiepileptic, seizures



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen	2
Abstract	2
DEDICATORIA	8
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO 1	11
1.1. Definición de la epilepsia focal.	11
1.2. Epidemiología y prevalencia.....	11
1.3. Clasificación de convulsiones focales.....	11
1.4. Etiología y fisiopatología.....	12
1.5. Impacto en la calidad de vida de los pacientes.....	13
1.6. Descripción general de los tratamientos estándar.	13
1.7. Limitaciones de las terapias existentes.	14
1.8. Introducción a los tratamientos coadyuvantes y su importancia.	14
1.9. Historia y desarrollo del cenobamato.....	15
1.9.1 Mecanismo de acción del cenobamato	17
CAPÍTULO 2	18
METODOLOGÍA	18
CAPÍTULO 3	24
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	24
CONCLUSIÓN	36
Referencias	38
Anexos	43
Anexo A: Guía Consort	43
Anexo B: Clasificación de Calidad según Guía Consort.....	46
Anexo C: Puntaje para la clasificación de calidad según Guía Consort.....	50

Índice de figuras

Figura 1. Estructura química de algunos alquilcarbamatos con actividad anticonvulsiva....	16
Figura 2. Diagrama PRISMA para extracción de datos	23

Índice de tablas

Tabla 1. Número de pacientes, duración del tratamiento y porcentaje de reducción de crisis en relación a la dosis según autores	25
Tabla 2. Efectos adversos principales del cenobamato según autores.	31

Tabla de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
ASM	Medicamentos anticonvulsivos
DRE	Diagnóstico de la resistencia de la epilepsia
CNB	Cenobamato
ILAE	International League Against Epilepsy
FAE	Fármacos antiepilépticos

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

Dra. Maritza Ochoa, queremos expresarle nuestro más sincero agradecimiento por haber sido una guía en este proceso tan significativo. Su paciencia, dedicación y apoyo incondicional han sido fundamentales para alcanzar esta meta. No solo ha sido una excelente tutora académica, sino un modelo a seguir por su profesionalismo, sabiduría y calidez humana. Gracias por creer en nosotras, por corregirnos con amabilidad y por inspirarnos a dar siempre lo mejor de nosotras. Su ejemplo perdurará en nuestra vida profesional y personal.

A mamá, mi faro y mi fortaleza: gracias por ser mi guía, por llenar cada paso de amor y por formarme con valores y determinación. Eres el corazón de todo lo que soy hoy. A papá, mi pilar: gracias por enseñarme con tu ejemplo la importancia de la honestidad, el trabajo y la perseverancia. A Vicky, mi hermana y motor: eres mi inspiración diaria, mi protectora y la razón por la que siempre deseé ser mejor. A mi hermano, ejemplo de lucha: tu resiliencia y superación son mi motivación para nunca rendirme. A aquellos que, desde el cielo, me acompañan en silencio: su amor y enseñanzas siguen vivos en mí. A Jenni: gracias por estar en los días brillantes y en los oscuros, por tu lealtad inquebrantable y por sostenerme cuando nadie más sabía cuánto lo necesitaba. Fernando y su familia, mi segundo hogar: gracias por haber sido mi refugio y motivación cuando más lo necesité, fueron parte de mi camino y dejaron una huella imborrable en mi historia.

Este logro no es solo mío, es de todos los que me rodearon con amor, paciencia y fe.

Paula Calderón

En primer lugar, agradezco a Dios, fuente de vida, sabiduría y fortaleza. A mis padres Catalina y Gustavo quienes han sido el sostén incondicional en cada etapa de mi vida, gracias por su amor inmenso, por enseñarme el valor del esfuerzo, la disciplina y el sacrificio. Este logro es también suyo. A mi hermano Juan Andrés, por ser mi ejemplo y demostrarme su cariño, además de ser la inspiración para culminar esta etapa. A Christopher por sus palabras de aliento, su amor y constante apoyo que me han dado fuerza para seguir luchando por mis sueños, a su familia, por brindarme un respaldo y hacerme sentir bienvenida.

A cada persona que caminó a mi lado, gracias por sus oraciones, sus palabras de aliento y su amor constante.

Paola Guillén Ávila

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad asintomática, donde la mayoría de los pacientes no tiene un control sobre las convulsiones, en donde afecta aproximadamente a 70 millones de personas en todo el mundo (Hirtz et al., 2007). En los últimos 25 años a pesar de la gran disponibilidad de medicamentos anticonvulsivos (ASM), la resistencia de la epilepsia a un tratamiento a llevado a los profesionales de la salud a buscar opciones terapéuticas novedosas y más efectivas (Chen et al., 2018). Por ende, se indica que el cenobamato (CNB) es un nuevo compuesto monocarbamato de alquilo del tetrazol con un mecanismo de acción dual, el cual ayuda a la mejora del estado inactivado de los canales de sodio dependientes del voltaje, inhibiendo preferentemente el componente persistente de la corriente del canal de sodio, en consecuencia, tiende a funcionar como un modulador alostérico positivo de los receptores γ -aminobutírico (GABA A) juntándose a un sitio no benzodiazepínico (Lattanzi et al, 2020).

Según últimos estudios el cenobamato es el último ASM aprobado para el diagnóstico de la resistencia de la epilepsia (DRE) donde el 70% de pacientes experimentaron una reducción del 50% de frecuencia de convulsiones, sin embargo, en el contexto ecuatoriano no se evidencia un estudio bibliográfico relacionado con la seguridad y eficacia del cenobamato como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia focal que aporte con nuevas teorías, investigaciones y bases de datos para futuros estudios a investigadores, docentes universitarios y profesionales de la salud.

A nivel mundial, estudios demuestran que se ha logrado la ausencia de convulsiones del 18,4% a los 6 meses, el 16,7% a los 12 meses y el 3% a los 18 meses (Lauxmann et al., 2024). En la misma línea Klein et al, (2023) revela que, en estudios abiertos a largo plazo, entre el 10% y el 36% de los pacientes no presentaron convulsiones durante una duración media de 30 a 45 meses. En cuanto a la seguridad y eficacia del medicamento Christian et al. (2020) expresa que a nivel de Europa se manifiesta que el tratamiento complementario

con cenobamato se muestra con mayor efectividad en la ausencia de convulsiones frente a otros medicamentos.

A nivel de Latinoamérica, el 21% y el 28,3% no experimentaron crisis epilépticas después de la inserción de cenobamato en su vida diaria (Krauss et al., 2020). Por otro lado, Burneo et al. (2005) un estudio realizado en América Latina revela que los pacientes continúan presentando crisis, sin remisión, a pesar de aplicarse el tratamiento adecuado con diferentes medicamentos anticonvulsivos. Por ende, el cenobamato marca una diferencia significativa en la reducción en las crisis epilépticas en un 65% en la región latinoamericana, mejorando exponencialmente su calidad de vida (Eurofarma, 2022).

Por lo tanto, el objetivo de esta investigación es realizar una revisión bibliográfica sobre la seguridad y eficacia del cenobamato como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia focal. Para dar cumplimiento a este objetivo se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la evidencia en la literatura científica respecto a la seguridad y eficacia del cenobamato como tratamiento coadyuvante en pacientes con epilepsia focal?

CAPÍTULO 1

MARCO TEÓRICO

1.1. Definición de la epilepsia focal.

La epilepsia se la define como una alteración del sistema nervioso central, en donde existe un incremento y sincronización anormales de la actividad eléctrica neuronal, la cual se muestra mediante crisis recurrentes y espontáneas, así como por cambios electroencefalográficos (Bell & Sander, 2001). Por otra parte, las epilepsias focales a menudo son causadas por una lesión estructural como accidente cerebrovascular, infección y lesión cerebral, o tumores cerebrales, malformaciones vasculares, trastornos metabólicos, autoinmunes y/o causas genéticas, por ende, pacientes que presentan epilepsia focal tienden a presentar resistencia a los medicamentos y deberán someterse a una evaluación en un centro especializado para la detención de la epilepsia. (Rocha et al., 2009)

1.2. Epidemiología y prevalencia.

La prevalencia de la epilepsia focal varía significativamente entre países según la distribución local de los factores de riesgo y etiológicos, el número de crisis en el momento del diagnóstico y también se puede considerar solo la epilepsia activa (prevalencia activa) o los distintos casos en remisión (prevalencia de por vida). Según estudios la prevalencia general de por vida de la epilepsia fue de 7,60 por 1000 habitantes, donde se evidencia más en los países de ingresos bajos, además se muestran diferencias según ciertas etnias, personas con mala salud y sujetos socialmente desfavorecidos. (Beghi, 2020)

1.3. Clasificación de convulsiones focales

Según la International League Against Epilepsy (ILAE), la epilepsia focal se la puede clasificar en tres categorías, la primera es según el tipo de crisis, la segunda categoría se determina por el tipo de epilepsia (focal, generalizada, combinación de generalizada y focal, o desconocida) y la tercera por el diagnóstico de un síndrome epiléptico específico determinado

por un médico especialista. Sin embargo, (Rocha et al., 2009) considera que otros factores se deben tomar en cuenta como la etiología, la edad de inicio, la predisposición genética y la evidencia de patología cerebral. Por lo tanto, la epilepsia focal se clasificaría de la siguiente manera: epilepsias idiopáticas focales de la infancia y la niñez (benignas, inicio temprano o tardío en la niñez); epilepsias focales familiares (foco de origen variable); Epilepsias focales sintomáticas (originada por varios síndromes). Por otra parte, Nascimento et al. (2023), revela que las convulsiones focales se clasifican según la característica clínica más temprana (signos descriptivos motores o no motores) y posteriormente se subclasifican, según los cambios en la conciencia durante una convulsión (conciencia o conciencia alterada).

1.4. Etiología y fisiopatología.

En un principio la ILAE dividió las epilepsias de los síndromes epilépticos (primarias, secundarias y de origen desconocido). Es por ello por lo que, las formas sintomáticas se consideran secundarias a un proceso patológico del sistema nervioso central como causa conocida o sospechada como pueden ser hipoxia-isquemia, infecciones, traumatismos, malformaciones congénitas, alteraciones innatas del metabolismo, neoplasias e intoxicaciones, entre otras. Por otra parte, la epilepsia idiopática o primaria se define como una etiología desconocida, que aparenta un origen por predisposición hereditaria. Las formas criptogénicas (presumiblemente sintomáticas) se refieren a trastornos de causa desconocida o aún no determinada que no son idiopáticos. Sin embargo, últimos de los reportes de la ILAE, se trata de evitar el uso del término criptogénico por la ambigüedad que se considera a la epilepsia idiopática como de etiología desconocida. (Rocha et al., 2009)

1.5. Impacto en la calidad de vida de los pacientes.

El cenobamato, en su rol de terapia adicional para la epilepsia focal resistente a fármacos, ha evidenciado ventajas notables en la calidad de vida de los pacientes, diversos estudios clínicos revelan que la administración controlada de cenobamato incrementa

considerablemente la posibilidad de lograr una disminución de al menos el 50% en la frecuencia de las convulsiones y se estimó una probabilidad hasta cuatro veces superior a conseguir la liberación de convulsiones en comparación con el placebo. Estos efectos resultan en un control más efectivo de la enfermedad, lo que influye de manera positiva en aspectos de independencia personal y bienestar emocional, elementos cruciales para pacientes que se encuentran con restricciones significativas debido a la persistencia de las convulsiones. Sin embargo, el uso de cenobamato no está libre de peligros número de reacciones adversas medicamentosas (RAM), particularmente a dosis más elevadas (200-400 mg/día), incluyendo efectos secundarios que pueden provocar la interrupción del tratamiento en ciertos pacientes. Estos hallazgos resaltan la relevancia de analizar meticulosamente la relación entre el beneficio y el riesgo en cada situación individual. (Brigo & Lattanzi, 2024). Por otra parte, Turan et al. (2022), concluyeron que el estigma sentido tiene un efecto negativo en la calidad de vida, el cual afecta de manera significativa en poblaciones que presentan un ingreso económico bajo, es decir, si la tasa de estigma de sentido es mayor, menor será la calidad de vida de los pacientes.

1.6. Descripción general de los tratamientos estándar.

Para Massot-Tarrús et al. (2017) existen diversas alternativas al tratamiento farmacológico de los pacientes con epilepsia la cual es motivo de una constante revisión del tema, en donde se recomiendan como tratamientos de primera línea, como la carbamazepina (pacientes sin comorbilidad) y a la lamotrigina tanto para niños como para adultos con epilepsia focal, no obstante, se recomienda opciones como el levetiracetam, oxcarbazepina o ácido valproico.

En la misma línea, Consalvo et al. (2013) determina que existe otras opciones posibles con buen nivel de evidencia como el ácido valproico (no recomendado para mujeres en edad fértil), fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, topiramato y zonisamida y con un menor nivel de evidencia como la gabapentina que se recomienda su uso en personas mayores de 60 años.

1.7. Limitaciones de las terapias existentes.

Según (López González et al., 2015), los fármacos antiepilépticos (FAE) son la base fundamental del tratamiento para la epilepsia, presentan limitaciones sobre todo en casos de epilepsia farmacorresistente donde afecta aproximadamente a una cuarta parte de los pacientes epilépticos, quienes no logran controlar las crisis pese al uso adecuado de al menos dos FAE en monoterapia o combinación. Esta ausencia de eficacia no solo aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad en los pacientes, sino que también afecta significativamente su calidad de vida, derivando en problemas psicosociales y un mayor aislamiento social. Sin embargo, estas restricciones, existen opciones como la politerapia racional, que busca combinar FAE con diferentes mecanismos de acción para potenciar su efectividad y reducir los efectos adversos. En casos extremos, es necesaria la evaluación prequirúrgica en centros especializados para considerar procedimientos como la cirugía respectiva o técnicas de neuro estimulación (vagal o cerebral). Estas alternativas, aunque prometedoras, no están exentas de riesgos, y su aplicación requiere una evaluación individualizada basada en la naturaleza y el origen de la epilepsia.

1.8. Introducción a los tratamientos coadyuvantes y su importancia.

Los tratamientos auxiliares juegan un papel vital en la gestión de la epilepsia farmacorresistente, un estado donde las crisis no se gestionan correctamente con los medicamentos antiepilépticos (FAE) convencionales, los mismo que abarcan alternativas no medicamentosas como la cirugía de reemplazo, la neuro estimulación (vagal o cerebral) y la alimentación cetogénica, son particularmente relevantes en pacientes que no responden a dos o más FAE. Su relevancia reside en su habilidad para proponer nuevas opciones que mejoren la calidad de vida de los pacientes y disminuyan el efecto de las crisis epilépticas. La puesta en marcha de estos tratamientos demanda una evaluación exhaustiva multidisciplinaria en centros especializados, lo que facilita la identificación de candidatos apropiados y la reducción de riesgos. Por ejemplo, se ha comprobado que la estimulación del

nervio vago disminuye las crisis en pacientes que no son aptos para intervenciones quirúrgicas, mientras que la alimentación cetogénica resulta efectiva en epilepsias particulares, como el síndrome de Lennox-Gastaut (López González et al., 2015).

1.9. Historia y desarrollo del cenobamato.

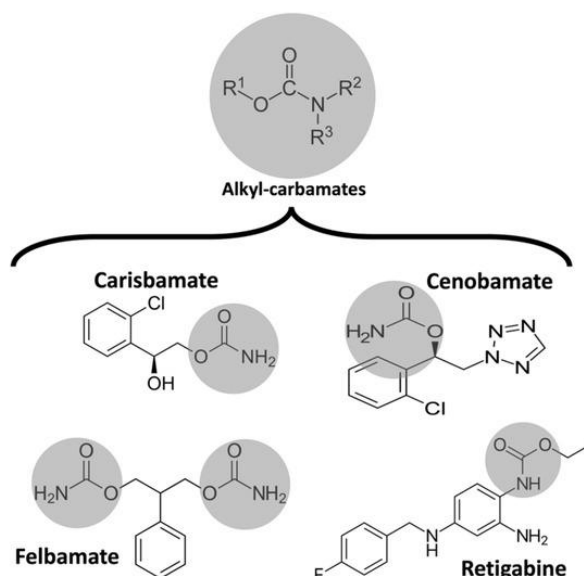
Históricamente, el cenobamato (CNB) ha sido aprobado recientemente y ya ha sido recetado a miles de pacientes con epilepsia resistente, mostrando resultados alentadores. No obstante, su implementación debe llevarse a cabo de forma paulatina para reducir el peligro de reacciones adversas severas, como alergias vinculadas al fármaco. Además, es necesario tener en cuenta interacciones clínicas relevantes con otros medicamentos para asegurar una tolerancia óptima y mejorar los resultados del tratamiento. El avance del cenobamato como tratamiento anticonvulsivante constituye un progreso importante en la administración de la epilepsia focal resistente a medicamentos. Este medicamento fue creado basándose en modificaciones estructurales de compuestos conocidos por su actividad anticonvulsivante, empleando modelos animales para valorar su potencial farmacológico. Estas propiedades lo posicionan como una alternativa alentadora para pacientes que no consiguen lograr su objetivo terapéutico. Estas propiedades lo hacen una alternativa alentadora logrando controlar sus crisis epilépticas con tratamientos convencionales (Pereira Levada et al., 2024).

En 1951, inició el estudio de una nueva familia de fármacos monocarbamatos que pueden observarse en la **Figura 1**, donde tras realizar estudios en ratas se desarrolló un nuevo fármaco ansiolítico denominado meprobamato, el cual presenta actividad anticonvulsiva. Diez años después, el científico Frank Berger de Wallace Laboratories observó que el felbamato era capaz de controlar la actividad eléctrica anormal epiléptica en animales. Para 2008 Johnson & Johnson inició una solicitud para la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, sin embargo, dos años más tarde fue retirado del mercado por su superioridad insignificante sobre un placebo en un ensayo controlado aleatorio (Rissardo & Fornari Caprara, 2023).

El cenobamato o [(R)-1-(2-clorofenil)-2-(2H-tetrazol-2-il)etilo], es un derivado del carbamato de alquilo de tetrazol, el cual a diferencia de otros medicamentos anticonvulsivos (ASM) según estudios es un medicamento de amplio espectro y demostró actividad anticonvulsiva tras realizar una prueba de electroshock máximo (Rissardo & Fornari Caprara, 2023).

Figura 1.

Estructura química de algunos alquilcarbamatos con actividad anticonvulsiva.



Nota. Adaptado de "Cenobamate (YKP3089) and Drug-Resistant Epilepsy"(p.3), por J. P. Rissardo & A. L. Fornari Caprara, 2023, Medicina (Kaunas, Lithuania), (59)8.

1.9.1 Mecanismo de acción del cenobamato

Se desconoce el mecanismo de acción exacto por el cual el cenobamato es efectivo para tratar crisis epilépticas, sin embargo se sabe por estudios realizados que posee una estructura dual, por un lado es un potenciador de la actividad al ser un modulador alostérico positivo del receptor del canal iónico del ácido γ -aminobutírico (GABA-A), por otro lado es por es un bloqueante de los canales de sodio que incrementa la inactivación de estos canales lo que reduce la excitabilidad celular (Pereira Levada et al., 2024).

CAPÍTULO 2

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica centrada en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo o comparadores activos, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del cenobamato como coadyuvante en el tratamiento de la epilepsia focal. Para ello se inició con la pregunta PICO: En pacientes con epilepsia focal, ¿qué tan eficaz y seguro es el cenobamato como tratamiento coadyuvante en comparación con otros medicamentos coadyuvantes o placebo? de los cuales se deriva:

- P (paciente/s): Pacientes con epilepsia focal
- I (Intervención): Uso de cenobamato como tratamiento coadyuvante
- C (Comparación): comparación con medicamentos coadyuvantes o placebo
- O (Resultado): seguridad en cuanto a efectos adversos presentados y eficacia

en cuanto a disminución de crisis focales.

Tras obtener la pregunta PICO final este proceso de revisión se desarrolló siguiendo los lineamientos de la guía PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), lo que permitió estructurar rigurosamente el proceso de búsqueda, selección, evaluación y análisis de los estudios incluidos.

Esta revisión sistemática no fue registrada en ninguna base de datos internacional como PRÓSPERO. Sin embargo, se siguieron rigurosamente los criterios metodológicos sugeridos por la guía PRISMA referidos en la **Figura 2** para garantizar la transparencia, reproducibilidad y exhaustividad del proceso de selección y análisis de la información.

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos Scopus, Science Direct, Cochrane Library y PubMed, utilizando operadores booleanos y términos MeSH adaptados a la estructura de cada base. Las ecuaciones de búsqueda específicas fueron las siguientes:

- Scopus: ("Epilepsy, Focal"[MeSH] OR "Focal Seizures"[MeSH]) AND ("Cenobamate"[MeSH] OR "YKP3089") AND ("Adverse Effects"[MeSH] OR "Side Effects" OR "Safety" OR "Tolerability" OR "Toxicity") AND ("Treatment Outcome"[MeSH] OR "Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Therapeutic Effect" OR "Response to Treatment")
- Science Direct: ("Epilepsy, Focal" OR "Focal Seizures") AND ("Cenobamate" OR "YKP3089") AND ("Adverse Effects" OR "Safety" OR "Tolerability") AND ("Efficacy")
- Cochrane: ("Epilepsy, Focal" OR "Focal Epilepsy" OR "Focal Seizures" OR "Partial Seizures") AND ("Cenobamate" OR "YKP3089") AND ("Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Safety" OR "Tolerability" OR "Toxicity") AND ("Treatment Outcome" OR "Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Therapeutic Effect" OR "Response to Treatment")
- PubMed: ("Epilepsy, Focal" OR "Focal Seizures") AND ("Cenobamate" OR "YKP3089") AND ("Adverse Effects" OR "Side Effects" OR "Safety" OR "Tolerability" OR "Toxicity") AND ("Treatment Outcome" OR "Efficacy" OR "Effectiveness" OR "Therapeutic Effect" OR "Response to Treatment")

Como resultado de esta búsqueda se obtuvieron 41 artículos en Scopus, 25 en Science Direct, 38 en Cochrane y 40 en PubMed. Todos los artículos fueron exportados en formato RIS e importados a la plataforma Rayyan, una herramienta digital que permite acelerar la revisión inicial de resúmenes y títulos mediante un sistema semiautomatizado. En esta plataforma se identificaron y eliminaron los artículos duplicados o con un nivel de similitud mayor al 97 %, lo que permitió obtener un total de 88 artículos únicos sin duplicidad.

Posteriormente, se aplicaron tres filtros de selección. El primer filtro consistió en una revisión por título y resumen. Se excluyeron todos aquellos estudios que no se relacionaban

directamente con el tema de investigación, no corresponden al tipo de estudio requerido o que no abordaban la población y los objetivos definidos. Como resultado, se retuvieron 42 artículos. En el segundo filtro se procedió a una lectura completa de los 42 artículos seleccionados para verificar aspectos como el tipo de población, el acceso al documento (libre acceso o restringido), la presentación de resultados, la claridad metodológica y la relevancia clínica. De esta manera, se identificaron 22 artículos con potencial para ser incluidos.

A estos 22 estudios se les aplicó la Guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), una herramienta que evalúa la calidad metodológica de ensayos clínicos asignando un puntaje de 0 a 20 puntos (Anexo A). Según esta escala, se considera:

- Alta calidad: 17 a 20 puntos
- Buena calidad: 13 a 16 puntos
- Calidad media: 9 a 12 puntos
- Calidad baja: menos de 9 puntos (Anexo C)

Solo los estudios que alcanzaron al menos una calidad media fueron aceptados. Como resultado, nueve artículos cumplieron con los criterios de calidad y fueron incluidos en el análisis final. Los resultados de esta evaluación se detallan en el Anexo B.

El tercer y último filtro consistió en un análisis comparativo de los estudios seleccionados, en función de los objetivos planteados. Para ello se realizó una tabulación detallada con la información extraída de cada ensayo, incluyendo el número de participantes, duración del tratamiento, tipo de estudio, dosificación de cenobamato, resultados obtenidos y efectos adversos reportados. Esta comparación permitió evaluar de manera integrada la eficacia y seguridad del cenobamato como tratamiento coadyuvante en pacientes con epilepsia focal.

Criterios de inclusión

- Estudios publicados entre 2014 y 2024.

- Idiomas: español, inglés y portugués.
- Acceso libre.
- Estudios que evalúen el uso de cenobamato en pacientes de 18 a 75 años con epilepsia focal.

Criterios de exclusión

- Artículos no relacionados con epilepsia.
- Estudios realizados en animales.
- Estudios que no cumplan con el puntaje de calidad establecido por la guía CONSORT (ver Anexo A).
- Revisiones sistemáticas, cartas al editor y reportes de casos.

El rango de fechas establecido para la búsqueda (2014 - 2024) responde a la aprobación del cenobamato por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), la cual tuvo lugar en noviembre de 2019 para su uso como terapia coadyuvante en adultos con crisis focales. No obstante, se amplió el rango hacia años anteriores con el fin de incluir ensayos clínicos en fases iniciales (I, II y III) publicados antes de su aprobación, así como estudios más recientes posteriores a su autorización.

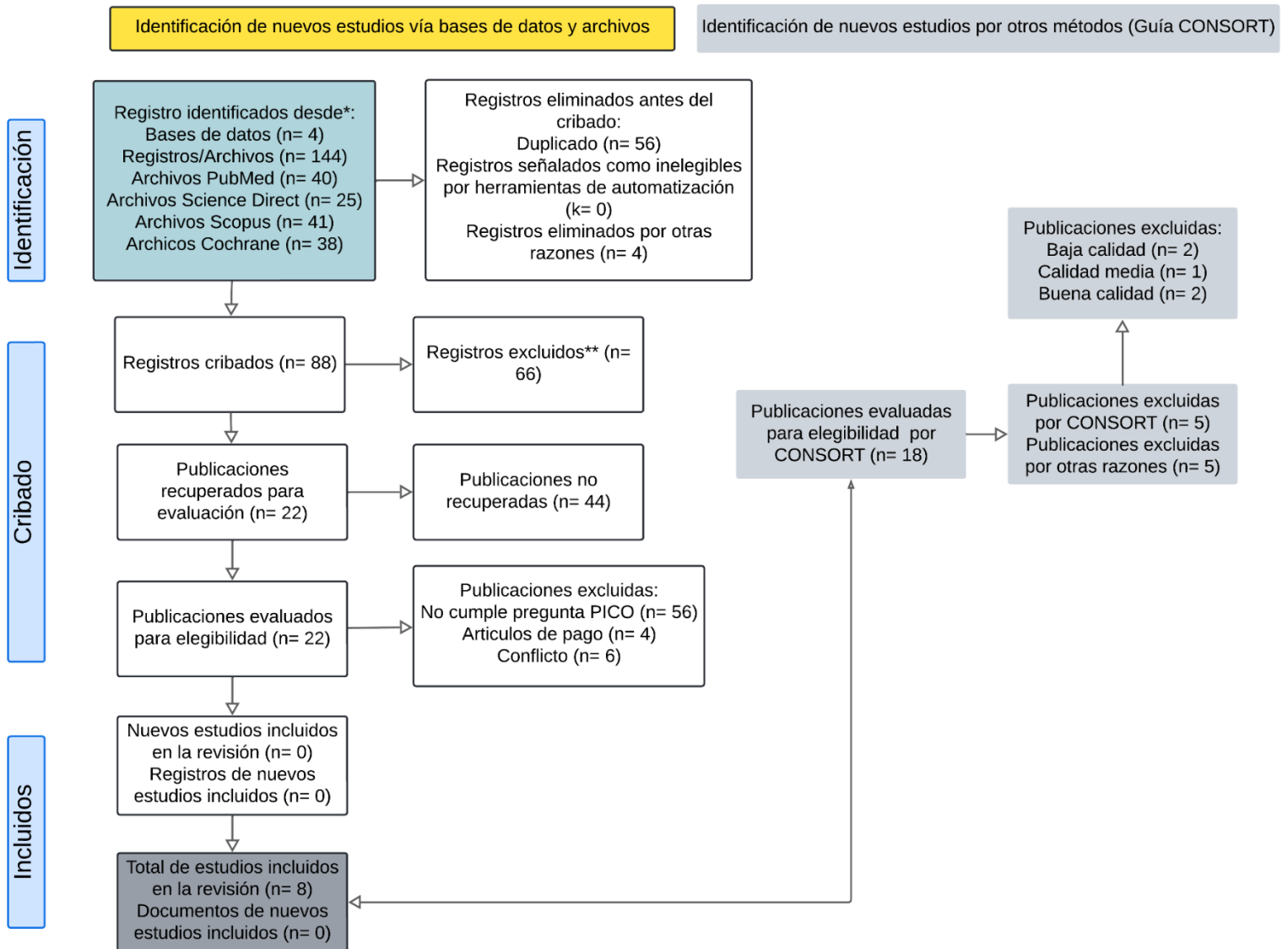
Para el análisis de los estudios seleccionados, todos los datos extraídos fueron organizados y tabulados en Microsoft Excel. Esta herramienta facilitó la comparación de características clave de cada estudio, tales como número de participantes, duración del ensayo, tipo de diseño, dosificación del cenobamato, resultados obtenidos y efectos adversos reportados.

Asimismo, como parte del proceso de gestión bibliográfica y citación, los artículos incluidos fueron exportados a los gestores de referencias Zotero y Mendeley, herramientas utilizadas para organizar, clasificar y citar correctamente las fuentes científicas seleccionadas. Esta exportación se realizó únicamente con los estudios aprobados en las fases finales de

evaluación, garantizando que la bibliografía utilizada cumpla con los criterios de calidad establecidos.

Figura 2.

Diagrama PRISMA para extracción de datos



CAPÍTULO 3

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los estudios que se incluyeron para el respectivo análisis fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Para la evaluación de la calidad realizada con la guía CONSORT (Anexo A) se optó netamente por aquellos artículos que fueron clasificados como alta calidad, en los que se determinó con puntaje de 17 a 20 puntos, cumpliendo con los parámetros establecidos únicamente 8 artículos en los que se analizó su estructura, información base, resumen, contenido de marco teórico, resultados, y redacción de discusión, importantes para poder definir la eficacia y seguridad del cenobamato en pacientes con epilepsia focal.

En la tabla a continuación se presenta el número de pacientes con epilepsia focal descritos en cada intervención, la duración del tratamiento desde 12 semanas como el menor tiempo empleado hasta 48 meses como el tiempo máximo de participación de los pacientes en cada estudio, la eficacia del cenobamato como tratamiento coadyuvante en crisis de epilepsia focal de acuerdo con las dosis empleadas en relación a otros medicamentos o un placebo.

Tabla 1.

Número de pacientes, duración del tratamiento y porcentaje de reducción de crisis en relación a la dosis según autores

Autor	Pacientes	Diseño del Estudio	Duración de tratamiento	EFICACIA % de reducción de crisis según dosis
SK Life Science	400	Multicéntrico Doble ciego Aleatorizado	18 semanas	Dosis de 100 mg/día con una reducción de 21.7% de las crisis parciales.

		Controlado con placebo			<p>Dosis de 200 mg/día</p> <p>con una reducción de 57.8% de las crisis parciales.</p>
					<p>Dosis de 400 mg/día</p> <p>con una reducción de 60.4% de las crisis parciales.</p>
Xu J, Wei W, Liu Y, Ye H, Liu X	394	Estudio de fase 2	de	18 semanas	<p>Dosis de 100 mg/día</p> <p>con una reducción de 52% en epilepsia estructural.</p> <p>Dosis de 100 mg/día</p> <p>con una reducción de 37.5% en epilepsia idiopática.</p> <p>Dosis de 100 mg/día</p> <p>con una reducción de 7% en epilepsia de etiología genética.</p>

Dosis de 200 mg/día

con una reducción de 53.5% en epilepsia estructural.

Dosis de 200 mg/día

con una reducción de 60% en epilepsia idiopática.

Dosis de 200 mg/día

con una reducción de 94% en epilepsia etiología genética

Dosis de 400 mg/día con una reducción de 60% en epilepsia estructural.

Dosis de 400 mg/día con una reducción de 55% en epilepsia idiopática.

Dosis de 400 mg/día

con una reducción de 85% en epilepsia de etiología genética.

Brandt C,
Sánchez-Álvarez
JC, Steinhoff BJ,
Milanov I,
Serratosa JM

437

Multicéntrico
Aleatorizado
Doble ciego
Controlado
con placebo

18 semanas

Reducción de $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis:

Placebo: 25%

Dosis 100 mg/día: 40%

Dosis 200 mg/día: 56%

Dosis 400 mg/día: 64%

					<p>Reducción de $\geq 75\%$ en la frecuencia de crisis:</p> <p>Placebo: 11% Dosis 100 mg/día: 21% Dosis 200 mg/día: 33% Dosis 400 mg/día: 40%</p>
					<p>Reducción de $\geq 100\%$ en la frecuencia de crisis:</p> <p>Placebo: 1% Dosis 100 mg/día: 4% Dosis 200 mg/día: 11% Dosis 400 mg/día: 21%</p>
<p>Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, Krauss GL, Vossler DG, Wechsler R, Ferrari L, Grall M, Rosenfeld WE</p>	<p>240</p>	<p>Estudio de seguridad</p>	<p>Titulación 12 semanas</p>	<p>Mantenimiento (200 mg/día y 400 mg/día)</p>	
					<p>Abierto</p>
					<p>Media: 29.5 meses de mantenimient o</p>
					<p>Multicéntrico</p>
					<p>Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis: 75.7% de los pacientes.</p>
					<p>Reducción $\geq 75\%$ en la frecuencia de crisis: 57.5% de los pacientes.</p>
					<p>Reducción $\geq 90\%$ en la frecuencia de crisis: 40.2% de los pacientes.</p>
					<p>Libres de crisis (100% de reducción): 13.1% de los pacientes.</p>

Klein, P, Aboumatar, S, Brandt, C, Dong, F, Krauss, GL, Mizne, S, Sanchez- Alvarez, JC, Steinhoff, BJ, Villanueva, V	355	Estudio multicéntrico Doble ciego Aleatorizado Controlado con placebo	>36–48 meses	Dosis 300 mg (Mediana de 50 a 100 mg) Reducción ≥50% de crisis no controladas: 76.4% de los pacientes. Reducción ≥75% de crisis no controladas: 51.8% de los pacientes. Reducción ≥90% de crisis no controladas: 39.1% de los pacientes. Reducción del 100% (libres de crisis): 16.4% de los pacientes.
Chung, SS, French, JA, Kowalski, J, Krauss, GL, Lee, SK, Maciejowski, M, Rosenfeld, WE, Sperling, MR, Mizne, S, Kamin, M	222	Estudio de fase 2 Multicéntrico Aleatorizado Doble ciego Controlado con placebo	12 semanas	Reducción de ≥50% en la frecuencia de crisis no controlada: Placebo: 22,2% Cenobamato: 50,4% Dosis 200 mg Cenobamato: 28.3% estuvieron libres de crisis Placebo: 8.8% estuvieron libres de crisis.

O'Dwyer R, Stern S, Wade CT, Guggilam A, Rosenfeld WE	240	Estudio en fase 3 Aleatorizado Doble ciego Controlado	Media de 30 meses	<p>Mantenimiento (200 mg/día y 400 mg/día)</p> <p>Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis: 75.7% de los pacientes.</p> <p>Reducción $\geq 75\%$ en la frecuencia de crisis: 93.3% de los pacientes.</p> <p>Reducción $\geq 90\%$ en la frecuencia de crisis: 40.2% de los pacientes.</p> <hr/> <p>Libres de crisis (100% de reducción): 51,9% de los pacientes.</p>
Vossler, D.G., Rosenfeld, W.E., Stern, S., Wade, C.T., Ferrari, L., Kerr, W.T., Wechsler, R.	214	Dos estudios aleatorizados Doble ciego Controlados con placebo	Media de 29,5 meses	<p>Reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de crisis: 87,9% de los pacientes.</p> <p>Reducción $\geq 75\%$ en la frecuencia de crisis: 82,7% de los pacientes.</p> <p>Reducción $\geq 90\%$ en la frecuencia de crisis: 74,8% de los pacientes.</p> <hr/> <p>Libres de crisis (100% de reducción): 67,8% de los pacientes.</p>

El estudio realizado por SK Life Science (2022) evaluó la eficacia del cenobamato en pacientes con epilepsia focal con crisis convulsivas parciales. Se observó que la eficacia del cenobamato aumentaba proporcionalmente con la dosis administrada, alcanzando una reducción del 60,4 % en la frecuencia de crisis con la dosis máxima tolerada de 400 mg/día. Para Brandt et al. (2022) clasificaron la eficacia del cenobamato en función de la reducción de crisis no controladas en >50 %, >75 % y 100 %, comparado con placebo y bajo la dosis

de 100, 200 y 400 mg/día. Los resultados evidenciaron una relación dosis-respuesta positiva, con una reducción ≥ 50 % de las crisis en el 40 % de los pacientes bajo una dosis administrada de 100 mg/día, el 56 % en relación a 200 mg/día y el 64 % para una dosis de 400 mg/día. Aunque se logró una mejoría significativa en la calidad de vida, la eliminación completa de las crisis (100 % de reducción) fue infrecuente incluso con la dosis más alta.

Cuatro de los nueve estudios analizados (Sperling et al., 2020; Klein et al., 2022; Sperling et al., 2021; & Vossler et al., 2023) utilizaron un esquema de clasificación basado en porcentajes de reducción de crisis (>50 %, >75 %, >90 % y 100 %). Todos coinciden en que el cenobamato logra una reducción significativa de las crisis (>50 %) en un porcentaje considerable de pacientes, independientemente de la dosis. No obstante, la tasa de pacientes que alcanzaron reducciones superiores al 90 % o una eliminación total de las crisis fue limitada (~ 10 % \pm 5 %), como se detalla en la **Tabla 1**.

De manera distinta, Xu et al. (2024) analizaron la eficacia del cenobamato en epilepsia focal según su etiología: genética, estructural y de origen desconocido. En este estudio, los resultados no mostraron una relación dosis-respuesta lineal en todos los subgrupos. Para la epilepsia genética e idiopática, las tasas de respuesta (≥ 50 % de reducción de crisis) fueron superiores al 60 % y 94 % respectivamente con dosis de 200 mg/día. En epilepsia estructural, en cambio, se observó una respuesta directamente proporcional a la dosis, alcanzando una reducción de crisis del 60 % a 400 mg/día.

Falip et al. (2023), en su revisión sistemática desarrollada en dos fases, destacan que en la actualidad se han introducido múltiples medicamentos anticonvulsivantes orientados al tratamiento de la epilepsia no controlada, una condición que implica significativas repercusiones psicológicas y sociales, además de un marcado deterioro en la calidad de vida de los pacientes. En este contexto, resulta crucial evaluar la seguridad y eficacia de fármacos innovadores como el cenobamato. Los autores reportan que este medicamento presenta una elevada tasa de retención terapéutica, alcanzando el 80 % durante el primer año de

tratamiento y el 60 % tras seis años, lo que sugiere una mejora sustancial en términos de eficacia. Estos hallazgos fueron inicialmente evidenciados en su ensayo clínico, y posteriormente confirmados por datos de seguimiento a largo plazo. No obstante, se reconoce que el estudio presenta ciertas limitaciones metodológicas, entre ellas un posible sesgo relacionado con el menor número de participantes en la fase 1 en comparación con la fase 2. Adicionalmente, se señala que el cenobamato permite reducir el uso de medicamentos concomitantes, lo que se traduce en beneficios asociados a la seguridad, la tolerabilidad y, potencialmente, a la reducción de los costos farmacológicos. Siendo aspectos relevantes para determinar que el cenobamato es eficaz para tratar crisis convulsivas, así como se demuestra en la presente revisión.

Con el respaldo de French et al. (2021) se puede asegurar una mejoría en aquellos pacientes sometidos al tratamiento con cenobamato en distintas dosis y tiempos de exposición, destacando que al aumentar la dosis el efecto aumenta demostrando el grado de efectividad del medicamento resultados que son concluyentes con nuestra revisión ya que el 50 por ciento de la reducción de las crisis se dio en el 68.4 % de los pacientes tratados con cenobamato a dosis media de 200 mg/día, valor esperado puesto que en la **Tabla 1**. Se muestran valores que van de 56% de eficacia como porcentaje más bajo hasta 87.9% de reducción de crisis epilépticas como el valor más alto reportado.

En el presente análisis, enfocado en la evaluación de la seguridad y eficacia del cenobamato en epilepsia focal, se recolectaron datos de 144 estudios clínicos. Tras aplicar los criterios de selección establecidos, se excluyeron 136 estudios, obteniéndose un total de 8 estudios clínicos para el análisis final en la **Tabla 2**. se reporta la seguridad según los efectos adversos generados en cada paciente de la intervención.

Tabla 2.

Efectos adversos principales del cenobamato según autores.

Autor	SEGURIDAD Efectos adversos
SK Life Science	Mareo Somnolencia Fatiga Ataxia Vértigo Reflujo.
Xu J, Wei W, Liu Y, Ye H, Liu X	Mareo Somnolencia Dolor de cabeza Disartria Ataxia Fatiga Diplopía
Brandt C, Sánchez-Álvarez JC, Steinhoff BJ, Milanov I, Serratosa JM	Dosis 400 mg/día: Somnolencia (30%). Mareo (28%). Fatiga (22%). Dolor de cabeza (21%).

<p>Sperling MR, Abou-Khalil B, Aboumatar S, Bhatia P, Biton V, Klein P, Krauss GL, Vossler DG, Wechsler R, Ferrari L, Grall M, Rosenfeld WE</p>	<p>Fatiga (34.6%). Mareo (32.1%). Somnolencia (29.6%).</p>
<p>Klein, P, Aboumatar, S, Brandt, C, Dong, F, Krauss, GL, Mizne, S, Sanchez-Alvarez, JC, Steinhoff, BJ, Villanueva, V</p>	<p>Mareo (34.4%). Somnolencia (24.5%). Fatiga (15.8%). Cefalea (15.2%). Diplopía (14.4%). Otros efectos adversos (<1,5%).</p>
<p>Chung, SS, French, JA, Kowalski, J, Krauss, GL, Lee, SK, Maciejowski, M, Rosenfeld, WE, Sperling, MR, Mizne, S, Kamin, M</p>	<p>Cenobamato: Somnolencia: 22.1% Mareo: 22.1% Cefalea: 12.4% Náuseas: 11.5% Fatiga: 10.6%. Placebo: Somnolencia: 11.9% Mareo: 16.5% Cefalea: 12.8% Náuseas: 4.6% Fatiga: 6.4%.</p>

<p>O'Dwyer R, Stern S, Wade CT, Guggilam A, Rosenfeld WE</p>	<p>Mareos, somnolencia, caídas, fatiga, trastornos del equilibrio (>10%)</p> <p>Infección VRS</p> <p>Insomnio y ansiedad > 4,1%</p>
<p>Vossler, D.G., Rosenfeld, W.E., Stern, S., Wade, C.T., Ferrari, L., Kerr, W.T., Wechsler, R.</p>	<p>Eventos adversos fueron evaluados previamente en otra fase del estudio C021.</p>

Abreviatura: VRS- Virus Sincitial Respiratorio

El estudio realizado por SK Life Science (2022) evidenció que bajo la dosis más alta administrada de 400 mg/día, los eventos adversos más comunes fueron somnolencia con 36,9 %, mareo con 33,3 %, fatiga con un 24,3 % y diplopía con 15,3 %, mientras que otros efectos secundarios presentaron una prevalencia menor al 10 %, independientemente de la dosis administrada que estaba estipulada de 100 mg/día a 400 mg/día. Según Brandt et al., 2022 & Xu et al., 2024 los eventos adversos fueron consistentes entre los subgrupos añadiendo los trastornos visuales en un porcentaje menor al 10% especialmente a dosis más altas como en el caso de SK Life Science (2022)

(Sperling et al., 2020; Klein et al., 2022; Sperling et al., 2021; Vossler et al., 2023) los efectos adversos más reportados en estos estudios fueron mareo, somnolencia, fatiga, cefalea y diplopía, predominando aquellos de origen neurológico que se pueden observar en la **Tabla 2.**

Estos efectos, en su mayoría, fueron clasificados como leves y no comprometieron la seguridad general del paciente. Es importante destacar que Vossler et al. (2023) no

reportaron nuevos efectos adversos debido a que su investigación correspondió a un estudio de fase III (C021), siendo los eventos adversos ya documentados en estudios previos.

De la misma manera para Makridis & Kaindl (2023) en un estudio de metaanálisis que comprende 7 revisiones de alto impacto con un total de 229 pacientes que incluyen a la sección pediátrica y adulta, sin embargo para nuestra revisión sólo se toma el tamaño muestral de 135 pacientes adultos comprendidos en la edad de 18 a 65 años, esto para evaluar el efecto real que presenta el cenobamato como tratamiento coadyuvante ante las crisis epilépticas presentadas por los pacientes y que efectos adversos ocasionan el uso del mismo, los datos tabulados se calcularon utilizando un modelo de regresión aleatoria de los cuales el 57.3 por ciento es decir de un total de 135 pacientes, 81 personas tuvieron reacciones adversas leves entre las que destacan fatiga y somnolencia como el más común reportado en la mayoría de los casos sin producción de síndrome sistémico (DRESS); el síndrome sistémico se caracteriza por eosinofilia, erupciones cutáneas graves y fiebre. Otro de los síntomas más comunes en los pacientes fue el desorden de equilibrio y vértigo, la mayoría clasificadas como reacciones adversas leves presentes también en nuestra revisión

Tabla 2.

Así mismo para Aboumatar et al. (2022) como para la presente revisión se respalda que los efectos adversos que se presentan en los pacientes son aquellos que no comprometen su integridad o impiden el desarrollo de sus actividades diarias, a pesar de llegar a presentarse los más frecuentes, tales como la somnolencia, cefalea y mareos en aproximadamente el 30% de los casos que son mínimos y tolerables a comparación de que los pacientes presenten (DRESS).

A pesar de los resultados prometedores, la evidencia actual sobre la seguridad y eficacia del cenobamato aún presenta limitaciones importantes. La escasez de ensayos clínicos disponibles, la corta duración de algunos estudios, y la variabilidad en los criterios de inclusión y clasificación de los pacientes, reflejan que se requiere mayor investigación a largo plazo

para consolidar su perfil terapéutico. Además, dado que muchos estudios proceden de etapas de desarrollo (fases I-III), los resultados podrían estar sujetos a sesgos de publicación y selección.

CAPÍTULO IV

CONCLUSIÓN

Las crisis convulsivas en pacientes con epilepsia focal representan una problemática clínica relevante, debido a la falta de tratamientos que garanticen la supresión total de las crisis, lo cual constituye el objetivo principal de la terapia antiepiléptica. A partir del análisis de los estudios incluidos en esta revisión sistemática, se concluye que el cenobamato es un fármaco seguro, ya que presenta una baja incidencia de reacciones adversas. Entre los efectos secundarios más frecuentes se identificaron el mareo (30 %), la somnolencia y fatiga (20 %) y la cefalea (15 %), los cuales se reportaron con mayor frecuencia cuando el cenobamato se administró en combinación con otros fármacos y en menor proporción frente al uso de placebo. Los efectos adversos poco comunes, como insomnio y ansiedad, se presentaron en un 4,1 %, y en general no comprometen de forma significativa las actividades cotidianas de los pacientes, lo que respalda la buena tolerabilidad del medicamento.

En cuanto a la eficacia del cenobamato, se observó una reducción dosis-dependiente en la frecuencia de crisis parciales. Con una dosis de 100 mg/día, las convulsiones se redujeron en un 21 %; con 200 mg/día, la disminución fue del 50 %, y con 400 mg/día, la dosis más alta tolerada, la reducción alcanzó el 65 %. Sin embargo, no se evidenció una supresión total de las crisis, ya que la frecuencia residual se mantuvo entre un 10 % y un 15 %. Estos datos sugieren que el cenobamato, utilizado como tratamiento coadyuvante, resulta más eficaz que cuando se lo emplea de forma única, aunque todavía no garantiza el control absoluto de la epilepsia focal.

Limitaciones

Dentro de las limitaciones de esta revisión se destaca la escasa disponibilidad de ensayos clínicos, tanto a nivel global como en el contexto latinoamericano. Muchos estudios fueron excluidos por no cumplir con los criterios metodológicos necesarios, ya que presentaban un

tamaño muestral no definido, criterios de inclusión y exclusión poco claros, o resultados inconclusos debido a la prolongada duración de los ensayos en sus distintas fases. Estas limitaciones dificultaron la obtención de evidencia suficientemente robusta para establecer al cenobamato como el fármaco de primera elección en el tratamiento de crisis en epilepsia focal.

Referencias

- Aboumatar, S., Biton, V., Wechsler, R., Ferrari, L., & E Rosenfeld, W. (2022). Post hoc analysis of a Phase 3 study for treatment of uncontrolled focal seizures: adjunctive cenobamate dose and seizure reduction by baseline seizure frequency. *ScienceDirect*, 186, 107014. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2022.107014>
- Beghi, E. (2020). The Epidemiology of Epilepsy. In *Neuroepidemiology*. Vol 54, Issue 2. 185–191. S. Karger AG. <https://doi.org/10.1159/000503831>
- Bell, G. S., & Sander, J. W. (2001). CPD - Education and self-assessment. The epidemiology of epilepsy: The size of the problem. *Seizure*, 10(4), 306–316. <https://doi.org/10.1053/seiz.2001.0584>
- Brandt, C., Sánchez-Álvarez, J. C., Steinhoff, B. J., Milanov, I., & Serratosa, J. M. (2022). Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications. *Seizure*, 96, 86-93. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.02.003>
- Brigo, F., & Lattanzi, S. (2024). Cenobamate add-on therapy for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2024(8). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014941.pub2>
- Chen, Z., Brodie, M. J., Liew, D., & Kwan, P. (2018). Treatment outcomes in patients with newly diagnosed epilepsy treated with established and new antiepileptic drugs a 30-year longitudinal cohort study. *JAMA Neurology*, 75(3), 279–286. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3949>
- Chung, S. S., French, J. A., Kowalski, J., Krauss, G. L., Lee, S. K., Maciejowski, M., Rosenfeld, W. E., Sperling, M. R., Mizne, S., & Kamin, M. (2020). Randomized phase 2 study of

adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures. *Neurology*, 94(22), e2311-e2322. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009530>

Consalvo, D. E., Fontela, M. E., Papayannis, C. E., Romano, L. M., Saidón, P. C., & Bernater, R. D. (2013). Actualización de las guías para el tratamiento farmacológico de la epilepsia en adultos. *Neurología Argentina*, 5(3), 187–198. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2013.03.001>

Falip M, López González FJ, Martín-Herranz I, Merino-Bohórquez V, Montoya J, Rey Gómez-Serranillos I, Rodríguez Uranga JJ, Ruiz E, Sancho-López A, Trillo Mata JL, Antoni Vallès J, Álvarez-Barón E, Sabaniego J, Subías-Labazuy S, Gil A. (2023). Value contribution of cenobamate for the treatment of Focal-Onset Seizures (FOS) in patients with drug-resistant epilepsy (DRE) in Spain through reflective Multi-Criteria Decision Analysis (MCDA). *Epilepsy Behav.* doi: 10.1016/j.yebeh.2023.109350

French, J. A., Chung, S. S., Krauss, G. L., Lee, S. K., Maciejowski, M., Rosenfeld, W. E., Sperling, M. R., & Kamin, M. (2021). Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: Open-label extension of a randomized clinical study. *Epilepsia*, 62(9), 2142-2150. <https://doi.org/10.1111/epi.17007>

Hirtz, D., Thurman, D. J., Gwinn-Hardy, K., Mohamed, M., Chaudhuri, A. R., & Zalutsky, R. (2007). How common are the “common” neurologic disorders? In *Neurology* (Vol. 68, Issue 5, pp. 326–337). <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000252807.38124.a3>

Klein, P., Aboumatar, S., Brandt, C., Dong, F., Krauss, G. L., Mizne, S., Sánchez-Álvarez, J. C., Steinhoff, B. J., & Villanueva, V. (2022). Long-term Efficacy and Safety From an Open-Label Extension of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures. *Neurology*, 99(10), e989-e998. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200792>

- Lattanzi, S., Trinka, E., Zaccara, G., Striano, P., Del Giovane, C., Silvestrini, M., & Brigo, F. (2020). Adjunctive Cenobamate for Focal-Onset Seizures in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. In *CNS Drugs* (Vol. 34, Issue 11, pp. 1105–1120). Adis. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00759-9>
- Lauxmann, S., Heuer, D., Heckelmann, J., Fischer, F. P., Schreiber, M., Schriewer, E., Widman, G., Weber, Y., Lerche, H., Alber, M., Schuh-Hofer, S., & Wolking, S. (2024). Cenobamate: real-world data from a retrospective multicenter study. *Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12510-1>
- López González, F. J., Rodríguez Osorio, X., Gil-Nagel Rein, A., Carreño Martínez, M., Serratosa Fernández, J., Villanueva Haba, V., Donaire Pedraza, A. J., & Mercadé Cerdá, J. M. (2015). Drug-resistant epilepsy: Definition and treatment alternatives. *Neurología*, 30(7), 439–446. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2014.04.012>
- Makridis, L., & Kaindl, M. (2023). Real-world experience with cenobamate: A systematic review and meta-analysis. *ScienceDirect*, 112 (1), 1-10. ISSN 1059-1311. <https://doi.org/10.1016/2023.09.006>
- Massot-Tarrús, A., Mousavi, S. R., & Mirsattari, S. M. (2017). Comparing the Intracarotid Amobarbital Test and Functional MRI for the Presurgical Evaluation of Language in Epilepsy. In *Current Neurology and Neuroscience Reports* (Vol. 17, Issue 7). Current Medicine Group LLC 1. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0763-9>
- O'Dwyer, R., Stern, S., Wade, C. T., Guggilam, A., & Rosenfeld, W. E. (2024). Safety and Efficacy of Cenobamate for the Treatment of Focal Seizures in Older Patients: Post Hoc Analysis of a Phase III, Multicenter, Open-Label Study. *Drugs & Aging*, 41(3), 251-260. <https://doi.org/10.1007/s40266-024-01102-3>

- Pereira Levada, L., Santana Monteiro Santos, L., Flávia Andrade Alves Santos, A., Rocha da Silva, A., Bonfim de Oliveira Reis, A., Pereira Cruz, T., Campos de Paiva, G., César Cota de Castro, A., Ferreira da Costa, L., Rolemberg Caldas Cabral, D., Harri Looben, F., Manuela Cecchini Souza Damasceno Nogueira, M., Da Fé Leite, C., Caribé Sena, A., Harlene Looben, F., & Carolina Adriano Borges Dério, A. (2024). Tratamentos para a Epilepsia: Uma Análise da Literatura Recente. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, 6(4), 2469–2479. <https://doi.org/10.36557/2674-8169.2024v6n4p2469-2479>
- Rissardo, J. P., & Fornari Caprara, A. L. (2023). Cenobamate (YKP3089) and Drug-Resistant Epilepsy: A Review of the Literature. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 59(8). <https://doi.org/10.3390/medicina59081389>
- Rocha, L., Miquel, M., Hernandez, M. E., & Toledo, R. T. (2009). *ARTÍCULO DE REVISIÓN Epilepsy: basic concepts*. <https://www.researchgate.net/publication/235978867>
- SK Life Science, Inc. (2022). *A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Dose-Response Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures, With Optional Open-Label Extension* (Clinical trial registration NCT01866111). [clinicaltrials.gov. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01866111](https://clinicaltrials.gov/study/NCT01866111)
- Sperling, M. R., Abou-Khalil, B., Aboumatar, S., Bhatia, P., Biton, V., Klein, P., Krauss, G. L., Vossler, D. G., Wechsler, R., Ferrari, L., Grall, M., & Rosenfeld, W. E. (2021). Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study. *Epilepsia*, 62(12), 3005-3015. <https://doi.org/10.1111/epi.17091>
- Turan, G. B., Özer, Z., & Özden, B. (2022). The Effects of Perceived Stigma on the Concealment of Disease and Satisfaction with Life in Patients with Epilepsy: An

Example in Eastern Turkey. *International Journal of Clinical Practice*, 2022, 1064999.

<https://doi.org/10.1155/2022/1064999>

Vossler, D. G., Rosenfeld, W. E., Stern, S., Wade, C. T., Ferrari, L., Kerr, W. T., & Wechsler, R. (2023). Sustainability of seizure reduction and seizure control with adjunctive cenobamate: Post hoc analysis of a phase 3, open-label study. *Epilepsia*, 64(10), 2644-2652. <https://doi.org/10.1111/epi.17724>

Xu, J., Wei, W., Liu, Y., Ye, H., & Liu, X. (2024). Efficacy and safety of adjunctive cenobamate based on patient etiology: Post-hoc analysis of YKP3089C017 randomized clinical trial. *Seizure*, 118, 95-102. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2024.04.017>

Anexos

Anexo A: Guía Consort

	Punto n.º	Descriptor
Título y resumen	1	Cómo se asignaron los pacientes a las intervenciones (p. ej., "asignación aleatoria" o "aleatorizado")
Introducción		
Antecedentes	2	Antecedentes científicos y razón de ser del estudio
Métodos		
Participantes	3	Criterios de selección de pacientes y ámbito y lugares en que se recogieron los datos
Intervenciones	4	Detalles precisos de las intervenciones pretendidas para cada grupo y cómo y cuándo efectivamente se administraron
Objetivos	5	Objetivos e hipótesis específicos
Resultados	6	Definición clara de las medidas de los resultados principal y secundarios y, cuando proceda, de cualquier método utilizado para mejorar la calidad de las medidas (p. ej., observaciones múltiples, entrenamiento de evaluadores)
Tamaño muestral	7	Cómo se determinó el tamaño muestral y, cuando proceda, explicación de cualquier análisis intermedio y reglas de interrupción del ensayo
Aleatorización		
Generación de la secuencia	8	Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, incluido el detalle sobre cualquier restricción (p. ej., bloques, estratificación)
Asignación oculta	9	Método utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (p. ej., contenedores de medicación numerados, aleatorización centralizada por teléfono), y clarificar si la secuencia se mantuvo oculta hasta el momento de la asignación
Implementación	10	Quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó a los participantes y quién los asignó a los grupos
Cegado (enmascaramiento)	11	Si los participantes, quienes administraron las intervenciones o quienes evaluaron los resultados, conocían o no la intervención asignada. Si procede, cómo se evaluó el éxito del enmascaramiento
Métodos estadísticos	12	Métodos estadísticos empleados para comparar los grupos en el resultado principal; métodos utilizados en análisis adicionales, como análisis de subgrupos o análisis ajustados
Resultados		
Flujo de participantes	13	Flujo de participantes en cada fase (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo, documentar los números de participantes asignados aleatoriamente, que recibieron el tratamiento pretendido, que completaron el protocolo del estudio y a los que se incluyó en el análisis del resultado principal. Describir las desviaciones del protocolo planificado, y los motivos
Reclutamiento	14	Fechas que limitan los períodos de reclutamiento y de seguimiento
Datos basales	15	Características demográficas y clínicas basales en cada grupo
Números analizados	16	Número de participantes (denominador) de cada grupo incluidos en cada análisis, y si el análisis se realizó «por intención de tratar». Expresar los resultados mediante números absolutos cuando sea factible (p. ej., 10/20 en lugar de 50%)
Resultados y estimación	17	Para cada resultado principal y secundario, un resumen de resultados por grupo y el efecto estimado y su precisión (p. ej., IC del 95%)
Análisis complementarios	18	Considerar la multiplicidad, e informar sobre cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando los preespecificados y los exploratorios
Eventos adversos	19	Todos los eventos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención
Discusión		
Interpretación	20	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo o imprecisión potenciales y los peligros asociados a la multiplicidad de análisis y de variables
Generalización	21	Generalización (validez externa) de los hallazgos del ensayo
Evidencia global	22	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual

Numero de artículos		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Gula CONSORT		A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of YKP3089 as Adjunctive Therapy in Subjects With Partial Onset Seizures	Cenobamate for the treatment of focal epilepsy.	Cenobamate (YKP3089) as adjunctive treatment for uncontrolled focal seizures in a large, phase 3, multicenter, open-label safety study.	Efficacy and safety of adjunctive cenobamate based on patient etiology: post-hoc analysis of YKP3089C017 randomized clinical trial	Efficacy and safety of adjunctive cenobamate: Post-hoc analysis of study C017 in patients grouped by mechanism of action of concomitant antiseizure medications.	Efficacy and safety of adjunctive therapy in patients with uncontrolled focal seizures: results from two double-blind, placebocontrolled, international studies	Efficacy of adjunctive cenobamate based on number of concomitant antiseizure medications, seizure frequency, and epilepsy duration at baseline: a post-hoc analysis of a randomized clinical study	Efficacy of cenobamate by focal seizure subtypes: Post-hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study	Efficacy of cenobamate for uncontrolled focal seizures: Post hoc analysis of a Phase 3, multicenter, open-label study.
1	Título y resumen Cómo se asignaron los pacientes a las intervenciones (p. ej., "asignación aleatoria" o "aleatorizado")	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
	Introducción									
2	Antecedentes Antecedentes científicos y razón de ser del estudio	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
	Métodos					SI				
3	Participantes Criterios de selección de pacientes y ámbito y lugares en que se recogieron los datos	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
4	Intervenciones Detalles precisos de las intervenciones pretendidas para cada grupo y cómo y cuándo efectivamente se administraron	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
5	Objetivos Objetivos e hipótesis específicos	SI	NO	SI	NO		SI	SI	SI	SI
6	Resultados Definición clara de las medidas de los resultados principal y secundarios y, cuando proceda, de cualquier método utilizado para mejorar la calidad de las medidas (p. ej., observaciones múltiples, entrenamiento de evaluadores)	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	NO	SI
7	Tamaño muestral Cómo se determinó el tamaño muestral y, cuando proceda, explicación de cualquier análisis intermedio y reglas de interrupción del ensayo	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
	Aleatorización									
8	Generación de la secuencia Método utilizado para generar la secuencia de asignación aleatoria, incluido el detalle sobre cualquier restricción (p. ej., bloques, estratificación)	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI
9	Asignación oculta Método utilizado para implementar la secuencia de asignación aleatoria (p. ej., contenedores de medicación numerados, aleatorización centralizada por teléfono), y clarificar si la secuencia se mantuvo oculta hasta el momento de la asignación	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
10	Implementación Quién generó la secuencia de asignación, quién incluyó a los participantes y quién los asignó a los grupos	SI	NO	SI	NO	SI	NO	SI	SI	SI
11	Cegado (enmascaramiento) Si los participantes, quienes administraron las intervenciones o quienes evaluaron los resultados, conocían o no la intervención asignada. Si procede, cómo se evaluó el éxito del enmascaramiento	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
12	Métodos estadísticos Métodos estadísticos empleados para comparar los grupos en el resultado principal; métodos utilizados en análisis adicionales, como análisis de subgrupos o análisis ajustados	SI		SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI

Anexo B: Clasificación de calidad según Guía Consort

Resultados											
13	Flujo de participantes y los motivos	Flujo de participantes en cada fase (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo, documentar los números de participantes asignados aleatoriamente, que recibieron el tratamiento pretendido, que completaron el protocolo del estudio y a los que se incluyó en el análisis del resultado principal. Describir las desviaciones del protocolo planificado.	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI
14	Reclutamiento	Fechas que limitan los períodos de reclutamiento y de seguimiento	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
15	Datos basales	Características demográficas y clínicas basales en cada grupo	SI	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
16	Números analizados	Número de participantes (denominador) de cada grupo incluidos en cada análisis, y si el análisis se realizó «por intención de tratar». Expresar los resultados mediante números absolutos cuando sea factible (p. ej., 10/20 en lugar de 50%)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17	Resultados y estimación	Para cada resultado principal y secundario, un resumen de resultados por grupo y el efecto estimado y su precisión (p. ej., IC del 95%)	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18	Análisis complementarios	Considerar la multiplicidad, e informar sobre cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando los preespecificados y los exploratorios	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
19	Eventos adversos	Todos los eventos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención	SI	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Discusión											
20	Interpretación	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo o imprecisión potenciales y los peligros asociados a la multiplicidad de análisis y de variables	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
21	Generalización	Generalización (validez externa) de los hallazgos del ensayo	NO	NO	NO	SI	SI	NO	SI	NO	NO
22	Evidencia global	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO	SI
Puntaje Final / Clasificación de la calidad			19= alta calidad	2 = baja calidad	18= alta calidad	19 = alta calidad	22= alta calidad	8 = baja calidad/noaceptado	15 = buena calidad /corred	17=alta calidad	21 = alta calidad

Numero de artículos		10	11	12	13	14	15	16	17	18
Guía CONSORT		Long-term Efficacy and Safety From an Open-Label Extension of Adjunctive Cenobamate in Patients With Uncontrolled Focal Seizures	Long-Term efficacy of cenobamate by concomitant antiseizure medication: post-hoc analysis of the C017 open-label extension study	Long-term safety of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures: open-label extension of a randomized clinical study	Onset of efficacy and adverse events during Cenobamate titration period	Post hoc analysis of a phase 3, multicenter, open-label study of cenobamate for treatment of uncontrolled focal seizures: Effects of dose adjustments of concomitant antiseizure medications.	Post hoc analysis of a phase 3 study for treatment of uncontrolled focal seizures: Adjunctive cenobamate dose and seizure reduction by baseline seizure frequency	Randomized phase 2 study of adjunctive cenobamate in patients with uncontrolled focal seizures	Safety and Efficacy of Cenobamate for the Treatment of Focal Seizures in Older Patients: Post Hoc Analysis of a Phase III, Multicenter, Open-Label Study.	Sustainability of seizure reduction and seizure control with adjunctive cenobamate: Post hoc analysis of a phase 3, open-label study
1	Título y resumen (p. ej., "asignación aleatoria" o "aleatorizado")	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Introducción										
2	Antecedentes	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Métodos										
3	Participantes	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4	Intervenciones	SI			SI	SI	SI	SI	SI	SI
5	Objetivos	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI
6	Resultados	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
7	Tamaño muestral	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Aleatorización										
8	Generación de la secuencia	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
9	Asignación oculta	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
10	Implementación	SI	NO	NO	SI	SI	NO	SI	SI	SI
11	Cegado (enmascaramiento)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
12	Métodos estadísticos	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Resultados											
13	Flujo de participantes	Flujo de participantes en cada fase (se recomienda un diagrama). Específicamente, para cada grupo, documentar los números de participantes asignados aleatoriamente, que recibieron el tratamiento pretendido, que completaron el protocolo del estudio y a los que se incluyó en el análisis del resultado principal. Describir las desviaciones del protocolo planificado, y los motivos	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
14	Reclutamiento	Fechas que limitan los periodos de reclutamiento y de seguimiento	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
15	Datos basales	Características demográficas y clínicas basales en cada grupo	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
16	Números analizados	Número de participantes (denominador) de cada grupo incluidos en cada análisis, y si el análisis se realizó «por intención de tratar». Expresar los resultados mediante números absolutos cuando sea factible (p. ej., 10/20 en lugar de 50%)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
17	Resultados y estimación	Para cada resultado principal y secundario, un resumen de resultados por grupo y el efecto estimado y su precisión (p. ej., IC del 95%)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
18	Análisis complementarios	Considerar la multiplicidad, e informar sobre cualquier otro análisis realizado, incluidos análisis de subgrupos y análisis ajustados, indicando los preespecificados y los exploratorios	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI
19	Eventos adversos	Todos los eventos adversos o efectos colaterales importantes en cada grupo de intervención	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
Discusión											
20	Interpretación	Interpretación de los resultados, teniendo en cuenta las hipótesis del estudio, las fuentes de sesgo o imprecisión potenciales y los peligros asociados a la multiplicidad de análisis y de variables	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
21	Generalización	Generalización (validez externa) de los hallazgos del ensayo	SI	NO	NO	SI	SI	SI	SI	NO	SI
22	Evidencia global	Interpretación general de los resultados en el contexto de la evidencia actual	NO	NO	NO	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Puntaje Final / Clasificación de la calidad			21 = alta calidad	11= Calidad med	18 = alta calidad	22 = alta calidad	22= alta calidad	19= alta calidad	21= alta calidad	21= alta calidad	19=alta calidad
					Excluido tutora	Excluido tutora	Excluido tutora	Excluido tutora			

Anexo C: Puntaje para la clasificación de calidad según Guía Consort.

Clasificación de la calidad	
Rango de puntos	Calidad del Artículo
17-20 puntos	Alta calidad
13-16 puntos	Buena calidad
9-12 puntos	Calidad Media
Menor a 9 puntos	Baja calidad