



Baliarda en NEUROLOGIA

Año 10 • Vol. 10, N° 2 • Agosto 2020



Efectos del Agregado de Lacosamida a otros Antiepilépticos

Epilepsy & Behavior 97:187-191, Jun 2019. Pág. 3

Lacosamida para el Tratamiento de la Epilepsia de Origen Cerebrovascular

Acta Neurologica Scandinavica 141(6):473-482, Jun 2020. Pág. 7

Factores Predictivos de la Respuesta a Lacosamida en Epilepsias Refractarias

Epilepsia Open 4(4):563-571, Dic 2019. Pág. 10

Eficacia y Seguridad de la Lacosamida en Pacientes con Epilepsia

Seizure 65:172-175, Feb 2019. Pág. 13

Eficacia y Seguridad de Lacosamida en Personas con Discapacidad Intelectual

Seizure 76:161-166, Feb 2020. Pág. 16

Fuente: Epilepsy & Behavior 97:187-191, Jun 2019

Autores: Reinhardt F, Weber Y, Arnold S y colaboradores

Institución: NeuroNetwork of Lusatia of the Technical University of Brandenburg Cottbus-Senftenberg, Senftenberg; University of Tübingen, Tübinga; Schön Klinik Vogtareuth, Vogtareuth, Alemania

Título: Changes in Drug Load During Lacosamide Combination Therapy: A Noninterventional, Observational Study in German and Austrian Clinical Practice

Efectos del Agregado de Lacosamida a otros Antiepilépticos

En pacientes con convulsiones focales, el agregado de lacosamida a otros antiepilépticos permitiría la interrupción o la reducción de la dosis de otros fármacos antiepilépticos menos tolerados y eficaces.

Introducción

Algunos pacientes con epilepsia no responden al tratamiento con un único fármaco antiepiléptico (FAE) y deben recibir terapia combinada. En general, se acepta que la utilización simultánea de varios FAE se asocia con la reducción de la tolerabilidad, motivo por el cual los profesionales intentan utilizar un único fármaco en los pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente. Sin embargo, en los estudios clínicos realizados hasta el momento, la ventaja de la monoterapia en términos de la tolerabilidad, respecto del uso combinado de varios FAE, no ha sido demostrada categóricamente, entre otros motivos porque este factor depende del número, la dosis y el tipo de FAE que se indican de manera concomitante. En un estudio de titulación de dosis de lacosamida, el 55.7% de los pacientes pudo reducir el uso de otros FAE, tal como se había planificado, y tuvieron menor incidencia de efectos adversos, en comparación con los sujetos en los que no se redujo el número de FAE; no se registraron diferencias entre los grupos en las variables evolutivas de la epilepsia. Por el contrario, en otro ensayo aleatorizado y a doble ciego, la monoterapia con carbamazepina y la terapia combinada con carbamazepina y valproato no se asociaron con diferencias significativas en la reducción de las convulsiones, la incidencia general de efectos adversos o los índices de interrupción del tratamiento por esta causa.

La ausencia de conclusiones en relación con la eficacia y la tolerabilidad del uso de varios FAE al mismo tiempo se complica aún más, porque en la mayoría de los estudios

que compararon la monoterapia y la terapia combinada solo se tuvo en cuenta el número de fármacos y no la dosis de cada uno de ellos. Según los resultados de una revisión sistemática de la bibliografía, la toxicidad asociada con los FAE podría vincularse con la carga total de droga más que con el número de fármacos utilizados.

La carga de droga puede cuantificarse por medio del cociente entre la dosis real prescrita y la dosis diaria definida (DDD), según la Organización Mundial de la Salud. Se dispone de muy poca información acerca de los efectos de la carga de los FAE sobre la evolución clínica y la tolerabilidad, y es importante que estos se evalúen en condiciones similares a las de la práctica diaria. De hecho, los efectos de la carga de droga no pueden determinarse en estudios clínicos controlados, dado que se utilizan esquemas fijos de titulación de dosis y de dosis de mantenimiento, y porque los FAE concomitantes y sus dosis deben mantenerse estables durante el estudio. Por lo tanto, la medición de la carga de droga solo es posible en estudios de no intervención, en los que los esquemas de tratamiento son completamente flexibles.

La lacosamida es un aminoácido funcionalizado con potenciación selectiva de la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje, sin efectos sobre la inactivación rápida. La lacosamida ha sido aprobada para el tratamiento de las convulsiones focales de inicio parcial, con generalización secundaria o sin ella, en la Unión Europea y los EE.UU., para pacientes de 4 años o más.

En el presente estudio de observación, realizado en la práctica diaria de Alemania y

Austria, se analizaron los cambios en la carga de la droga y en la frecuencia de convulsiones en pacientes que agregaron lacosamida a los FAE con efectos bloqueadores de los canales de sodio o sin estos.

Pacientes y métodos

Este trabajo de no intervención, prospectivo y de observación se llevó a cabo en Alemania y Austria entre julio de 2012 y julio de 2015; el período planificado de observación fue de 6 meses, con cuatro controles: el basal, un control personal opcional o contacto telefónico durante las semanas 2 a 6 de terapia y controles a los 3 y 6 meses. Los profesionales, en coincidencia con las recomendaciones vigentes en ambos países, decidieron las elecciones terapéuticas.

Para el estudio se reunieron pacientes de 18 años o más con diagnóstico de epilepsia con convulsiones focales, con evolución a convulsiones tónico clónicas bilaterales o sin esta evolución. Fue requisito que los pacientes refirieran haber presentado, como mínimo, una convulsión en los 3 meses previos al inicio del tratamiento con lacosamida; además, no debían haber recibido lacosamida durante más de 7 días antes del ingreso en el estudio.

El criterio principal de valoración fue el porcentaje de cambio en el cociente de la dosis real prescrita y la DDD (DP/DDD) para la carga del FAE concomitante, desde el inicio hasta el final del período de observación. La carga de droga se calculó como la sumatoria de los cocientes de dosis y la DDD para todos los FAE en los momentos respectivos. El incremento del cociente indica aumento de la carga de droga. Otras variables analizadas fueron la incidencia de FAE utilizadas simultáneamente; el cambio en el cociente de DP/DDD para todos los FAE, incluido el agregado de lacosamida, desde el inicio hasta el final del período de observación; el porcentaje de cambio en las convulsiones focales por cada 28 días; el porcentaje de pacientes con reducción $\geq 50\%$ o $\geq 75\%$ en el número de convulsiones focales por cada 28 días; y el porcentaje de pacientes sin convulsiones al final del período de observación. La frecuencia basal de convulsiones se determinó a partir del número de eventos en los 3 meses previos al estudio; para los momentos restantes de valoración se consideró el período que transcurrió desde el último control. La seguridad y la tolerabilidad se determinaron

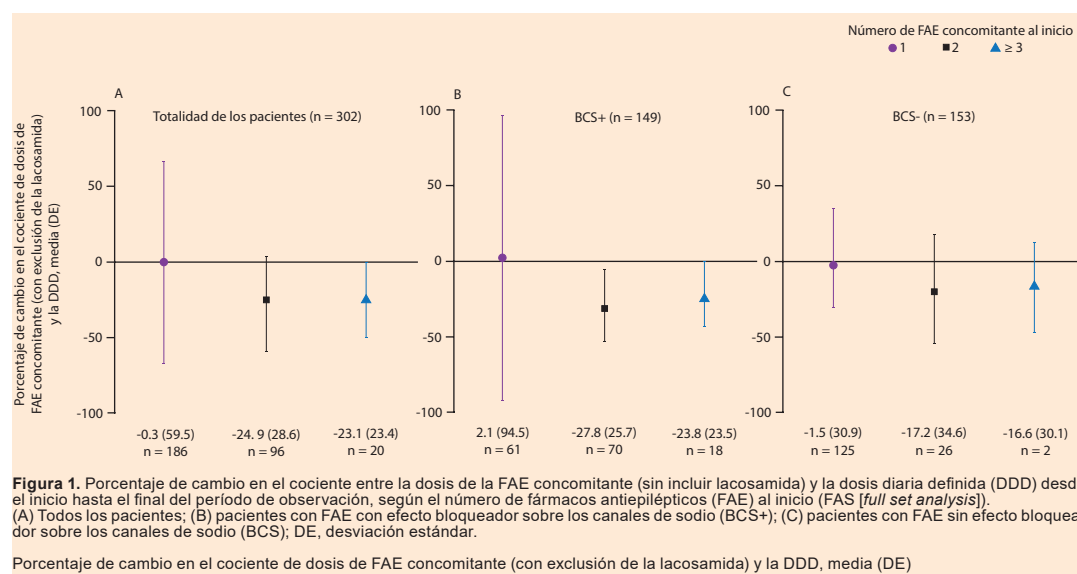
a partir de las reacciones adversas a fármacos (RAF, es decir, los efectos adversos que el investigador consideró relacionados con la lacosamida). El criterio principal de valoración y las variables vinculadas con el cociente DP/DDD se analizaron en el conjunto de análisis completo (FAS [full analysis set]), es decir, todos los pacientes del análisis de seguridad para los que se dispuso de datos del cociente DP/DDD al inicio y, como mínimo, en un control posterior al basal. Para la FAS modificada (FASm) se consideraron los pacientes que solo recibieron lacosamida en la dosis aprobada de 400 mg por día o menos (no en forma de monoterapia), los pacientes con epilepsia de < 10 años o ≥ 10 años de evolución y aquellos de < 65 años o ≥ 65 años. Se definieron dos subgrupos: los pacientes que agregaron lacosamida a por lo menos un FAE con efecto bloqueador sobre los canales de sodio (BCS), utilizada en forma basal (carbamazepina, oxcarbazepina, eslicarbazepina, fenitoína y lamotrigina [grupo BCS+]) y aquellos que agregaron lacosamida a FAE sin efecto BCS (grupo BCS-).

Resultados

Fueron analizados 311 pacientes; 154 (49.5%) tenían epilepsia de ≥ 10 años de duración y 58 (18.6%) tenían ≥ 65 años. El 81% de los pacientes ($n = 252$) completó el estudio. El FAS y el FASm abarcaron 302 y 240 pacientes, respectivamente.

Entre los 311 pacientes para el análisis de seguridad, 153 recibieron lacosamida en combinación con FAE BCS+ y de estos 120 (78.4%) completaron el estudio. Los 158 pacientes restantes recibían FAE BCS- al inicio; 132 de ellos (83.5%) completaron el estudio. Los pacientes del subgrupo de BCS+ tenían enfermedad de evolución más prolongada, en comparación con el subgrupo BCS- ($p < 0.0001$) y al inicio utilizaban mayor número de FAE ($p < 0.0001$). Asimismo, en los pacientes del subgrupo BCS+, la frecuencia de convulsiones focales al inicio fue numéricamente mayor ($p = 0.0862$).

La duración promedio del tratamiento con lacosamida fue de 174.1 días, con exposición general de 148.2 pacientes-año. La duración promedio del tratamiento con lacosamida fue de 180.7 días en el subgrupo de BCS- y de 167.3 días en el subgrupo de BCS+. La mediana de la dosis de lacosamida durante el estudio fue de 200 mg por día (50 mg a 600 mg diarios) en la totalidad de la población y en los subgrupos con BCS+ y BCS-.



Cambio en la carga de FAE en la totalidad de la cohorte

En el FAS, el cociente observado entre la dosis diaria de FAE utilizadas de manera concomitante (con exclusión de lacosamida) y la DDD disminuyó desde el inicio hasta el final del período de observación (cambio absoluto: -0.28; cambio porcentual promedio: -9.6%). En el FASm, el cambio porcentual promedio fue de -8.7%. Los cambios porcentuales promedio en pacientes de menos de 65 años y de 65 años o más (FAS) fueron de -10.5% (n = 245) y de -6.0% (n = 57), respectivamente; en los pacientes con epilepsia de < 10 años de duración y de ≥ 10 años de duración, los cambios porcentuales promedio fueron de -8.1% (n = 151) y -11.3% (n = 150), en ese orden. El cociente observado entre la dosis diaria de todos los FAE (con la inclusión del agregado de lacosamida) y la DDD aumentó en 15.5%, de 2.22% al inicio a 2.44% al final del período de observación. En los pacientes con un FAE concomitante al inicio no se observaron cambios en el cociente promedio de esa dosis y la DDD. En cambio, en los pacientes tratados desde el inicio con 2 FAE o más se observaron disminuciones del cociente de dosis del FAE concomitante y la DDD (Figura 1).

Al inicio y al final del período de observación, el 68.5% y 61.6% de los pacientes, respectivamente, recibían un FAE de manera concomitante; 9 pacientes (3%) utilizaban solo lacosamida al final del estudio.

Cambio en la frecuencia de convulsiones focales en la totalidad de la cohorte

La mediana de la reducción de la frecuencia de las convulsiones focales por cada 28

días, respecto del inicio, fue de -53.59% en la segunda visita (semanas 2 a 6), -100% en la tercera visita (tercer mes) y -100% al final del período de observación en el FASm.

Entre los 240 pacientes del FASm, 169 (70.4%) lograron una reducción ≥ 50% en la frecuencia de convulsiones focales por cada 28 días, y 148 pacientes (61.7%) alcanzaron una reducción ≥ 75%. El 50.8% de los pacientes (n = 122) estuvo libre de convulsiones.

Seguridad en la totalidad de la cohorte

Sesenta y dos pacientes (19.9%) presentaron 134 efectos adversos en total, y 57 sujetos (18.3%) tuvieron RAF. Las más frecuentes fueron (≥ 1% de los casos) la necesidad de dosis > 400 mg/día (7.1%), la ineficacia (3.5%), los mareos (2.3%), las cefaleas (1.9%), la fatiga (1.3%), y las náuseas, la diplopía y las convulsiones (1.0% en cada caso). Se produjeron RAF que motivaron la interrupción del tratamiento con lacosamida en 17 pacientes (5.5%); por lo general, cefaleas (1.9%), mareos (1.6%), ineficacia (1.3%) y convulsiones (1.0%). Siete pacientes (2.3%) presentaron RAF graves; se produjeron 2 decesos, que no se consideraron como relacionados con el tratamiento.

Lacosamida en combinación con otras FAE BCS+.

Cambio en la carga de droga de FAE En este grupo, el cociente de dosis de FAE concomitante y la DDD disminuyó desde el inicio hasta el final del período de observación, en tanto que el cociente observado entre la carga de dosis de todos los FAE (incluido el agregado de lacosamida) y la DDD, aumentó.

Los cambios porcentuales promedio de la dosis de los FAE concomitantes en los pacientes de menos de 65 años y de 65 años o más fueron de -15.9% (n = 132) y -8.6% (n = 17), respectivamente. En pacientes con epilepsia de menos de 10 años de duración, el cambio porcentual promedio fue de -16.8% (n = 55), en comparación con -14.2% en los pacientes con epilepsia de 10 años o más de duración (n = 93). No se observaron cambios en el cociente promedio de la dosis de FAE y la DDD en los sujetos que usaban un FAE al inicio, pero se encontraron disminuciones en los pacientes que usaban 2 FAE o más al comienzo. El 54.4% de los pacientes recibía una FAE concomitante al final del período de observación, en comparación con 40.9% al inicio. Cinco pacientes (3.4%) interrumpieron todas las FAE y solo recibían lacosamida al final del estudio.

Lacosamida en combinación con otras FAE BCS+. Cambio en la frecuencia de convulsiones

La mediana de la reducción del número de convulsiones focales por cada 28 días en el FASm fue de -83.33%. Entre los 114 pacientes del FASm, 72 (63.2%) y 61 (53.5%) lograron una reducción $\geq 50\%$ y $\geq 75\%$ en la frecuencia de convulsiones por cada 28 días, respectivamente; 51 pacientes (44.7%) dejaron de presentarlas.

Seguridad de la lacosamida en combinación con otros FAE BCS+

Treinta y cinco pacientes (22.9%) presentaron RAF; 11 sujetos (7.2%) interrumpieron el tratamiento por esta causa (ineficacia, 2.6%; cefaleas, 2%; mareos, 2%; y náuseas, 1.3%). Solo un paciente presentó una RAF grave (ideación suicida).

Lacosamida en combinación con otros FAE BCS-. Cambio en la carga de droga

En este grupo, el cociente entre la dosis de FAE concomitante y la DDD disminuyó desde el inicio hasta el final del período de observación, en tanto que el cociente observado entre la dosis diaria de todos los FAE y la DDD, aumentó. En los pacientes de menos de 65 años, el cambio promedio de la dosis de FAE concomitante fue de -4.2% (n = 113), en comparación con -4.9% en los pacientes de 65 años o más (n = 40). En los

sujetos con epilepsia de < de 10 años y de 10 años o más de duración, los cambios fueron de -3.1% (n = 96) y de -6.5% (n = 57), respectivamente. No se observaron cambios en el cociente promedio entre la dosis de FAE concomitante y la DDD en los pacientes que usaban un FAE adicional al inicio, pero se encontraron disminuciones en los pacientes tratados, al inicio, con 2 FAE o más de manera concomitante.

Lacosamida en combinación con otros FAE BCS-. Cambio en la frecuencia de convulsiones focales

La mediana de la reducción de la frecuencia de convulsiones por cada 28 días en el FASm fue de -100%; entre los 126 pacientes del FASm, el 77% y 69% lograron una reducción $\geq 50\%$ y $\geq 75\%$, respectivamente. El 56.3% de los pacientes dejó de tener convulsiones.

Seguridad de la lacosamida en combinación con otros FAE BCS

Veintidós pacientes refirieron RAF; 6 sujetos (3.8%) interrumpieron el tratamiento con lacosamida. Las RAF más comunes fueron las cefaleas (1.9%), los mareos, las convulsiones, la fatiga y el dolor en el abdomen superior (1.3% en cada caso). Seis pacientes (3.8%) tuvieron RAF graves.

Conclusión

Los resultados del presente estudio, realizado en el ámbito de la práctica diaria de Alemania y Austria, demostraron que el agregado de lacosamida se asoció con la reducción de la carga de los FAE concomitantes, de manera independiente de que sean FAE BCS+ o FAE BCS-. Por lo tanto, el agregado de lacosamida en pacientes con convulsiones focales permitiría interrumpir o reducir la dosis de otros FAE, menos tolerados y eficaces.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/164065

Fuente: Acta Neurologica Scandinavica 141(6):473-482, Jun 2020

Autores: Rosenow F, Brandt C, Kälviäinen R

Institución: Goethe University, Frankfurt/Main, Alemania; Bethel Epilepsy Centre, Bielefeld, Alemania; Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlandia

Título: Lacosamide in Patients with Epilepsy of Cerebrovascular Etiology

Lacosamida para el Tratamiento de la Epilepsia de Origen Cerebrovascular

En el análisis *post hoc* de varios estudios, los autores evalúan la tolerabilidad y eficacia de la lacosamida como tratamiento en pacientes adultos con epilepsia posterior a un accidente cerebrovascular. Los resultados demuestran que la lacosamida es bien tolerada y eficaz en pacientes con epilepsia de etiología cerebrovascular.

Introducción

El accidente cerebrovascular (ACV) es una de las principales causas de epilepsia *de novo* entre adultos en los que la causa es identificada. Para el tratamiento de la epilepsia posterior al ACV con antiepilépticos (AE) hay que tener en cuenta la susceptibilidad del paciente a los efectos secundarios relacionados con la edad y las posibles interacciones farmacológicas.

El tratamiento con AE no inductores de enzimas puede ser preferible, ya que la inducción enzimática puede interferir con la profilaxis secundaria del ACV y exacerbar el riesgo vascular. La lacosamida es un AE no inductor de enzimas indicado para la monoterapia y la terapia adyuvante de las crisis focales (de inicio parcial) en pacientes ≥ 4 años en varias partes del mundo. Algunos estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* de isquemia o ACV isquémico han demostrado efectos neuroprotectores de la lacosamida. En pacientes de edad avanzada pos-ACV, un ensayo de muestra pequeña ($n = 16$) indicó que la lacosamida intravenosa tenía buena tolerabilidad y eficacia como tratamiento inicial para el estado epiléptico no convulsivo.

Estos análisis exploratorios *post hoc* se realizaron para evaluar la tolerabilidad y la eficacia de la lacosamida oral en adultos con epilepsia de etiología cerebrovascular (EECV).

Metodología

Los análisis exploratorios *post hoc* se realizaron sobre tres estudios: un ensayo a doble ciego de no inferioridad que comparó la monoterapia inicial con lacosamida frente

a carbamazepina de liberación controlada (carbamazepina-LC); un ensayo a doble ciego de conversión a monoterapia con lacosamida, y un estudio observacional de lacosamida adyuvante al tratamiento con otro AE. Los pacientes con EECV se identificaron según la etiología de la epilepsia registrada al inicio de la investigación.

En el primer estudio, los pacientes ≥ 16 años presentaban diagnóstico reciente o nuevo de epilepsia y convulsiones tónico-clónicas focales o generalizadas no provocadas, y fueron aleatorizados, en una relación 1:1, para recibir lacosamida o carbamazepina-LC, con aumento de dosis en diferentes períodos, según el control de las convulsiones. Después de una semana de estabilización con la primera dosis objetivo, los pacientes ingresaron a un período de evaluación de 6 meses. Los enfermos que presentaron una convulsión al tercer escalonamiento fueron retirados del ensayo. Los pacientes con una reducción de la dosis (por tolerabilidad) no podían volver a la dosis anterior y eran retirados si ocurría una nueva convulsión. Los datos se analizaron para el grupo de seguridad (GS) y el grupo de análisis completo (GAC); ambos grupos de análisis incluyeron a todos los pacientes aleatorizados que recibieron, al menos, una dosis de medicación de prueba. Los resultados de tolerabilidad incluyeron eventos adversos causados por el tratamiento (EACT) durante la titulación, la estabilización, la evaluación y el mantenimiento. Los resultados de eficacia incluyeron la proporción estimada de Kaplan-Meier de pacientes que permanecieron libres de crisis durante 6 y 12 meses consecutivos

después de la estabilización con la última dosis evaluada, y durante 12 meses consecutivos desde la fecha de la primera dosis de prueba. El segundo estudio incluyó pacientes de entre 16 y 70 años, con dosis estables de uno o dos AE, y que presentaban entre 2 y 40 convulsiones parciales/28 días durante el inicio prospectivo de 8 semanas. Después del inicio, los pacientes fueron asignados al azar, en una relación de 3:1, a 400 mg/día o 300 mg/día de lacosamida por 10 semanas, luego de retirar durante 6 semanas los anteriores AE. El período de mantenimiento de lacosamida fue de 16 semanas. Se permitió una reducción única en la dosis del fármaco durante el mantenimiento, si fuera necesario por razones de tolerabilidad. Se evaluaron los EACT durante el tratamiento (titulación y mantenimiento) y se resumieron para el GS. Los resultados de eficacia incluyeron 50% y 75% de respondedores (pacientes con una reducción $\geq 50\%$ o $\geq 75\%$ en la frecuencia de las convulsiones/28 días en comparación con el valor inicial) y pacientes sin episodios durante el período de 10 semanas de monoterapia con lacosamida.

En el tercer estudio, los participantes se inscribieron en unidades especializadas de pacientes externos con epilepsia de Alemania. La decisión de prescribir lacosamida fue tomada por el médico, antes de la inscripción del paciente, de acuerdo con la indicación en el momento del estudio (terapia adyuvante de las crisis focales en pacientes con epilepsia mayores de 16 años). Al momento de la inscripción, los participantes proporcionaron la frecuencia de las convulsiones durante los 3 meses previos a la primera dosis de lacosamida. Los datos se recolectaron prospectivamente en visitas de rutina durante 6 meses, o hasta la interrupción de la lacosamida. Los resultados de tolerabilidad incluyeron EACT y se incluyeron todos los pacientes que recibieron, al menos, una dosis de lacosamida. Los resultados de efectividad fueron del 50% y 75% de respuesta y el permanecer libre de crisis en la visita final. La efectividad se analizó para el GAC y el GAC modificado (mGAC; pacientes del GAC tratados con dosis aprobadas de lacosamida solamente [hasta 400 mg/día]).

Resultados

En el ensayo inicial de monoterapia, 61 pacientes tenían EECV (lacosamida: $n = 27$; carbamazepina-LC: $n = 34$). El 74.1% de los pacientes con lacosamida y el 79.4% con carbamazepina-LC informaron EACT, la

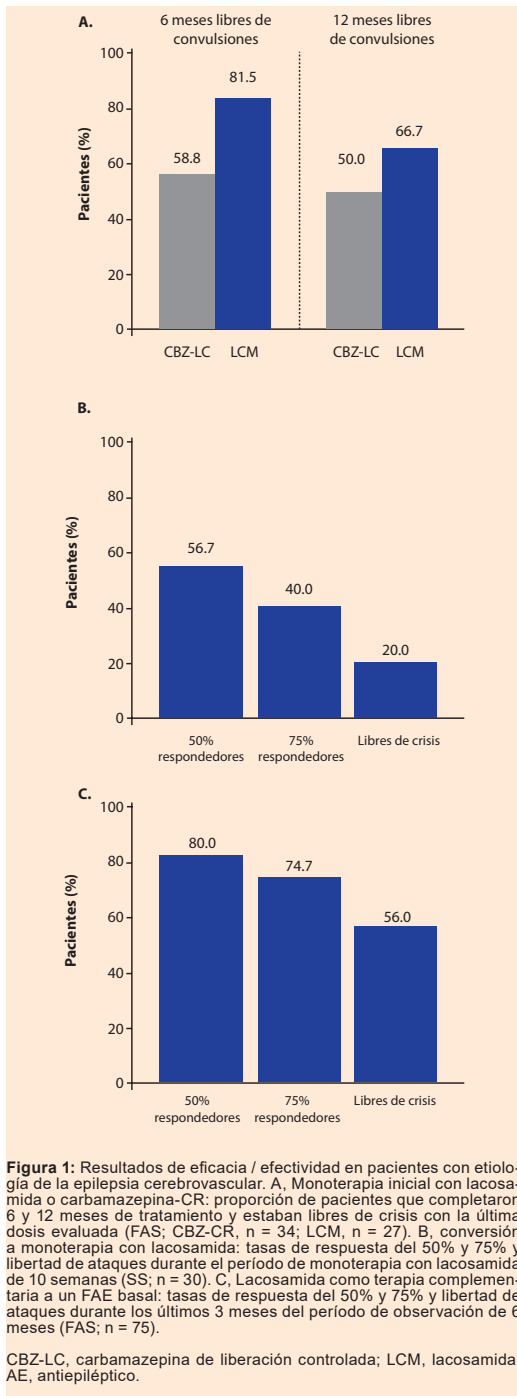
mayoría de intensidad leve a moderada, principalmente cefalea, mareos y fatiga. Una proporción numéricamente más alta de pacientes con lacosamida que con carbamazepina-LC completó 6 meses (81.5% frente a 58.8%) y 12 meses (66.7% frente a 50.0%) de tratamiento sin convulsiones en la última evaluación. Las estimaciones estratificadas de Kaplan-Meier para la ausencia de convulsiones durante 12 meses desde la primera dosis de prueba fueron del 66.4% con lacosamida y del 44.2% con carbamazepina-LC.

En el ensayo de conversión a monoterapia, la media de edad fue de 42.3 años, y el tiempo medio desde el diagnóstico de epilepsia fue de 10.3 años. La población estudiada tenía alta comorbilidad. El 86.7% de los pacientes con EECV informaron EACT, más comúnmente mareos, convulsiones, fatiga, cefalea, somnolencia y trastorno cognitivo. Durante la monoterapia con lacosamida, 17 (56.7%) pacientes respondieron con una reducción del 50% de las crisis y seis (20.0%) estuvieron libres de crisis durante el período de 10 semanas de monoterapia (Figura 1).

En el estudio observacional, 36/83 (43.4%) pacientes con EECV informaron EACT, más comúnmente ($\geq 5\%$) fatiga y mareos. La eficacia se evaluó para 75 participantes. Durante los últimos 3 meses, 60 (80%) pacientes respondieron con una reducción del 50% de las crisis, 56 (74.7%) con una reducción del 75%, y 42 (56.0%) estuvieron libres de crisis.

Discusión

Estos análisis exploratorios *post hoc* sugirieron que la lacosamida en general es bien tolerada y eficaz para mejorar el control de las convulsiones en pacientes con EECV, cuando se usa como monoterapia inicial en individuos recién diagnosticados; en pacientes que pasan de su régimen de AE existente a lacosamida en monoterapia, y cuando se agrega a un AE concomitante en la práctica clínica habitual. En el ensayo de monoterapia inicial, una mayor proporción de pacientes con lacosamida que carbamazepina-LC se mantuvo en el primer nivel de dosis objetivo. La lacosamida mostró una tolerabilidad favorable, en comparación con la carbamazepina-LC, con menos incidencia de efectos adversos relacionados con el fármaco y discontinuaciones secundarias a los EACT, a pesar de la mayor edad promedio de los pacientes con lacosamida. La proporción de pacientes libres de crisis fue mayor con lacosamida que con carbamazepina-LC.



En el ensayo de conversión a monoterapia, los pacientes con EECV eran relativamente jóvenes, tenían un largo historial de epilepsia, alta frecuencia de ataques basales a pesar del tratamiento continuo con uno o dos AE y una gran cantidad de afecciones comórbidas. Además, el 60% de los sujetos había fallado con dos o más AE antes del inicio de lacosamida, lo que sugiere una población resistente a los fármacos. El cambio a lacosamida en monoterapia puede ser beneficioso para pacientes seleccionados con EECV cuyas crisis no están controladas con el tratamiento actual de AE. En comparación con el ensayo de conversión a monoterapia, el estudio observacional incluyó pacientes con EECV que tenían una edad más avanzada de inicio de la epilepsia, una duración más corta de la epilepsia, una frecuencia de convulsiones más baja y, probablemente, eran menos resistentes a los medicamentos. La incidencia de EACT fue similar a la informada para la población general del estudio.

Conclusión

Estos análisis exploratorios *post hoc* sugirieron que la lacosamida generalmente es bien tolerada y eficaz en pacientes con EECV, con datos del ensayo de monoterapia inicial que sugiere una eficacia numéricamente mejor que la carbamazepina-LC.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/164074

Fuente: *Epilepsia* Open 4(4):563-571, Dic 2019
Autores: Heavin S, McCormack M, Delanty N y colaboradores
Institución: Royal College of Surgeons; Beaumont Hospital, Dublín, Irlanda
Título: Genomic and Clinical Predictors of Lacosamide Response in Refractory Epilepsies

Factores Predictivos de la Respuesta a Lacosamida en Epilepsias Refractarias

Los pacientes con epilepsia generalizada responderían mejor al tratamiento con lacosamida; en cambio, ningún factor genético predijo la respuesta al tratamiento.

Introducción

Aunque se dispone de aproximadamente 25 fármacos antiepilépticos (FAE), los factores predictivos de la respuesta son poco conocidos. Por lo general, la selección de una FAE determinada se basa en la edad, el sexo, el tipo de enfermedad, los fármacos utilizados de manera simultánea, las comorbilidades y el perfil de seguridad. Se estima que casi la tercera parte de los pacientes con epilepsia no responde de manera satisfactoria al tratamiento inicial.

Las FAE se asocian con numerosos efectos adversos, como reacciones cutáneas, psicosis, desequilibrios electrolíticos y aumento de peso, fenómenos que complican la continuidad de la terapia. Por lo tanto, la identificación de marcadores, genómicos o clínicos, predictivos de la probabilidad de respuesta a una determinada FAE, es crucial; sin embargo, los estudios genómicos solo analizaron el riesgo de aparición de reacciones cutáneas leves a graves a diferentes fármacos con efectos bloqueantes sobre los canales de sodio (BCS). Los polimorfismos en los genes del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA), del sistema enzimático citocromo P450 y de los factores de complemento se asocian con el riesgo de reacciones adversas cutáneas por FAE. La lacosamida potencia la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes del voltaje, un efecto asociado con estabilización de las membranas de las células neuronales e inhibición de la excitación neuronal repetitiva. Por el momento no se dispone de datos farmacogenómicos para este fármaco.

El objetivo del presente estudio de observación, en una amplia cohorte de pacientes con epilepsia, fue identificar los factores clí-

nicos y genéticos predictivos de la respuesta a la lacosamida.

Pacientes y métodos

En una cohorte inicial de 483 pacientes se analizaron los factores clínicos predictivos de la respuesta a lacosamida; todos los participantes recibían tratamiento con FAE por epilepsia refractaria, es decir, persistencia de las convulsiones a pesar del uso de dos o más FAE en dosis apropiadas. Los pacientes provinieron de 4 hospitales de atención terciaria del Reino Unido, Bélgica y los EE.UU. La investigación tuvo un diseño retrospectivo y de observación, en el ámbito de la práctica diaria. Se tuvieron en cuenta el sexo, la dosis de mantenimiento de lacosamida, el síndrome epiléptico y la presencia de reacciones adversas a drogas. Para el diagnóstico del tipo de epilepsia se utilizó la clasificación de la *International League Against Epilepsy* (ILAE): epilepsia focal, encefalopatías epilépticas del desarrollo (EED), epilepsia generalizada genética (EGG) y epilepsia no clasificable. La respuesta a lacosamida se determinó a partir del número de episodios convulsivos durante el tratamiento, respecto del recuento basal (número promedio de convulsiones por mes en los 3 meses previos al inicio del estudio). La respuesta a lacosamida se monitorizó durante 18 meses. La respuesta al tratamiento se clasificó en cuatro categorías: sin respuesta, agravamiento de la enfermedad, reducción de la frecuencia en 75% o más y ausencia de episodios convulsivos.

Para el estudio genómico se analizaron 183 pacientes adicionales, en el contexto del estudio EpiPGX. El objetivo fue detectar diferencias entre los extremos de las posi-

bilidades de respuesta a lacosamida (reducción de la frecuencia > 75% y sin respuesta o con reducción < 25%). Se dispuso de datos genéticos para 570 pacientes; el estudio de genoma completo (*genome-wide association study* [GWAS]) se realizó en el *Duke University Centre for Human Genome Variation* o en de *CODE genetics* (Reykjavik, Islandia), para 281 genes candidatos.

Se aplicaron modelos de regresión logística múltiple para determinar el efecto predictivo del sexo y el tipo de epilepsia sobre la respuesta a lacosamida. En un estudio primario de asociación se analizaron conjuntamente las cohortes del EPIGEN y el EpiPGX. En los subanálisis secundarios se tuvo en cuenta la respuesta: ausencia de convulsiones, reducción de la frecuencia de las convulsiones en más de 75% y agravamiento de las convulsiones; en los tres casos, respecto de la falta de respuesta. El estudio se diseñó para que tuviera poder del 80% para la detección de factores genéticos predictivos de respuesta al tratamiento con lacosamida. Los análisis principales y secundarios se repitieron en el estudio de secuenciación del exoma completo (*whole exome sequencing* [WES]).

Resultados

Se analizaron 483 pacientes (276 mujeres) reunidos en 4 centros como parte del programa EPIGEN. La mayoría ($n = 479$) fue tratada con lacosamida en combinación con otras FAE. La mayoría de los pacientes presentaba epilepsia focal (en el 91% de los casos), 4% tenía EGG, 3% presentaba EED y 2%, epilepsia no clasificable.

Los índices de respuesta (ausencia de convulsiones) en epilepsia refractaria estuvieron entre el 1% y 9% en los pacientes de los 4 centros participantes, con un promedio de 4% para la cohorte en conjunto. En general, el 13% de los pacientes respondió al tratamiento con lacosamida, es decir que se observó la remisión de los episodios convulsivos o la reducción de la frecuencia en más del 75%. En el 8% de los casos se comprobó aumento de la frecuencia de las convulsiones en el contexto del tratamiento con lacosamida (2% a 15%), mientras que el 79% de los pacientes (66% a 89%) no respondió al tratamiento.

La dosis de mantenimiento de lacosamida estuvo entre 25 mg y 800 mg por día, pero la mayoría ($n = 139$) utilizó 400 mg diarios del fármaco. La dosis promedio de mantenimiento se comparó entre las cuatro categorías de respuesta; los pacientes con agravamiento de la epilepsia fueron los que recibieron la dosis

más baja de mantenimiento de lacosamida, en comparación con las otras tres categorías de respuesta. En cambio, en los pacientes que utilizaron la dosis de mantenimiento más alta de lacosamida se observó una reducción superior al 75% de la frecuencia de las convulsiones.

El sexo como factor predictivo de la respuesta al tratamiento

Para evaluar este criterio se aplicaron modelos de regresión logística con la respuesta como variable dependiente, y el sexo y el tipo de síndrome epiléptico (según la clasificación de la ILAE), como variables de predicción. Para cada prueba, la categoría específica de respuesta al tratamiento con lacosamida (agravamiento de las convulsiones, reducción de más del 75% y ausencia de convulsiones) se comparó con la categoría de “ausencia de respuesta” al tratamiento. El sexo no fue un factor predictivo de la respuesta en ninguna categoría (agravamiento de las convulsiones, $p = 0.225$; reducción de más del 75%, $p = 0.994$; ausencia de convulsiones, $p = 0.073$).

El síndrome diagnóstico como factor predictivo de la respuesta al tratamiento

La lacosamida está aprobada para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal; por lo tanto, se investigó la posible utilidad del fármaco en otras categorías sindrómicas, es decir, EGG, EED y epilepsia no clasificable. Para ello se compararon los perfiles de respuesta de cada uno de los tipos de epilepsia generalizada y no clasificable, respecto de la epilepsia focal (con etiología conocida o desconocida). Cada una de las tres categorías de respuesta se comparó con la categoría de “ausencia de respuesta”; para cada una de las comparaciones se tuvo en cuenta el síndrome epiléptico (Tabla 1). Se observó que los pacientes con EGG tuvieron 5 veces más probabilidades de responder al tratamiento con lacosamida, en comparación con los sujetos con diagnóstico de epilepsia focal ($p = 0.049$). El tipo de epilepsia no surgió como un factor clínico predictivo significativo de agravamiento de las convulsiones en el contexto del tratamiento con lacosamida.

Factores genéticos predictivos

Se dispuso del estudio genómico por análisis GWAS para 570 pacientes: 387 de la cohorte EPIGEN y 183 pacientes adicionales de la cohorte EpiPGX (Tabla 2). La asociación entre el genotipo y la respuesta a lacosamida se evaluó con análisis de genoma completo

Tabla 1. Diagnóstico como factor predictivo de la respuesta a lacosamida.

Respuesta	Diagnóstico	n	RRR (IC 95%)	p
Ausencia de convulsiones	EED	0	na	na
	EGG	2	5.06 (1.01, 25.22)	0.49*
	Epilepsia no clasificable	2	8.42 (1.55, 45.67)	0.014*
Reducción de la frecuencia de convulsiones en más de 75%	EED	2	1.60 (0.34, 7.44)	0.548
	EGG	4	4.24 (1.24, 14.42)	0.021*
	Epilepsia no clasificable	1	1.73 (0.20, 14.91)	0.618
Agravamiento de las convulsiones	EED	1	0.79 (0.98, 6.44)	0.830
	EGG	2	1.73 (0.35, 8.60)	0.500
	Epilepsia no clasificable	1	3.45 (0.64, 18.52)	0.149

Nota: La epilepsia focal se utilizó como la variable de base para el diagnóstico. La respuesta al tratamiento con lacosamida (LCM; agravamiento/reducción de la frecuencia en $\geq 75\%$ /ausencia de convulsiones) se comparó con la categoría de "ausencia de respuesta". Ningún paciente con encefalopatía epiléptica del desarrollo (EED) presentó remisión de las convulsiones (na: no aplicable). Los valores que alcanzaron significado estadístico ($p < 0.05$) se muestran en negrita.

IC, intervalo de confianza; RRR, *risk ratio* relativo para las variables asociadas con la respuesta a lacosamida; EED, encefalopatías epilépticas del desarrollo; EGG, epilepsia generalizada genética.

Tabla 2. Número de pacientes para las categorías de respuesta a lacosamida en las cohortes EPIGEN y EpiPGX.

Respuesta	EPIGEN	EpiPGX	GWAS total	WES total
Ausencia de convulsiones	15	14	29	25
Reducción de la frecuencia de convulsiones en más del 75%	31	15	46	14
Ausencia de respuesta	305	143	448	90
Agravamiento de las convulsiones	36	11	47	31
Subtotal	387	183	570	160

GWAS, estudio de asociación de genoma completo (*genome-wide association study*); WES, secuenciación del exoma completo (*whole exome sequencing*).

para el grupo amplio de respuesta ($n = 75$), respecto de los pacientes sin respuesta o con agravamiento de las convulsiones ($n = 495$). No se detectaron variantes alélicas que reunieran el criterio de significancia genómica.

Discusión y conclusión

En la cohorte analizada, el 4% de los pacientes respondió al tratamiento con lacosamida y estuvo libre de convulsiones; el índice fue similar al referido en un estudio previo, de 3.4%. En la mayoría de los estudios anteriores se evaluó el número y el porcentaje de pacientes con reducción del 50% como mínimo de la frecuencia de convulsiones; los índices de respuesta estuvieron entre 18% y 69%. En este estudio, se consideró como sujetos que respondieron a los que presentaron una reducción de más del 75% de la frecuencia de las convulsiones, de modo que no es posible comparar los hallazgos obtenidos con los de otras investigaciones. Los pacientes que presentaron agravamiento de la enfermedad fueron los que utilizaron las dosis más bajas promedio de lacosamida, en algunos casos por debajo de 100 mg por día.

En el presente estudio, ningún factor genético ni el sexo predijeron la respuesta al tratamiento con lacosamida. Si bien este fármaco fue eficaz para el tratamiento de la epilepsia focal

y del estado epiléptico, la información para su utilización en el tratamiento de la EGG refractaria es escasa y deriva de estudios a pequeña escala y series de casos. Los hallazgos ponen de manifiesto que la resistencia farmacológica obedece a mecanismos complejos, y que no es solo consecuencia de factores genéticos.

En conclusión, el diagnóstico de cierto tipo de epilepsia (EGG) sería un factor de respuesta al tratamiento; en cambio, no se identificó un factor genético que predijera la respuesta a la terapia con lacosamida. Sin duda, el estudio genómico debe incorporarse en los estudios clínicos de epilepsia, como también en los pacientes con epilepsia de diagnóstico reciente o durante las primeras etapas de la enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/164076

Fuente: Seizure 65:172-

175, Feb 2019

Autores: Kim D, Kin H, Bae E

Institución: Konkuk University School of Medicine; National Medical Center, Seúl; Inha University Hospital, Incheon, Corea del Sur

Título: Switching From Traditional Sodium Channel Blockers to Lacosamide in Patients With Epilepsy

Eficacia y Seguridad de la Lacosamida en Pacientes con Epilepsia

En este análisis se evaluó de manera retrospectiva la eficacia y tolerabilidad de la lacosamida en reemplazo de bloqueantes de los canales de sodio tradicionales, debido a eficacia insuficiente, efectos adversos o preocupación por el trastorno metabólico con el uso a largo plazo.

Introducción

Los bloqueantes de los canales de sodio (BCS) han sido fundamentales en el tratamiento farmacológico de las crisis tónico-clónicas focales y generalizadas. La lacosamida (LCM) es un BCS de reciente desarrollo, que actúa principalmente en el estado de activación lenta de los canales de sodio, mientras que los BCS tradicionales, como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina y lamotrigina, actúan inhibiendo la desactivación rápida de estos canales. Aunque la LCM comparte con los BCS tradicionales una gama de efectos adversos que dependen de la dosis (mareos, somnolencia y ataxia), tiene varias ventajas sobre los estos, pues no induce enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos y tiene menos riesgo de interacciones farmacológicas y efectos adversos idiosincráticos.

Aunque algunos estudios han sugerido que la combinación de BCS tradicionales con LCM tiene un efecto aditivo o sinérgico, los ensayos aleatorizados y controlados y los estudios posteriores de observación han demostrado que la eficacia y la tolerabilidad pueden ser mejores cuando la LCM se combina con agentes no BCS que cuando se combina con BCS tradicionales. Por ello, sería razonable hacer el cambio a LCM en pacientes en los que los BCS tradicionales tienen una eficacia insuficiente o son mal tolerados. Los investigadores presumen que cambiar de BCS tradicionales a LCM sería eficaz en pacientes adultos con ataques focales.

Metodología

Estudio observacional de 18 meses de duración, en el que participaron pacientes con epilepsia que hicieron el cambio de BCS tradicionales a LCM. Se definieron como BCS tradicionales la fenitoína, la carbamazepina, la oxcarbazepina y la lamotrigina. El ácido valproico, el topiramato y la zonisamida no se consideraron BCS tradicionales. Los criterios de exclusión fueron seguimiento insuficiente, uso concomitante de BCS tradicionales, uso de LCM como monoterapia inicial o terapia complementaria, y cambio desde no BCS. La eficacia y la tolerabilidad se evaluaron durante, al menos, seis meses después del cambio a LCM.

Todos los pacientes se sometieron a electroencefalografía (EEG) y resonancia magnética. La monitorización con video-EEG se realizó en pacientes seleccionados. Los participantes se clasificaron en aquellos que presentaban crisis focales o generalizadas, sobre la base de una evaluación clínica y la correlación entre el EEG y los resultados de la resonancia magnética.

La dosis inicial diaria de LCM administrada fue de 100 mg (dividida en dos dosis) y se aumentó en 100 mg cada dos semanas para alcanzar la dosis máxima tolerable que proporcionó un control de las convulsiones de bueno a excelente. La dosis objetivo habitual fue de 200 a 400 mg/día, y se ajustó según criterio médico a partir de la respuesta clínica. Las modificaciones en el tratamiento durante el seguimiento, como la adición de otro fármaco antiepiléptico (FAE) o el cam-

bio a otros FAE por decisión de cada médico tratante.

Se clasificaron como razones del cambio eficacia insuficiente, efectos adversos (ya sean dependientes de la dosis o idiosincráticos) y preocupación acerca de los trastornos metabólicos causados por el uso a largo plazo de BCS tradicionales, como la aterosclerosis y la osteoporosis. El análisis de un diario suministrado a los pacientes fue fundamental para calcular los cambios en la frecuencia de las convulsiones, los cuales se midieron comparando los números de convulsiones 3 meses antes de la introducción y la valoración de la LCM, y 3 meses después de esto, respectivamente.

La capacidad de respuesta a la terapia con FAE se clasificó como ausencia de ataques (al menos 6 meses sin convulsiones antes de la introducción de LCM) o epilepsia farmacorresistente. Los pacientes que tuvieron convulsiones ocasionales, pero que no cumplieron con los criterios clínicos para la epilepsia farmacorresistente, fueron clasificados como un grupo intermedio. Se definió como cambio exitoso el no empeoramiento de la frecuencia de las convulsiones o los efectos adversos (EA) con la LCM, al menos 6 meses después de la interrupción de los BCS tradicionales.

La comparación de las características clínicas de los pacientes se realizó mediante la prueba de la *t* de Student o el análisis de varianza, para variables continuas, y la prueba de *chi* al cuadrado para variables categóricas, con corrección *post hoc* de Bonferroni. La prueba de la *U* de Mann-Whitney se empleó para la comparación no paramétrica del número de FAE. El valor de $p < 0.05$ fue estadísticamente significativo.

Resultados

De los 195 pacientes, en su mayoría hombres, con una media de edad de 49.1 ± 16.8 años, que iniciaron tratamiento con LCM por primera vez, 75 individuos fueron cambiados de BCS tradicionales a LCM, con un período de seguimiento medio de 14.7 ± 3.3 meses. Los motivos del cambio fueron eficacia insuficiente, EA y preocupaciones acerca de trastornos metabólicos.

Las posibilidades de un cambio exitoso de BCS tradicionales a LCM fueron altas (81.3%) y dependían, en gran medida, de la razón del cambio. Los pacientes en los que los BCS tradicionales no fueron lo suficientemente eficaces tuvieron menos probabili-

dad de un cambio exitoso (71.8%) que aquellos en los que la razón fue la presencia de EA (89.5%) o la preocupación por trastornos metabólicos (94.1%). Los individuos en el grupo de eficacia insuficiente eran más jóvenes que los de los otros grupos ($p = 0.004$), tenían una frecuencia de crisis basal más alta ($p = 0.029$) y eran más propensos a tener epilepsia farmacorresistente ($p = 0.004$) y menor probabilidad de un cambio exitoso ($p = 0.038$). De los 75 participantes, 29 se mantuvieron libres de crisis. Los 8 pacientes que lograron ausencia de convulsiones con BCS tradicionales no experimentaron recurrencia después del cambio. No hubo cambios significativos en la frecuencia de las convulsiones en 21 pacientes, y 14 enfermos no tuvieron éxito al cambiar a LCM, por lo que volvieron a BCS tradicionales. Las causas de un cambio fallido a LCM fueron el empeoramiento de las convulsiones en la mayoría de los casos, y EA en un caso (Tabla 1).

Discusión

En este estudio, el cambio de BCS tradicionales a LCM, en general, se considera como una opción terapéutica exitosa en más del 80% de los pacientes que se han mantenido en tratamiento con LCM. El mantenimiento con LCM después de, al menos, 6 meses de seguimiento se consideró como un marcador de cambio exitoso. La mayor probabilidad de éxito en el cambio se registró en pacientes con EA o preocupaciones acerca de trastornos metabólicos con la administración de BCS tradicionales (89.5% y 94.1%, respectivamente); sin embargo, la menor probabilidad la tuvieron los pacientes con eficacia insuficiente, aunque no se consideró decepcionante (71.8%), dado que la tasa de eficacia de un AE alternativo es menor en pacientes que habían discontinuado previamente el tratamiento con un AE. La alta tasa de éxito en individuos con eficacia insuficiente con BCS tradicionales que cambian a LCM puede explicarse por el modo de acción diferente de la LCM.

Aunque la LCM comparte muchos EA dependientes de la dosis con los BCS tradicionales, el estudio demostró que la mayoría de los pacientes que experimentaron EA intolerables dependientes de la dosis con los BCS tradicionales podrían cambiarse con éxito a LCM. La razón de esta diferencia en la tolerabilidad no está clara, pero puede reflejar la susceptibilidad individual a los EA con diferentes BCS. También es posible

Tabla 1. Razones para el cambio de los bloqueantes tradicionales de los canales de sodio por lacosamida en 75 pacientes con epilepsia.

Motivo del cambio	Eficacia insuficiente (n = 39)	Efectos adversos (n = 19)	Preocupación acerca de trastornos metabólicos
Sexo (M:F)	22 (56.4%):17 (43.6%)*	11 (57.9%):8 (42.1%)	13 (76.5%):4 (23.5%)
Edad, años	45.4 ± 14.9	53.6 ± 14.2	57.6 ± 15.4*
Número de base de FAE	1.97 ± 2.1	1.58 ± 1.0	2.47 ± 1.2
Número previo de FAE	4.18 ± 1.8	3.78 ± 1.8	4.82 ± 1.8
Epilepsia resistente al fármaco	31/39 (79.5%)**	6/19 (31.6%)**	11/17 (64.7%)
Frecuencia de las convulsiones al inicio	5.94 ± 7.8/mes***	1.55 ± 2.2/mes***	4.12 ± 4.3/mes
Cambio exitoso	28/39 (71.8%)	17/19 (81.5%)	16/17 (94.1)
Motivo del cambio	Eficacia insuficiente (n = 39)	Efectos adversos o preocupación acerca de trastornos metabólicos	Valor de p
Sexo (M:F)	22 (56.4%):17 (43.6%)	24 (66.7%):12 (33.3%)	0.48
Edad, años	45.4 ± 14.9	55.4 ± 14.7	0.004
Número de base de FAE	1.97 ± 2.1	2.0 ± 1.2	0.93
Número previo de FAE	4.18 ± 1.8	4.28 ± 1.8	0.82
Epilepsia resistente al fármaco	31/39 (79.5%)	17/36 (47.2%)	0.004
Frecuencia de las convulsiones al inicio	5.94 ± 7.8/mes	2.77 ± 3.6/mes	0.029
Cambio exitoso	28/39 (71.8%)	33/36 (91.7)	0.038

* Los pacientes con la eficacia insuficiente con los BCS tradicionales eran más jóvenes que aquellos con preocupación por el trastorno metabólico ($p = 0.02$).

** Los pacientes con eficacia insuficiente tuvieron mayor probabilidad de epilepsia resistente a los fármacos que aquellos con efectos adversos ($p = 0.001$).

*** Los pacientes con eficacia insuficiente tuvieron una frecuencia de convulsiones más alta que aquellos con efectos adversos ($p = 0.038$).

FAE, fármacos antiepilépticos.

que este resultado refleje la dosis máxima relativamente más baja de LCM utilizada en el estudio (400 mg/día), considerando que pocos pacientes en las investigaciones descontinuaron la LCM con esta dosis por EA relacionados con la dosis. Los autores sugieren que la LCM puede ser una buena opción terapéutica para los pacientes que tienen EA idiosincrásicos con los BCS tradicionales.

La LCM no tiene ningún efecto conocido sobre las enzimas metabolizadoras hepáticas de fármacos, por lo que puede ser una buena opción terapéutica para pacientes con epilepsia que están preocupados por el trastorno metabólico a largo plazo y para aquellos con osteoporosis o enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Conclusión

El cambio de BCS tradicionales a LCM en pacientes con epilepsia suele ser una opción

terapéutica exitosa, especialmente en aquellos con EA y preocupación por el trastorno metabólico. En comparación con los BCS tradicionales, la LCM tiene una eficacia similar y menor riesgo de inducción de enzimas hepáticas y EA idiosincrásicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siic.com

Acceda a este artículo en siic.com



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.com/dato/resic.php/160524

Fuente: Seizure 76(-):161-166, Feb 2020

Autores: Allard J, Henley W, Shankar R y colaboradores

Institución: Cornwall Partnership NHS Foundation Trust, Reino Unido; University of Exeter Medical School, Exeter, Reino Unido

Título: Lacosamide in the General Population and in People with Intellectual Disability: Similar Responses?

Eficacia y Seguridad de Lacosamida en Personas con Discapacidad Intelectual

La eficacia y la seguridad de la lacosamida en personas con discapacidad intelectual parecen similares a las de la población general respecto de la eficacia, la tasa de abandono, el impacto en las convulsiones y los efectos secundarios.

Introducción

La prevalencia de la epilepsia es significativamente mayor en la población con discapacidad intelectual (DI) respecto de la población general. Además, una cuarta parte de las personas con epilepsia (PCE) tiene DI. En general, el tratamiento inicial de las convulsiones se basa en fármacos antiepilépticos (FAE). Las tasas de resistencia al tratamiento son significativamente más altas en las personas con DI que en la población general. Existen pocos estudios que respalden el uso de FAE en las PCE y la DI, ya que no suelen incluirse en las poblaciones de estudio al respecto. A esto hay que agregarle que las PCE y con DI suelen tener numerosas comorbilidades que complican aún más el cuadro clínico. Por lo tanto, la prescripción de FAE en estos pacientes es un desafío. Además de afectar la vida cotidiana de manera significativa, los ataques epilépticos son responsables de casi la mitad de las emergencias que padecen las PCE y con DI, y se asocian con el aumento en la tasa de mortalidad prematura. La prevalencia de la epilepsia difiere según el nivel de DI. En personas con DI moderada a grave, la epilepsia es más grave y resistente al tratamiento que en los casos leves.

La lacosamida se ha aprobado para el tratamiento de las convulsiones de inicio parcial, resistentes al tratamiento, y la epilepsia focal. Los estudios previos indicaron que este agente es adecuado para las PCE y con DI. Según diversos estudios, la lacosamida reduce la frecuencia de las convulsiones focales refractarias y el potencial de terminación de las convulsiones en la epilepsia en estado re-

fractario. Además, es bien tolerada cuando se usa combina con otros FAE. Los efectos secundarios de la lacosamida son similares a los de otros FAE. Se publicaron 3 estudios que analizaron de manera retrospectiva la eficacia y la seguridad de la lacosamida en pacientes con epilepsia y DI. Todos encontraron que el uso concomitante de lacosamida con un FAE bloqueadora de los canales de sodio no influye en la retención.

El objetivo del presente estudio fue comparar la respuesta de la lacosamida de la población con DI respecto de la de la población general.

Métodos

Los datos del presente estudio se extrajeron de la base de datos del *National Health Service* (NHS) del Reino Unido para PCE y con DI, un trastorno generalizado del desarrollo o ambos. Se incluyeron sujetos mayores de 18 años con diagnóstico de epilepsia, tratados con lacosamida en cualquier momento antes del 18 de diciembre de 2017. Los participantes vivían en la comunidad. Los registros se revisaron por 15 meses. Los datos se reunieron en cinco puntos de tiempo: 3 meses antes del comienzo de la administración lacosamida, la fecha de inicio del tratamiento con este fármaco y, posteriormente, a los 3, 6 y 12 meses después del comienzo de la terapia.

El final del periodo de observación se definió como un año de tratamiento si el individuo continuaba con lacosamida, o algún punto dentro de este período si lo abandonaba. Se recogieron datos demográficos, tipo de crisis, FAE concomitantes, dosis

inicial y máxima de lacosamida, duración de la exposición, efectos adversos, tasas de abandono y frecuencia de las crisis. La duración de la epilepsia se determinó en intervalos de 5 años. Las tasas de abandono se estimaron como la proporción de personas que abandonó el tratamiento con lacosamida dentro del primer año. La frecuencia de las convulsiones se registró con el número mensual, pero se estableció en un porcentaje de mejora desde el inicio. Por lo tanto, los resultados después del tratamiento se definieron como empeoramiento, sin mejoría o mejoría equivalente o mayor del 25%, 50% o 75% mediante el cálculo de la diferencia en el número de convulsiones registradas al final y al inicio. Cuando las convulsiones no se registraron por número, la frecuencia y la categoría se determinaron mediante la impresión clínica. La gravedad de la DI se clasificó según las normas de la Organización Mundial de la Salud. Los trastornos preexistentes se dividieron en comorbilidades físicas, del neurodesarrollo y mentales (enfermedades psicóticas y no psicóticas).

Las diferencias entre los grupos de DI se calcularon mediante modelos univariados de regresión logística. La edad y el sexo se agregaron a estos modelos como factores explicativos.

Resultados

De los 232 sujetos incluidos, 156 (88 mujeres) tenían epilepsia y 76 (40 mujeres) tenían epilepsia y DI. Dentro del grupo de DI, 24 tenían DI leve (11 mujeres) y 52 presentaban DI moderada-grave (29 mujeres). El promedio de edad fue de 53.2 años. El 56% de los participantes tenía trastornos físicos, sin diferencias entre aquellos con DI y sin esta. Los trastornos mentales no psicóticos existentes estuvieron presentes en el 26% de los sujetos, con enfermedades mentales psicóticas evidentes en el 2% y trastornos del neurodesarrollo aparentes en el 22%. Aunque las enfermedades psicóticas y no psicóticas se distribuyeron de manera similar en los grupos con DI y sin esta, los trastornos del desarrollo neurológico fueron más prominentes en la población con DI, con el 36% de los participantes con DI leve y el 65% de aquellos con DI moderada a profunda frente al 5% de PCE sin DI. Un total de 164 de 196 (84%) de los participantes tenía antecedentes de epilepsia por más de 15 años.

El promedio de la dosis inicial y la dosis máxima fue de 80 mg y 284 mg, respectiva-

mente, sin diferencias significativas entre los grupos con DI ($p = 0.76$ para la dosis inicial, $p = 0.37$ para la dosis máxima). El 20% ($n = 43$) de los participantes de los que se disponía de datos de abandono ($n = 220$) discontinuó el tratamiento con lacosamida durante los 12 meses desde la primera prescripción. Esto fue similar para los grupos con DI ($n = 14$, 20%) y sin DI ($n = 29$, 19%), aunque las PCE con DI leve ($n = 2$, 10%) tuvieron menos probabilidades de abandonar el tratamiento respecto de aquellos con DI moderada a grave ($n = 12$, 24%). La asociación entre la tasa de abandono y el grupo de DI no fue significativa ($p = 0.31$). Al comparar a todos los pacientes con DI y sin esta, la ausencia de eficacia se registró con mayor frecuencia como la razón para el abandono del tratamiento en los pacientes con DI que en aquellos sin DI. Más del 50% de los pacientes con DI (7 de 13) abandonaron el tratamiento debido a la falta de eficacia frente al 17% de los pacientes sin DI (5 de 29). Con mayor frecuencia se registró aumento en las convulsiones en pacientes sin DI respecto de aquellos con DI (31% [9 de 29] frente a 15% [2 de 13]). No hubo diferencias en la eficacia para aquellos con DI o sin esta ($p = 0.93$ para la asociación entre el grupo de DI y la eficacia). Se observó una disminución de más del 50% de las convulsiones en el 43% (48 de 111) de los sujetos sin DI, el 44% (8 de 18) de aquellos con DI leve y el 38% (16 de 42) de aquellos con DI moderada a grave. La disminución de las convulsiones fue similar en todos los grupos. Faltaron datos de eficacia para 61 participantes.

La prevalencia de efectos secundarios, físicos (30%) y mentales (3%), fue similar en todos los grupos de estudio ($p = 0.21$ y 1.00, respectivamente, para las asociaciones con el grupo de DI). Los promedios y las medianas de los aumentos de las dosis desde el inicio hasta la dosis máxima fueron similares para los pacientes sin DI y con DI. Sin embargo, se encontró que la diferencia entre la dosis al inicio y 3 meses después fue significativamente mayor en los sujetos sin DI ($p = 0.02$).

Discusión

En la actualidad ha aumentado el interés sobre el uso de lacosamida en pacientes con DI. En el presente estudio se observó que los diferentes grupos incluidos respondieron a la lacosamida de manera similar. La frecuencia y la intensidad de las convulsiones, las tasas de abandono dentro de los 12 meses y los efectos secundarios informados

Tabla 1. Eficacia

	Todos los pacientes	Sin DI	DI leve	DI moderada a grave
Perdido en el seguimiento	61 (26%)	45	6	10
Empeoramiento	27 (12%)	19	2	6
Sin cambios	48 (21%)	29	6	13
Mejora del 25%	24 (10%)	15	2	7
Mejora del 50%	30 (13%)	21	2	7
Mejora del 75%	42 (18%)	27	6	9

DI: discapacidad intelectual.

Tabla 2. Efectos adversos

	Todos los pacientes	Sin DI	DI leve	DI moderada a grave
Físico				
Sí	70 (30%)	53	5	12
No	162 (70%)	103	19	40
Mental				
Sí	8 (3%)	5	1	2
No	224 (97%)	151	23	50

DI: discapacidad intelectual.

en las PCE de la población general y las PCE con DI leve o moderada a grave serían similares. La dosis inicial y la dosis máxima del tratamiento con lacosamida fueron similares en las diferentes poblaciones. Los resultados también fueron similares cuando los grupos con DI se combinaron y compararon con los pacientes sin DI. La titulación más lenta en los 3 primeros meses de inicio en pacientes con DI pareció asociarse con tasas altas de retención. En el presente estudio, a los 12 meses, la tasa de abandono de los participantes con DI fue menor que la informada en otros trabajos. En los pacientes con DI y la población general se verificaron diferencias en la titulación de la lacosamida, lo que parece indicar que los médicos prescriben inicialmente este agente con cautela en pacientes con DI. Al igual que en otras investigaciones, en el presente estudio se observó que la lacosamida parece reducir las convulsiones en las PCE y con DI. Por el contrario, existen diferencias más claras en relación con los efectos secundarios informados.

Conclusión

Los resultados de la lacosamida en pacientes con DI parecen ser similares a los de la población general respecto de la eficacia, la tasa de abandono, el impacto en las convulsiones y los efectos secundarios. En el presente estudio se observó que, en pacientes con DI, los médicos inicialmente proceden con precaución al indicar la lacosamida dentro de los 3 primeros meses de prescripción y no aumentan la dosis tan rápidamente como lo hacen en la población general. Esto puede estar asociado con mayor retención y menores efectos secundarios conductuales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/data/resic.php/164078

Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. **Baliarda en Neurología** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre. Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura. Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.