



# Baliarda en NEUROLOGIA

Año 14 • Vol. 14, Nº 3 • Julio 2024



## **Inhibidores NMDA en la Enfermedad de Alzheimer**

Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening 26(12):2099-2112, Dic 2023. Pág. 3

## **Levetiracetam como Tratamiento de Segunda Línea para el Estado Epiléptico**

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 94(1):42-48, Ene 2023. Pág. 5

## **Papel de la Vortioxetina en el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor**

Annals of General Psychiatry 23(20):1-8, May 2024. Pág. 7

## **Tasa de Retención de los Pacientes Tratados con Lamotrigina**

Expert Review of Neurotherapeutics 22(11-12):1025-1029, Nov 2022. Pág. 9

**Fuente:** Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening 26(12):2099-2112, Dic 2023

**Autores:** Painuli S, Semwal P, Cruz-Martins N y colaboradores

**Instituciones:** Himalayan Environmental Studies and Conservation Organization (HESCO); Graphic Era Deemed to be University, Uttarakhand, India; University of Porto, Porto, Portugal

**Título:** NMDA Inhibitors: A Potential Contrivance to Assist in Management of Alzheimer's Disease

# Inhibidores NMDA en la Enfermedad de Alzheimer

Los antagonistas de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) han sido objeto de creciente interés para el desarrollo de medicamentos contra la enfermedad de Alzheimer, dada su habilidad para bloquear la actividad excitotóxica mediada por el glutamato.

## Introducción y objetivos

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la enfermedad neurodegenerativa más frecuente (60% a 80% de todas las demencias) y afecta a cerca de 15 000 000 de personas de edad avanzada en todo el mundo. El riesgo de presentar EA aumenta a partir de los 65 años, y alcanza el 31% en los individuos mayores de 85 años. La EA es lentamente progresiva, con impacto marcado en la función cognitiva y en la conducta, lo que lleva a una dependencia progresiva de la persona que la padece, con una carga económica y emocional creciente para las familias, la sociedad y los sistemas de salud.

La EA comparte algunas características clínicas con la enfermedad de Parkinson (EP), especialmente en sus estadios iniciales. La base anatómica de la EA es la presencia de cuerpos de inclusión cerebrales, que contienen amiloide beta, formado por mutaciones de la proteína precursora.

La fisiopatología de la EA es multicausal e intervienen numerosos factores genéticos, ambientales y de estilos de vida. Los recursos terapéuticos desarrollados han estado dirigidos contra el estrés oxidativo, la neuroinflamación, distintos receptores y diferentes proteínas, entre otros.

Los antagonistas de los receptores N-metil D-aspartato (NMDA) han sido objeto de creciente interés para la creación de medicamentos contra la EA y la EP, dada su habilidad para bloquear la actividad excitotóxica mediada por el glutamato. En esta revisión, los autores analizan la información reciente sobre el uso de los antagonistas NMDA para el tratamiento de la EA.

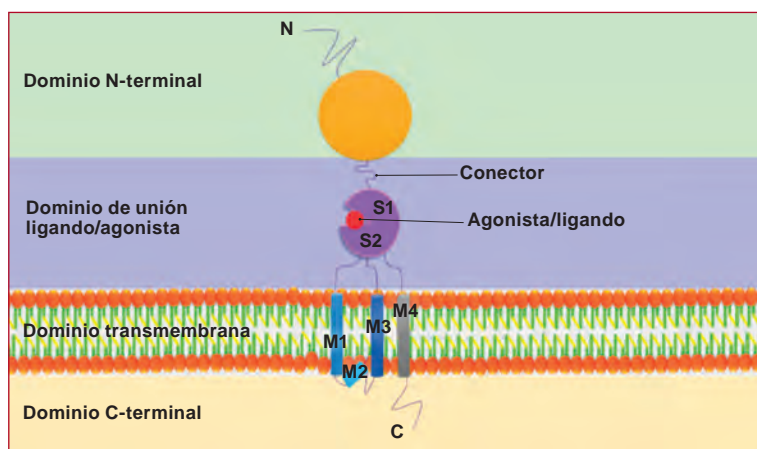
## Antagonistas NMDA: presente y futuro

La progresión de la EA está asociada con desregulación progresiva de la neocorteza y del hipocampo, las regiones cerebrales esenciales para la memoria y la cognición. La pérdida progresiva de sinapsis, tanto por neurodegeneración anatomopatológica como por deterioro funcional, está asociada con el avance de la EA. La activación de los receptores NMDA favorece la entrada de calcio a la célula nerviosa, lo que lleva a excitotoxicidad y a fenómenos neurodegenerativos.

El receptor NMDA está compuesto por 7 subunidades con funcionalidad heterogénea. En la EA, los principales factores responsables de la alteración del receptor NMDA incluyen la disponibilidad de glutamato y la modificación de la funcionalidad de los canales NMDA. Varias investigaciones han señalado a la sobreexpresión de la proteína *tau* y a la hipofunción de los receptores NMDA como responsables de la excitotoxicidad inducida por el glutamato.

Las estrategias terapéuticas actualmente aprobadas para retardar la progresión de la EA incluyen los inhibidores de la colinesterasa (galantamina, rivastigmina, donepecilo) y los antagonistas del receptor NMDA (fenciclidina, dizocilpina, ketamina, memantina, ifenprodil). El uso de la fenciclidina, de la dizocilpina y de la ketamina está limitado por la ocurrencia de efectos adversos graves (alucinaciones, anormalidades del desarrollo, coma).

La memantina ha mostrado resultados promisorios, con buena tolerabilidad y baja incidencia de efectos adversos. La combinación



**Figura 1.** Subunidad del receptor NMDA y sus dominios mayores: dominio N-terminal, dominio de unión ligando/agonista, dominio transmembrana, hélices transmembrana M1, M3 y M4, segmento M2 del bucle de fosfato, y dominio C-terminal.

memantina + donepecilo ofrece mayor potencia terapéutica que la memantina sola.

La Iniciativa de Medicina de Precisión (IMP) es un abordaje personalizado, centrado en el paciente, destinado a la creación de alternativas terapéuticas para la EA, que incluye la modificación de los factores de riesgo (genéticos, ambientales, nutrición, estilo de vida). Varios estudios han mostrado que los trastornos del eje cerebro-intestino-microbiota intervienen en la patogénesis de la EA. La modulación de la microbiota intestinal con probióticos, prebióticos, oligomanato de sodio, polifenoles y trasplante de microbiota fecal parece tener efectos beneficiosos para frenar la progresión de la EA.

El transportador ApoE-épsilon 4 participa en el proceso de depósito del amiloide beta. Están en desarrollo fármacos dirigidos contra este transportador (bapineuzumab, bexaroteno, GW3965, TO901317, etc.), para disminuir el depósito de amiloide beta. Los oligonucleótidos no codificantes (*antisense oligonucleotides*) constituyen una nueva opción terapéutica en estudio.

Investigaciones recientes han señalado que las vías metabólicas del folato y las reacciones de donación de metilo son críticas en la fisiopatología de la EA de comienzo tardío, con alta prevalencia (alrededor del 92%) de mutaciones de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR). Esto concuerda con la presencia de altas concentraciones de homocisteína, una sustancia directamente involucrada en la inflamación cerebral y en la declinación progresiva. Actualmente, el gen que regula la MTHFR es objeto de

investigación para desarrollar intervenciones preventivas. Entre las propuestas terapéuticas se incluye el aporte complementario de cianocobalamina, de ácido fólico y de piridoxina, así como el reemplazo de las formulaciones habituales de vitamina B por sus formas metiladas, que no requieren la conversión hepática a formas activas.

## Conclusión

La progresión de la EA está asociada con la desregulación continua de la estructura y de la función cerebral en regiones esenciales para la memoria y para la cognición. Actualmente se sabe que los receptores NMDA están involucrados en el control de la plasticidad sináptica, de la transmisión sináptica y de la facilitación de los procesos de memoria y aprendizaje. Los antagonistas NMDA pueden ofrecer beneficios sintomáticos, con enlentecimiento de la progresión de la EA. La IMP se centra en la variabilidad individual y propone una estrategia multidimensional para optimizar los resultados del tratamiento de la EA, con la utilización de farmacoterapia combinada con intervenciones sobre el estilo de vida, la nutrición y el ambiente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024  
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.  
<http://www.siic.info/dato/resiic.php/174602>

**Fuente:** Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 94(1):42-48, Ene 2023

**Autores:** Nakamura K, Marushima A, Inoue Y y colaboradores

**Instituciones:** Hitachi General Hospital, Hitachi; University of Tsukuba, Ibaraki, Japón

**Título:** Levetiracetam versus Fosphenytoin as a Second-line Treatment after Diazepam for Adult Convulsive Status Epilepticus: A Multicentre Non-inferiority Randomised Control Trial

# Levetiracetam como Tratamiento de Segunda Línea para el Estado Epiléptico

Los hallazgos de este estudio de no inferioridad apoyan el uso del levetiracetam como tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico en adultos en lugar de la fosfenitoína.

## Introducción

El estado epiléptico es una emergencia médica, ya que puede causar daño cerebral e incluso la muerte. El abordaje rápido, eficaz y seguro es fundamental en este contexto. Los agonistas del ácido gamma aminobutírico, incluidas la benzodiazepinas, se recomiendan como tratamientos de primera línea. El levetiracetam es un medicamento anticonvulsivo que se presenta como una alternativa para el tratamiento de segunda línea del estado epiléptico y según estudios presenta eficacia similar a la fosfenitoína, aunque se asociaría con menor riesgo de efectos adversos graves.

## Métodos

Este ensayo controlado aleatorizado, multicéntrico y de no inferioridad fue realizado en nueve servicios de emergencia de Japón entre diciembre de 2019 y septiembre de 2021. Se incluyeron pacientes adultos mayores de 20 años con estado epiléptico convulsivo (convulsiones continuas de más de 5 minutos o convulsiones discretas de más de 2 minutos con alteraciones de la conciencia; *Japan Coma Scale II-30*, solo puede ser excitado por estímulos mecánicos repetidos). El tratamiento inicial consistió en reanimación y estabilización, y la administración de diazepam por vía intravenosa en dosis de 1 a 20 mg, según el criterio médico. Posteriormente, los pacientes fueron aleatorizados para recibir fosfenitoína 22.5 mg/kg (dosis equivalente de fenitoína de 15 mg/kg) o levetiracetam 1000 a 3000 mg, ambos por vía intravenosa. El criterio principal de va-

loración fue la tasa de cese de las convulsiones dentro de los 30 minutos posteriores a la administración del fármaco del estudio. Además, se valoró la tasa de recurrencia de las convulsiones dentro de las 24 horas, que se confirmó por una convulsión aparente o una convulsión no convulsiva detectada por electroencefalografía; la tasa de eventos adversos graves inducidos por los fármacos del estudio; y la tasa de intubación dentro de las 24 horas. El seguimiento de seguridad se realizó en cada hospital, por personal designado, y también de forma central. En el análisis primario de eficacia, la no inferioridad se examinó mediante la prueba de Farrington-Manning para las diferencias de eficacia a partir de un margen de no inferioridad del 20%. Las diferencias en los criterios secundarios de valoración se evaluaron mediante prueba de chi al cuadrado. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron significativos.

## Resultados

Se incluyeron un total de 176 pacientes con estado epiléptico convulsivo, de los cuales 82 fueron asignados al grupo de fosfenitoína y 94 al grupo de levetiracetam. Dos pacientes en el grupo de fosfenitoína y uno en el grupo de levetiracetam fueron excluidos porque se les diagnosticaron pseudoconvulsiones. Tres pacientes de cada grupo tenían antecedentes de enfermedad hepática.

El tipo de estado epiléptico más prevalente fueron las convulsiones tónico-clónicas en ambos grupos. La principal causa de estado epiléptico fue un accidente cerebrovascular previo, seguido de epilepsia idiopática, otras

**Tabla 1.** Líneas convergentes de evidencia para los efectos positivos de la citicolina en la memoria en seres humanos cognitivamente normales de mediana edad y de edad avanzada.

| Grupo   | FPHT      | LEV       | Valor de p |
|---|-----------|-----------|------------|
| <b>N</b>  | <b>80</b> | <b>93</b> |            |
| <i>Criterio principal de valoración</i>                           |           |           |            |
| Cese de las convulsiones a los 30 min, n (%)                      | 67 (83.8) | 83 (89.2) | 0.29       |
| <i>Criterios secundarios de valoración</i>                        |           |           |            |
| Tasa de recurrencia de las convulsiones dentro de las 24 h, n (%) | 12 (15.0) | 16 (17.2) | 0.70       |
| Intubación dentro de las 24 h, (%)                                | 12 (15.0) | 15 (16.1) | 0.84       |
| <i>Otros criterios de valoración</i>                              |           |           |            |
| Escala de Rankin modificada 7 días después del ingreso            |           |           | 0.74       |
| 0 (sin síntomas)  | 21 (26.3) | 26 (28.0) |            |
| 1 (sin discapacidad significativa)                                | 16 (20.0) | 13 (14.0) |            |
| 2 (discapacidad leve)   | 8 (10.0)  | 6 (6.5)   |            |
| 3 (discapacidad moderada)   | 7 (8.8)   | 8 (8.6)   |            |
| 4 (discapacidad moderadamente grave)                              | 14 (17.5) | 18 (19.4) |            |
| 5 (discapacidad grave)  | 11 (13.8) | 20 (21.5) |            |
| 6 (muerto)  | 3 (3.8)   | 2 (2.2)   |            |

Cada variable se expresa como n (%) y se compara mediante la prueba de chi al cuadrado FPHT, fosfenitoína; LEV, levetiracetam.

y neoplasias cerebrales. La mediana de duración de las convulsiones antes del tratamiento fue de 42 y 60 min en los grupos de fosfenitoína y levetiracetam, respectivamente. Se administró una mediana de 10 mg de diazepam antes de los fármacos del estudio en ambos grupos, y la mediana de tiempo entre el diazepam intravenoso y los fármacos intravenosos del estudio fue de 14 min, sin diferencias significativas entre los grupos. Después del diazepam, la media de la dosis administrada del fármaco de estudio fue de 1350 mg de fosfenitoína y 2000 mg de levetiracetam. Las dosis totales de fosfenitoína y levetiracetam administradas en 24 horas fueron de 1350 mg y 3000 mg, respectivamente. Las tasas de cese de las convulsiones a los 30 minutos fueron del 83.8% (67/80) en el grupo de fosfenitoína y del 89.2% (83/93) en el grupo de levetiracetam, con una diferencia en estas tasas del 5.5% (intervalo de confianza del 95%: -4.7 a 15.7;  $p = 0.29$ ). El valor de  $p < 0.001$  en la prueba de Farrington-Manning confirmó la no inferioridad del levetiracetam respecto de la fosfenitoína. No se observaron diferencias significativas en la tasa de recurrencia de las convulsiones dentro de las 24 horas (15% en el grupo de fosfenitoína y 17.2% en el grupo de levetiracetam;  $p = 0.70$ ) ni en la tasa de intubación dentro de las 24 horas (15% en el grupo de fosfenitoína y 16.1% en el grupo de levetiracetam;  $p = 0.84$ ). Se registraron 5 muertes, 3 en el grupo fosfenitoína y 2 en el grupo levetiracetam. Tres pacientes (3.7%) en el grupo de fosfenitoína experimentaron efectos adver-

sos graves dentro de una hora de la administración del fármaco en comparación con ninguno en el grupo de levetiracetam ( $p = 0.061$ ). Los efectos adversos graves en el grupo fosfenitoína incluyeron un paro cardíaco, un paro cardiorespiratorio y un episodio de hipotensión. No se informaron eventos adversos graves dentro de las 24 horas y 7 días en ninguno de los grupos.

## Discusión

Los resultados de este estudio indican que el levetiracetam muestra una

eficacia no inferior a la fosfenitoína para el tratamiento del paciente adulto con estado epiléptico después de la administración de diazepam. Sin embargo, solo en el grupo de fosfenitoína se detectaron eventos adversos graves potencialmente relacionados con el fármaco de estudio. El levetiracetam no forma parte de las directrices para el tratamiento del estado epiléptico y no está cubierto por los sistemas nacionales de seguro de salud de Japón para el tratamiento de esta afección, pero tal como lo muestra este estudio puede utilizarse como terapia de segunda línea en lugar de la fosfenitoína.

## Conclusiones

El levetiracetam tiene eficacia similar a la fosfenitoína para el tratamiento del estado epiléptico convulsivo en sujetos adultos después de la administración de diazepam. Estos hallazgos respaldan el uso del levetiracetam como tratamiento de segunda línea para el estado epiléptico en adultos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024  
www.siicosalud.com

Acceda a este artículo en **siicosalud**



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.  
<http://www.siic.info/data/resic.php/174603>

**Fuente:** Annals of General Psychiatry 23(20):1-8, May 2024

**Autores:** Cuomo A, Aguglia A, Fagiolini A

**Instituciones:** University of Siena School of Medicine, Italia; University of Genoa, Génova, Italia

**Título:** Individualized Strategies for Depression: Narrative Review of Clinical Profiles Responsive to Vortioxetine

# Papel de la Vortioxetina en el Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal con características únicas y distintivas que la hacen valiosa para el manejo personalizado del trastorno depresivo mayor.

## Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad heterogénea y multifactorial difícil de manejar. La respuesta al tratamiento de la depresión difiere considerablemente entre pacientes, y la recaída y la falta de respuesta al tratamiento son frecuentes. Además, los efectos adversos asociados con los antidepresivos suelen afectar la adhesión terapéutica. El manejo de la disfunción cognitiva es otra de las necesidades insatisfechas en este contexto. Toda esta problemática destaca la necesidad de un enfoque integral, multidisciplinario y personalizado del paciente con TDM. La vortioxetina es un antidepresivo novedoso con un mecanismo de acción único que se destaca por tener efectos beneficiosos en la cognición.

Este artículo analiza el papel de la vortioxetina en casos específicos de TDM.

## Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la bibliografía más relevante referida al impacto de la vortioxetina en el arsenal de tratamiento para el TDM. La bibliografía se extrajo de la base de datos Pubmed. Un total de 10 artículos fueron analizados y discutidos en este artículo.

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal que está aprobado para el manejo del TDM en adultos en dosis de 5 a 20 mg por día. Este medicamento modula la actividad de numerosos sistemas de neurotransmisores, incluida la serotonina, la norepinefrina y la dopamina, y esto le confiere propiedades antidepresivas, ansiolíticas y procogniti-

vas. A diferencia de otros antidepresivos, el efecto de la vortioxetina sobre la ocupación del transportador de serotonina depende de la dosis y esto tiene implicancias clínicas beneficiosas en la eficacia y seguridad del medicamento.

Diversos estudios respaldan la eficacia de la vortioxetina en el TDM e indican que el efecto antidepresivo depende de la dosis. Se ha demostrado que tiene efectos clínicos significativos sobre los síntomas depresivos, la función cognitiva, la anhedonia y el embotamiento emocional, incluso en pacientes con ansiedad comórbida y comorbilidades psiquiátricas.

Investigaciones preclínicas y clínicas muestran que la vortioxetina mejora la plasticidad sináptica y la actividad cortical, efectos asociados con mejoría de las funciones cognitivas en pacientes con TDM, independientemente de los efectos antidepresivos; este beneficio es particularmente importante en sujetos que están en actividad laboral, ya que se asocia con mejora de la productividad laboral y la calidad de vida. Los efectos procognitivos de la vortioxetina son superiores en comparación con los de otros antidepresivos. Además, estudios a largo plazo muestran que es segura y bien tolerada, incluso por sujeto ancianos.

La vortioxetina también muestra eficacia para aliviar la anhedonia y el embotamiento emocional en pacientes con TDM. Asimismo, se ha comprobado que alivia la ansiedad y otros trastornos mentales, como por ejemplo el trastorno por uso de sustancias. En consecuencia, se considera una opción

de tratamiento adecuada y particularmente útil para pacientes con TDM y afecciones comórbidas.

La presencia de comorbilidades físicas, como enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus, enfermedad de Parkinson, es frecuente en pacientes con TDM y la vortioxetina es eficaz y segura en estos casos ya que, según estudios, su efecto no se limita a los síntomas depresivos. Se ha referido que este medicamento alivia significativamente los síntomas físicos asociados con la depresión, como el dolor, los trastornos del sueño y la ansiedad somática. Además, se le atribuyen propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras. Esto último tiene un enorme potencial para el manejo de la depresión que aparece como secuela de enfermedades infecciosas e inflamatorias, como por ejemplo la enfermedad por el coronavirus 2019.

En lo referido al perfil de seguridad, la vortioxetina en dosis de 5 a 20 mg/día es segura y bien tolerada en el tratamiento del TDM, incluso en sujetos de edad avanzada. En general, los efectos adversos asociados con la vortioxetina son de gravedad leve o moderada, y los más frecuentes son las náuseas y vómitos, que dependen de la dosis y tienden a desaparecer. Las tasas de cefaleas, sequedad de boca, mareos, insomnio e ideación suicida son similares entre la vortioxetina y placebo. Además, no tiene efectos significativos sobre los parámetros bioquímicos, los signos vitales o el peso corporal. La tasa de interrupción del tratamiento debido a efectos adversos (4.5% a 7.8%) de la vortioxetina es inferior respecto de otros antidepresivos. Por último, hay que destacar que el tratamiento con vortioxetina se asocia con una baja incidencia de disfunción sexual, cambios de peso y problemas cardíacos y cardiovasculares. En conjunto, puede usarse de forma segura en una amplia gama de pacientes.

Otra de las ventajas de la vortioxetina es que, a diferencia de otros antidepresivos, tiene un

impacto mínimo en las enzimas citocromo P450 y bajo riesgo de interacciones farmacológicas clínicamente relevantes; cuando se administra con anticoagulantes no aumenta los riesgos de hemorragia. Esto favorece la adhesión terapéutica y disminuye el riesgo de eventos adversos relacionados con la polifarmacia. Sin embargo, se recomienda precaución y evaluar si los medicamentos que toma el paciente pueden interactuar con la vortioxetina.

El efecto de este antidepresivo depende de la dosis y esto se ha confirmado en diversos estudios. La dosis de 20 mg por día actúa de forma más rápida y sostenida en comparación con la dosis de 10 mg por día en individuos diagnosticados de TDM, sin diferencias en la incidencia de eventos adversos. La titulación lenta y gradual del medicamento se propone como un enfoque para mejorar aún más el perfil de tolerabilidad y reducir el riesgo de náuseas.

## Conclusiones

La vortioxetina puede tener un papel clave en el tratamiento de pacientes con TDM acompañado de anhedonia, embotamiento emocional, disfunción cognitiva y ansiedad. En estos casos específicos, se destaca por su eficacia, seguridad y buena tolerabilidad. Además, sus limitadas interacciones farmacológicas son beneficiosas para los pacientes polimedicados. Todas estas características posicionan a la vortioxetina como un medicamento valioso para el manejo personalizado del TDM.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024  
www.siicsalud.com

| Acceda a este artículo en siicsalud  |  |
|--|--|
|  | <b>Código Respuesta Rápida</b><br><i>(Quick Response Code, QR)</i>   |
|  | Datos adicionales de los autores,<br>palabras clave, patrocinio, conflictos<br>de interés, especialidades médicas,<br>autoevaluación.<br><a href="http://www.siic.info/dato/resic.php/174859">http://www.siic.info/dato/resic.php/174859</a> |

**Fuente:** Expert Review of Neurotherapeutics 22(11-12):1025-1029, Nov 2022

**Autores:** Zhang N, Yang D, Jing W y colaboradores

**Instituciones:** Third Hospital of Shanxi Medical University; Shanxi Academy of Medical Sciences Tongji Shanxi Hospital, Taiyuan, China

**Título:** Comparison of the Retention Rate, Safety, and Efficacy of Two Different Titration Protocols for Lamotrigine in Newly Diagnosed Epilepsy Patients

# Tasa de Retención de los Pacientes Tratados con Lamotrigina

La administración de lamotrigina una vez al día aumenta las probabilidades de que el paciente con epilepsia cumpla con el tratamiento y lo sostenga a largo plazo, un determinante clave de la terapia con anticonvulsivos.

## Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico caracterizado por convulsiones recurrentes. Al igual que la eficacia y la seguridad, la tasa de retención es un factor clave de la terapia con anticonvulsivos y está determinada por la aparición de eventos adversos, la probabilidad de adhesión terapéutica y el uso de medicamentos concomitantes, entre otros.

La lamotrigina es un anticonvulsivo oral y de amplio espectro indicado para las convulsiones focales y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y niños. Se caracteriza por su alta biodisponibilidad, que ronda el 100%. La titulación de este medicamento debe realizarse de forma lenta para reducir el riesgo de reacciones adversas idiosincrásicas. No se ha determinado cuál es el protocolo de titulación de este medicamento más adecuado en términos de eficacia, seguridad y tasa de retención.

Este estudio evaluó y comparó la tasa de retención, la seguridad y la eficacia de dos protocolos diferentes de titulación de lamotrigina para pacientes con epilepsia recién diagnosticada.

## Métodos

Este estudio fue realizado en un hospital de China desde enero de 2012 hasta diciembre de 2021. Se analizaron de forma retrospectiva los datos de pacientes  $\geq 14$  años con epilepsia de reciente diagnóstico que fueron tratados con dos protocolos diferentes de titulación de lamotrigina, uno consistió en una dosis por día y el otro, en dos dosis por día. La dosis inicial del medicamento fue de 25 mg por día o de 12.5 mg dos veces por día durante dos semanas según el protocolo y se fue aumentando de forma gradual hasta

alcanzar los 100 mg por día. La dosis objetivo era de 100 a 250 mg por día. Todos los pacientes fueron seguidos durante al menos 12 meses. Se evaluaron y compararon las características demográficas y clínicas (sexo, residencia, edad de inicio de la epilepsia, etiología y duración de la epilepsia, tipos y frecuencia de las convulsiones, convulsiones nocturnas, efectos adversos, resultado de las convulsiones, imágenes por resonancia magnética y electroencefalografía), la tasa de retención, la seguridad y la eficacia (grado de reducción de las convulsiones en función de la frecuencia de las convulsiones antes de comenzar el tratamiento y después de 12 meses). La prueba de chi cuadrado se utilizó para calcular la diferencia entre los grupos. Se utilizó regresión logística para explorar los factores de riesgo de retención. Los *odds ratios* (OR) se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). El valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Se incluyeron un total de 193 pacientes, de los cuales 89 fueron tratados con lamotrigina una vez al día y 104 con lamotrigina dos veces al día. La tasa de retención a un año fue del 63.73% (123/193) y fue significativamente mayor en el grupo de lamotrigina una vez al día, en comparación con el grupo de lamotrigina dos veces al día (73.03% frente a 55.77%;  $p < 0.05$ ).

La interrupción del tratamiento se debió principalmente a los efectos terapéuticos inadecuados, seguido de los efectos adversos y la falta de adhesión terapéutica. La falta de adhesión terapéutica fue significativamente más alta en el grupo de lamotrigina dos veces al día, en comparación con el grupo de lamo-



**Tabla 1.** Tasas de retención y motivo principal de interrupción.

|   | LTG<br>(Una vez al día) | LTG<br>(Dos veces al día) | Chi al<br>cuadrado | Valor de p |
|---|-------------------------|---------------------------|--------------------|------------|
| Total Retención   | 89<br>65 (73.03%)       | 104<br>58 (55.77%)        | 6.184              | 0.013      |
| <b>Razón principal para la interrupción del estudio</b> |                         |                           |                    |            |
| Efectos terapéuticos inadecuados                        | 1 (12.36%)              | 18 (17.31%)               | 0.92               | 0.338      |
| Eventos adversos  | 10 (11.24%)             | 15 (14.42%)               | 0.432              | 0.511      |
| Falta de adhesión terapéutica                           | 3 (3.37%)               | 13 (12.5%)                | 5.257              | 0.022      |

LTG, lamotrigina.

trigina una vez al día (12.5% frente a 3.37%;  $p = 0.022$ ).

La eficacia de la lamotrigina no difirió entre los grupos ( $p > 0.05$ ). El porcentaje de pacientes libres de convulsiones (38.46% frente a 41.38%) y con reducción de  $> 50\%$  de las convulsiones (35.38% frente a 31.03%) fue similar con ambos protocolos de titulación. La tasa de falta de respuesta al tratamiento también fue comparable (26.15% frente a 27.59%). En el subgrupo de pacientes con epilepsia del lóbulo frontal, la tasa de retención fue significativamente mayor en el grupo de lamotrigina una vez al día (75%) que en el grupo de lamotrigina dos veces al día (52.38%,  $p < 0.05$ ), pero el resultado de las convulsiones no mostró diferencias significativas entre los dos grupos ( $p > 0.05$ ). En el análisis multivariado se observó que la edad de inicio de la epilepsia (OR = 1.080, IC 95% = 1.003 a 1.080;  $p = 0.034$ ) y los protocolos de titulación de lamotrigina (OR = 0.835, IC 95% = 0.243 a 0.835;  $p = 0.011$ ) fueron factores de riesgo independientes para la tasa de retención de lamotrigina.

## Discusión

Este estudio comparó dos protocolos diferentes de titulación de lamotrigina y mostró que la administración del medicamento una vez al día favorece la tasa de retención de los pacientes con epilepsia y, por lo tanto, la continuidad del tratamiento, en comparación con la administración del medicamento dos veces al día. Los efectos terapéuticos inadecuados, los eventos adversos y el incumplimiento

del tratamiento fueron los principales motivos para interrumpir el tratamiento con lamotrigina. Los dos protocolos de titulación estudiados fueron comparables en términos de eficacia y seguridad para controlar las convulsiones. La adhesión terapéutica difirió considerablemente entre los grupos; esto se asoció con la frecuencia de dosificación de la medicación, un aspecto clave para el control adecuado de la epilepsia. La administración de lamotrigina una vez al día aumenta las probabilidades de que el paciente con epilepsia cumpla con el tratamiento y lo sostenga a largo plazo en comparación con la administración del fármaco dos veces al día.

## Conclusiones

En pacientes con epilepsia, la eficacia y seguridad a largo plazo de la lamotrigina una vez al día no difirieron de forma significativa respecto de la lamotrigina dos veces al día. No obstante, la tasa de retención de los pacientes tratados con lamotrigina una vez al día fue mayor que la de los pacientes tratados con lamotrigina dos veces al día.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024  
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.  
<http://www.siic.info/dato/resic.php/174905>