

# COMIL



Lacosamida

El rescate en la epilepsia



# Lacosamida en Niños y Adultos Jóvenes con Epilepsia Resistente a otros Bloqueantes de los Canales de Sodio

La efectividad de la lacosamida parece diferir de la de otros bloqueantes de los canales de sodio, de modo que se justifica indicarla incluso en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento con estos agentes.

## Introducción

La lacosamida, la carbamazepina, la lamotrigina y la fenitoína son fármacos antiepilépticos que aumentan de manera selectiva la inactivación de los canales de sodio regulados por voltaje; eficaces para el tratamiento de niños y adultos con epilepsia de inicio focal y son bien tolerados. La lacosamida se asocia a un menor riesgo de reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; además, tiene menos interacciones con otros medicamentos. No obstante, la eficacia clínica de la lacosamida en pacientes que no respondieron favorablemente a otros bloqueantes de los canales de sodio (BCS) no se conoce con precisión. La lacosamida y los otros BCS actúan por mecanismos diferentes; de hecho, la lacosamida aumenta de manera selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio, mientras que otros BCS aumentan preferentemente la inactivación rápida. En un ensayo clínico controlado y aleatorizado con adultos y adolescentes con epilepsia de reciente diagnóstico, el tratamiento con lacosamida no fue inferior a la carbamazepina de liberación controlada.

## Pacientes y métodos

Fueron reclutados pacientes menores de 30 años con epilepsia de inicio en la niñez, tratados con lacosamida entre agosto de 2016 y octubre de 2019 en el Departamento de Pediatría o el Departamento de Neurología Pediátrica de ocho hospitales de Japón. En todos los pacientes, la epilepsia había comenzado 15 años antes o menos; se excluyeron los individuos que no habían presentado convulsiones en los tres meses anteriores al inicio del tratamiento con lacosamida.

Se investigó la frecuencia de convulsiones en los tres meses previos al inicio del tratamiento con lacosamida (prelacosamida), en los tres meses posteriores (poslacosamida) y entre los meses 9 y 12 después de comenzado el tratamiento (al año); también se tuvieron en cuenta las características de los pacientes (edad, sexo, diagnóstico de la epilepsia, presencia o ausencia de anomalías en la resonancia magnética [RM], número de fármacos antiepilépticos [FAE] usados antes de la indicación de lacosamida, FAE empleados en simultáneo con la lacosamida y dosis inicial y final de lacosamida). La dosis inicial y los incrementos de la dosis de lacosamida fueron decisión del profesional a cargo; se expresan en miligramos (para los pacientes de 50 kg o más) o en mg/kg (para los sujetos de menos de 50 kg). En estudios previos la dosis más utilizada fue la de 2 mg/kg o 100 mg, de modo que según la dosis se consideraron los siguientes grupos: dosis baja (1.5 mg/kg), dosis estándar (> 1.5 mg/kg a < 2.5 mg/kg) y dosis alta (2.5 mg/kg) en pacientes de menos de 50 kg, y 75 mg, > 75 mg a < 125 mg, y 125 mg, respectivamente, en pacientes de 50 kg o más.

La efectividad de la lacosamida se determinó en función del cambio en la frecuencia de crisis, luego del tratamiento, respecto de la frecuencia previa. El fármaco se consideró eficaz en presencia de una reducción del 50% o más, respecto de la frecuencia basal, e ineficaz, en los pacientes con reducción menor al 50%. La eficacia a corto y largo plazo fue la reducción de la frecuencia de crisis, respecto del período prelacosamida, en el período poslacosamida y al año, respectivamente. Se calcularon los índices de ausencia de crisis a corto y largo plazo y los índices de respuesta del 50%. El criterio principal de valoración fue el índice de respuesta del 50% a largo plazo, mientras que los criterios secundarios de valoración fueron el índice de ausencia de convulsiones a largo plazo, el índice de ausencia de crisis a corto plazo y los índices de respuesta del 50%. Se determinó la influencia del tipo de crisis, el número de FAE administrados antes de la lacosamida, el uso de otros BCS en combinación con lacosamida y la dosis y el incremento de la dosis de lacosamida. También, se analizaron los factores asociados con las diferencias entre la eficacia de la lacosamida y otros antiepilépticos de la misma clase. Las variables categóricas y continuas se compararon con la prueba de Fisher y con la de la *U* de Mann-Whitney. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Durante el período de estudio se administró lacosamida a 119 pacientes; 112 (61 varones) se incluyeron en los análisis finales. La mediana de edad fue de 11 años (entre 0 y 28 años). El 97% de los pacientes ( $n = 109$ ) tenía, por lo menos, un tipo de crisis de inicio focal; los otros tres pacientes presentaban crisis tónicas de inicio generalizado, crisis tónico-clónicas de inicio generalizado o espasmos epilépticos. La mediana del número de FAE antes del inicio del tratamiento con lacosamida fue de 3 (entre 0 y 15); en 72 pacientes (64%) se indicaron dos o más FAE antes de la administración de lacosamida. En 40 individuos se utilizó carbamazepina; en 29, lamotrigina, y en 17, fenitoína, antes de la lacosamida. En 23 pacientes (21%), la lacosamida se indicó en simultáneo con otro BCS, y en seis (5%) se inició lacosamida con dos de estos fármacos. La dosis inicial y el incremento posterior promedio de la dosis de lacosamida fueron de 1.77 y 1.64 mg/kg/día para pacientes < 50 kg, y de 84.1 y 81.9 mg/día en aquellos de 50 kg o más, respectivamente. La lacosamida se indicó en dosis inicial baja y con incremento promedio diario bajo en 48 (43%) y 55 (49%) individuos, en ese orden.

Se comprobó una reducción  $\geq 50\%$  y estado libre de crisis en 58 (52%) y 35 (31%) pacientes, respectivamente, en el corto plazo. En 56 personas (50%) se



alcanzó una reducción  $\geq 50\%$  en el largo plazo, y 32 sujetos (29%) estuvieron libres de convulsiones a largo plazo.

Catorce pacientes interrumpieron el tratamiento por ineficacia y 3 por efectos adversos; 4 lo hicieron luego de la remisión de las convulsiones, 12 meses después de comenzada la terapia. No se encontraron diferencias significativas en el índice de respuesta del 50% a corto y largo plazo, en relación con el tipo de convulsiones y la dosis inicial o el incremento de la dosis de lacosamida.

Los pacientes que no habían recibido tratamiento antiepiléptico con anterioridad o que habían usado solo un FAE tuvieron más probabilidades de estar libres de convulsiones luego del inicio del tratamiento con lacosamida, en comparación con aquellos que habían utilizado dos o más agentes; el índice de respuesta del 50% también fue más alto en el primer grupo ( $p < 0.001$ ). Nueve pacientes (13%) de 72 tratados con dos o más FAE alcanzaron el estado libre de convulsiones, y 27 (38%) lograron una reducción  $\geq 50\%$  en el corto plazo. Once (15%) enfermos tratados con dos o más FAE antes del uso de lacosamida estuvieron libres de convulsiones en el largo plazo, y 26 (36%) tuvieron respuesta del 50%.

Los pacientes que no usaban de manera simultánea ningún otro BCS tuvieron probabilidades significativamente más altas de estar libres de convulsiones, respecto de aquellos tratados de forma concomitante con estos fármacos ( $p < 0.001$ ), y probabilidades más altas de respuesta del 50% en el corto y largo plazo ( $p = 0.002$  y  $p = 0.004$ , respectivamente).

Entre los 23 pacientes que utilizaban otro BCS, ocho (35%) lograron una reducción  $\geq 50\%$  a corto y largo plazo. Ningún enfermo tratado en simultáneo con dos BCS tuvo índice de respuesta del 50% a corto o largo plazo.

Un total de 19 pacientes (17%) tratados con lacosamida presentaron efectos adversos; la somnolencia fue el más frecuente, en 11 individuos (10%), seguida por mareos (4%), agresión (2%), náuseas (1%) y cefaleas (1%). El tratamiento con lacosamida se interrumpió en tres pacientes (3%) por efectos adversos (somnolencia, mareos o agresión). Ningún participante presentó erupciones cutáneas, citopenias o hiponatremia. Los que no recibían simultáneamente otros FAE tuvieron menos efectos adversos, en comparación con los que sí los usaban ( $p = 0.021$ ). Las personas que utilizaban dos BCS y que recibieron dosis inicial más alta o incrementos de la dosis de lacosamida tendieron a presentar más efectos adversos, pero ninguna de las diferencias fue estadísticamente significativa.

Cuarenta y nueve pacientes recibieron otros BCS antes de la lacosamida, y 17 de ellos presentaron efectos adversos asociados con estos fármacos. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia con otros BCS fueron la somnolencia y los exantemas con carbamazepina, los exantemas con lamotrigina, y la somnolencia o el edema gingival con fenitoína. Ninguno de los 4 pacientes con exantemas (1 de 40 tratados con carbamazepina, 2 de 29 pacientes tratados con lamotrigina y 1 tratado con carbamazepina y lamotrigina) y los 5 pacientes que presentaron somnolencia con otros BCS (3 de 40 con carbamazepina y 2 de 17 tratados con fenitoína) tuvieron el mismo efecto adverso en el contexto del tratamiento con lacosamida. Un paciente que refirió mareos en asociación con carbamazepina también manifestó mareos con lacosamida. Los pacientes que presentaron efectos adversos durante el tratamiento con otros BCS tendieron a tener más efectos adversos al ser tratados con lacosamida, pero la diferencia respecto de los que no manifestaron efectos adversos con otros BCS no fue significativa.

Todos los BCS fueron ineficaces en 33 pacientes antes de la indicación de lacosamida; 10 (30%) y 6 (18%) de ellos tuvieron reducción de las convulsiones mayor del 50% en el corto y largo plazo, respectivamente. Once individuos en

quienes los BCS fueron ineficaces respondieron a la lacosamida en el corto y largo plazo; en todos ellos se usaron dos o más FAE antes del inicio de la lacosamida y reunieron criterios para la epilepsia resistente.

La RM reveló diversos hallazgos anormales en casi todos los pacientes. Entre los que no habían respondido a los BCS, aquellos que presentaron anomalías en la RM tuvieron más probabilidades de mejorar con lacosamida a corto plazo (8 de 22, 36%), en comparación con aquellos que no presentaban anomalías en la RM (2 de 11, 18%), pero la diferencia no fue significativa ( $p = 0.256$ ). Asimismo, los pacientes con anomalías en la RM tuvieron más probabilidades de mejorar con lacosamida a largo plazo (5 de 22, 23%), respecto de los enfermos sin anomalías en la RM (1 de 11, 9%;  $p = 0.329$ ).

## Conclusión

Según los resultados del presente estudio multicéntrico, el tratamiento con lacosamida fue eficaz en el 30% de los niños y adultos jóvenes que no respondieron favorablemente a la terapia previa con otros BCS. Por lo tanto, la efectividad de la lacosamida podría diferir de la de otros BCS, de modo que se justifica indicar lacosamida incluso en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento con otros BCS.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) © 2023  
www.siicsalud.com

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo *Effectiveness of Lacosamide in Children and Young Adults Previously Treated with other Sodium Channel Blockers*

El artículo original, compuesto por 6 páginas, fue editado por *Epilepsy & Behavior* 125(108397):1-6, Dic 2021.

El texto de este trabajo ha sido seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por Laboratorios Baliarda. El resumen fue elaborado objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los conceptos expresados son de exclusiva responsabilidad de los autores del artículo fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones de Laboratorios Baliarda ni de SIIC. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización. Impreso en la República Argentina, febrero 2023