



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 13 • Vol. 13, Nº 2 • Junio 2023



Eficacia de Diversos Esquemas Terapéuticos para el Dolor de la Neuropatía Periférica Diabética

The Lancet 400(10353):680-690, Ago 2022. Pág. 3

Seguridad del Levetiracetam, la Lamotrigina y la Carbamazepina durante la Gestación

Neurological Sciences 43(3):1993-2001, Mar 2022. Pág. 5

Lacosamida para Tratar Diversas Comorbilidades Asociadas con la Epilepsia

Frontiers in Neurology 14(1063703):1-9, Mar 2023. Pág. 8

Efectos del Pramipexol en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Ansiedad o Depresión

American Journal of Translational Research 14(3):1757-1764, Mar 2022. Pág. 10

Pramipexol y Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

BMC Neurology 22(1):1-11, Ago 2022. Pág. 12

Fuente: The Lancet 400(10353):680-690, Ago 2022

Autores: Tesfaye S, Sloan G, Selvarajah D y colaboradores

Institución: Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust; University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido

Título: Comparison of Amitriptyline Supplemented with Pregabalin, Pregabalin Supplemented with Amitriptyline, and Duloxetine Supplemented with Pregabalin for the Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathic pain (OPTION-DM): A Multicentre, Double-blind, Randomised Crossover Trial

Eficacia de Diversos Esquemas Terapéuticos para el Dolor de la Neuropatía Periférica Diabética

Las tres secuencias terapéuticas analizadas y las tres monoterapias se asocian con alivio similar del dolor, en pacientes con neuropatía periférica diabética. Los hallazgos seguramente afectarán las recomendaciones de las guías futuras.

Introducción

La hiperglucemia crónica y la presencia de factores de riesgo cardiovascular aumentarían el riesgo de dolor neuropático periférico asociado con la diabetes (DNPd). La amitriptilina, la duloxetina, la pregabalina y el gabapentín son los fármacos de primera línea para el tratamiento del DNPd. Sin embargo, las monoterapias se asocian con mejoras del dolor del 50% en menos de la mitad de los enfermos, y se suelen acompañar de efectos adversos de consideración. En el estudio COMBO-DN, la combinación estándar de duloxetina y pregabalina ejerció eficacia similar a la monoterapia con cada uno de los agentes, en la dosis máxima. Asimismo, las combinaciones de antidepresivos tricíclicos y gabapentinoides fueron más eficaces que las respectivas monoterapias. No obstante, los estudios previos incluyeron muestras reducidas de pacientes, seguidos durante períodos breves, de modo que las guías vigentes no establecen pautas específicas para los tratamientos combinados. Por lo tanto, el objetivo del estudio OPTION-DM fue determinar los esquemas terapéuticos más eficaces y más beneficiosos para el alivio del DNPd.

Pacientes y métodos

El OPTION-DM fue una investigación multicéntrica, aleatorizada, a doble ciego, estratificada por centro y de múltiples períodos cruzados de terapia, con pacientes con DNPd asistidos en 13 centros de atención primaria y secundaria del Reino Unido. Se analizaron pacientes de ≥ 18 años, con diabetes, polineuropatía simétrica distal, confirma-

da por el *modified Toronto Clinical Neuropathy Score* (≥ 5 puntos) y dolor neuropático diario, confirmado por el cuestionario *Douleur Neuropathique 4* (≥ 4 puntos) durante por lo menos 3 meses. Se evaluaron tres secuencias de terapia, administradas durante 16 semanas cada una: amitriptilina con el agregado de pregabalina (A-P), pregabalina con el agregado de amitriptilina (P-A) y duloxetina con el agregado de pregabalina (D-P). Los participantes fueron asignados de manera aleatoria (1:1:1:1:1) a recibir 1 de 6 secuencias de terapia al cabo de 50 semanas: A-P seguida de D-P, seguida de P-A; A-P seguida de P-A, seguida de D-P; D-P seguida de A-P, seguida de P-A; D-P seguida de P-A, seguida de A-P; P-A seguida de A-P, seguida de D-P, y P-A, seguida de D-P, seguida de A-P.

Cada estrategia de tratamiento abarcó dos fases, cada una de ellas con un período inicial de ajuste de dosis de dos semanas. En la primera fase de terapia, los enfermos recibieron monoterapia durante 6 semanas; en el momento del control de la sexta semana, los pacientes con respuesta al tratamiento fueron aquellos que presentaron dolor leve (≤ 3 puntos en promedio en 7 días en la END), en tanto que aquellos con más de 3 puntos se consideraron pacientes sin respuesta. Los sujetos con respuesta permanecieron con el mismo esquema de tratamiento, mientras que en los sin respuesta se agregó el segundo fármaco, durante otras 10 semanas. Las dosis de las monoterapias y de las terapias combinadas se aumentaron hasta la dosis máxima tolerada, o hasta la aparición de 3 puntos o menos en la END, es decir con alivio satisfactorio del síntoma. Cuando el primer esquema se interrumpió por efectos adversos, los pacientes comenza-

ron la terapia con el segundo agente hasta el final de la fase. La amitriptilina, la duloxetina y la pregabalina se indicaron en dosis crecientes de hasta 75 mg por día, 120 mg por día y 600 mg por día, respectivamente, en pacientes con tasa de filtrado glomerular (TFG) de 60 ml/min/1.73 m² o más alto.

El criterio principal de valoración fue la diferencia en el puntaje promedio de dolor en los 7 días previos en la END, entre las secuencias de terapia. Las diferencias en el puntaje de dolor para cada monoterapia, la calidad de vida valorada con el *RAND 36-item short-form survey* (SF-36), los puntajes de la *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), el porcentaje de pacientes con reducción del dolor en 30% y 50% respecto de los valores basales, los puntajes en el *Brief Pain Inventory-Modified Short Form* (BPI-MSF), el puntaje del *Insomnia Severity Index* (ISI), el puntaje total y en las 5 secciones del *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI), la tolerabilidad y los puntajes del *Patient's Global Impression of Change* (PGIC) fueron criterios secundarios de valoración.

Resultados y conclusión

Un total de 252 pacientes fueron evaluados inicialmente, 140 fueron asignados de manera aleatoria a las 6 secuencias de tratamiento, y 130 se incluyeron en los análisis. La edad promedio fue de 61.8 años. Se observaron mejoras en la END para 7 días en la semana 16, con todas las secuencias de tratamiento, sin diferencias significativas entre ellas. Los puntajes de dolor disminuyeron de 6.6 en promedio al inicio a 3.3 en la semana 16 con todas las secuencias de terapia, aunque con valores ligeramente más altos en los análisis con arrastre según la última observación y con imputación múltiple. La diferencia promedio fue de -0.1 (intervalo de confianza del 98.3% [IC 98.3%]: -0.5 a 0.3) para D-P, respecto de A-P; de -0.1 (IC 98.3%: -0.5 a 0.3) para P-A respecto de A-P, y de 0.0 (IC 98.3%: -0.4 a 0.4) para P-A, respecto de D-P. Los puntajes de dolor fueron similares en la semana 6, y en todas las secuencias terapéuticas. La dosis máxima tolerada por día y el número y porcentaje de pacientes que toleraron las dosis máximas en la semana 6 fueron de 56 mg (53 [51%]) para la amitriptilina, 76 mg (46 [46%]) para la duloxetina y 397 mg (59 [55%]) para la pregabalina.

Para los pacientes que recibieron tratamientos combinados, la reducción promedio del dolor fue de 2.6 puntos con las monoterapias

(n = 299; p < 0.0001) en la semana 6, y de 3.4 en la semana 16 (n = 265; p < 0.0001), mientras que los que se mantuvieron con monoterapia presentaron una reducción promedio del dolor de 0.2 puntos (p = 0.085). Globalmente, 106 (35%) pacientes respondieron a la monoterapia en las dosis máximas toleradas, en tanto que 120 (40%) alcanzaron una reducción del 50%, respecto de los valores basales. En las siguientes 10 semanas de tratamiento, la terapia combinada se asoció con 37 (19%) pacientes más con 3 puntos o menos en la END, y con 23 (14%) individuos más con alivio del dolor en un 50%.

Todas las secuencias de tratamiento se asociaron con mejoras similares de los puntajes del SF-36, la HADS, el ISI y el BPI-MSF, con solo algunas diferencias. Al final del estudio (semana 50), la secuencia preferida fue la de P-A (43%), seguida de la de D-P (33%) y de la de A-P (24%; p = 0.27).

Un total de 58 pacientes presentaron dolor profundo, 45 tuvieron dolor puntual y 24 presentaron dolor provocado. No se observaron diferencias significativas en las mejoras del dolor entre las secuencias de tratamiento, en relación con el fenotipo de dolor. No se registraron diferencias significativas entre los grupos en la incidencia de efectos adversos graves. En general, las dosis máximas de los fármacos se toleraron bien, con pocas interrupciones atribuibles a efectos adversos causados por el tratamiento. La mayoría de las interrupciones se observaron durante las fases de monoterapia; la secuencia P-A se asoció con los índices más bajos de interrupciones del tratamiento (5 [5%] de 107), en comparación con A-P (11 [11%] de 104) y con D-P (17 [17%] de 100; p = 0.031). Los resultados del presente estudio indican que las tres secuencias de tratamiento y las monoterapias evaluadas se asocian con eficacia similar. Las terapias combinadas se toleraron bien y provocaron mejoras importantes del dolor, en pacientes con alivio subóptimo del síntoma en el contexto del tratamiento con un único fármaco.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
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.
<https://www.siic.info/dato/resic.php/173032>

Fuente: Neurological Sciences 43(3):1993-2001, Mar 2022

Autores: Mari L, Placidi F, Izzi F y colaboradores

Institución: Università degli Studi di Roma "Tor Vergata", Roma, Italia

Título: Levetiracetam, Lamotrigine and Carbamazepine: Which Monotherapy during Pregnancy?

Seguridad del Levetiracetam, la Lamotrigina y la Carbamazepina durante la Gestación

En embarazadas, el levetiracetam se asoció con mejor perfil de seguridad, en comparación con el uso de carbamazepina, con la tasa más baja de malformaciones congénitas graves y una reducción significativa de la frecuencia de convulsiones, entre otros beneficios.

Introducción

En mujeres en edad reproductiva, tanto la epilepsia como los fármacos antiepilépticos (FAE) ejercen diversas interacciones con el sistema hormonal, el sistema reproductivo y los anticonceptivos orales. El tratamiento de la epilepsia durante la gestación, con una prevalencia de entre 0.3% y 0.5%, constituye un desafío clínico importante. Según datos del *European Pregnancy Registry* (EURAP), la frecuencia de las convulsiones aumenta en el 17.3% de las embarazadas, disminuye en el 15.9% de ellas, mientras que en el resto permanece sin cambios.

En las últimas dos décadas, los datos de registros internacionales, como el EURAP, el *North American Antiepileptic Drug and Pregnancy Registry* (NAAPR) y el *UK and Ireland Pregnancy Register*, mostraron que la prevalencia más alta y más baja de malformaciones congénitas graves (MCG) se presenta en asociación con el uso de ácido valproico y de lamotrigina (LTG) y levetiracetam (LEV), respectivamente; el fenobarbital, el topiramato, la fenitoína y la carbamazepina (CBZ) conferirían riesgo intermedio de MCG.

La información global sugiere que debería evitarse el uso de múltiples FAE en las embarazadas y, especialmente, cuando se incluye ácido valproico; además, los FAE deberían indicarse en la menor dosis posible. Por lo tanto, el principal objetivo del presente estudio retrospectivo fue determinar la evolución clínica (frecuencia de convulsiones e índice sin convulsiones) de los tres trimestres de la gestación y en el período posparto, en embarazadas con epilepsia generalizada

o focal, tratadas con monoterapia con CBZ, LTG o LEV.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo multicéntrico abarcó embarazadas con epilepsia seguidas entre 2009 y 2019, tratadas con CBZ, LTG o LEV. Se tuvieron en cuenta la edad en el momento de la primera gestación, el tipo de epilepsia, la etiología y el tipo de convulsiones, según la clasificación de la *International League Against Epilepsy* (ILAE). También se consideraron la dosis diaria de los distintos FAE al comienzo de la gestación, y los cambios ocurridos durante el embarazo. En función de la frecuencia de convulsiones en los 3 meses previos al embarazo, las pacientes se clasificaron en distintas categorías: sin convulsiones, con frecuencia esporádica (menos de una convulsión por mes) y con frecuencia mensual, semanal o diaria. Se realizaron análisis para cada trimestre del embarazo y para el período posparto, es decir los 3 meses que siguieron al parto. En un subgrupo de mujeres se realizó video-electroencefalograma (EEG) estándar de 20 minutos antes del embarazo, en cada trimestre de la gestación y en el período posparto.

Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos; luego de aplicar correcciones de Bonferroni, la significación estadística se estableció con valores de $p < 0.0167$ o < 0.01 para 3 o 5 comparaciones múltiples, respectivamente.

Resultados

Se analizaron 57 embarazos en 52 mujeres con epilepsia generalizada o focal que re-

Tabla 1. Índice de pacientes sin convulsiones durante el embarazo según el tipo de epilepsia.

	Total n = 57	Epilepsia focal n = 45	Epilepsia generalizada n = 12
Antes de la gestación	35 (61.4)	29 (64.44)	6 (50)
Primer trimestre	45 (78.9)	36 (80)	9 (75)
Segundo trimestre	46 (80.7)	35 (77.77)	11 (91.66)
Tercer trimestre	47 (82.5)	36 (80)	11 (91.66)
Posparto	44 (77.2)	34 (75.55)	10 (83.3)
Valor de p*	< 0.001	0.027	0.010
Valor de p#	0.006	0.039	0.250
Valor de p†	0.022	0.18	0.125

Análisis estadístico: *prueba de la Q de Cochran; #prueba de McNemar para la comparación entre el período previo al embarazo y el primer trimestre de la gestación; †prueba de McNemar para el período previo a la gestación y el período posparto. Los valores en negrita indican significación estadística. Luego de la corrección de Bonferroni, la significación estadística se estableció con valores de $p < 0.01$.

cibieron CBZ, LTG o LEV. La edad promedio en el momento del embarazo fue de 31.28 años. La mayoría de las pacientes ($n = 41$) tenían epilepsia focal. Se analizaron 29 exposiciones a CBZ, 11 a LTG y 17 a LEV. La frecuencia de convulsiones antes del embarazo fue comparable en pacientes con epilepsia focal y generalizada ($p = 0.57$) y entre aquella que recibieron LTG, CBZ y LEV ($p = 0.86$).

Al considerar la totalidad de la muestra se registró un cambio significativo en la frecuencia de convulsiones durante la gestación ($p = 0.004$); la mejoría fue significativa entre el período de los 3 meses previos al embarazo y el primer trimestre (2.65, en comparación con 2.08, $p = 0.004$); en cambio, no se observaron variaciones significativas entre los tres trimestres, el período previo al embarazo y el período posparto. Al considerar el tipo de epilepsia, en las pacientes con epilepsia generalizada se observó una reducción significativa de la frecuencia de convulsiones durante la gestación, respecto del período previo al embarazo ($p = 0.003$), pero la diferencia dejó de ser significativa luego de aplicar corrección de Bonferroni; en cambio, para el grupo de epilepsia focal, no se observaron diferencias significativas en términos de la frecuencia de convulsiones, entre todos los períodos considerados.

No se encontraron diferencias significativas para la frecuencia de convulsiones con CBZ y LTG; en cambio, se verificó una reducción significativa de la frecuencia de convulsiones ($p = 0.004$) en el grupo de LEV, especialmente al comparar el período previo al embarazo y el primer trimestre de la gestación

(0.79 en comparación con 0.05, $p = 0.016$), y entre el período previo a la gestación y el tercer trimestre de esta (0.79, respecto de 0.05, $p = 0.016$, valor cercano al del significado estadístico).

Se observó un cambio significativo en el porcentaje de mujeres sin convulsiones durante la gestación, al analizar la totalidad de la muestra ($p < 0.001$), es decir un aumento del porcentaje de pacientes sin convulsiones al comparar el período previo al embarazo y el primer trimestre de la gestación (61.4% y 78.9%, respectivamente; $p = 0.006$) y, en menor medida, respecto del período posparto (61.4%, en comparación con 77.2%, $p = 0.022$).

Al considerar los 45 embarazos en mujeres con epilepsia focal, 26 de 29 pacientes sin convulsiones antes del embarazo permanecieron sin estas durante toda la gestación y en el período posparto, mientras que 4 de 16 mujeres con convulsiones antes del parto dejaron de tenerlas durante la gestación y en el período posparto.

En el análisis por monoterapias no se observaron cambios estadísticamente significativos en el número de mujeres sin convulsiones en los grupos de CBZ y LTG, mientras que se registró un incremento significativo del porcentaje de mujeres sin convulsiones durante la gestación en el grupo de LEV ($p = 0.004$), especialmente al comparar el período previo a la gestación y el primer trimestre del embarazo (58.82%, en comparación con 94.11% $p = 0.031$), aunque con pérdida del significado estadístico luego de la corrección de Bonferroni. Ocho de 10 pacientes tratadas con LEV y sin convulsio-

nes antes del embarazo permanecieron sin convulsiones durante la gestación y en el período posparto; 6 de 7 mujeres con convulsiones dejaron de presentarlas durante el embarazo, y 4 también estuvieron libres de convulsiones en el período posparto. En 46 de 57 gestaciones, la terapia con FAE no se modificó durante el embarazo.

Complicaciones durante la gestación y malformaciones congénitas

Ninguna paciente presentó estado epiléptico durante la gestación y no se registraron muertes maternas ni abortos. Se observaron 9 complicaciones: 2 mujeres tratadas con CBZ y LEV, respectivamente, presentaron anemia; 2 pacientes que recibían CBZ tuvieron gestosis; 2 mujeres tratadas con CBZ presentaron oligohidramnios/polihidramnios; una paciente que recibía CBZ tuvo hepatitis iatrogénica, y una paciente tratada con LTG presentó diabetes gestacional.

Se comprobaron 4 malformaciones congénitas menores: dos defectos del tabique interventricular, un caso de foramen oval en el contexto del tratamiento con CBZ y un caso de pielectasia renal en el contexto del tratamiento con LEV.

Conclusión

En general, se observaron cambios clínicos favorables a partir del primer trimestre de la gestación, respecto del período previo al embarazo; las modificaciones fueron, incluso, más pronunciados en mujeres con epilepsia generalizada y en pacientes tratadas con LEV, de modo que se confirma la hipótesis de que el embarazo se asocia con efectos protectores contra las convulsiones. La ausencia de convulsiones antes del embarazo es un factor predictivo significativo de evolución clínica favorable durante la gestación y en el período posparto. En comparación con el uso de CBZ, la LTG y el LEV se asociaron con mejor perfil de seguridad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
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.
<https://www.siic.info/dato/resiic.php/173033>

Fuente: Frontiers in Neurology 14(1063703): 1-9, Mar 2023

Autores: He Z, Li J

Institución: Sichuan University, Chengdu, China

Título: The Therapeutic Effects of Lacosamide on Epilepsy-associated Comorbidities

Lacosamida para Tratar Diversas Comorbilidades Asociadas con la Epilepsia

La lacosamida ha demostrado ser eficaz y segura, con efectos positivos sobre la función social, conductual y motora, para individuos con epilepsia con comorbilidades asociadas, por lo que es una opción terapéutica adecuada en estos casos.

Introducción

La mayoría de los pacientes con epilepsia presenta al menos una comorbilidad, y la depresión y la ansiedad son las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes que pueden complicar la terapia antiepiléptica. La eficacia y seguridad de los fármacos antiepilépticos (FAE) están influenciadas por las comorbilidades vinculadas con la epilepsia y algunos pueden actuar tanto sobre la epilepsia como sobre las comorbilidades vinculadas. La lacosamida es un FAE aprobado para el abordaje de las convulsiones de inicio parcial, ya que ha demostrado ser eficaz, seguro y tolerable. A diferencia de los FAE convencionales, la lacosamida logra controlar la hiperexcitabilidad neuronal fisiopatológica mediante la regulación de la disponibilidad a largo plazo de los canales de sodio. Además, se ha informado que inhibe la generación del potencial de acción y el disparo neuronal, y evita de forma indirecta la formación de conexiones sinápticas excitatorias en la epileptogénesis. Se puede usar en combinación con diversos FAE y otros agentes, y estudios recientes indican que tiene efectos positivos significativos sobre las comorbilidades asociadas con la epilepsia.

Efectos del tratamiento con lacosamida Sobre las funciones cognitivas y conductuales

La lacosamida es bien tolerada y tiene efectos positivos sobre la función social, conductual y motora, al tiempo que controla las convulsiones en niños con epilepsia. Un estudio refirió que la lacosamida reduce las convul-

siones y mejora el rendimiento cognitivo en pacientes pediátricos con epilepsia y otro informó que mejoró el comportamiento de los pacientes. Un ensayo clínico aleatorizado no encontró diferencias entre la lacosamida y el placebo en la función conductual y cognitiva de niños con epilepsia. A diferencia del ácido valproico, que puede inducir o exacerbar los síntomas del TDAH, se considera que la lacosamida tiene un efecto positivo, o al menos neutral, sobre el control conductual en dicho trastorno. Sin embargo, esto no se ha validado de forma adecuada.

El tratamiento a largo plazo con lacosamida también es bien tolerado y eficaz en adultos con epilepsia, y no tiene efectos negativos significativos sobre la cognición. Los efectos adversos sobre la cognición parecen ser mínimos, pero se necesitan más investigaciones sobre esto. No hay datos suficientes disponibles con respecto a la cognición, el estado de ánimo y la calidad de vida de los pacientes de edad avanzada con epilepsia que toman lacosamida.

Sobre la ansiedad y la depresión asociadas con la epilepsia

La eficacia de la lacosamida en pacientes con epilepsia con trastornos psiquiátricos comórbidos, como ansiedad, depresión e insomnio, es similar a la de la carbamazepina de liberación controlada (CBZ-CR). La lacosamida también puede disminuir la ansiedad y la depresión y mejorar la calidad de vida, sin empeorar los indicadores de calidad del sueño y fatiga en pacientes con convulsiones de inicio parcial. Además, disminuye la manía, la ansiedad y la depresión y mejora

el funcionamiento global de pacientes con trastorno bipolar, en comparación con otros FAE. Aunque no está claro si tiene efectos beneficiosos sobre los trastornos del estado de ánimo en personas con epilepsia, es poco probable que tenga un impacto negativo; tampoco se han informado problemas de seguridad graves. La incidencia de eventos adversos cardiovasculares y psiquiátricos asociados con la lacosamida es mínima. En consecuencia, se considera una opción de tratamiento segura y eficaz para la epilepsia con comorbilidades psiquiátricas.

En pacientes con epilepsia con discapacidad intelectual

La discapacidad intelectual es frecuente en pacientes con epilepsia y puede perjudicar los resultados del tratamiento y aumentar el riesgo de mortalidad. Brenner y col. concluyeron que la lacosamida es efectiva y segura para el tratamiento de pacientes con epilepsia con discapacidad intelectual. En consonancia con esto, otro estudio informó que el tratamiento adyuvante con lacosamida se puede considerar una opción de tratamiento antiepiléptico adecuada para los individuos con discapacidad intelectual.

Sobre la epilepsia posterior al accidente cerebrovascular y la relacionada con tumores cerebrales

Las convulsiones pueden aparecer después de un accidente cerebrovascular (ACV) isquémico o hemorrágico y también son frecuentes en pacientes con tumores cerebrales, como los gliomas de bajo grado y los glioblastomas. Los hallazgos de un estudio observacional confirman que la lacosamida es eficaz y segura para tratar el estado epiléptico no convulsivo posterior al ACV en pacientes de edad avanzada. Según una investigación, la eficacia clínica del tratamiento adyuvante con lacosamida es superior a la terapia con levetiracetam en pacientes con epilepsia relacionada con tumores cerebrales. Un análisis de tres grandes ensayos clínicos informó que la eficacia de la monoterapia con lacosamida fue superior a la CBZ-CR para lograr el estado libre de convulsiones a los 6 y 12 meses, en pacientes con epilepsia de etiología cerebrovascular.

Para la epilepsia en otros sistemas

Los FAE tradicionales suelen presentar numerosas interacciones farmacológicas, alterar el metabolismo de los lípidos y elevar

los niveles de marcadores cardíacos. Por lo tanto, las comorbilidades asociadas con la epilepsia también pueden restringir las opciones para el tratamiento de la epilepsia.

En comparación con otros FAE, la lacosamida presenta menos interacciones farmacológicas y menos efectos respiratorios; por su parte, la nasofaringitis es el evento adverso más frecuente. Además, no prolonga el intervalo QTc ni afecta negativamente la frecuencia cardíaca en pacientes adultos con convulsiones de inicio parcial. La dosis máxima recomendada (400 mg/día) de lacosamida adyuvante no se asocia con efectos cardíacos importantes. El tratamiento con lacosamida se vincula con cambios favorables en las hormonas y los niveles de lípidos en personas con epilepsia.

Efectos adversos frecuentes

El mareo es el efecto adverso más frecuente de la lacosamida y tiene una tasa de incidencia del 23.1% al 25.9%. Otros efectos adversos menos frecuentes son dolor de cabeza, diplopía, náuseas/vómitos y somnolencia. Estos suelen ocurrir durante los primeros 3 meses de tratamiento, y la mayoría son bien tolerados. Cabe destacar que entre el 0.4% y el 1.7% de los individuos tratados con lacosamida experimentaron ideación o comportamiento suicida; en consecuencia, se justifica tener precaución.

Conclusiones

El abordaje del paciente con epilepsia con comorbilidades asociadas es un desafío clínico, por lo que se necesita una evaluación exhaustiva para seleccionar el FAE adecuado. Los hallazgos actuales apoyan el uso de la lacosamida para tratar diversas comorbilidades vinculadas con la epilepsia. Se espera que estudios adicionales demuestren en qué subgrupos de pacientes con comorbilidades asociadas con la epilepsia es más eficaz y segura la lacosamida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
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.
<https://www.siic.info/data/resiic.php/173036>

Fuente: American Journal of Translational Research 14(3):1757-1764, Mar 2022

Autores: Ji N, Meng P, Xu B, Zhou X

Institución: The First Affiliated Hospital of Kangda College of Nanjing Medical University, Jiangsu, China

Título: Efficacy and Safety of Pramipexole in Parkinson's Disease with Anxiety or Depression: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials

Efectos del Pramipexol en Pacientes con Enfermedad de Parkinson y Ansiedad o Depresión

El pramipexol, un agonista no ergolínico de los receptores dopaminérgicos, sería un tratamiento eficaz y seguro para reducir la ansiedad y la depresión en pacientes con enfermedad de Parkinson. Sin embargo, se requieren más estudios de buen diseño metodológico para conocer con precisión los efectos de este fármaco.

Introducción

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo, presentan diversos síntomas motores y no motores. En estudios epidemiológicos se comprobó que los pacientes con EP tienen, con frecuencia, depresión o ansiedad. La edad avanzada, el sexo femenino, las complicaciones físicas y el antecedente familiar de depresión serían factores de riesgo para la aparición de depresión o ansiedad en pacientes con EP.

El pramipexol (Px) es un agonista de los receptores dopaminérgicos, usado con frecuencia en pacientes con EP. Numerosos estudios refirieron efectos antidepresivos para el Px. Por ejemplo, en un ensayo clínico controlado, aleatorizado y a doble ciego con pacientes con EP y depresión, realizado en 76 centros de Europa y Sudáfrica, el tratamiento con Px se asoció con reducción promedio del puntaje de la *Beck Depression Scale* de 5.9%, en comparación con una disminución del 3.2% en el grupo placebo ($p = 0.01$). Sin embargo, no se dispone de información precisa acerca de los efectos del tratamiento con Px en pacientes con EP y ansiedad o depresión. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis fue determinar la eficacia y la seguridad del uso de Px en sujetos con EP con síntomas de ansiedad o depresión.

Métodos

Se incluyeron estudios realizados con pacientes con EP, depresión o ansiedad, tratados con Px, en los cuales los criterios principales

de valoración fueron el puntaje en la *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) y el índice clínico eficaz después del tratamiento. La incidencia de efectos adversos fue un criterio secundario de valoración. Solo se consideraron estudios clínicos controlados y aleatorizados. Se tuvieron en cuenta el año de publicación, el tamaño de la muestra, las intervenciones, las mediciones en los grupos control, el número de tratamientos clínicos, la cantidad de efectos adversos y el puntaje de la HAM-D luego de la terapia. Según el grado de heterogeneidad entre los estudios, valorado con el estadístico I^2 , se seleccionó el modelo más apropiado: en presencia de valores $\geq 50\%$ (heterogeneidad alta) se aplicaron modelos de efectos aleatorios, mientras que con valores de $I^2 \leq 50\%$ (heterogeneidad aceptable) se usaron modelos de efectos fijos. Para las variables continuas se estimaron las diferencias promedio ponderadas (DPP), en tanto que las variables binarias se combinaron con RR. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Se realizaron análisis por subgrupos para la identificación de la fuente de heterogeneidad, y análisis de sensibilidad para conocer la influencia de cada estudio sobre los resultados globales.

Resultados

Se identificaron 884 estudios; solo 2 trabajos publicados en inglés y 21 artículos publicados en chino fueron aptos para el metanálisis.

En los 23 ensayos clínicos controlados y aleatorizados con pacientes con EP, depresión o ansiedad, el tratamiento con Px se

indicó durante 8 o 12 semanas. En 15 estudios se aportaron datos para los puntajes de la HAM-D luego de 12 semanas de tratamiento con Px, mientras que en 11 ensayos clínicos se refirieron los efectos adversos asociados con el tratamiento. Los artículos se publicaron entre 1999 y 2021; todos presentaron riesgo incierto de sesgo, y la calidad de los trabajos se consideró moderada o alta.

Efecto del tratamiento con Px en pacientes con EP con ansiedad o depresión

El metanálisis de 13 estudios refirió mejoría significativa de la sintomatología psiquiátrica en el grupo de tratamiento con Px (modelo de efectos fijos, DPP = 3.45, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.50 a 4.76).

Puntaje de la HAM-D en pacientes con EP con ansiedad o depresión tratados con Px

Para este criterio de valoración se realizó diagrama de bosque con la consideración de 15 estudios, con 504 pacientes tratados con Px y 508 sujetos en el grupo control. El metanálisis reveló que el puntaje de la HAM-D del grupo de tratamiento activo fue más bajo que el del grupo control (DPP de -3.24, IC 95%: -3.58 a -2.90, $p < 0.00001$).

Efectos adversos del Px en pacientes con EP con ansiedad o depresión

Se realizó diagrama de bosque con 11 estudios, con 479 enfermos tratados con Px y 486 pacientes en el grupo control. El metanálisis reveló que los efectos adversos fueron menos en el grupo de tratamiento activo, en comparación con el grupo control, con DPP de -0.07 (IC 95%: -0.12 a -0.02, $p = 0.006$), es decir que la disminución de los efectos adversos fue más manifiesta luego del tratamiento con Px.

Análisis de sensibilidad y sesgo de publicación

El análisis de sensibilidad mostró que la eliminación de cualquier estudio no afectó los resultados globales. Los gráficos en embudo no revelaron sesgo de publicación.

Discusión y conclusión

Los resultados de este estudio demuestran la eficacia del tratamiento con Px para la mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión, en pacientes con EP. No obstante, los

hallazgos derivan de unos pocos estudios, de modo que se requiere más investigación para establecer conclusiones precisas para el uso de Px en este escenario. El Px es un agonista dopaminérgico no ergolínico, con afinidad selectiva sobre los receptores D2 y afinidad elevada por los receptores D3. Se ha referido que el Px podría conferir protección contra la apoptosis inducida en células nerviosas, inhibir y reducir el daño de las células de la sustancia negra inducido por quinonas, y reducir los efectos adversos asociados con el tratamiento prolongado con levodopa. En estudios previos, el Px en comprimidos de acción prolongada se vinculó con efectos favorables sobre la depresión y los trastornos del sueño en pacientes con EP y síntomas no motores.

Diversos ensayos sugirieron que en la fisiopatología de la depresión podrían participar la reducción de la dopamina, la norepinefrina, la 5-hidroxitriptamina y el flujo sanguíneo en el lóbulo frontal. En un estudio se refirió que el 80% de la mejoría de los síntomas depresivos, en pacientes con EP, derivaría de los efectos antidepressivos directos del Px. Asimismo, los síntomas motores de la EP y sus consecuencias serían factores importantes para la aparición de depresión en estos enfermos, de modo que la mejoría de los síntomas físicos podría asociarse con mejoría de los síntomas depresivos.

La inclusión de 21 estudios realizados en Oriente podría afectar la aplicabilidad de los hallazgos y podría haber determinado la heterogeneidad clínica. Otra limitación del trabajo para tener en cuenta fue la posible existencia de factores residuales de confusión, de modo que se requieren más ensayos clínicos para conocer con precisión la eficacia clínica del tratamiento. Incluso así, los hallazgos en conjunto sugieren que el tratamiento con Px podría ser de ayuda para el alivio de la depresión y la ansiedad en pacientes con EP.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
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.
<https://www.siic.info/data/resiic.php/173034>

Fuente: BMC Neurology 22(1):1-11, Ago 2022
Autores: Li T, Zou S, Liang Z y colaboradores
Institución: First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian, China
Título: Efficacy of Pramipexole on Quality of Life in Patients with Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Pramipexol y Calidad de Vida en Pacientes con Enfermedad de Parkinson

Se confirman los beneficios del tratamiento con pramipexol en dosis óptima sobre la calidad de vida, en pacientes con enfermedad de Parkinson, de manera independiente de la gravedad de la afección o de la calidad de vida referida antes de iniciado el tratamiento.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda entidad neurodegenerativa, crónica y progresiva más frecuente, para la cual no se dispone de tratamientos eficaces. Los síntomas motores son las manifestaciones clínicas características de la EP. Sin embargo, cada vez se reconocen mejor los síntomas no motores, asociados con consecuencias muy desfavorables sobre la calidad de vida, un parámetro que debe ser tenido en cuenta para el abordaje global de estos pacientes.

El pramipexol (Px) es un agonista D₃ no ergolínico, generalmente bien tolerado y eficaz para el tratamiento de los síntomas motores, tanto en pacientes con EP precoz como en aquellos con EP avanzada. El Px está disponible en preparados de liberación inmediata o prolongada, vinculados con eficacia y perfil de seguridad similares. El Px, como monoterapia o como tratamiento adyuvante con levodopa, es eficaz para prevenir o retrasar las fluctuaciones motoras y las discinesias asociadas con el uso prolongado de levodopa.

En revisiones previas de la literatura se analizaron los efectos del tratamiento con agonistas dopaminérgicos, incluido el Px, sobre la calidad de vida, en pacientes con EP. Sin embargo, los resultados no han sido homogéneos, esencialmente como consecuencia del diseño variable de los estudios y de las mediciones heterogéneas aplicadas para conocer la calidad de vida. El objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis fue determinar si el Px es más eficaz que el placebo para mejorar la calidad de vida valorada con el *Parkinson's Disease Questionnaire* de 39

secciones (PDQ-39), en pacientes con EP. También, se analizó si los posibles beneficios son similares en pacientes con EP con diferentes características.

Métodos

Para la presente revisión se consideraron estudios clínicos aleatorizados y controlados con placebo, realizados con pacientes con EP idiopática en cualquier estadio, de manera independiente del sexo, la localización o la raza. Se compararon individuos tratados con Px como monoterapia o en combinación con otros tratamientos contra la EP; en los estudios se debían referir los cambios en el PDQ-39 luego del tratamiento, respecto de los valores basales. Se consideraron trabajos publicados en inglés, pero se excluyeron ensayos realizados con poblaciones con características clínicas específicas, por ejemplo pacientes con otras comorbilidades.

Los artículos publicados hasta el 30 de abril de 2022 se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Embase y la *Cochrane Library*; se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Se tuvieron en cuenta las características de los pacientes, el diseño del estudio, las características de los tratamientos y las diferencias promedio (DP) con errores estándar (EE) o intervalos de confianza (IC) para los puntajes del PDQ-39 al final del seguimiento, respecto de los valores basales. El riesgo de sesgo se determinó con la *Cochrane Collaboration's tool*. Los cambios en el puntaje total del PDQ-39 entre los grupos se estimaron para múltiples

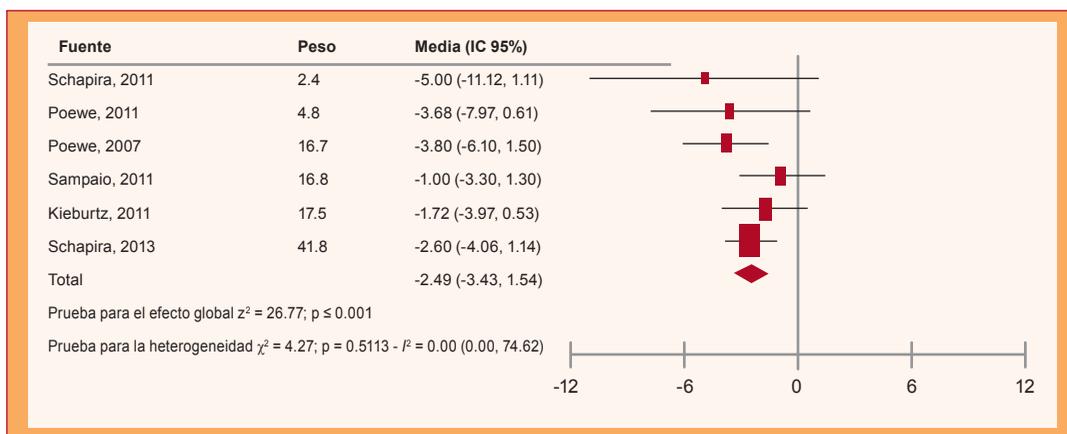


Figura 1. Efecto del pramipexol respecto de placebo sobre el puntaje total del PDQ-39.

IC, intervalo de confianza; PDQ-39, *Parkinson's Disease Questionnaire*.

dosis o preparados de Px. El efecto común se calculó con el método de la varianza inversa, el cual refleja el promedio ponderado de los efectos del tratamiento estimados a partir de análisis individuales. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con los estadísticos *Q* e *I*²; los valores < 0.10 y > 50%, respectivamente, indican heterogeneidad significativa, en cuyo caso se aplicaron modelos de efectos aleatorios; en los casos restantes se usaron modelos de efectos fijos.

Se realizaron análisis de sensibilidad y por subgrupos según la dosis de Px (estudios en los cuales el 80% o más de los pacientes recibieron la dosis diaria recomendada de Px de 1.5 mg o más alta, es decir la dosis óptima, respecto de dosis de menos de 1.5 mg), el estadio de la EP al inicio del estudio y la calidad de vida basal (grupos con puntajes igual o por encima de 25, respecto de pacientes con menos de 25 puntos), según el PDQ-39.

Resultados

Se identificaron 5227 estudios, 6 de los cuales fueron aptos para esta revisión. Todos ellos fueron de diseño aleatorizado, controlado con placebo, multicéntricos y de grupos paralelos; incluyeron, por lo menos, 2000 pacientes. En 4 trabajos se incluyeron pacientes con EP en estadio precoz, y en 2, sujetos con EP en estadio avanzado. El tratamiento con Px tuvo una duración de entre 12 semanas y 9 meses. El Px se indicó en dosis de entre 0.375 y 4.5 mg por día. En un estudio no se refirieron los cambios promedio en el puntaje del PDQ-39, mientras que en 2 investigaciones no se indicaron los valores basales del PDQ-39. La calidad metodológica de las 6 investigaciones se consideró aceptable. Para

un estudio se identificó riesgo alto de sesgo de comunicación de los resultados.

Metanálisis del efecto del Px sobre la calidad de vida

En los 6 estudios, los puntajes del PDQ-39 se refirieron como un criterio de valoración secundario. Para 5 trabajos se dispuso de datos para los cambios promedio de los puntajes del PDQ-39, mientras que en el estudio de Schapira y colaboradores se refirió la mediana de cambio para el puntaje total. Se comprobó un cambio significativo promedio del puntaje total del PDQ-39 con Px, respecto de placebo, de -2.49 (IC 95%: -3.43 a -1.54; $p < 0.0001$; Figura 1).

En el análisis de sensibilidad se excluyeron los estudios con sesgo selectivo de comunicación y en los cuales se refirieron las medianas de cambio en vez de los cambios promedio; los resultados fueron esencialmente los mismos a los referidos en el análisis principal.

Análisis exploratorios por subgrupos para Px

Se realizaron análisis por subgrupos con la finalidad de conocer los efectos del tratamiento con Px sobre la calidad de vida, en relación con la dosis, el estadio basal de la EP y el puntaje total del PDQ-39.

El tratamiento con Px mejoró la calidad de vida respecto de placebo, en los estudios en los cuales el 80% o más de los pacientes recibieron la dosis óptima, de 1.5 mg (DP de -2.65; IC 95%: -3.69 a -1.61; $p < 0.0001$), en 5 trabajos. En cambio, no se encontraron diferencias significativas respecto de placebo en el grupo tratado con dosis baja (DP de -1.72; IC 95%: -3.97 a 0.53, $p = 0.1342$). En

los estudios con pacientes con EP en estadio precoz (DP de -2.14; IC 95%: -3.19 a -1.09; $p < 0.0001$) y con EP en estadio avanzado (DP de -3.95; IC 95%: -6.11 a -1.79; $p < 0.001$), el tratamiento con Px se asoció con mejoras significativas de la calidad de vida, respecto de placebo. De manera independiente de los puntajes basales del PDQ-39 (≥ 25 puntos, peor calidad de vida, o < 25 puntos, mejor calidad de vida), el uso de Px produjo mejoras significativas de la calidad de vida en comparación con el placebo (DP de -3.89; IC 95%: -5.82 a -1.97; $p < 0.001$, y DP de -2.04; IC 95%: -3.12 a -0.96; $p < 0.001$).

Se realizó análisis *post hoc* según la duración del tratamiento; los beneficios del Px se observaron en estudios de menor duración (≤ 18 semanas; DP de -2.88; IC 95%: -4.44 a -1.32; $p < 0.001$) o de mayor duración (> 18 semanas; DP de -2.26; IC 95%: -3.44 a -1.08; $p < 0.001$).

Conclusión

Los resultados de esta revisión sistemática confirman los efectos favorables del tratamiento con Px, en términos de las mejoras de la calidad de vida en pacientes con EP, de manera independiente del estadio de la enfermedad (precoz o avanzado) y de la calidad de vida basal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
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.
<https://www.siic.info/dato/resic.php/173035>

Investigación+Documentación S.A.
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.