



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 13 • Vol. 13, Nº 3 • Agosto 2023



Maniobra de Epley más Betahistina para el Vértigo Posicional Paroxístico Benigno del Canal Posterior

Medicine (Baltimore) 102(13):1-8, Mar 2023. Pág. 3

Terapia Adyuvante con Rasagilina para la Enfermedad de Parkinson

Parkinson's Diseases (4216452):1-10, Ago 2022. Pág. 6

El Tratamiento Adyuvante con Lacosamida Demuestra Eficacia a Largo Plazo en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

Brain & Development 10, May 2023. Pág. 9

Lacosamida en el Tratamiento de la Epilepsia y las Convulsiones Posteriores al Accidente Cerebrovascular

Current Neuropharmacology 1-8, Jun 2023. Pág. 12

Fuente: Medicine

(Baltimore) 102(13):1-8,
Mar 2023

Autores: Li W, Sun J,
Zhang Y y colaboradores

Institución: The Affiliated
Hospital of Xuzhou
Medical University;
Suining People's Hospital;
Xuzhou Cancer Hospital,
Xuzhou, China

Título: Efficacy of Epley's
Maneuver plus Betahistine
in the Management of
PC-BPPV: A Systematic
Review and Meta-analysis

Maniobra de Epley más Betahistina para el Vértigo Posicional Paroxístico Benigno del Canal Posterior

En pacientes con vértigo posicional paroxístico benigno, el tratamiento combinado con la maniobra de Epley y betahistina se asocia con mejoras importantes del *Dizziness Handicap Inventory*, el instrumento estándar para la valoración de los efectos de los tratamientos en estos pacientes.

Introducción

El vértigo posicional paroxístico benigno (VPPB) del canal posterior (VPPB-CP), un trastorno del oído interno, se asocia con episodios repetidos de vértigo de inicio brusco, desencadenados por cambios en la posición de la cabeza. Este tipo de vértigo es más frecuente en personas de 50 años o más, pero puede aparecer a cualquier edad. La prevalencia estimada ha sido variable, de entre 10.7 y 64 por cada 100 000 sujetos.

Los síntomas más comunes son el vértigo posicional, los mareos, la inestabilidad, la pérdida del equilibrio y las náuseas. Los factores que desencadenan el VPPB-CP no suelen identificarse claramente, pero en muchos pacientes los episodios se vinculan con traumatismos, migraña, otros trastornos del oído interno, diabetes, osteoporosis y permanencia en cama por períodos prolongados.

Clínicamente, las dos variantes más comunes del VPPB son la del canal posterior, la más frecuente (88% a 90% de los casos), y la del canal lateral; el oído derecho suele ser el más afectado. Los mecanismos involucrados en el VPPB incluyen la cupulolitiasis, en la cual el otolito desprendido de la mácula se fija a la cúpula del canal, y la canalitiasis, en la cual las otoconias están flotantes en el canal. Los cristales se asocian con estimulación anómala de una cúpula del canal; el resultado final es el vértigo con nistagmo en respuesta al cambio de posición de la cabeza.

Si bien el VPPB-CP puede remitir de manera espontánea, se estima que alrededor de

la mitad de los pacientes requieren estudios adicionales y tratamiento. La maniobra de Epley, un procedimiento de reposicionamiento de los canalitos, podría ser el método terapéutico más eficaz, especialmente para pacientes con VPPB-CP. La maniobra consiste en una serie de movimientos de la cabeza para que los cristales vuelvan al utrículo, para su absorción o eliminación por el saco endolinfático. No obstante, se han referido índices altos de recurrencia al año después de realizar la maniobra, de modo que para el alivio completo de los síntomas pueden necesitarse tratamientos combinados con fármacos o cirugía.

La betahistina se utiliza en la actualidad para tratar diversos trastornos vestibulares de origen central o periférico; el fármaco podría ser particularmente eficaz para el alivio de los síntomas del vértigo vestibular. La betahistina es un agonista de los receptores de histamina H1 y un antagonista de los receptores de histamina H3 que mejora la circulación de la vasculatura coclear y reduce la presión endolinfática excesiva.

El objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis fue determinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con betahistina, en combinación con la maniobra de reposicionamiento de Epley, en pacientes con VPPB-CP.

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*. Los artículos publicados en cualquier idioma hasta abril de

2022 se identificaron mediante búsquedas en PubMed, Embase, la *Web of Science*, la *Cochrane Library*, la *Chinese National Knowledge Infrastructure* y la *Wanfang Databases*. Se analizaron estudios clínicos controlados y aleatorizados realizados con pacientes adultos (18 años o más) con diagnóstico de VPPB-CP, sometidos a la maniobra de Epley más tratamiento con betahistina, respecto de la evolución de sujetos sometidos únicamente a la maniobra de Epley, en los cuales se refirieron los índices de eficacia, de recurrencia y el puntaje del *Dizziness Handicap Inventory* (DHI), el instrumento estándar para la valoración de los efectos de los tratamientos en el VPPB-CP. El cuestionario abarca 25 secciones agrupadas en 3 dominios: el funcional, el emocional y el físico. Se tuvieron en cuenta el año de publicación del estudio, el tamaño de la muestra, el sexo, la edad, la intervención y la evolución. La calidad de los estudios se determinó con el método *Cochrane Collaboration risk of bias*. Se estimaron los *risk ratio* (RR) globales, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), y las diferencias promedio estandarizadas (DPE) con IC 95%. La heterogeneidad estadística entre los estudios se determinó con la *Q* de Cochran y con la prueba I^2 . En presencia de valores de $p < 0.05$ o de $I^2 > 50\%$ (heterogeneidad significativa) se

aplicaron modelos de efectos aleatorios, mientras que en los casos restantes se usaron modelos de efectos fijos. El sesgo de publicación se conoció con gráfico en embudo y prueba de Egger. Se realizaron análisis de sensibilidad para determinar la fortaleza de los resultados, y análisis por subgrupos según el período de tratamiento.

Resultados

El proceso de selección de los estudios se muestra en la Figura 1. Inicialmente se identificaron 97 artículos, 9 de los cuales, con 860 pacientes con VPPB-CP, fueron aptos para el metanálisis: 432 pacientes tratados con la maniobra de Epley + betahistina, y 428 asignados a tratamiento exclusivo con la maniobra de Epley (Tabla 1). Los estudios se llevaron a cabo en Turquía, Irán, Paquistán y China.

Resultados del metanálisis: puntaje del DHI

Cinco estudios refirieron los puntajes del DHI después del tratamiento; debido a que se encontró heterogeneidad importante ($I^2 = 66.4\%$, $p = 0.018$) se aplicaron modelos de efectos aleatorios. En el análisis global, la maniobra de Epley más el tratamiento con betahistina mejoró de manera significativamente mayor el puntaje DHI respecto

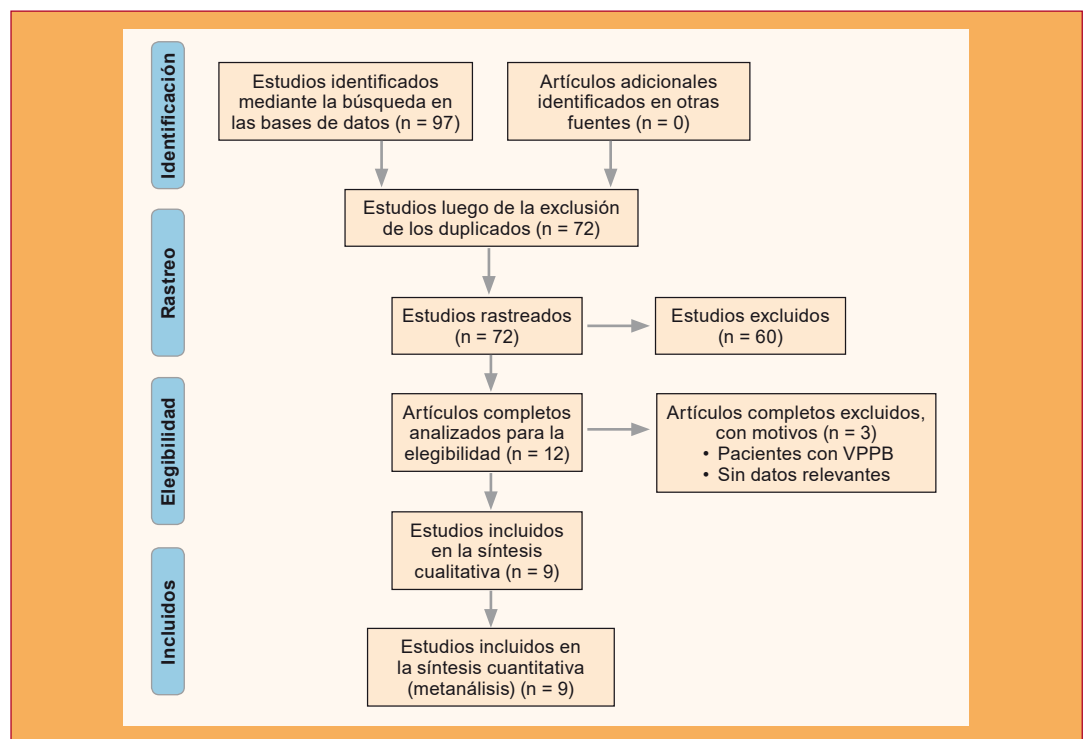


Figura 1. Diagrama de flujo para la selección de los estudios para el metanálisis.

VPPB, vértigo posicional paroxístico benigno.

Tabla 1. Características de los estudios incluidos.

Autor y año	País	Sexo (F/M)	Tamaño de la muestra (T/C)	Intervención	Control	Dosis	Criterio principal de valoración
Sayin 2020	Turquía	42/58	50/50	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	24 mg, 2 veces por día	DHI, índice de eficacia
Jalali 2020	Irán	34/44	39/39	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	16 mg, 3 veces por día	DHI
Guneri 2012	Turquía	NA	24/26	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley + placebo	24 mg, 2 veces por día	DHI, índice de eficacia
Muhammad 2021	Paquistán	38/56	47/47	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	24 mg, 2 veces por día	Índice de eficacia
Ugurlu 2012	Turquía	NA	20/20	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	24 mg, 2 veces por día	Índice de recurrencia
Inan 2019	Turquía	23/25	24/24	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	24 mg, 2 veces por día	DHI
Wang 2015	China	85/87	86/86	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley + placebo	12 mg, 3 veces por día	Índice de eficacia
Li 2021	China	66/84	75/75	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	12 mg, 3 veces por día	DHI, índice de eficacia, índice de recurrencia
Hong 2012	China	42/86	67/61	Maniobra de Epley + betahistina	Maniobra de Epley	12 mg, 3 veces por día	Índice de eficacia

C, control; DHI, *Dizziness Handicap Inventory*; F, sexo femenino; M, sexo masculino; T, tratamiento.

de la maniobra de Epley como único tratamiento (DPE = -0.61, IC 95%: -0.96 a -0.26, $p = 0.001$). En los análisis de sensibilidad con la exclusión secuencial de cada uno de los trabajos, los resultados se mantuvieron estables. Luego de la exclusión del estudio de Jalali y colaboradores, la heterogeneidad dejó de ser significativa ($I^2 = 44.3\%$, $p = 0.146$), de modo que dicho estudio habría sido la fuente de heterogeneidad. No se encontró sesgo de publicación (prueba de Beger, $p = 1.000$, prueba de Egger, $p = 0.725$).

Índice de eficacia

Seis estudios fueron aptos para esta valoración. El modelo de efectos aleatorios no reveló diferencias significativas en los índices de eficacia entre los dos grupos (RR = 1.07, IC 95%: 0.99 a 1.16, $p = 0.092$), aunque hubo una heterogeneidad importante ($I^2 = 64.2\%$, $p = 0.010$). En los análisis con la exclusión secuencial de cada uno de los trabajos, los resultados fueron similares. En los análisis por subgrupos en función de la duración del seguimiento (1 semana, 2 semanas, 1 mes), la maniobra de Epley más el uso de betahistina se asoció con mejoría de la eficiencia en el grupo de 2 semanas. No se encontró sesgo de publicación

(prueba de Beger, $p = 0.099$; prueba de Egger, $p = 0.133$).

Índice de recurrencia

Dos estudios aportaron datos para este parámetro, sin heterogeneidad entre ellos ($I^2 = 0\%$; $p = 0.386$). El modelo de efectos fijos no mostró diferencias significativas en el índice de recurrencia entre los grupos (RR = 0.57, IC 95%: 0.25 a 1.30, $p = 0.181$).

Conclusión

Los resultados de la presente revisión sistemática con metanálisis indican que la maniobra de Epley más el uso de betahistina se asocia con mejoras significativas del puntaje del DHI, en comparación con la aplicación exclusiva de la maniobra de Epley. Los índices de eficacia y de recurrencia fueron similares en ambos grupos.

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

Acceda a este artículo en siicalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
<http://www.sic.info/dato/resic.php/173428>

Fuente: Parkinson's Diseases (4216452):1-10, Ago 2022

Autores: Kano O, Tsuda H, Hayashi A, Arai M

Institución: Toho University Faculty of Medicine;

Juntendo University School of Medicine, Tokio, y otros centros participantes, Japón

Título: Rasagiline as Adjunct to Levodopa for Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis

Terapia Adyuvante con Rasagilina para la Enfermedad de Parkinson

Se confirman la eficacia y la seguridad del uso adyuvante de rasagilina, en combinación con levodopa, en términos de las mejoras de los síntomas motores y no motores, así como en la calidad de vida, en pacientes con enfermedad de Parkinson y fluctuaciones motoras.

Introducción

La disfunción o la pérdida de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra es la característica distintiva de la enfermedad de Parkinson (EP), un trastorno neurodegenerativo progresivo. La EP se asocia con síntomas motores, como bradicinesia, rigidez y temblor en reposo, así como con manifestaciones no motoras, entre ellas ansiedad, depresión, constipación e insomnio.

Los tratamientos disponibles en la actualidad para la EP tienen por objetivo fundamental mejorar los síntomas motores mediante la recuperación de los niveles de dopamina en el estriado; la levodopa es el agente más eficaz para lograr la mejoría de la disfunción motora y se la indica en la EP en cualquier estadio. Sin embargo, en la medida en que la EP progresa, los efectos de la levodopa disminuyen, de manera que la ventana terapéutica del fármaco se estrecha y los intervalos entre las dosis deben reducirse; estos fenómenos se asocian con desgaste del efecto o *wearing-off* y discinesias, presentes en alrededor del 40% al 50% de los pacientes en el transcurso de 5 años, y en el 70% al 80% de los enfermos, a los 10 años de iniciado el tratamiento con levodopa.

La rasagilina es un inhibidor selectivo e irreversible de la monoaminoxidasa B, aprobado en Europa (2005), en los Estados Unidos (2006) y en Japón (2018) como monoterapia en la EP en estadio precoz, y como tratamiento adyuvante con levodopa en pacientes con EP y fluctuaciones motoras. Se tolera bien y se asocia con mejoras de la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS) y del índice revisado en 2008 *Movement Disorder Society-UPDRS* (MDS-UPDRS), creado con la finalidad de evaluar mejor los

síntomas motores y no motores. Luego de la introducción de este índice se publicaron numerosos estudios en los cuales se aplicó esta nueva escala para determinar la eficacia de la rasagilina.

El *Parkinson's Disease Questionnaire* (PDQ-39) es un cuestionario específico de calidad de vida en la EP, el cual permite conocer 8 dimensiones vinculadas con el desempeño para las actividades diarias, el bienestar emocional y la comunicación.

El objetivo de esta revisión sistemática con metanálisis fue actualizar la evidencia para la seguridad y la eficacia de la rasagilina como terapia adyuvante con levodopa (R/L) en pacientes con EP y fluctuaciones motoras, en relación con los síntomas motores y no motores valorados con la UPDRS y el MDS-UPDRS, y la calidad de vida, valorada con el PDQ-39.

Métodos

Para la revisión se siguieron las pautas *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA). Los artículos publicados hasta enero de 2021 se identificaron mediante búsquedas bibliográficas en PubMed, la *Cochrane Library*, Embase, la *Web of Science* y Google Scholar. Solo se consideraron estudios publicados en inglés. Se incluyeron ensayos clínicos controlados y aleatorizados realizados con pacientes con EP con fluctuaciones motoras, en los cuales se analizaron los efectos del agregado de rasagilina en dosis de 1 mg por día al tratamiento con levodopa. Los criterios principales de valoración fueron los cambios desde el inicio en los puntajes del UPDRS/MDS-UPDRS III, en la dosis de levodopa y en el tiempo de *wearing-off*, así como los

efectos adversos causados por el tratamiento (EACT). El riesgo de sesgo se determinó con el instrumento *Cochrane Risk of Bias 2*. Se estimaron los *risk ratios* (RR) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las variables dicotómicas, y las diferencias promedio (DP) o las DP estandarizadas (DPE) para las variables continuas. Mediante verosimilitud máxima restringida se estimó la heterocedasticidad de la varianza de los parámetros. La heterogeneidad entre los estudios se determinó con los estadísticos Q e I^2 ; se aplicaron modelos de efectos aleatorios. Mediante análisis de sensibilidad se identificó la fuente de la heterogeneidad. El sesgo de publicación se conoció con gráfico en embudo, prueba de correlación de Begg y prueba de regresión de Egger.

Resultados

Se identificaron 776 artículos, 6 de los cuales, con 1912 pacientes, fueron aptos para la revisión. Los estudios se llevaron a cabo en Europa, India, América Latina, Norteamérica, Turquía, Israel, Sudáfrica, China y Japón. La edad promedio de los enfermos analizados estuvo entre 61.6 y 66.3 años; las dosis basales de levodopa fueron variables, de entre 399.3 mg y 821.0 mg; en el estudio de Japón se utilizó la dosis basal más baja de levodopa. La EP tenía una duración de entre 5.4 y 9.7 años. Los 6 estudios aportaron datos para los cambios en el tiempo de *wearing-off* y los EACT, 5 trabajos refirieron los cambios en el UPDRS/MDS-UPDRS III y 4 lo hicieron para el UPDRS/MDS-UPDRS II. Dos estudios refirieron los cambios en la dosis de levodopa y en la calidad de vida. Un estudio presentó riesgo bajo de sesgo, 4 mostraron algunos aspectos relacionados con cierto sesgo y el estudio restante tuvo riesgo alto de sesgo.

Eficacia de la rasagilina sobre el tiempo de *wearing-off*

Se observó una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de *wearing-off* en los pacientes que recibieron R/L, en comparación con los asignados a placebo más levodopa (P/L; DPE = -0.50, IC 95%: -0.92 a -0.09, $p = 0.017$); DP = 1.03, IC 95%: -1.65 a -0.40), aunque con heterogeneidad sustancial entre los estudios ($I^2 = 94.9\%$) y con sesgo importante de publicación (prueba de Egger, $p = 0.092$; prueba de Begg, $p = 0.272$, y asimetría en el gráfico en embudo). En el análisis de sensibilidad con la exclusión del

estudio con riesgo alto de sesgo se observaron los mismos resultados, aunque con menor heterogeneidad ($I^2 = 52.1\%$), simetría en el gráfico en embudo y sin indicios de sesgo de publicación en la prueba de Egger ($p = 0.892$) o de Begg ($p = 1$).

Efectos de la rasagilina sobre la dosis de levodopa

Dos estudios fueron aptos para la valoración de este parámetro. Se comprobó una reducción estadísticamente significativa en la dosis de levodopa en los pacientes tratados con R/L, respecto de los sujetos que recibieron P/L (DPE = -0.18, IC 95%: -0.35 a -0.01, $p = 0.041$; DP = -25.56, IC 95%: -49.70 a -1.42), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0.0\%$).

Efectos del tratamiento con rasagilina sobre el puntaje UPDRS/MDS-UPDRS II

Cuatro estudios fueron aptos para estos análisis. Se observó una reducción estadísticamente significativa en el puntaje del UPDRS/MDS-UPDRS II en el grupo de R/L, respecto del grupo de P/L (DPE = -0.39, IC 95%: -0.52 a -0.25, $p < 0.0001$; DP = -1.13, IC 95%: -1.51 a -0.73), con heterogeneidad baja entre los estudios ($I^2 = 24.9\%$). No se encontró sesgo de publicación. En el análisis de sensibilidad con la exclusión del estudio con riesgo alto de sesgo se obtuvieron los mismos resultados, sin heterogeneidad ($I^2 = 0.0\%$), ni sesgo de publicación (prueba de Begg y gráfico en embudo), aunque con sesgo importante de publicación en la prueba de Egger ($p = 0.083$).

Efectos del tratamiento con rasagilina sobre el puntaje del UPDRS/MDS-UPDRS III

Se analizaron 5 estudios. En el análisis principal se comprobó una reducción estadísticamente significativa del puntaje del UPDRS/MDS-UPDRS III entre los pacientes tratados con R/L, respecto del grupo de P/L (DPE = -0.30, IC 95%: -0.44 a -0.16, $p < 0.0001$; DP = -2.22, IC 95%: -3.26 a -1.18), con heterogeneidad moderada ($I^2 = 45.9\%$), pero sin sesgo de publicación (prueba de Egger, $p = 0.585$; prueba de Begg, $p = 0.817$; simetría en el gráfico en embudo). Los resultados del análisis de sensibilidad con la eliminación del estudio con riesgo alto de sesgo fueron los mismos, pero con menor heterogeneidad ($I^2 = 1.9\%$);

el gráfico en embudo se mantuvo simétrico, con valores similares de p en las pruebas de Egger (0.488) y de Begg (0.750).

Efectos del tratamiento con rasagilina sobre el PDQ-39 Summary Index Score

Dos estudios aportaron datos al respecto. En el análisis principal se comprobó una reducción significativa en el puntaje de la escala en pacientes asignados a R/L, en comparación con los que recibieron P/L (DPE = -0.21, IC 95%: -0.37 a -0.04, $p = 0.013$; DP = -2.33, IC 95%: -4.11 a -0.44), sin heterogeneidad entre los estudios ($I^2 = 0\%$).

Seguridad

Los 6 estudios refirieron la incidencia global de EACT; en el análisis principal no se observaron diferencias significativas en la incidencia de EACT entre los grupos (RR = 1.13, IC 95%: 0.98 a 1.30, $p = 0.093$, con heterogeneidad moderada a alta entre los estudios ($I^2 = 60.8\%$). Aunque el gráfico en embudo mostró asimetría leve, las pruebas de Egger ($p = 0.757$) y de Begg ($p = 1$) no sugirieron sesgo de publicación. En el análisis de sensi-

bilidad, los resultados fueron similares, pero con heterogeneidad igualmente moderada a alta ($I^2 = 67.2\%$), y asimetría leve en el gráfico en embudo, aunque sin sesgo de publicación en la prueba de Egger ($p = 0.936$) y en la prueba de Begg ($p = 0.817$).

Conclusión

Los resultados de esta revisión sistemática con metanálisis confirman la superioridad del tratamiento adyuvante con rasagilina, respecto del placebo, en combinación con levodopa en términos de las mejoras de los síntomas motores y no motores, en pacientes con EP y fluctuaciones motoras. El perfil de seguridad fue similar al de la levodopa.

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.
<http://www.siic.info/data/resiic.php/173429>

Fuente: Brain & Development 10, May 2023

Autores: Kobayashi Y, Honda R, Tohyama J y colaboradores

Institución: National Hospital Organization Nishi Niigata Chuo Hospital, Niigata; National Hospital Organization Nagasaki Medical Center, Nagasaki, Japón

Título: Two-year Efficacy of Lacosamide as Adjunctive Therapy for Generalized Tonic-clonic Seizures in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy

El Tratamiento Adyuvante con Lacosamida Demuestra Eficacia a Largo Plazo en Pacientes con Epilepsia Mioclónica Juvenil

La epilepsia mioclónica juvenil es un síndrome de epilepsias generalizadas idiopáticas caracterizado por convulsiones mioclónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que suelen ser difíciles de tratar.

Introducción

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es un síndrome de epilepsias generalizadas idiopáticas que ocurren en adolescentes y adultos, caracterizado por convulsiones mioclónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas (CTCG). En un porcentaje elevado de casos, estas últimas son resistentes a los medicamentos anticonvulsivos convencionales. La terapia adyuvante con lacosamida está aprobada para las convulsiones tónico-clónicas y las convulsiones focales, y ha demostrado eficacia y seguridad a corto plazo para controlar las CTCG en pacientes con EMJ. Sin embargo, faltan informes sobre los efectos a largo plazo de esta terapia sobre las CTCG refractarias en sujetos con EMJ.

El objetivo de este informe fue describir cuatro casos con EMJ en los que el tratamiento adyuvante con lacosamida demostró eficacia a largo plazo para controlar las CTCG.

Métodos

Este estudio se llevó a cabo en el Departamento de Neurología Infantil de un hospital de Nagasaki, Japón. Se analizaron de forma retrospectiva las historias clínicas y los datos neurofisiológicos de los pacientes diagnosticados con EMJ que recibieron terapia adyuvante con lacosamida para las CTCG refractarias durante al menos 2 años, desde enero de 2017 hasta diciembre de 2022, y que lograron un estado libre de convulsiones o la reducción > 50% en las CTCG.

Resultados

La terapia adyuvante con lacosamida se administró a 6 pacientes con EMJ con CTCG refractarias a los medicamentos, y en 4 de ellos demostró eficacia para controlar las convulsiones.

A continuación se describen los datos de estos 4 casos. La media de edad de inicio de la lacosamida fue de 17.5 años (rango 16 a 21).

Caso 1

Mujer de 21 años que presentaba convulsiones mioclónicas desde los 12 años. Las CTCG aparecieron a los 13 y 14 años. El electroencefalograma confirmó el diagnóstico de EMJ. El tratamiento inicial con ácido valproico (AVP) no fue tolerado y se cambió por lamotrigina (LTG). La monoterapia con LTG o la combinación de levitiracetam (LEV) y AVP no lograron controlar las convulsiones. El AVP fue reemplazado por lacosamida cuando la paciente tenía 16 años.

Antes de comenzar este último fármaco, presentaba una CTCG por mes. Después del inicio de lacosamida, solo presentó dos CTCG, una después de la interrupción del AVP y otra cuando la dosis de LEV se disminuyó para reducir los efectos secundarios. La paciente ha permanecido libre de convulsiones durante más de 3 años con la utilización de LEV 500 mg/día y lacosamida 300 mg/día.

Caso 2

Varón de 19 años con movimiento mioclónico de las extremidades superiores desde los 12 años. A los 14 años presentó CTCG y fue diagnosticado con EMJ, sobre la base de los hallazgos del electroencefalograma. El tratamiento inicial con AVP controló las convulsiones durante un año. Sin embargo, a los 16 años se reiniciaron las CTCG. Se administraron clobazam (CLB), LEV, zonisamida (ZNS) y perampanel junto con el AVP, pero no demostraron eficacia, y las CTCG ocurrían una o dos veces al mes. A los 17 años comenzó tratamiento con lacosamida y AVP, lo que logró disminuir las CTCG a una o dos por año. Las convulsiones mioclónicas se controlaron con la adición de clonazepam 0.5 mg/día.

Caso 3

Mujer de 32 años con antecedentes de convulsiones febriles en la infancia. A los 11 años presentó convulsiones mioclónicas y, al poco tiempo, CTCG. El electroencefalograma confirmó el diagnóstico de EMJ. Las convulsiones mioclónicas y las CTCG se controlaron con AVP 800 mg/día durante 14 años. Sin embargo, a los 26 años, estas comenzaron a ser recurrentes y las CTCG aparecían una o dos veces al mes a partir de entonces. La terapia adyuvante con CLB no fue eficaz, por lo que fue reemplazada por lacosamida. Desde entonces no presentó CTCG, pero sí convulsiones mioclónicas de forma ocasional.

Caso 4

Mujer de 28 años que sufría convulsiones mioclónicas desde los 10 años y fue diagnosticada con EMJ. El tratamiento inicial fue AVP. A los 12 años las CTCG volvieron a aparecer y no lograban ser controladas, a pesar del aumento de la dosis de AVP o la administración adicional de CLB, LTG y LEV. La resonancia magnética cerebral realizada a los 19 años demostró la presencia de hemangioma cavernoso en el lóbulo frontal izquierdo. El electroencefalograma sugirió que no se podían descartar convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales. La tomografía indicó la presencia de hemangioma cavernoso, por lo que se decidió realizar una intervención quirúrgica a los 20 años. Un año después de la cirugía, las CTCG volvieron a aparecer una vez por mes. El diagnóstico final fue EMJ. La administración adicional de ZNS no fue eficaz; a los 21 años

se indicó lacosamida 600 mg/día junto a LTG 250 mg/día, LEV 3000 mg/día y CLB 6 mg/día, lo que ha logrado que la paciente permanezca libre de convulsiones durante 2 años. Su hermana gemela monocigótica también tenía EMJ.

Discusión

La lacosamida tiene eficacia a largo plazo para controlar las CTCG resistentes a los medicamentos, en pacientes con EMJ. Los 4 casos presentados presentaron las manifestaciones de la enfermedad durante la adolescencia y los hallazgos del electroencefalograma confirmaron el diagnóstico de EMJ. El caso 4 tenía un hemangioma cavernoso en el lóbulo frontal izquierdo, lo que puede haber sido incidental. Todos los pacientes habían sido tratados sin éxito con medicamentos anticonvulsivos convencionales o estándar. La terapia adyuvante con lacosamida logró un estado libre de convulsiones durante más de 2 años en 3 de los 4 casos, mientras que en el restante logró una disminución significativa de las convulsiones durante más de un año. Estos resultados sugieren que, en determinados casos, la terapia adyuvante con lacosamida tiene eficacia a largo plazo para el tratamiento de la EMJ. La lacosamida se combinó con AVP, LEV y CLB para controlar de forma eficaz las CTCG. Si bien la monoterapia con lacosamida se intentó en algunos casos, este abordaje no tuvo éxito, por lo que la eficacia de este enfoque es incierta. A diferencia de los bloqueantes de los canales de sodio, como la carbamazepina, la oxcarbazepina y la fenitoína, la lacosamida no parece agravar las convulsiones mioclónicas ni las crisis de ausencia en los casos de EMJ. Esto puede deberse a que el mecanismo involucrado en la inactivación de los canales de sodio de la lacosamida es diferente al de los agentes anticonvulsivos bloqueantes de dichos canales. De hecho, la lacosamida no se considera un fármaco que exacerba las convulsiones en personas con convulsiones mioclónicas o crisis de ausencia, incluida la EMJ. No obstante, uno de los casos presentados en este informe experimentó una recurrencia de las convulsiones mioclónicas después de que las CTCG fueron controladas por la lacosamida, pero se resolvieron rápidamente con clonazepam. En otro de los casos, la lacosamida no agravó las convulsiones mioclónicas. En consecuencia, el uso de lacosamida debe considerarse de forma cuidadosa ya que, en algunos pacientes,

Tabla 1. Características clínicas de los cuatro pacientes del estudio.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Sexo	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino
Antecedentes de Cv febril	Ninguno	Ninguno	Muchas veces entre los 3 y 6 años	Ninguno
Edad de inicio de Cv mioclónica	12 años	12 años	11 años	10 años
Edad al inicio de CTCG	13 años	14 años	11 años	12 años
Edad al inicio del tratamiento	14 años	14 años	11 años	12 años
Primeros FAC	AVP	AVP	AVP	AVP
FAC utilizados después del segundo medicamento	LTG, LEV	CLB, LEV, ZNS, PER	CLB	CLB, LTG, LEV, ZNS
Edad al inicio de LCM	16 años	17 años	16 años	21 años
FAC al inicio de LCM	LEV 750 mg, AVP 200 mg	AVP 900 mg, PER 2 mg	AVP 800 mg, CLB 5 mg	LTG 250 mg, LEV 3000 mg, CLB 7 mg
Frecuencia de CTCG (antes de LCM → después de LCM)	1/mes → libre de Cv durante 2 años	1 a 2/mes → 1 a 2/años	1 a 2/mes → libre de Cv durante 3 años	1/mes → libre de Cv durante 2 años
Agravamiento de Cv mioclónica después de LCM	No, controlado	Sí, recurrencia de Cv mioclónica	No, ocasionalmente	No, controlado
Edad actual	21 años	19 años	31 años	28 años
FAC actuales	LEV 500 mg, LCM 300 mg	AVP 1000 mg, CZP 0.5 mg, LCM 400 mg	AVP 800 mg, CLB 5 mg, LCM 400 mg	LTG 250 mg, LEV 3000 mg, CLB 6 mg, LCM 600 mg
Niveles plasmáticos de LCM (µg/ml)	8.3	6.6	13.3	17.6
Otros	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Hemangioma cavernoso en el lóbulo frontal izquierdo; callosotomía del cuerpo anterior a los 20 años

AVP, ácido valproico; CLB, clobazam; CTCG, convulsión tónico-clónica generalizada; Cv, convulsión; CZP, clonazepam; FAC, fármacos anticonvulsivos; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; PER, perampanel; ZNS, zonisamida.

puede exacerbar las convulsiones mioclónicas y las crisis de ausencia.

Los autores consideran como limitaciones de este estudio el diseño retrospectivo y la escasa cantidad de participantes. Se necesitan investigaciones adicionales para determinar la eficacia de la monoterapia con lacosamida, la combinación de medicamentos anticonvulsivos más adecuada para pacientes con EMJ y las diferencias en los antecedentes genéticos en respuesta a los fármacos anticonvulsivos.

Conclusiones

Esta serie de casos demostró que la terapia adyuvante con lacosamida presenta eficacia

a largo plazo para controlar las CTCG en pacientes con EMJ. Por lo tanto, podría ser una opción de tratamiento para la EMJ con CTCG resistentes a los fármacos, que no responden a los agentes anticonvulsivos estándar como AVP, LEV y LTG.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



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/173435>

Fuente: CurrentNeuropharmacology 1-8,
Jun 2023**Autores:** Chen Y, Lai M,
Huang C y colaboradores**Institución:** National
Cheng Kung University;
Chi-Mei Medical Center,
Tainan, Taiwán (República
Nacionalista China)**Título:** Effectiveness and
Safety of Lacosamide, A
Third-generation
Anti-seizure Medication,
for Poststroke Seizure
and Epilepsy: A Literature
Review

Lacosamida en el Tratamiento de la Epilepsia y las Convulsiones Posteriores al Accidente Cerebrovascular

La revisión bibliográfica respalda el uso de la lacosamida, un anticonvulsivo de tercera generación, para tratar la epilepsia y las convulsiones posteriores al accidente cerebrovascular.

Introducción

La mortalidad por accidente cerebrovascular (ACV) disminuyó en los últimos años, no obstante, las morbilidades asociadas aún representan un problema de salud importante. La aparición de epilepsia y convulsiones es frecuente después de un ACV. A su vez, el ACV es la causa principal de epilepsia en los adultos mayores. Las convulsiones pueden presentarse de forma temprana o tardía después de un ACV. En este sentido, un estudio informó que el 7.2% de los pacientes experimenta convulsiones después de un ACV isquémico. Los factores de riesgo de las convulsiones tempranas posteriores al ACV son el compromiso cortical, el ACV grave, la transformación hemorrágica, la edad < 65 años, la lesión grande y la fibrilación auricular. Por su parte, el compromiso cortical, la hemorragia cerebral y las convulsiones tempranas aumentan el riesgo de epilepsia posterior al ACV. Se ha observado que un cuarto de los pacientes presenta epilepsia luego de un ACV isquémico. La aparición de epilepsia y convulsiones después de un ACV afecta de forma significativa la morbimortalidad y la calidad de vida del paciente. Todo esto destaca la importancia del abordaje eficaz y seguro de estas afecciones neurológicas. Las directrices recomiendan la administración de fármacos anticonvulsivos (FAC) para prevenir la recurrencia de convulsiones después de la convulsión inicial no provocada posterior al ACV. La fenitoína es el FAC más recetado para controlar la

epilepsia posterior al ACV. No obstante, se ha observado que, entre los pacientes con epilepsia de inicio tardío posterior a un ACV, el valproato y los nuevos FAC proporcionaron mejor control de las convulsiones que la fenitoína. Además, esta última se asoció con mayor riesgo de muerte dentro de los 5 años. No está claro cuál FAC es el más eficaz y seguro para abordar esta problemática. La lacosamida es un FAC de tercera generación que tiene un mecanismo de acción único y novedoso. La terapia adyuvante con lacosamida ha demostrado eficacia para controlar diversos trastornos epilépticos, como la epilepsia relacionada con la localización y las convulsiones focales. Esto permite pensar que tiene potencial para abordar la epilepsia y las convulsiones posteriores al ACV.

El propósito de esta revisión sistemática fue evaluar la eficacia y la seguridad de la lacosamida para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones posteriores al ACV.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas PubMed, Embase y *Cochrane Library* hasta el 10 de junio de 2022. Además, se revisó la lista de referencia de los artículos incluidos. Se tomaron en cuenta estudios en animales y seres humanos que informaron la eficacia (frecuencia de convulsiones y porcentaje libre de convulsiones) y la seguridad (incidencia de efectos adversos) de la lacosamida sola (monoterapia) o combinada con uno o más FAC

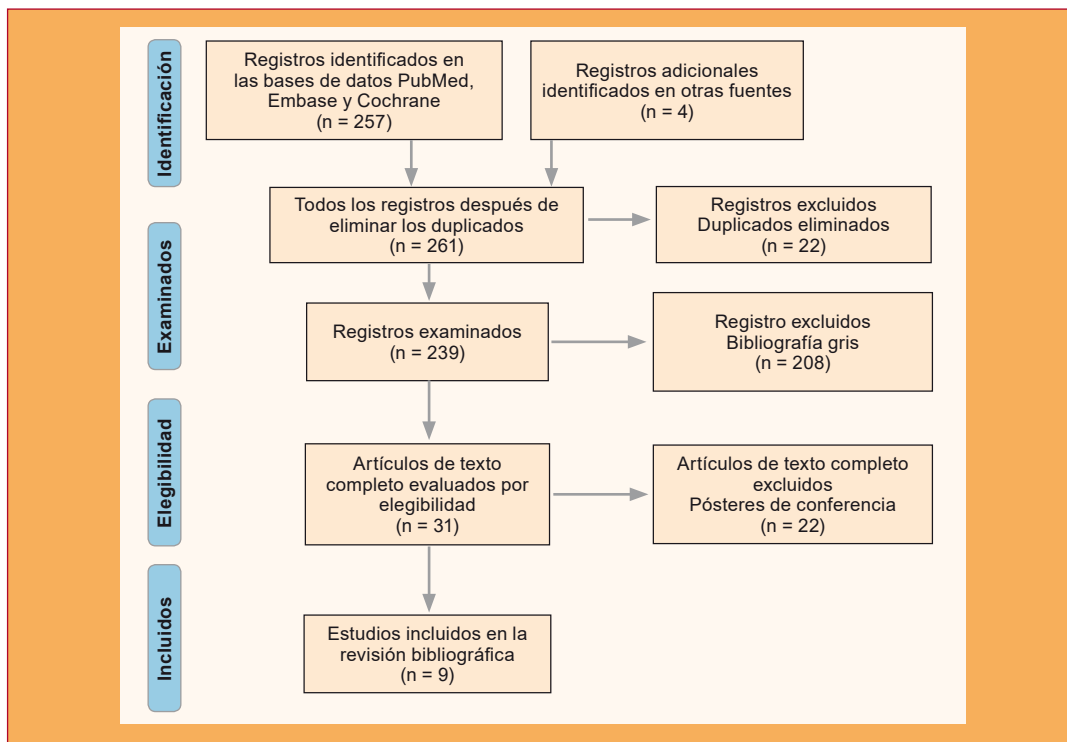


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

(politerapia), para el tratamiento de la epilepsia y las convulsiones posteriores al ACV.

Resultados y discusión

Se incluyó un total de nueve artículos (siete estudios en seres humanos y dos estudios en animales).

Los siete trabajos en seres humanos incluyeron dos investigaciones prospectivas, tres estudios observacionales retrospectivos y dos informes de casos.

El estudio prospectivo de Rosenow y col., un análisis *post hoc* exploratorio de tres ensayos clínicos, informó sobre la terapia con lacosamida para 174 pacientes con epilepsia de etiología cerebrovascular. Estos estudios indicaron que la lacosamida fue relativamente bien tolerada y eficaz en pacientes con epilepsia de etiología cerebrovascular, tanto como monoterapia como terapia adyuvante. La monoterapia con lacosamida fue más eficaz que la carbamazepina de liberación prolongada para lograr el estado libre de convulsiones; los mareos y la fatiga fueron los efectos adversos más frecuentes. Debido a que los tres trabajos fueron análisis *post hoc* exploratorios y no incluyeron pacientes con epilepsia posterior a un ACV, los criterios de inclusión pueden ser relativamente heterogéneos en cuanto a la etiología de los eventos vasculares. Además, los tres estu-

dios difirieron en cuanto al diseño, la edad de los participantes, las dosis inicial y de mantenimiento, la duración y la elegibilidad de los pacientes. No obstante, evaluaron de forma cuidadosa la eficacia y los efectos adversos, y los resultados respaldaron la hipótesis planteada.

La investigación retrospectiva restante informó sobre 52 pacientes con estado epiléptico refractario causado por ACV isquémico, quienes recibieron lacosamida después del fracaso del tratamiento con agentes de segunda línea. Los autores de dicho estudio concluyeron que la lacosamida era un FAC ideal para pacientes con enfermedades críticas, ya que alcanza de forma rápida la concentración plasmática máxima, presenta una tasa elevada de respuesta y no provoca cambios significativos en la función renal. En general, los trabajos prospectivos sugieren que la lacosamida es segura y eficaz en pacientes con epilepsia de etiología cerebrovascular, incluidos aquellos con estado epiléptico refractario. El estudio retrospectivo de Belcastro y col. concluyó que la lacosamida fue eficaz en la mitad de los pacientes de edad avanzada con estado epiléptico no convulsivo posterior a un ACV, para frenar o disminuir la actividad epiléptica en una hora, sin recaídas en las siguientes 24 horas y sin eventos adversos. Mnatsakanyan y col.

analizaron de forma retrospectiva el efecto de la lacosamida en pacientes con estado epiléptico no convulsivo posterior a un ACV refractario al tratamiento estándar, e informaron que este agente, administrado por vía intravenosa, puede ser un adyuvante eficaz y seguro en estos casos. No obstante, estos hallazgos no pueden generalizarse debido al tamaño reducido de la muestra y el número escaso de participantes con una etiología de ACV.

El estudio retrospectivo restante informó los efectos de la terapia adyuvante con lacosamida en niños con ACV y epilepsia focal resistente a los medicamentos. Todos los participantes con este tipo de epilepsia respondieron al tratamiento complementario con lacosamida, y no se comunicaron efectos adversos graves. Todas las investigaciones retrospectivas analizadas tienen limitaciones técnicas y metodológicas; no obstante, tomadas en conjunto respaldan la eficacia y seguridad de la lacosamida en pacientes con estado epiléptico no convulsivo posterior a un ACV.

Por su parte, el informe de casos demostró que la lacosamida logró controlar de forma eficaz y segura las convulsiones y el estado epiléptico, asociados con la trombosis venosa cerebral durante el embarazo y la lactancia. Los niveles de lacosamida en el cordón umbilical y la leche materna fueron bajos. En resumen, los estudios clínicos respaldan la eficacia y la seguridad de la lacosamida para la epilepsia de etiología cerebrovascular.

Los dos estudios en animales que investigaron los efectos de la lacosamida sobre las convulsiones posteriores al ACV, demostraron que este agente tiene efectos neuroprotectores durante y después de la isquemia. En consecuencia, la lacosamida no solo tiene efecto anticonvulsivo, sino que también pro-

tege a las neuronas de la isquemia, de forma dependiente de la dosis.

Es importante destacar que la lacosamida puede administrarse de forma segura junto con medicamentos para la prevención secundaria del ACV, incluidos los anticoagulantes tradicionales, como la warfarina. Además, puede considerarse la administración junto con los nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, apixabán, rivaroxabán y edoxabán. A diferencia de otros FAC, la lacosamida tiene un potencial de interacciones farmacológicas bajo, incluso con los nuevos anticoagulantes orales. La mayoría de los estudios clínicos respaldan la seguridad y la tolerabilidad de la lacosamida, en las dosis clínicamente recomendadas.

Conclusiones

Esta revisión demuestra el potencial terapéutico de la lacosamida en la epilepsia y las convulsiones posteriores al ACV. Los estudios clínicos mostraron y respaldaron la eficacia y la seguridad relativamente altas en pacientes con epilepsia y convulsiones posteriores al ACV, incluso en sujetos con estado epiléptico refractario posterior al ACV y en los casos de embarazo complicado por ACV. Además, las investigaciones en modelos animales de isquemia revelaron efectos anticonvulsivos y neuroprotectores favorables.

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.
<http://www.siic.info/dato/resic.php/173436>

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.