

Serie

Tratamiento de la Epilepsia de Reciente Comienzo

Efectividad de Valproato, Lamotrigina y Topiramato en Crisis Generalizadas y no Clasificadas

Lancet
369(9566):1016-1026, Oct 2007

Comentario crítico
Dr. Alfredo Thomson



Efectividad de Valproato, Lamotrigina y Topiramato en Crisis Generalizadas y no Clasificadas

El valproato es una droga antiepiléptica considerada entre las primeras opciones para el tratamiento de los pacientes con epilepsia generalizada. Si bien existen fármacos antiepilépticos más nuevos, el empleo de valproato resulta ventajoso.

Introducción y objetivos

La epilepsia es una enfermedad frecuente y heterogénea que hasta en el 40% de los casos se asocia con crisis generalizadas desde su comienzo, especialmente en la población pediátrica. Entre los síndromes más observados se incluye la epilepsia con ausencias, la epilepsia mioclónica y la epilepsia tónico-clónica generalizada. Los efectos de las drogas antiepilépticas en pacientes con crisis de inicio generalizado son menos conocidos en comparación con los efectos del tratamiento en presencia de crisis parciales.

De acuerdo con las recomendaciones vigentes, la droga de primera elección para estos pacientes es el valproato, aunque no se cuenta con información concluyente acerca de su eficacia. Además, en diferentes metanálisis de estudios controlados y aleatorizados realizados en pacientes con crisis tónico-clónicas de comienzo generalizado no se hallaron diferencias entre el efecto del valproato, la carbamazepina y la fenitoína, aunque existen limitaciones que impiden la obtención de resultados concluyentes. Otros autores no observaron diferencias entre el tratamiento con valproato, etosuximida o lamotrigina. La consideración del valproato como droga de primera línea para el tratamiento de los pacientes con epilepsia de inicio generalizado tiene lugar debido a los resultados obtenidos en estudios observacionales.

Durante la última década surgieron nuevos antiepilépticos cuya comercialización fue autorizada sobre la base de los resultados de estudios realizados principalmente en pacientes con epilepsia parcial refractaria, en tanto que los estudios efectuados en sujetos con epilepsia de inicio generalizado fueron escasos. No obstante, la lamotrigina y el topiramato fueron aprobados para el tratamiento de los pacientes con crisis inicialmente generalizadas de características tónico-clónicas. Hasta el momento, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia relativa de la lamotrigina y el valproato que permita tomar decisiones clínicas fundamentadas. Asimismo, la información disponible sobre el topiramato es escasa. A pesar de lo antedicho, la prescripción de drogas antiepilépticas nuevas aumentó significativamente durante los últimos años. Los autores llevaron a cabo dos estudios aleatorizados, abiertos y de grupos paralelos denominados *Standard and New Antiepileptic Drugs (SANAD)* con el fin de evaluar el control de las crisis, la tolerabilidad del tratamiento, la calidad de vida y el costo de la enfermedad. En el presente artículo se informan los resultados obtenidos en la parte B del estudio SANAD, correspondientes al tratamiento con valproato, lamotrigina y topiramato.

Pacientes y métodos

Los participantes incluidos en la parte B del estudio SANAD tenían antecedentes de dos o más crisis epilépticas no provo-

cadas durante el último año y, de acuerdo con el criterio del profesional tratante, debían recibir valproato, ya que era una opción más eficaz en comparación con la administración de carbamazepina. Los pacientes incluidos podían presentar un cuadro de epilepsia diagnosticado recientemente, antecedente de respuesta inadecuada a la monoterapia con otra droga antiepiléptica o recaídas posteriores a la interrupción del tratamiento. Al inicio del estudio se llevó a cabo una evaluación con el fin de recabar información demográfica, conocer los antecedentes neurológicos y madurativos y evaluar el antecedente de traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, crisis agudas sintomáticas y otros cuadros relevantes desde el punto de vista neurológico. Las crisis y los síndromes epilépticos fueron clasificados de acuerdo con los criterios de la *International League Against Epilepsy (ILAE)*. También se tuvo en cuenta la información obtenida mediante estudios de diagnóstico por imágenes y electroencefalograma.

Los participantes fueron distribuidos en forma aleatoria y en iguales proporciones para recibir valproato, lamotrigina o topiramato. La dosis administrada y el esquema de titulación aplicado fueron decididos por el médico con el objetivo de controlar las crisis con la dosis efectiva mínima de cada fármaco antiepiléptico. Los criterios principales de valoración incluyeron el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta el fracaso del tratamiento o hasta la ausencia de crisis durante un período de un año. En segundo lugar se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido desde la distribución aleatoria hasta la primera crisis, el tiempo necesario para lograr un período de remisión de dos años de duración y la frecuencia de eventos adversos. También se valoró la calidad de vida mediante la escala *Newly Diagnosed Epilepsy Quality of Life*, entre otras herramientas. Por último, los costos se valoraron según la utilización de recursos terapéuticos y de salud en general.

Resultados

Se incluyeron 716 pacientes de los cuales 239 recibieron lamotrigina, 239 fueron tratados con topiramato y 238 recibieron valproato. Los grupos no difirieron significativamente en cuanto a las características clínicas y demográficas. Noventa y un sujetos tenían una edad de entre 5 y 9 años, en tanto que 100 pacientes tenían entre 10 y 15 años. El diagnóstico más frecuente fue la epilepsia idiopática generalizada, observada en el 63% de los casos. La epilepsia no clasificada tuvo lugar en el 27% de los enfermos. Entre los pacientes con epilepsia idiopática generalizada, el 15% presentaba crisis de ausencia de la infancia, el 10% padecía crisis de ausencia juveniles, el 26% epilepsia mioclónica juvenil, el 9% epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas durante la deambulación y el 37% epilepsia generalizada idiopática no especificada.

En cuanto a la dosis de los fármacos, puede indicarse que los médicos consideraron todo el rango de dosis antes de definir la ausencia de respuesta al tratamiento debida al control inadecuado de las crisis. En general, las dosis asociadas con la aparición de eventos adversos que generaron la interrupción del tratamiento fueron inferiores, en comparación con las dosis administradas a los pacientes que no respondieron a la terapia debido a la falta de control de las crisis. El fracaso del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos inaceptables tuvo lugar principalmente durante el inicio del estudio. En cambio, el fracaso del tratamiento debido a la ausencia de control de las crisis tuvo lugar en forma posterior. Concretamente, el período promedio transcurrido hasta la interrupción del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos o a la ausencia de control de las crisis fue de 90 y 234 días, respectivamente.

El análisis del período transcurrido hasta el fracaso del tratamiento sin importar el motivo de este último indicó la superioridad del valproato en comparación con el resto de las drogas. El valproato resultó estadísticamente superior en comparación con el topiramato, en tanto que la diferencia frente a la lamotrigina fue intermedia. La evaluación del fracaso del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos inaceptables indicó que la lamotrigina fue la droga con el mejor perfil de tolerabilidad, en tanto que el topiramato tuvo el perfil más desfavorable al respecto. En cambio, la lamotrigina fue significativamente inferior en comparación con el valproato al evaluar el fracaso del tratamiento debido a la ausencia de control de las crisis. En cuanto al topiramato, su administración se asoció con un nivel mayor de fracasos terapéuticos en comparación con el valproato, aunque la diferencia entre ambos fármacos no fue significativa. El análisis de los pacientes con epilepsia generalizada en el momento de la distribución aleatoria indicó un nivel significativamente mayor de eficacia ante la administración de valproato, en comparación con el topiramato y la lamotrigina.

La remisión de un año de duración tuvo lugar en más del 80% de los pacientes a los cuatro años de seguimiento. El valproato fue la opción terapéutica más adecuada y resultó estadísticamente superior en comparación con la lamotrigina, en tanto que los resultados obtenidos para el topiramato fueron intermedios. No obstante, las curvas de supervivencia correspondientes a la lamotrigina y al topiramato se superpusieron en forma notoria. La diferencia entre el valproato y las demás drogas fue más acentuada al considerar los pacientes con epilepsia idiopática generalizada. Los resultados correspondientes al análisis de la población con intención de tratar y al análisis por protocolo fueron similares e indicaron la efectividad superior del valproato en comparación con la lamotrigina y el topiramato.

Los resultados correspondientes a los 24 meses de remisión coincidieron con lo observado al considerar el período de 12 meses de remisión. El valproato fue la droga más efectiva al considerar el tiempo transcurrido hasta la primera crisis, en tanto que la lamotrigina fue la droga menos efectiva y el topiramato se posicionó entre ambos agentes pero fue significativamente superior en comparación con la lamotrigina. El valproato fue más efectivo que los demás fármacos, especialmente ante la consideración del subgrupo de individuos con epilepsia idiopática generalizada.

La aparición de eventos adversos en algún momento del tratamiento tuvo lugar en el 36% al 45% de los pacientes. Los cuadros más frecuentes fueron la fatiga, el cansancio, los síntomas psiquiátricos y el aumento de peso. Mientras que los tres primeros síntomas fueron más frecuentes ante la administración de topiramato, el aumento de peso se observó principalmente

entre los pacientes que recibieron valproato. Las erupciones cutáneas fueron especialmente frecuentes en la población tratada con lamotrigina. En general, los eventos adversos asociados con el fracaso del tratamiento fueron los trastornos psiquiátricos y cognitivos, el cansancio y la fatiga, cuadros más frecuentes ante la administración de topiramato. El efecto adverso más frecuente vinculado con el fracaso del tratamiento con lamotrigina fueron las erupciones cutáneas, en tanto que el aumento ponderal motivó la mayoría de las interrupciones del tratamiento con valproato.

No se observaron diferencias significativas entre los grupos al considerar la respuesta ante la evaluación de la calidad de vida. No obstante, se verificó un sesgo de respuesta de acuerdo con el cual los pacientes con un nivel inferior de calidad de vida al inicio del estudio fueron los que tuvieron menos probabilidades de responder al cuestionario sobre la calidad de vida a los dos años de seguimiento. La calidad de vida fue superior entre los pacientes que alcanzaron la remisión o que no debieron suspender el tratamiento, aunque la diferencia, en comparación con los individuos que no lograron dichos resultados, no fue estadísticamente significativa.

De acuerdo con los valores de costo incremental y la ganancia de años de vida ajustados por la calidad (QALY), la lamotrigina se consideró más costosa y menos efectiva que el topiramato. No obstante, en la evaluación de los cocientes incrementales de rentabilidad se demostró que el valproato resultaba dominante, en comparación tanto con el topiramato como con la lamotrigina, en función de su costo y efectividad. Este patrón se percibió incluso al examinar distintas combinaciones de costos elevados o reducidos para los antiepilépticos estudiados.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con crisis epilépticas de inicio generalizado o no clasificadas obtienen un nivel de efectividad significativamente superior al recibir valproato, en comparación con lo observado ante la administración de topiramato o lamotrigina. Dicha superioridad tuvo lugar ante la evaluación de la remisión sostenida durante un período de 12 meses. En consecuencia, es posible recomendar el tratamiento con valproato como estrategia de primera línea en dichos casos.

Debe tenerse en cuenta que el diseño del estudio SANAD permitió el cambio de una droga por otra. Esto se tuvo en cuenta al analizar la evolución clínica, la calidad de vida y los aspectos económicos del tratamiento.

Los resultados obtenidos permiten indicar que el valproato resultó una opción terapéutica de primera línea en la población de pacientes evaluada, la mayoría de los cuales presentaba epilepsia generalizada idiopática. La droga fue la más efectiva al evaluar el tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento, en tanto que el topiramato fue el agente menos efectivo. El resultado estuvo influido por cuestiones de tolerabilidad y vinculadas con el control de las crisis. Puede indicarse que el valproato fue la droga más útil al considerar el período transcurrido hasta lograr la remisión durante 12 o 24 meses. Este parámetro mostró la superioridad significativa del valproato en comparación con la lamotrigina y la posición intermedia del topiramato entre ambas drogas. En coincidencia con lo antedicho, la evaluación del tiempo transcurrido hasta la primera crisis indicó la superioridad del valproato y del topiramato en comparación con la lamotrigina.

Según los resultados de ambas etapas del estudio SANAD, la lamotrigina no debería considerarse una droga antiepiléptica de

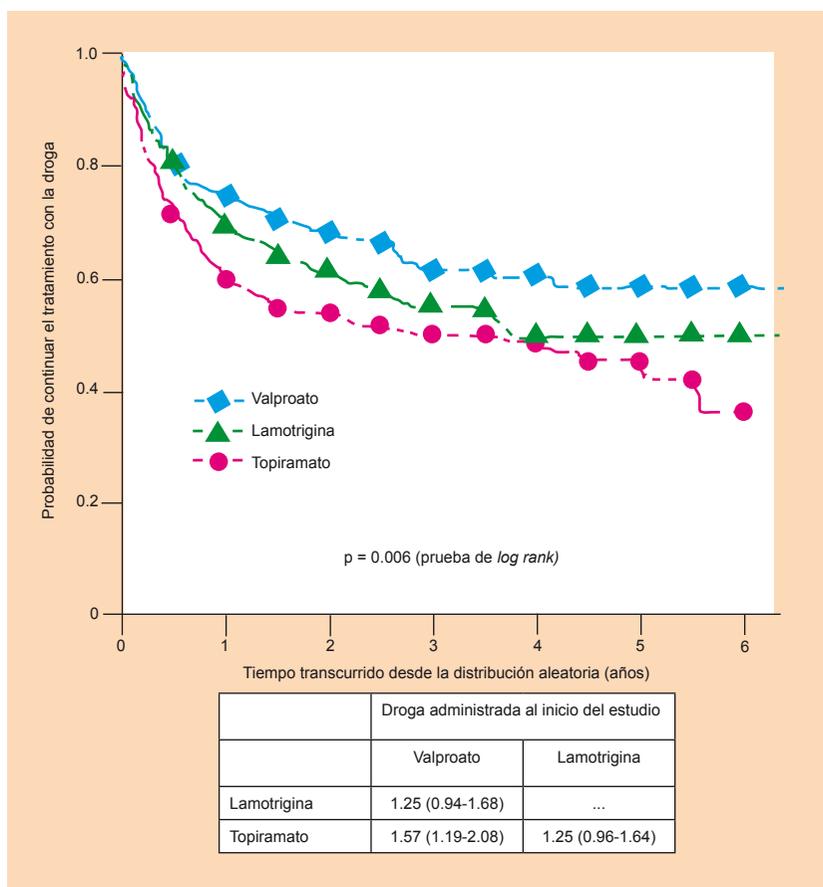


Figura 1. Tiempo transcurrido hasta el fracaso del tratamiento. Datos expresados en *hazard ratios* (HR), con un intervalo de confianza del 95%. Un HR superior a 1 señala fracaso terapéutico más rápido, en comparación con el fármaco inicialmente indicado.

amplio espectro. No obstante, debe incluirse entre las opciones de primera línea para el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial y síndromes epilépticos localizados. La diferencia entre las drogas fue más acentuada en presencia de epilepsia generalizada idiopática. Se recomienda que a la hora de realizar estudios adicionales sobre la monoterapia de los pacientes epilépticos se tenga en cuenta el síndrome en cuestión y se evalúen las interacciones entre la clasificación de la epilepsia y el tratamiento administrado. El análisis de la rentabilidad del tratamiento coincide con los resultados obtenidos y permite recomendar la administración de valproato como agente de primera línea para la terapia de los pacientes con epilepsia idiopática

generalizada o no clasificada. No obstante, el topiramato también sería una alternativa rentable, en términos de la relación costo-beneficio.

Conclusión

Los resultados obtenidos permiten indicar que el valproato es una droga de primera línea para el tratamiento de la mayoría de los pacientes con epilepsia idiopática generalizada o crisis epilépticas no clasificadas. La lamotrigina debería evitarse en dicha población ya que tiene una eficacia inferior, en tanto que el topiramato tiene un nivel inferior de tolerabilidad. De todos modos, la elección del tratamiento dependerá de las características de cada paciente.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2015
www.siicsalud.com

Título original: The SANAD Study of Effectiveness of Valproate, Lamotrigine, or Topiramate for Generalised and Unclassifiable Epilepsy: an Unblindend Randomised Controlled Trial
Autores: Marson A, Al-Kharusi A, Williamson P y colaboradores
Fuente: Lancet 369(9566):1016-1026, Oct 2007

Comentario crítico

Eficacia Comparada de los Anticonvulsivos en Pacientes Epilépticos con Diagnóstico Reciente

Dr. Alfredo Thomson

Director, Jefe de Neurología, Jefe de Epilepsia, Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro; Jefe de Neurología, Instituto de Neurología Cognitiva (INECO); Médico Neurólogo, Hospital Británico; Docente UBA; Docente Universidad Favaloro; Presidente Liga Argentina de Lucha contra la Epilepsia, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Miembro *Task Force Education*, Comisión de Neuropsiquiatría; *International League Against Epilepsy* (ILAE)

Este artículo, publicado en *Lancet* en 2007, con sus partes A y B, fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y abierto, realizado en sujetos con epilepsia de reciente diagnóstico, con crisis de inicio focal, generalizado o incierto. La investigación se llevó a cabo en el Reino Unido y su presupuesto fue cubierto por el Gobierno, excepto el 20% que fue aportado por las compañías farmacéuticas fabricantes de las drogas utilizadas. Fue, en su momento, muy criticado por no ser a doble ciego (Clase A); sus autores tenían la expectativa de que los resultados de este estudio pudieran ayudar a los médicos a seleccionar un fármaco de primera elección para la epilepsia de reciente diagnóstico. Esta investigación se publicó cuando se contaba ya con una buena cantidad de drogas anti-epilépticas (DAE), entre las cuales los médicos no sabían cuál de ellas elegir. Recordemos que hasta 1990 existían seis DAE disponibles comercialmente. Además, las normativas del *National Institute for Health and Care Excellence* del Reino Unido (NICE 2006 y 2012) habían concluido que las DAE clásicas eran las de primera elección.

Estas recomendaciones no habían sido bien recibidas por la mayoría de los médicos, que pensaban que las DAE nuevas eran mejores que las clásicas. La venta de las DAE más nuevas se había incrementado significativamente, a pesar de lo indicado por el NICE.

Hasta ese momento, los estudios realizados que comparaban las DAE clásicas con las nuevas eran financiados por los laboratorios que elaboraban las drogas nuevas, y siempre concluían que éstas eran mejor toleradas que las clásicas. Estos trabajos tenían muchos problemas metodológicos: la selección de pacientes era cuestionable, así como el número de participantes, la duración del estudio, la titulación de las drogas, sus dosis y formulaciones. El estudio SANAD superó algunos de estos problemas metodológicos, incluidos la financiación, el número de pacientes y la duración del protocolo. Los cuestionamientos recibidos por el SANAD, cuyo objetivo era determinar que una droga era de primera elección para un tipo de crisis, además de no ser un estudio a doble ciego, fueron que, para seleccionar un fármaco de primera elección, deberían conocerse las propiedades de dicha droga: posibilidad de control de crisis, tolerancia, costo, propiedades farmacocinéticas y probabilidad de provocar efectos indeseables. Este estudio cubrió los tres primeros ítems. Es muy difícil, si no imposible, medir las consecuencias de las diferencias farmacocinéticas entre los fármacos, particularmente las potenciales interacciones entre ellos. Esta investigación incorporó pocos pacientes como para poder observar eventos adversos serios con las drogas utilizadas. Por ejemplo, la incidencia de pancreatitis producida por valproato es de 1 por 3 000 personas expuestas.

Se criticó el cuidado de los médicos al utilizar una droga clásica o una nueva. Se indicaba con mayor cuidado una droga nueva, por lo que la velocidad de titulación podría haber influido en la aparición de efectos indeseables. La crítica más importante fue que “concluir que tal o cual droga es de primera

elección, reducía la probabilidad de que el médico hiciera un esfuerzo en elegir la medicación para cada paciente” (J. French, *The Lancet* 369, Marzo 2007). Las nuevas DAE elaboradas a partir de la década de 1990, fueron analizadas en pacientes con epilepsia resistente al tratamiento. En los estudios sobre epilepsia de reciente comienzo se observa que la mayoría de los pacientes alcanzan la remisión (de ahí la importancia de la duración del protocolo). La meta final de estas investigaciones es la ausencia de crisis, no su disminución. Además, un tercio de los pacientes con epilepsia de reciente comienzo tendrán epilepsia resistente al tratamiento.

El SANAD fue el primer estudio publicado que duró 6 años, de comparación de diferentes DAE, sin estar patrocinado por una compañía farmacéutica, sin un protocolo rígido de titulación de la dosis y con posibilidad de modificarla de acuerdo con la respuesta clínica de cada paciente. También se evaluó el costo del tratamiento y la calidad de vida (el deseo del paciente de continuar utilizando ese fármaco). Es decir, un estudio similar a lo que ocurre en la práctica clínica y no a las investigaciones efectuadas por una compañía farmacéutica que somete a la autoridad reguladora correspondiente una nueva droga para su aprobación. Estos trabajos tienen la mejor evidencia científica pero muchas debilidades, una de las cuales es que no reflejan necesariamente la práctica clínica diaria.

Conclusión de la parte B del estudio:

Esta parte incluyó 716 individuos con epilepsia de reciente diagnóstico, con crisis generalizadas o de comienzo incierto (es el trabajo publicado que reclutó más pacientes con crisis generalizadas), seguidos durante seis años, cuyo protocolo daba la libertad al médico de utilizar la dosis que creía más conveniente para cada paciente (tenían una tabla de sugerencias que podían o no utilizar), tratando de emplear la menor posible. Si los pacientes presentaban crisis, los profesionales podían aumentar o cambiar el fármaco (que era asignado por el estudio). El número de personas que recibieron una u otra droga fue similar.

La parte B del estudio SANAD demostró que el valproato es superior a la lamotrigina y el topiramato en el control de las crisis, así como en cuanto a la tolerabilidad y el costo.

En el momento de la publicación (2007), ya se sabía que el valproato tiene un riesgo aumentado de malformaciones graves y de retraso madurativo, con respecto a otras DAE, razón por la cual muchas mujeres en edad fértil no fueron incluidas en el estudio.

Los registros de embarazo muestran, en forma reiterada, el riesgo de malformaciones graves asociadas con el uso de valproato, así como la presencia de trastornos cognitivos vinculados con la ingesta de valproato durante el embarazo (Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry, *Lancet Neurol* 2011;10:609-17). Esto también fue verificado por los resultados del estudio NEAD (*Lancet Neurol* 2013; 12:244-52). Los datos que disponemos hasta diciembre de 2014 demuestran que ambas alteraciones, teratogénesis y retraso madurativo, son dependientes de la dosis.

Todos los datos expuestos otorgan congruencia al estudio, que demostró que el valproato permite controlar mejor las crisis generalizadas que el topiramato y la lamotrigina. El topiramato se encuentra entre el valproato y la lamotrigina en cuanto al control de crisis, pero presenta más riesgos de efectos adversos cognitivos.

Es bueno recordar, para finalizar, que el valproato es la droga de primera línea utilizada para las crisis generalizadas, a pesar que no tiene evidencia A, B o C en ninguna normativa de tratamiento.