

04

ACTUALIZACIONES EN PSIQUIATRÍA

EPILEPSIA: EPIDEMIOLOGÍA
Y FACTORES DE RIESGO

ENTREVISTA EXCLUSIVA

Dr. Damián Consalvo

EPILEPSIA FOCAL

COMENTARISTA INVITADA

Dra. María del Carmen García



ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA

Situación epilepsia en la Argentina



Dr. Damian Consalvo

Médico especialista en Neurología, Presidente de la Sociedad Neurológica Argentina, Médico División Neurología en Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

SIIC: ¿Cuáles son las cifras actuales sobre la prevalencia e incidencia de la epilepsia en la Argentina? ¿Cómo se comparan estas cifras con las de otros países de América Latina y el mundo?

DC: La epilepsia es una enfermedad crónica que afecta al cerebro caracterizada por una actividad eléctrica anormal, hipersincrónica, que provoca convulsiones o comportamientos y sensaciones inusuales, y, a veces, pérdida de conciencia, que tiene consecuencias neurológicas, cognitivas, psicológicas y sociales.

A la fecha no hay datos fehacientes acerca de la prevalencia o incidencia de la epilepsia en la Argentina y lo que se hace es extrapolar datos tomados de los países desarrollados.

En el caso particular de la Argentina, los datos poblacionales posiblemente sean muy parecidos a países desarrollados, en relación con la Ciudad de Buenos Aires (CABA) y alrededores; sin embargo, para el resto del país se aproximarían más a los datos de países con menores recursos.

¿Por qué es importante conocer los ítems de incidencia y prevalencia?

La incidencia representa una medida directa de la probabilidad de que una población sana desarrolle la enfermedad, por lo tanto, esta medida puede predecir el riesgo de padecer tal enfermedad.

El conocimiento de la incidencia permite implementar medidas de prevención y proporciona información sobre la efectividad del control de las enfermedades. Son los casos nuevos en un tiempo y espacio definido, usualmente presentado como tasa por 100 000 habitantes/año. Sin embargo, en la práctica estos datos son muy difíciles de obtener.

La prevalencia es el conjunto de enfermos en un espacio y tiempo determinado, usualmente se la presenta como tasa ajustada a 1000 habitantes. A diferencia de la incidencia, la prevalencia (junto con la magnitud global) es la base más importante que debería ser usada para planificar la prevención secundaria y terciaria, es decir, el tipo y dimensión de los servicios a brindar, así como las acciones para atenuar la exclusión social.

En 37 estudios realizados en Latinoamérica y El Caribe, las tasas de epilepsia activa, sin ajuste por edad, varió entre los 3.4 por 1000 en Cuba a los 57 por 1000 en Panamá.

Se calcula que la prevalencia de esta enfermedad en el mundo es del 5 al 7 por 1000, es decir, unos 50 millones de personas.

Hoy se prefiere englobar estos conceptos en lo que se denomina "carga de la epilepsia". La carga de enfermedad es el impacto de un problema de salud en un área específica medido por la mortalidad y la morbilidad. La Organización Mundial de la Salud ha definido la carga de enfermedad como "un índice único de mortalidad y morbilidad". La carga de epilepsia es alta y, a menudo, se descuida en los programas de salud pública. Las consecuencias físicas, psicológicas y sociales de la epilepsia suponen una importante carga para los pacientes y sus familias. En todo el mundo, las personas con epilepsia y sus familias sufren estigmatización y discriminación y, a menudo, se enfrentan a graves dificultades en la educación, el empleo, el matrimonio y la reproducción.

El riesgo de muerte prematura en personas con epilepsia es hasta tres veces mayor que en la población general y aproximadamente la mitad de los adultos con epilepsia tienen al menos otro problema de salud.

La incorporación de una nueva definición de epilepsia, que permite realizar el diagnóstico solo ante la presencia de una única crisis, posiblemente modifique estos valores y actualmente se está hablando de unos 65 000 000 de pacientes afectados en el mundo.

¿Existen diferencias en la prevalencia e incidencia de la epilepsia según la edad, el sexo, la región geográfica o el nivel socioeconómico?

La epilepsia es una enfermedad frecuente, se estima que afecta a alrededor del 0.5-1% de la población a nivel mundial, con mayor prevalencia en algunos grupos etarios como niños o mayores de 50 años. Hasta el 70%

de los pacientes responden a la primera o segunda medicación instaurada, con un buen control posterior de la enfermedad. Al ser una patología tan frecuente a nivel poblacional con una buena perspectiva respecto a la respuesta terapéutica es indudable que implementar estrategias para asegurar el acceso a la atención y tratamiento debe ser una prioridad en los servicios de salud.

Se estima que 5 millones de personas son diagnosticadas con epilepsia cada año. En los países de ingresos altos, se calcula que cada año se diagnostica epilepsia a 49 por cada 100 000 personas. En los países de ingresos bajos y medianos, esta cifra puede llegar a 139 por cada 100 000. Esto obedece probablemente al mayor riesgo de enfermedades endémicas como el paludismo o la neurocisticercosis, la mayor incidencia de lesiones causadas por accidentes de tránsito, los traumatismos relacionados con el parto, las variaciones en la infraestructura médica, la disponibilidad de programas de salud preventiva y el acceso a la atención. Cerca del 80% de los pacientes con epilepsia viven en países de ingresos bajos y medianos.

Más allá de todo esto, la enfermedad afecta a personas de todas las edades, sexos, etnias, grupos de ingresos y ubicaciones geográficas. Alrededor de 7.6 de cada 1000 personas tienen algún ataque de epilepsia en algún momento de su vida. La distribución por edades es bimodal, con picos en los más jóvenes y los mayores de 50 años. La epilepsia tiene diversas causas: genéticas, metabólicas, infecciosas, estructurales, inmunitarias y desconocidas, como se refleja en la nueva clasificación de esta enfermedad definida por la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE).

¿Cuáles son las principales causas de epilepsia en la Argentina? ¿Existen factores de riesgo específicos para presentar epilepsia en el país?

Nuevamente, nos encontramos con ausencia de datos epidemiológicos exactos acerca de este punto en nuestro país. En este sentido podemos también homologar los datos de CABA y alrededores con una casuística en lo que hace a la etiología similar a los países desarrollados.

Los principales factores de riesgo modificables son las lesiones perinatales, las infecciones del sistema nervioso central, los traumatismos de cráneo (TEC) y los accidentes cerebrovasculares (ACV) que, en su conjunto, representan aproximadamente un 25% de los casos de epilepsia. Entre los factores de riesgo perinatales relacionados con la epilepsia se encuentran la edad gestacional y el peso al nacer, las condiciones de salud materna (como el estado nutricional y la preeclampsia), la atención al parto por personal capacitado y su competencia, el método del parto, las infecciones perinatales (por ejemplo, por el virus de la inmunodeficiencia humana) y otros eventos adversos y afecciones.

Según los estudios poblacionales, hay tres categorías principales de infecciones del sistema nervioso central: meningitis bacterianas, encefalitis víricas y parasitosis. En los países con menores recursos la frecuencia de patología endémica como cisticercosis o paludismo se asocia con un mayor porcentaje de pacientes con epilepsia, por lo que controlar este tipo de patologías, llevará a reducir el número de pacientes afectados.

Los TEC son la causa del 4% de los casos de epilepsia en los países de bajos recursos y del 5% en los de mayores recursos. Los accidentes de tránsito, las caídas y la violencia son las causas más frecuentes de TEC. El riesgo de epilepsia es cerca de unas 20 veces mayor en las personas con TEC graves que leves.

Los ACV, sean isquémicos o hemorrágicos, también son una causa frecuente y potencialmente prevenible de epilepsia, y representan el 12% de los casos en los países desarrollados y el 2.7% en los países de bajos recursos. Las crisis tras un ACV se asocian a un aumento de la mortalidad prematura y de la discapacidad, así como a mayores costos y consumo de recursos. Las estimaciones de la carga de epilepsia atribuible a causas prevenibles son, en el mejor de los casos, aproximadas, y la carga real varía indudablemente entre regiones y localidades. La prevención primaria de estas causas tiene un impacto sustancial en la incidencia de la epilepsia y requiere mejorar la atención de la salud materna y los servicios obstétricos, el control de las enfermedades transmisibles, la prevención de las lesiones y la salud cardiovascular y cerebrovascular mediante la reducción de los principales factores de riesgo de las enfermedades no transmisibles. Para elaborar estrategias de prevención secundaria es fundamental entender cómo aparece la epilepsia después de una lesión cerebral o una infección parasitaria. Más allá de las causas prevenibles, debemos considerar otros tipos de lesiones cerebrales causantes de epilepsia, como tumores, malformaciones del desarrollo de la corteza cerebral, lesiones vasculares como malformaciones arteriovenosas o cavernomas y la esclerosis del hipocampo.

¿Qué comorbilidades son más comunes en las personas con epilepsia en la Argentina? ¿Cómo afectan estas comorbilidades la calidad de vida de estos individuos?

Aproximadamente la mitad de los adultos con epilepsia tienen al menos otro problema de salud. Los trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad, empeoran las crisis y reducen la calidad de vida. La epilepsia tiene importantes repercusiones económicas, tanto por la atención sanitaria que requiere como por la pérdida de productividad laboral.

La presencia de comorbilidades se asocia a peores resultados de salud, aumento de las necesidades de atención sanitaria, disminución de la calidad de vida y mayor exclusión social. Las afecciones comórbidas psiquiátricas más frecuentes son la depresión (23%) y la ansiedad (20%). La discapacidad intelectual es la afección comórbida más frecuente en niños con epilepsia (30-40%).

¿Cómo han avanzado los métodos de diagnóstico en los últimos años en el país?

En los últimos años se ha dado, dentro de la Argentina, la creación de unidades especiales de estudio de pacientes con epilepsia, las cuales han permitido mejorar los diagnósticos, al igual que las variadas ofertas de tratamientos, tanto farmacológicos como no farmacológicos. Más allá de esto, se han mejorado los programas de capacitación creados de una manera más informal, si se quiere, para la formación de los neurólogos que se dedican al área de la epilepsia.

Las ofertas de tratamiento farmacológicas han avanzado de similar manera que en los países desarrollados, aunque la dificultad en el acceso al tratamiento es lo más notorio en nuestro medio, particularmente con las medicaciones anticrisis de segunda y tercera generación, principalmente por su costo para el paciente. La ausencia de estudios fármaco económicos hace que esta cuestión tampoco sea tenida en cuenta a la hora de elegir la mejor medicación para un paciente dado.

El desarrollo de exámenes complementarios (como el electroencefalograma [EEG], la video-EEG y los estudios por imágenes) han sido claves, pero nuevamente acompañados de una mejor instrucción de los médicos dedicados al estudio de estos pacientes.

Los avances en tratamientos no farmacológicos, más allá de la cirugía, abre otras opciones de tratamiento. Los neuroestimuladores y la dieta cetogénica son excelentes representantes de estos avances.

Sin embargo, en los últimos años, se ha dado el fenómeno de la investigación genética de los pacientes, con claros beneficios en decisiones terapéuticas y consejos familiares, a los cuales muchos de los pacientes no pueden acceder por problemas de las coberturas sociales. Hay otros estudios diagnósticos y procedimientos terapéuticos a los cuales no es posible acceder (estimuladores cerebrales, detectores de crisis y otros) que aumentan la brecha entre los países desarrollados y los en vía de desarrollo como el nuestro.

¿Existen desafíos en el acceso al diagnóstico y tratamiento de la epilepsia en la Argentina? ¿Qué se puede hacer para mejorar el acceso a la atención médica de las personas con epilepsia?

Como se comentara previamente, el acceso al diagnóstico de la enfermedad hoy por hoy no podría ser inconveniente debido a los equipamientos con los que se cuentan en el país y los planes de capacitación médica. Más teniendo en cuenta que la mejor manera de llegar al diagnóstico es con un buen interrogatorio acerca del evento que lleva a la sospecha diagnóstica. Pero, una vez hecho el diagnóstico, ¿cómo seguir avanzando? En principio, el problema que se está dando es el del acceso a la medicación. La indicación por parte de los médicos de fármacos con mayor costo que las medicaciones clásicas como la carbamazepina, la fenitoína o el fenobarbital generan dificultades para poder obtenerlas. Los planes de ayuda a los pacientes sin cobertura social no las incluyen y las coberturas sociales no contribuyen a su acceso, más allá de que la Argentina es un país modelo al poder contar con una Ley Nacional de Epilepsia (Ley 25.404), que garantiza el derecho a la salud de los pacientes con epilepsia.

Una de las posibilidades de mejorar la carga de la epilepsia es indudablemente lograr el acceso a los tratamientos.

¿Qué factores influyen en la calidad de vida de los individuos con epilepsia?

Los pacientes no solo sufren por sus crisis, sino que la epilepsia influye sobre otros aspectos de su vida como, por ejemplo: desarrollo psicológico, inserción social, inserción laboral, educación, aspectos económicos, conducción de vehículos motorizados, deportes, vida familiar, etc.

Si el paciente no satisface sus cuestiones personales lo llevará a empeorar su calidad de vida y con ello a aumentar las comorbilidades psiquiátricas presentes, ingresando en un círculo vicioso sin eventual salida.

¿Cuáles son los principales desafíos que enfrentan las personas con epilepsia?

La estigmatización contribuye significativamente a la mala salud física y mental de las personas con epilepsia. Se necesita una estrategia múltiple, que sea culturalmente apropiada, multisectorial y colaborativa para evitarla. Las ideas falsas y las confusiones sobre la naturaleza de la epilepsia contribuyen a la carga de la enfermedad y conducen a la estigmatización. Entre ellas se destaca la percepción de la epilepsia como una forma de locura que arruina la vida de las personas y es intratable o contagiosa. Las ideas falsas y las actitudes negativas hacen que las personas con esta enfermedad se sientan humilladas y avergonzadas, y el hecho de sentirse excluido socialmente contribuye a la carga física, psicológica y social de la enfermedad. La estigmatización puede retrasar la búsqueda de atención médica apropiada, el acceso a ella, la financiación de la salud y la disponibilidad de tratamiento. La discriminación hacia quienes padecen epilepsia afecta el empleo, la educación, el matrimonio, la procreación y las normas de conducción de vehículos. En muchos países existían hasta hace no mucho tiempo leyes discriminatorias. La mayoría fueron derogadas, pero todavía puede generar ideas falsas y generar discriminación. Mientras el mito de la enfermedad se siga sosteniendo, va a ser difícil poder avanzar. Los planes para ello deben dirigirse a programas específicos de reducción de la estigmatización y de

concientización sobre la epilepsia. La educación a la población y hablar sobre la enfermedad es la mejor manera de trabajar sobre este punto, y para ello es necesario establecer una línea de buena información o información de calidad a los pacientes y sus familias, los maestros, los empleadores, los dispensadores de atención sanitaria y de servicios para discapacitados, los médicos de atención primaria, los medios de comunicación, la comunidad y todo aquel que forme parte del medio en el cual el paciente deba ser contenido.

¿Qué investigaciones sobre la epilepsia se están llevando a cabo actualmente en la Argentina? ¿Cuáles son los avances más prometedores en este sentido?

Las investigaciones sobre la epilepsia han mejorado notablemente nuestra comprensión de las etiologías y mecanismos que conducen a la epilepsia, así como las afecciones comórbidas asociadas. También ha aportado intervenciones para mejorar el tratamiento de las crisis y sus afecciones comórbidas o consecuencias. Sin embargo, sigue existiendo una dramática desigualdad en el acceso y la utilización de los recursos de investigación y los conocimientos especializados en todo el mundo. La inversión en investigación sobre la epilepsia es insuficiente. Incluso en los países con mayores recursos, donde se han realizado importantes inversiones en este ámbito, estas solo representan una pequeña proporción de la financiación total. En los Estados Unidos, la financiación de investigaciones sobre la epilepsia por los Institutos Nacionales de la Salud (NIH) se ha desarrollado muy pobremente a diferencia de otras enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer, el autismo y las enfermedades raras. Los obstáculos a la financiación de la investigación sobre la epilepsia son mayores en los países de bajos recursos, donde los fondos proceden de organizaciones nacionales y en su mayor parte se destinan a las enfermedades transmisibles, y muy poco a la epilepsia. Se trate de investigaciones preclínicas, clínicas o poblacionales, es importante involucrar y mantener al mejor grupo de investigadores sobre el tema, en todas las etapas de la carrera, y enriquecer los recursos disponibles manteniendo colaboraciones dentro y fuera del mundo de la investigación sobre la epilepsia.

Los países como el nuestro, con muy escaso presupuesto para el desarrollo de cualquier tipo de investigación, la epilepsia no resulta ser una enfermedad prioritaria, lo cual resulta lógico de pensar si todavía no hemos podido resolver los problemas que presenta, por ejemplo, la presencia de la tuberculosis en la población general. Las investigaciones no patrocinadas por la industria farmacéutica son más el resultado de cuestiones manejadas por los estímulos individuales que por una política de acción o proyecto general de líneas de investigación.

Bibliografía

- Epilepsia: Un imperativo de salud pública. Resumen. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. Apr;46(4):470-2, 2005.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J Jr, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. Apr;55(4):475-82, 2014.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. Apr;58(4):522-530, 2017.
- Informe sobre la Epilepsia en Latinoamérica. Organización Panamericana de la Salud, el Departamento de Salud Mental y Abuso de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y el Buró Internacional para la Epilepsia (IBE). Acevedo Carlos y colaboradores. 2008.
- Consalvo D. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. UBA 2003.

Resumen

Título: Efficacy and Tolerability of Adjunctive Brivaracetam in Patients with Focal-Onset Seizures on Specific Concomitant Antiseizure Medications: Pooled Analysis of Double-Blind, Placebo-Controlled Trials

Autores: Moseley B, Bourikas D, Borghs S y colaboradores

Institución: UCB Pharma, Morrisville, EE. UU. y otros centros participantes

Fuente: Advances in Therapy 41(4):1746-1758, Abr 2024

Eficacia y Tolerabilidad del Brivaracetam como Terapia Adyuvante

En pacientes con convulsiones de inicio focal, el brivaracetam, agregado a una amplia gama de fármacos antiepilépticos, se asocia con eficacia adicional. La incidencia de eventos adversos fue generalmente similar entre los subgrupos, en pacientes asignados a brivaracetam o placebo, de manera independiente del tratamiento anticonvulsivo de base.

Introducción

El brivaracetam (BRV), un fármaco antiepiléptico (FAE) con afinidad alta y selectiva por la proteína 2A de las vesículas sinápticas, ha sido aprobado en diversos países. Diversos ensayos de fase III, a doble ciego y controlados con placebo, realizados con pacientes adultos con convulsiones de inicio focal no controladas en el contexto del tratamiento con 1 o más FAE, confirmaron la eficacia y la tolerabilidad de BRV como terapia complementaria para las convulsiones de inicio focal. En el presente análisis agrupado *post hoc* de los datos de estos ensayos en pacientes asignados al azar a BRV 50-200 mg/día o placebo que recibían tratamiento anticonvulsivo concomitante se analizaron la eficacia y tolerabilidad de BRV, de manera independiente del número de anticonvulsivos utilizados concomitantemente.

Métodos

Se realizó un análisis *post hoc* de datos agrupados de pacientes de 3 ensayos a doble ciego y controlados con placebo de BRV, como terapia anticonvulsiva adyuvante. En estos ensayos, los pacientes de entre 16 y 70 años, con convulsiones de inicio focal, fueron asignados aleatoriamente a BRV (50, 100 o 200 mg/día) sin titulación o a placebo; los enfermos recibían 1 o 2 FAE. Los subgrupos de FAE concomitantes no fueron mutuamente excluyentes, ya que la mayoría de los pacientes aleatorizados recibían dos FAE concomitantes al inicio del tratamiento con BRV. El período de evaluación fue la fase a doble ciego de 12 semanas de cada uno de los ensayos. En dos ensayos (N01252 y N01253) se recopiló datos acerca del uso de FAE en los 5 años anteriores al ingreso al ensayo, mientras que en el ensayo N01358 se tuvo en cuenta el uso histórico de FAE antes del ingreso al ensayo. Los criterios de eficacia se analizaron en las poblaciones agrupadas por intención de tratar (población de eficacia), con exclusión de los pacientes que recibieron levetiracetam (LEV) concomitante en los ensayos N01252 y N01253, ya que en el otro estudio no se reclutaron pacientes tratados con LEV de manera concomitante. Los criterios principales de valoración fueron la reducción porcentual respecto al placebo en la frecuencia de las convulsiones de inicio focal en 28 días, la mediana de la reducción porcentual desde el inicio

en la frecuencia de las convulsiones de inicio focal en 28 días, la tasa de respuesta del 50% (pacientes con al menos una reducción del 50% desde el inicio en la frecuencia de las convulsiones de inicio focal) y la ausencia de cualquier tipo de convulsión (incluidas las de inicio focal, las generalizadas y las no clasificadas). La tolerabilidad se analizó en las poblaciones agrupadas de pacientes de los estudios N01252 y N01253 que recibían LEV concomitante (población de seguridad). Se tuvieron en cuenta los eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET), los EAET considerados relacionados con el fármaco y los EAET que llevaron a la interrupción del tratamiento. Los análisis estadísticos se realizaron con análisis de covarianza (ANCOVA), y pruebas de Wilcoxon o de Mann-Whitney, según el caso. Para las tasas de respuesta del 50% se estimaron los *odds ratios* (OR) con intervalos de confianza (IC 95%); las comparaciones entre los grupos de tratamiento se realizaron con modelo de regresión logística.

Resultados

En este análisis, al menos 50 pacientes del grupo combinado de BRV 50-200 mg/día (incluido BRV 50, 100 o 200 mg/día) recibían algún FAE concomitante: carbamazepina (CBZ), lamotrigina (LTG), valproato (VPA), oxcarbazepina (OXC), topiramato (TPM), fenitoína (PHT), lacosamida (LCM), clobazam (CLB) y fenobarbital (PHB). En la población de seguridad, la edad promedio en los subgrupos estuvo entre 33.4 años en pacientes que recibían CLB concomitante y 41.9 años en aquellos que recibían LCM concomitante. En la población de eficacia, la duración promedio de la epilepsia fue de entre 21.3 (pacientes con VPA) y 26.2 años (pacientes con PHB). La edad promedio en el momento de la aparición de la epilepsia fue de entre 12.8 (pacientes en CLB) y 19.2 años (pacientes en LCM). La mediana de la frecuencia inicial de las convulsiones de inicio focal fue generalmente similar en pacientes que recibieron CBZ, LTG, VPA, OXC, TPM, PHT y CLB concomitantemente, aunque ligeramente y numéricamente mayor en pacientes que recibieron LCM y PHB concomitantes. El LEV se tomó como primer o segundo FAE más común en todos los subgrupos. En general, la mayoría de los pacientes completaron los ensayos en todos los subgrupos, según el FAE con-

comitante específica. En la población de seguridad, en pacientes asignados al azar a BRV 50-200 mg/día, la proporción de pacientes que completaron los ensayos fue generalmente similar a la proporción correspondiente de pacientes en el grupo placebo que recibieron CBZ concomitante. La tasa de finalización fue numéricamente menor en los pacientes asignados a BRV 50-200 mg/día, en comparación con placebo, para los pacientes que recibían TPM concomitante. Generalmente, en pacientes asignados a BRV 50-200 mg/día, el motivo principal de la interrupción fueron los eventos adversos, en todos los subgrupos de FAE.

Análisis de eficacia

Los resultados de eficacia fueron mayores en los pacientes asignados a BRV (50-200 mg/día), en comparación con placebo, para cada subgrupo de FAE específicos. Se observó una reducción con respecto al placebo en la frecuencia de las convulsiones de inicio focal en todos los subgrupos en pacientes asignados al azar a BRV (entre el 11.7% con OXC concomitante y 33.5% con PHB concomitante; $p < 0.05$) para los pacientes que tomaban BRV y CBZ, LTG, VPA, PHT, CLB y PHB concomitantes como parte de su régimen de tratamiento.

La mediana de la reducción porcentual desde el inicio en la frecuencia de convulsiones de inicio focal en 28 días fue numéricamente mayor en los pacientes asignados a BRV (entre 25.5% y 42.8%) en comparación con placebo (entre 4.4% y 21.2%). Estas diferencias fueron significativamente más pronunciadas ($p < 0.05$) en los pacientes asignados a BRV, en comparación con placebo, en aquellos que recibían concomitantemente CBZ, LTG, VPA, OXC, TPM, CLB y PHB.

Las tasas de respuesta del 50% fueron numéricamente más altas en los pacientes asignados a BRV (entre 31.9% y 44.9%) en comparación con placebo (entre 11.4% y 25.2%). Las tasas de respuesta del 50% fueron significativamente mayores para BRV versus placebo ($p < 0.05$) en pacientes que tomaban CBZ, VPA, OXC, TPM y CLB concomitantemente.

El índice de ausencia de cualquier tipo de convulsión durante el período de evaluación de 12 semanas tam-

bién fue numéricamente mayor en los pacientes asignados a BRV en comparación con placebo en todos los subgrupos (entre 1.4% en pacientes con PHT y 12.5% en pacientes con LCM concomitante $p < 0.05$).

Tolerabilidad

La incidencia general de EAET fue generalmente similar entre los subgrupos según los FAE concomitantes específicas en pacientes asignados a BRV (entre 60.8% y 74.5%) o placebo (entre 53.8% y 66.7%). Los EAET relacionados con el fármaco fueron numéricamente mayores en todos los subgrupos de FAE en pacientes asignados a BRV 50-200 mg/día (entre 35.2% y 48.3%) en comparación con placebo (entre 23.9% y 37.1%). En los subgrupos, las interrupciones debidas a EAET estuvieron entre 2.9% y 13.3% en pacientes asignados a BRV 50-200 mg/día, y entre 0% y 5.7% en pacientes con placebo; los índices de EAET graves estuvieron entre 1.6% y 5% con BRV, y entre 0% y 5.7% con placebo; la incidencia de EAET graves estuvo entre 3.2% y 11.7% con BRV y entre 2.5% y 9.1% con placebo. Los EAET referidos con mayor frecuencia en el grupo de BRV (al menos en el 10% de los pacientes en cualquier subgrupo) fueron la somnolencia, los mareos, las cefaleas y la fatiga. Las interrupciones debido a EAET fueron del 2.9% al 13.3% en los pacientes que recibieron BRV y del 0% al 5.7% con placebo, en todos los subgrupos.

Conclusión

En el presente ensayo *post hoc* de 3 estudios clínicos, controlados y aleatorizados se evaluaron la eficacia y la tolerabilidad del BRV como terapia adyuvante en adultos con convulsiones de inicio focal tratados con FAE de manera concomitante. Todos los criterios de valoración de eficacia fueron numéricamente más en los pacientes que recibieron BRV respecto de placebo. La incidencia general de EAET fue generalmente similar entre los subgrupos según los FAE concomitantes específicos, en pacientes que recibieron BRV o placebo. En conclusión, el tratamiento con BRV fue eficaz y bien tolerado, independientemente de los FAE utilizados de manera concomitante.

Resumen

Título: Conversion to Brivaracetam Monotherapy in Clinical Practice: A Retrospective Study

Autores: Lattanzi S, Foschi N, Labate A y colaboradores

Institución: Marche Polytechnic University, Ancona; University of Messina, Messina, Italia

Fuente: Neurology and Therapy 13(2):389-398, Abr 2024

Monoterapia con Brivaracetam en la Práctica Clínica

La conversión a brivaracetam en monoterapia en la práctica clínica se asocia con una alta retención al tratamiento a los 6 y 12 meses y con tasas elevadas de ausencia de convulsiones. La somnolencia, la fatiga y la irritabilidad son los efectos adversos más comunes.

Introducción

El brivaracetam (BRV) es el fármaco antiepiléptico (FAE) más nueva, con afinidad alta y selectiva por la proteína 2A de la vesícula sináptica en el cerebro. El fármaco tiene un perfil farmacocinético favorable; atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica mediante difusión pasiva, y tiene unión mínima a las proteínas plasmáticas y un bajo potencial de interacciones farmacológicas. Además, la disponibilidad de diferentes preparados permite una administración flexible. En 2016, el BRV fue aprobado por primera vez como tratamiento complementario a partir de los 16 años, para personas con crisis de inicio parcial con generalización secundaria o sin ella por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE. UU., y por la *European Medicines Agency* (EMA); posteriormente, el fármaco fue aprobado para el tratamiento de pacientes pediátricos, a partir del mes de vida (FDA) y de los 2 años (EMA). En 2017, la FDA otorgó una licencia para la monoterapia con BRV para el tratamiento de convulsiones de inicio focal sobre la base de los datos de ensayos clínicos de terapia adyuvante. La posibilidad de pasaje a monoterapia puede mejorar el acceso a nuevos compuestos y aumentar las opciones terapéuticas para el tratamiento de las crisis focales. Sin embargo, en este sentido, existen diferencias importantes entre los organismos reguladores, y la EMA todavía exige ensayos de no inferioridad en epilepsia recién diagnosticada. Este aspecto tiene relevancia clínica sustancial, ya que los esquemas basados en el uso de un único fármaco ofrecen ventajas potenciales en comparación con la polifarmacia, en relación con la disminución del riesgo de eventos adversos y de interacciones farmacológicas, y por la mejor tolerabilidad y adhesión al tratamiento. Dadas las restricciones y discrepancias entre las agencias reguladoras, los ensayos observacionales y abiertos pueden proporcionar información muy útil sobre los FAE administrados como monoterapia. El objetivo del presente estudio, realizado en el entorno asistencial, fue evaluar la eficacia y la seguridad de BRV como monoterapia de conversión en adultos con epilepsia focal.

Pacientes y métodos

El estudio retrospectivo, observacional y no intervencionista se llevó a cabo en 10 centros de epilepsia en Italia, con la inclusión de pacientes adultos (18 años o más) con epilepsia focal. Se identificaron retrospectivamente

sujetos adultos que asistieron a los centros participantes con diagnóstico de epilepsia con convulsiones de inicio focal y que pasaron a monoterapia con BRV luego de la interrupción de los FAE de base, entre enero de 2019 y mayo de 2023. Los pacientes debían haber recibido FAE de base durante al menos 2 semanas antes de comenzar la monoterapia con BRV. En el análisis actual solo se incluyeron sujetos que tuvieron un seguimiento clínico de al menos 6 meses desde el inicio de BRV como único FAE. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, la historia clínica, el tipo de convulsiones y de epilepsia, la etiología, los FAE previos y concomitantes, la frecuencia de convulsiones al inicio del estudio (frecuencia de convulsiones mensuales durante los 6 meses anteriores al inicio de la monoterapia con BRV), la aparición de convulsiones, los eventos adversos y la interrupción del tratamiento a los 6 y 12 meses después de su inicio. El criterio principal de valoración de eficacia fue la tasa de retención de BRV como único FAE a los 6 y 12 meses después del inicio de la monoterapia. Los criterios secundarios de valoración incluyeron las tasas de ausencia de convulsiones a los 6 y 12 meses en el contexto de la monoterapia con BRV, y la ausencia de convulsiones sostenidas. Las variables de seguridad y tolerabilidad incluyeron la frecuencia y el tipo de efectos adversos, y las interrupciones del tratamiento por efectos adversos. Los análisis de subgrupos se realizaron según el cambio de levetiracetam (LEV) u otros FAE a monoterapia con BRV. Las comparaciones se realizaron mediante prueba de chi-cuadrado.

Resultados

Se incluyeron en el estudio un total de 44 participantes. La mediana de la duración de la epilepsia fue de 7.5 años y 18 (40.9%) eran hombres. La mediana del número de FAE recibidos durante la vida, antes de comenzar la monoterapia con BRV, fue 2 (entre 1 y 3) y 33 (75%) pacientes tenían antecedentes de uso de LEV. La mediana de edad de los participantes al inicio de la monoterapia con BRV fue de 63.5 años y 17 (38.6%) enfermos no habían presentado convulsiones durante los 6 meses anteriores; la frecuencia inicial de convulsiones, en sujetos que no estaban libres de convulsiones, fue de 0.5 eventos por mes. El motivo para introducir BRV fue la falta de eficacia con otros FAE, en 16 pacientes (36.4%), la aparición de eventos adversos con otros FAE, en 21 pacientes (47.7%) y ambos motivos en 7 (15.9%) participantes.

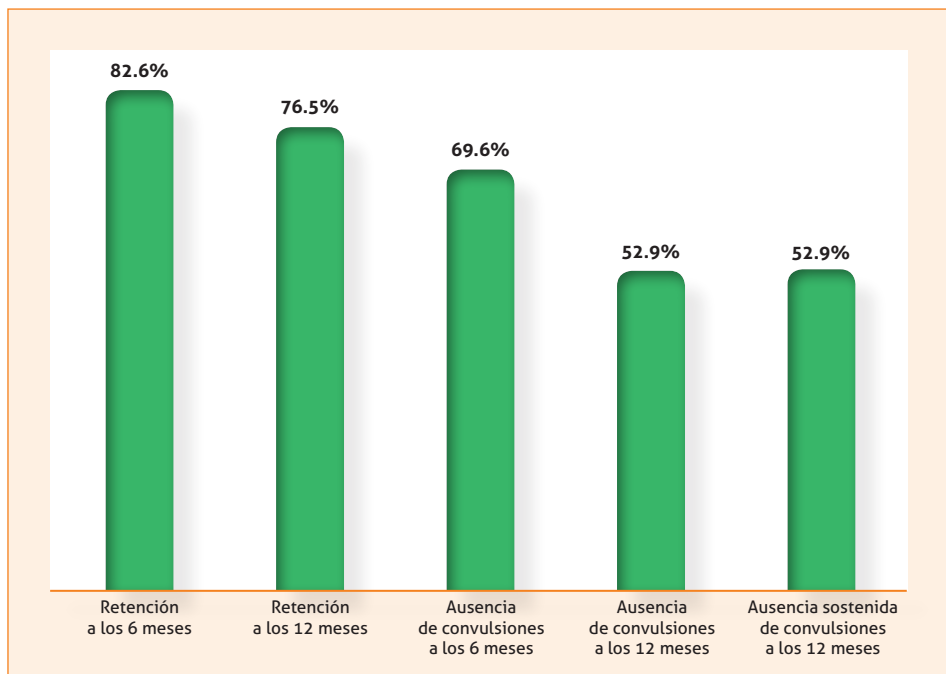


Figura 1. Eficacia de la monoterapia con brivaracetam en sujetos que no cambiaron el levetiracetam. Tasas de retención de brivaracetam en monoterapia, ausencia de convulsiones y ausencia sostenida de convulsiones en sujetos que no cambiaron de levetiracetam (seguimiento de 6 meses, $n = 23$; seguimiento de 12 meses, $n = 17$; ($p > 0.05$ para cualquier comparación).

En 21 de 44 (47.7%) pacientes, la monoterapia con BRV siguió al uso de LEV. Las personas que cambiaron de LEV a BRV habían recibido menos FAE que las personas que pasaron a BRV después de suspender otros FAE. La mala tolerabilidad al LEV fue el motivo más común para introducir BRV en el subgrupo de participantes que cambiaron de LEV a BRV en monoterapia, mientras que la poca eficacia de otros FAE fue el motivo más frecuente para introducir BRV en el subgrupo de participantes que iniciaron BRV en monoterapia, después la interrupción de otros FAE.

En los participantes que no recibían LEV ($n = 23$), se agregó BRV a una mediana de 1 FAE concomitante; el último FAE antes de la conversión a BRV en monoterapia fue la lacosamida ($n = 6$), las benzodiazepinas (clonazepam, clonazepam; $n = 5$), la carbamazepina ($n = 3$), el perampanel ($n = 3$), el acetato de eslicarbazepina ($n = 2$), el ácido valproico ($n = 2$), la lamotrigina ($n = 1$) y la oxcarbazepina ($n = 1$).

Todos los participantes tuvieron un seguimiento de 6 meses; se dispuso de datos a los 12 meses para 31 (70.5%) pacientes. En el transcurso de los primeros 6 meses, tres sujetos suspendieron el BRV y en otros dos casos se añadió un FAE al BRV.

La tasa de retención de la monoterapia con BRV fue del 88.6% (39 de 44) a los 6 meses y de 83.9% (26 de 31) a los 12 meses de seguimiento. Las tasas generales de ausencia de convulsiones fueron del 72.7% (32 de 44) en los sujetos con un seguimiento de 6 meses y del 58.1% (18 de 31) en los sujetos con un seguimiento de 12 meses. La mediana de la dosis de mantenimiento de

BRV en monoterapia fue de 150 mg/día (100 a 200 mg) a los 6 meses y de 125 mg/día (100 a 200 mg) en sujetos con un seguimiento de 12 meses. Se observó ausencia sostenida de convulsiones en 18 de 31 (58.1%) participantes a los 12 meses. Durante el seguimiento se produjeron convulsiones en 2 de los 17 (11.8%) sujetos que no presentaban convulsiones al inicio del estudio. Se registraron eventos adversos en 6 de 44 pacientes (13.6%) y provocaron la interrupción del BRV en 2 de ellos (4.6%). Los efectos adversos referidos fueron la somnolencia ($n = 3$), la fatiga ($n = 2$) y la irritabilidad ($n = 1$); no se experimentaron efectos adversos graves. Los efectos adversos que motivaron la interrupción de la monoterapia con BRV fueron la somnolencia ($n = 1$) y la irritabilidad ($n = 1$); ambos sujetos recibían BRV en una dosis diaria de 200 mg.

Las tasas de retención del tratamiento y ausencia de convulsiones a los 6 y 12 meses y ausencia de convulsiones sostenidas fueron mayores entre las personas que cambiaron de LEV, en comparación con aquellos que no lo hicieron (figura 1), aunque no se alcanzó significación estadística para ninguna comparación.

Conclusión

El presente estudio tuvo por objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de BRV como monoterapia de conversión en adultos con epilepsia focal, tratados en el contexto de la práctica clínica actual. Los resultados sugieren que el BRV podría ser un tratamiento valioso para las convulsiones focales en personas que pasan a monoterapia en el entorno de la vida real.

Resumen

Título: Efficacy and Safety of Brivaracetam in Persons With Epilepsy in a Real-World Setting: A Prospective, Non-Interventional Study

Autores: Siddiqui F, Soomro B, Khan M y colaboradores

Institución: The Aga Khan University Hospital (AKUH); Ziauddin University, Karachi, Pakistán y otros centros participantes

Fuente: Cureus 15(12):1-9, Dic 2023

Brivaracetam para el Tratamiento de la Epilepsia en la Práctica Clínica

La monoterapia con brivaracetam es una opción eficaz y bien tolerada para el tratamiento de pacientes con epilepsia en la población paquistaní. La disminución importante de los episodios convulsivos y la respuesta temprana son aspectos particularmente importantes, en términos de la calidad de vida de los pacientes con epilepsia.

Introducción

La epilepsia obedece a múltiples etiologías, en su mayoría asociadas con disfunción cerebral subyacente. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 50 millones de personas tienen epilepsia, es decir, alrededor de 80 casos por cada 100 000 personas por año. La epilepsia, la cuarta enfermedad neurológica en frecuencia, disminuye considerablemente la calidad de vida y aumenta el riesgo de trastornos psiquiátricos. Según la clasificación operativa de la epilepsia de la *International League against Epilepsy*, las convulsiones pueden ser focales, generalizadas, combinadas e idiopáticas. En un estudio epidemiológico coreano, la mayor incidencia correspondió a la epilepsia focal (78.1%) y a la epilepsia generalizada (8%). Se dispone de pocos estudios epidemiológicos sobre la epilepsia en Pakistán; incluso así, estudios previos han demostrado una alta incidencia de epilepsia en ese país, con una alta proporción de sujetos con nivel socioeconómico bajo, y una brecha amplia, en términos terapéuticos. En un estudio, el 1.166% (11.9 por cada 1000) de la población de Tehsil Mastuj de Chitral, Pakistán, presentó epilepsia. En otro ensayo, la mayoría de los pacientes con epilepsia fueron hombres (62.5%), casi el doble que las mujeres (37.5%), y la mayoría (40.6%) perteneció al grupo de edad de entre 10 y 20 años, seguido del grupo de entre 21 y 30 años (25%).

La administración de fármacos antiepilépticos (FAE) o los procedimientos quirúrgicos son las posibilidades terapéuticas para la epilepsia focal, según su causa. Sin embargo, en la mayoría de los casos no se opta por la intervención quirúrgica por las indicaciones restringidas y los índices altos de rechazo de los pacientes. Los FAE son el método preferido para tratar la epilepsia focal; ese estima que con el tratamiento farmacológico se controla el control de la enfermedad en casi las dos terceras partes de los pacientes. La selección del FAE se basa en la eficacia, la seguridad y el perfil de efectos secundarios, además de los hallazgos del EEG, los antecedentes clínicos, el sexo y los medicamentos asociados. Si bien numerosos ensayos clínicos demostraron la eficacia y seguridad de los FAE, los resultados de los estudios suelen no ser concluyentes, en ocasiones por el tamaño reducido de las muestras. A pesar de la existencia de directrices de la *American Academy of Neurology* (AAN) y del *National Institute for Health and*

Care Excellence (NICE) para la selección del tratamiento farmacológico para la epilepsia, hay poco acuerdo acerca de los FAE preferidos.

El brivaracetam (BRV) es un FAE con mayor afinidad y selectividad por la proteína 2A de la vesícula sináptica en el cerebro, alrededor de 20 veces mayor que la del levetiracetam. Numerosos ensayos clínicos y estudios posteriores a la comercialización investigaron la eficacia y aceptabilidad de BRV en la epilepsia. En los Estados Unidos, BRV está disponible como monoterapia y como terapia adyuvante para pacientes pediátricos y adultos con convulsiones focales (de inicio parcial); el fármaco también está disponible en Europa como terapia adyuvante en niños y adultos con convulsiones focales con generalización secundaria o sin ella. Se recomienda la monoterapia con FAE para pacientes epilépticos recién diagnosticados para controlar las convulsiones, reducir los efectos adversos y evitar las interacciones farmacológicas. Los datos conjuntos de estudios de Fase IIb/III y el análisis de seguimiento de más de ocho años confirmaron la seguridad, la aceptabilidad y la eficacia del BRV adyuvante en la epilepsia focal. El tratamiento de la epilepsia tiene como objetivo controlar las convulsiones y mejorar la calidad de vida, con el mejor perfil posible de tolerabilidad. No hay datos disponibles sobre la eficacia de BRV en pacientes con epilepsia en la población paquistaní. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio observacional fue evaluar la eficacia y la seguridad de BRV como monoterapia en pacientes con epilepsia en esa población.

Pacientes y métodos

El estudio multicéntrico, observacional y prospectivo se realizó en múltiples centros de Pakistán entre febrero y diciembre de 2022; se utilizó una técnica de muestreo probabilístico consecutivo. La población de estudio estuvo compuesta por 368 pacientes adultos de ambos sexos con diagnóstico de epilepsia, y con crisis focales con generalización secundaria o sin ella. Se tuvieron en cuenta las características demográficas, los antecedentes clínicos y el tipo de convulsiones. Según la recomendación del profesional, a los pacientes con epilepsia recién diagnosticada se les indicó monoterapia con BRV en dosis de 25, 50 y 100 dos veces por día; los pacientes fueron seguidos durante tres meses. Durante la terapia BRV se documentó la mejoría en los episodios convulsi-

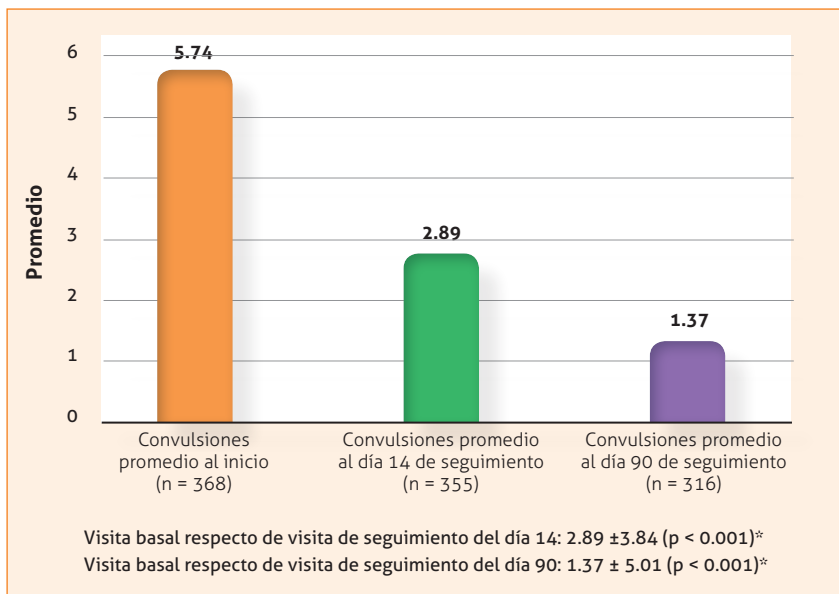


Figura 1. Media de episodios convulsivos al inicio y en las visitas de seguimiento.

* $p < 0.05$, significativa

vos, los efectos secundarios y la resistencia, al inicio y en las visitas de seguimiento de los días 14 y 90. Los criterios de valoración consistieron en la reducción $\geq 50\%$ desde el inicio en la frecuencia de las convulsiones, la ausencia de convulsiones (sin convulsiones en los tres meses previos al momento de valoración), la ausencia sostenida de convulsiones, la interrupción de BRV y los eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) a los 3 meses. Se registraron todos los efectos adversos asociados a BRV. Los resultados se analizaron con prueba de chi cuadrado y prueba de la t emparejada, luego de la verificación de la normalidad de los datos con prueba de Shapiro-Wilk. Se realizó un análisis de subgrupos para explorar la posible relación dosis-respuesta para cada dosis de BRV. Se realizaron pruebas estadísticas formales de tendencia (prueba de Cochran-Armitage), las que confirmaron una relación significativa dosis-respuesta (valor de $p < 0.05$). Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Resultados

Se incluyeron 368 pacientes con epilepsia, de 35.11 años en promedio; 187 (50.81%) eran hombres y 181 (49.18%) eran mujeres. Un total de 115 (31.3%) pacientes recibieron una dosis de 25 mg de BRV, a 153 (41.6%) pacientes se les administró 50 mg y a 100 (27.1%) se les prescribió una dosis de 100 mg. La mayoría de los pacientes ($n = 316$; 85.86%) presentaron buena adherencia a la terapia al día 90.

El número promedio de convulsiones en la visita inicial fue de 5.74, mientras que el número de episodios convulsivos en el día 14 de seguimiento para 355 pacientes fue de 2.89. El número promedio de episodios convulsivos en el día 90 de seguimiento para 316 pacientes fue de 1.37. Se comprobó una reducción promedio de las convulsiones en 2.89 en el día 14, desde un valor inicial

de 5.74 en 355 pacientes ($p < 0.001$), mientras que la reducción media de las convulsiones fue de 1.37 en la visita del día 90 desde el valor inicial de 5.74 en 316 pacientes ($p < 0.001$; figura 1).

En general, se logró una reducción de más del 50% de los episodios convulsivos en 178 (56.3 %) pacientes al día 90 y de menos del 50% en 95 (26.8 %) pacientes al día 14 ($p < 0.001$).

En la valoración del día 14, el análisis de dosis-respuesta de BRV para 355 pacientes mostró una asociación significativa entre las dosis de BRV, la ausencia de convulsiones y los episodios convulsivos ($p = 0.107$). En la visita de 90 días para 316 pacientes, 32 (31.8%), 82 (44%) y 16 (54.1%) pacientes que recibieron BRV en dosis de 25, 50 y 100 mg/día, respectivamente, tuvieron convulsiones. Con dosis de BRV de 25, 50 y 100 mg/día, 68 (68.2%), 104 (56%) y 14 (45.9%) pacientes no presentaron convulsiones, respectivamente ($p = 0.006$).

Al día 90, de 316 pacientes, 256 (80.9%) mejoraron su condición general (convulsiones) y 51 (16.2%) mejoraron parcialmente. Entre 316 pacientes, solo 41 (4.4%) pacientes tratados con BRV refirieron eventos adversos. De estos 41 pacientes, 17 (41.7%) presentaron mareos y 14 (34.2%) tuvieron trastornos de la conducta.

Conclusión

Investigaciones previas, incluidos ensayos regulatorios, evaluaciones posteriores a la comercialización y meta-análisis comparativos, han demostrado la eficacia equivalente y la tolerabilidad superior de BRV respecto de otros FAE. En el presente estudio se evaluaron la eficacia, la seguridad y la aceptabilidad de BRV para el tratamiento de la epilepsia en la población paquistaní. Los pacientes que recibieron BRV tuvieron una reducción sustancial de más del 50% de los episodios de convulsiones al final del seguimiento. El tratamiento se toleró muy bien.

Epilepsias focales: definición y clasificación



Comentarista invitada

Dra. María del Carmen García

Médica Neuróloga, Jefa Sección Epilepsia,
Servicio de Neurología Adultos, Hospital Italiano
de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más comunes en el mundo, que afecta a todas las edades, etnias, clases sociales y localizaciones geográficas, con una incidencia de 111/100 000 habitantes por año y una prevalencia activa de 9.06 por 1000 habitantes en la región de Latinoamérica.¹ En el año 2016, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) desarrolló un marco para la clasificación de las epilepsias, diseñado en múltiples niveles dependiendo de la información clínica y de los métodos complementarios disponibles.² Una vez establecido si el episodio paroxístico que ha presentado el paciente es o no compatible con una crisis epiléptica, se pasa a un primer nivel de diagnóstico que está basado en el tipo de crisis. La ILAE define un tipo de crisis como un agrupamiento de manifestaciones clínicas y eléctricas que permite hipotetizar cuál o cuáles son las zonas o redes neuronales involucradas en la génesis de los síntomas, y reconocidos grandes categorías: generalizadas y focales. Las crisis focales, a su vez, se pueden clasificar en focales con o sin pérdida de conciencia, con o sin progresión a tónico-clónicas bilaterales y, sobre la base de las manifestaciones semiológicas, como crisis del lóbulo temporal, frontal, parietal u occipital, entre otras. Las crisis focales con pérdida de conciencia son el tipo más frecuente y representan el 36% de todas ellas.³ Mediante este primer nivel de diagnóstico las epilepsias se clasifican como focales o generalizadas, clasificación basada específicamente en las manifestaciones clínicas, respaldadas por la información proveniente de los métodos complementarios.

En un segundo nivel de diagnóstico se incluye la etiología de la epilepsia, la cual puede categorizarse en seis grupos: estructural, genética, metabólica, inmune, infecciosa o de causa desconocida, cuando esta no puede ser precisada mediante la historia clínica y los métodos complementarios. Las epilepsias focales de etiología desconocida son las más comunes, con una incidencia de 17.5 casos por 100 000 por año, la cual ha permanecido sin cambios en los años recientes en los países de altos ingresos.⁴ (Figura 1)

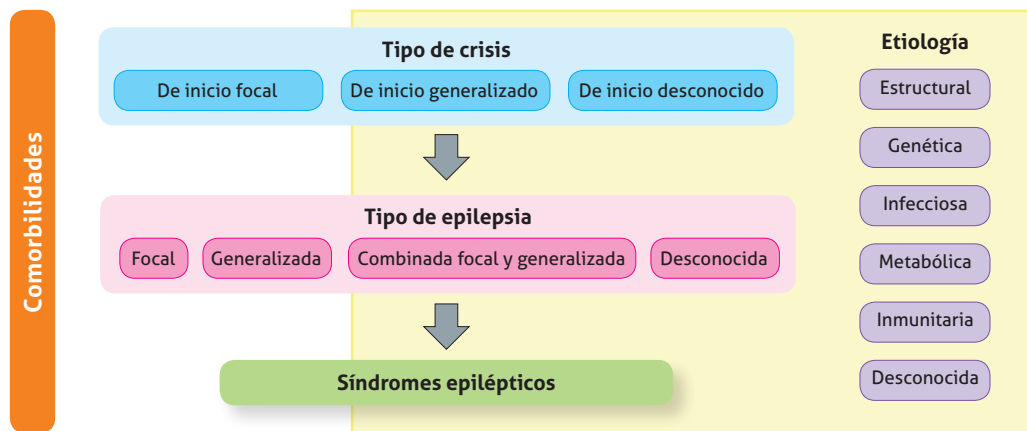


Figura 1. Marco para la clasificación de las epilepsias de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) 2017.²

La correcta clasificación de las epilepsias tiene implicancia tanto en la selección de las estrategias de tratamiento como en el pronóstico. Una vez iniciado el tratamiento correcto, el 60% de los pacientes recientemente diagnosticados lograrán remisión a largo plazo con la medicación. De ellos, 70% podrá suspender los MAC y 70% continuará libre de crisis. O sea, en aproximadamente 30% de los pacientes recientemente diagnosticados, después de recibir un tratamiento con MAC por un tiempo variable, el factor epileptogénico eventualmente cesará su actividad. En otro 30%, el control adecuado se logrará siempre y cuando persista con la medicación, y un restante 30% no alcanzará un buen control de crisis a pesar de haber utilizado al menos dos medicaciones solas o en combinaciones, adecuadamente seleccionadas y llegando a la dosis máxima tolerada, lo cual conforma el grupo de las llamadas epilepsias fármaco resistentes.⁵

A pesar de la expansión de MAC que ha ocurrido a partir de la década del 90, el porcentaje de pacientes con epilepsia fármaco resistente no ha variado, lo que da lugar a la necesidad de descubrir nuevos MAC con eficacia mejorada y un perfil de tolerancia superior.

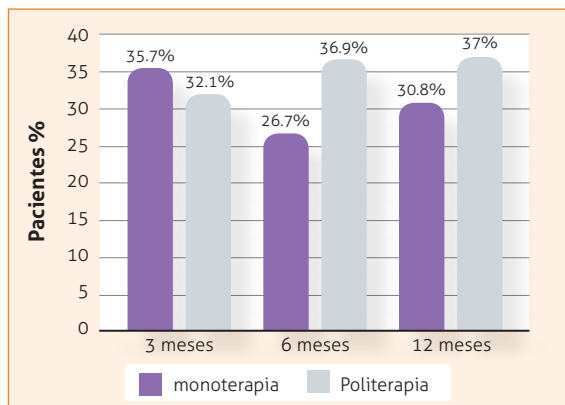


Figura 2. Índice de respondedores (mFAS). Porcentaje de pacientes respondedores ($\geq 50\%$ de reducción de crisis) al brivaracetam usado como monoterapia o politerapia, obtenido sobre el número de pacientes con datos completos al momento de cada visita. Los pacientes con falta de información fueron excluidos del análisis. Los pacientes que salieron del estudio fueron considerados no respondedores y no libre de crisis.

mFAS, análisis modificado del grupo completo.¹⁰

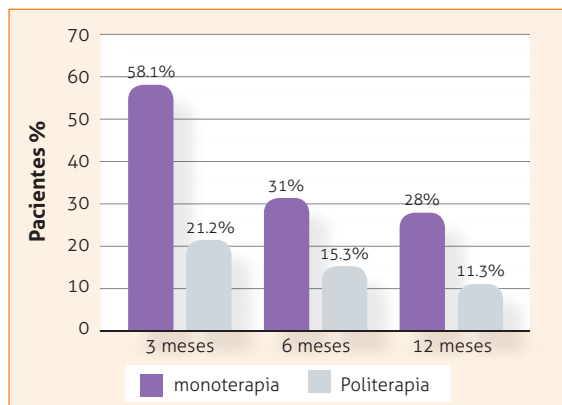


Figura 3. Libertad de Crisis (FAS). Porcentaje de pacientes libre de crisis desde el ingreso al estudio con brivaracetam usado como monoterapia o politerapia, obtenido sobre el número de pacientes con datos completos al momento de cada visita. Los pacientes con falta de información fueron excluidos del análisis. Los pacientes que salieron del estudio fueron considerados no respondedores y no libre de crisis.

FAS: análisis del grupo completo.¹⁰

El brivaracetam (BRV) es una MAC de tercera generación, aprobada por la FDA en el año 2017 para el tratamiento tanto en monoterapia como en terapia adjunta de las crisis de inicio focal con o sin progresión a tónico-clónica bilateral en pacientes de 16 años o más, lo que se extiende a ≥ 4 años a partir de 2018.

Es un análogo propil del levetiracetam, con una afinidad selectiva 10-30 veces mayor por la glicoproteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A), encontrada en la membrana presináptica de neuronas y células endocrinas. Este grupo propil le otorga mayor liposolubilidad, lo cual posibilita tanto un rápido ingreso al sistema nervioso central como un rápido inicio de su acción terapéutica, similar a las benzodiazepinas endovenosas⁶, lo cual es una de las características más sobresalientes de esta molécula.

La eficacia y la tolerancia de BRV, como tratamiento adjunto, han sido establecidas mediante tres estudios fase III con dosis fijas⁷⁻⁹ de 50-200 mg por día y, posteriormente, respaldadas por estudios basados en la vida real. En un análisis de la eficacia real y la tolerancia sobre una población de 1644 pacientes de ≥ 16 años, se determinó que a los 3, 6 y 12 meses el índice de respondedores ($\geq 50\%$ de reducción de crisis) fue del 32.1%, 36.7% y 36.9% respectivamente, y el porcentaje de libertad de crisis del 22.4%, 15.7% y 11.7% (Figuras 2 y 3).¹⁰

En cuanto a la presencia de efectos adversos, estos fueron informados por 25,6, 14,2 y 9,3% de los pacientes a los 3, 6 y 12 meses respectivamente, siendo la mayoría de ellos leves o moderados, lo que permite un índice de retención del 71.1% al año. Entre los más frecuentes se encontraron mareo, fatiga y somnolencia, mientras que la incidencia de manifestaciones psiquiátricas fue del 2.6% al año.

Bibliografía

- Alva-Díaz Carlos et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population based studies. *Epilepsia* 62:984-996, 2021.
- Scheffer I, French J, Hirsch E, Jain S, Mathern G, Moshé S, Perucca E, Tomson T, Wiebe S, Zhang YH, Zuberi A. Classification of the epilepsies: New concepts for discussion and debate—Special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open*, **(*)-1-8, 2016 doi: 10.1002/epi4.5
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland L. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 34(3): 453-68, May-Jun 1993.
- Giussani G, Franchi C, Messina P, Nobili A, Begh E. EPIRES Group. Prevalence and incidence of epilepsy in a well-defined population of Northern Italy. *Epilepsia*55(10):1526-33, Oct 2014.
- P Kwan, J W Sander. The natural history of epilepsy: an epidemiological view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:1376-1381, 2004.
- Finnema SJ, Rossano S, Naganawa M, et al. A single-center, open-label positron emission tomography study to evaluate brivaracetam and levetiracetam synaptic vesicle glycoprotein 2A binding in healthy volunteers. *Epilepsia* 60(5):958-967, 2019.
- Biton V, Berkovic SF, Abou-Khalil B, Sperling MR, Johnson ME, Lu S. Brivaracetam as adjunctive treatment for uncontrolled partial epilepsy in adults: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1):57-66, 2014.
- Ryvlin P, Werhahn KJ, Blaszczyk B, Johnson ME, Lu S. Adjunctive brivaracetam in adults with uncontrolled focal epilepsy: results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Epilepsia* 55(1):47-56, 2014.
- Klein P, Schiemann J, Sperling MR, Whitesides J, Liang W, Stalvey T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of adjunctive brivaracetam in adult patients with uncontrolled partial-onset seizures. *Epilepsia* 56(12):1890-8, 2015.
- Villanueva V, Laloyaux C, D'Souza W, Faught E, Klein P, Reuber M, Rosenow F, Salas-Puig J, Soto Insuga V, Strzelczyk A, Szaflarski J, Chinn C, Daniels T, Floricel F, Friesen D, Sendersky V, Besson H, Steinhoff B. Effectiveness and Tolerability of Month Brivaracetam in the Real World: EXPERIENCE, an International Pooled Analysis of Individual Patient Records. *CNS Drugs* 37:819-835, 2023. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263-023-01033-4>