

# Tratamiento de la Epilepsia Parcial Refractaria

## **Estudio 301: Eficacia y Seguridad del Acetato de Eslicarbazepina en la Epilepsia Parcial Refractaria**

Elger C, Halász P, Soares-da-Silva P y colaboradores. *Pág. 3*

## **Estudio 302: Acetato de Eslicarbazepina como Terapia Adyuvante en las Convulsiones Parciales**

Ben-Menachem E, Gabbai A, Soares-da-Silva P y colaboradores. *Pág. 5*

## **Estudio 303: Administración de 800 mg y 1200 mg de Acetato de Eslicarbazepina en la Epilepsia Parcial Refractaria**

Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Soares-da-Silva P y colaboradores. *Pág. 7*

# Estudio Pivotal para Uso en Monoterapia

## **Estudio 045: Eslicarbazepina en Adultos con Epilepsia Parcial**

Sperling M, Harvey J, Blum D y colaboradores. *Pág. 9*





# Estudio 301: Eficacia y Seguridad del Acetato de Eslicarbazepina en la Epilepsia Parcial Refractaria

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

**Efficacy and Safety of Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive Treatment in Adults with Refractory Partial-Onset Seizures: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase III Study**

de

**Elger C, Halász P, Soares-da-Silva P y colaboradores**

integrantes de

University of Bonn, Bonn, Alemania; Nsyionsl Institute of Psychiatry and Neurology, Budapest, Hungría;  
University of Porto, Porto, Portugal

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Epilepsia**

50(3):454-463, Mar 2009

**El acetato de eslicarbazepina fue bien tolerado y más eficaz que el placebo en pacientes adultos con convulsiones parciales refractarias.**

## Introducción

Al momento del presente estudio (2009), aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia no lograba el control adecuado de las convulsiones, en tanto que el 25% presentaba efectos adversos graves con los fármacos recibidos. El acetato de eslicarbazepina (AE) es un inhibidor de los canales de sodio activados por voltaje. Este agente tiene menos potencial de interacción farmacológica, eficacia adecuada y un perfil favorable de seguridad; además, puede administrarse una vez por día. En estudios preclínicos con diversos modelos se demostró la acción anticonvulsiva del AE. La eslicarbazepina es responsable del efecto farmacológico, que se forma por metabolización del AE mediante un efecto de primer paso hidrolítico. La vida media de la eslicarbazepina es de 10 a 20 horas en sujetos sanos y de 13 a 20 horas en pacientes con epilepsia. Su vida media eficaz es de 20 a 24 horas, con concentraciones plasmáticas máximas en 2 a 3 horas luego de la dosis y concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio después de 4 a 5 días. Los metabolitos principales del AE hallados en orina son la eslicarbazepina y el conjugado con ácido glucurónico.

En el presente estudio se analizó la eficacia y la seguridad del AE como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales refractarias en uno de 3 estudios fundamentales.

## Pacientes y métodos

El diseño del estudio fue a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos y en fase III. Se realizó en 40 centros de 11 países (Austria, Croacia, Alemania, Hungría, Lituania, Polonia, República Checa, Rumanía, Rusia, Suiza y Ucrania), entre julio de 2004 y noviembre de 2005, durante 26 semanas. La investigación consistió en una fase inicial de observación, de 8 semanas de duración, con placebo y a simple ciego, para determinar la frecuencia de las convulsiones. Luego, siguió una fase a doble ciego, de 14 semanas de duración (un período de titulación de 2 semanas y una fase de mantenimiento de 12 semanas), en la cual los pacientes fueron divididos al azar en una relación 1:1:1 para recibir placebo o 400 mg, 800 mg

o 1200 mg de AE, una vez por día. Todos los participantes asignados a 400 mg de AE comenzaron con dosis plenas, mientras que en los grupos de 800 mg y 1200 mg de AE se realizó una titulación hasta alcanzar la dosis asignada. Luego del período de mantenimiento se ingresó a la fase de descenso de las dosis, de 4 semanas, hasta llegar a una dosis de 400 mg a las 2 semanas y placebo en las últimas 2 semanas. Los participantes que completaron la fase de descenso de las dosis ingresaron en la fase de extensión del tratamiento de tipo abierto con AE.

Los criterios de inclusión fueron la edad de 18 años o más; la presencia de convulsiones parciales, simples o complejas, con generalización secundaria o sin ella, durante los 12 meses previos al tamizaje; el tratamiento con 1 o 2 anticonvulsivos en un régimen de dosis estables por lo menos 2 meses antes de la pesquisa; por lo menos 4 convulsiones parciales en los dos períodos de 4 semanas de la fase basal; sin intervalos libres de convulsiones, superiores a los 21 días consecutivos; en las mujeres, una prueba de embarazo con resultado negativo, no estar en período de lactancia materna y utilizar un método anticonceptivo seguro.

Las convulsiones se clasificaron según los criterios de la *International Classification of Epileptic Seizures*.

La eficacia se documentó en diarios que completaron los pacientes, que registraron el tipo de convulsiones y si se produjeron durante la fase basal o a doble ciego. La evaluación de la seguridad comprendió los efectos adversos espontáneos, registrados por el observador o determinados por los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y el electrocardiograma. Las reacciones adversas se clasificaron según su intensidad (leve, moderada o grave) y la causalidad (no relacionada, poco probablemente relacionada, posiblemente relacionada, probablemente relacionada o definitivamente relacionada con la droga en estudio).

El análisis principal de eficacia se basó en la población por intención de tratar. El criterio principal de valoración fue la frecuencia de convulsiones, estandarizada a una frecuencia de 4 semanas. Los criterios secundarios de valoración abarcaron la proporción de pacientes que respondió al tratamiento (re-

ducción de un 50% o más en la frecuencia de convulsiones), la reducción relativa con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones, el número de días con convulsiones, el porcentaje de pacientes sin convulsiones y el porcentaje de participantes con exacerbaciones de un 25% o más con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones.

Se utilizó análisis de covarianza para el criterio principal de valoración y los métodos de Cochran-Mantel-Haenszel, en tanto que la prueba exacta de Fisher se empleó para los criterios secundarios de valoración. Los datos sobre seguridad y tolerabilidad, las concentraciones plasmáticas mínimas de eslicarbazepina y los anticonvulsivos empleados en forma concomitante se evaluaron en forma descriptiva. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Un total de 397 sujetos fue incluido en la población por intención de tratar. Los grupos terapéuticos fueron semejantes en cuanto a las características demográficas y basales. De los 330 pacientes que completaron la investigación, 84 fueron asignados a placebo, 90 al grupo de AE de 400 mg, 85 al grupo de 800 mg y 71 al de 1200 mg. La mediana de edad fue de 39 años (18-76 años), el 100% de los participantes fue de raza blanca y el 51%, de sexo femenino. La mediana de la duración de la epilepsia varió entre 19 y 23 años. En el período basal de 8 semanas, la frecuencia promedio de convulsiones fue de 7 a 8 por 4 semanas en los cuatro grupos terapéuticos. Los agentes empleados más frecuentemente en forma concomitante, en los cuatro grupos de estudio, fueron la carbamazepina, el ácido valproico y la lamotrigina. La frecuencia estandarizada de convulsiones se redujo significativamente en la fase de titulación de 2 semanas y en la fase de mantenimiento de 12 semanas con las dosis de 800 mg y 1200 mg de AE en comparación con placebo, mientras que no hubo diferencias entre la dosis de 400 mg de AE y placebo. La tasa de respuesta durante la fase de mantenimiento también fue significativamente superior en los grupos de AE en dosis de 1200 mg (43%) y 800 mg (34%) en comparación con el grupo placebo (20%); la diferencia no fue significativa para el grupo de 400 mg de AE (23%). Los resultados fueron similares cuando se consideraron la fase de titulación y la de mantenimiento combinadas. La mediana de la disminución relativa en la frecuencia estandarizada de convulsiones en las 12 semanas de mantenimiento fue de 36% en el grupo de AE en dosis de 800 mg y de 45% con la dosis de 1200 mg, tasas significativamente superiores en comparación con el grupo de 400 mg de AE (26%) y placebo (16%).

La reducción en la mediana del número de episodios, según el tipo de convulsión, concordó con el análisis combinado de todas las convulsiones. La mediana del número de días con convulsiones disminuyó de 5.9 al inicio a 3.5 durante la fase de mantenimiento en el grupo de AE en dosis de 1200 mg y de 6.2 a 4.4 con 800 mg de AE.

El porcentaje de pacientes sin convulsiones fue superior en los grupos de AE en dosis de 1200 mg (8%,  $p < 0.05$ ) y de 800 mg (4%, no significativo), en comparación con 400 mg (2%, no significativo) y placebo (2%). El porcentaje de participantes con una exacerbación de 25% o más en la frecuencia de convulsiones fue significativamente superior en el grupo placebo (22%) en comparación con los grupos de AE (12% o menos en todos los grupos de tratamiento activo). Los resultados de eficacia fueron similares cuando el anticonvulsivo empleado en forma concomitante fue carbamazepina o no lo fue. Se registró un incremento en la incidencia de efectos adversos surgidos con el tratamiento con el aumento en la dosis de AE (31% con placebo, 44% con 400 mg de AE, 50% con 800 mg de la droga y 61% con la dosis de 1200 mg). La incidencia de efectos adversos graves surgidos con el tratamiento fue similar en todos los grupos terapéuticos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron los mareos, la somnolencia y las cefaleas. La mayoría de las reacciones adversas fue leve a moderada.

La incidencia de trastornos psiquiátricos posiblemente relacionados con el tratamiento fue muy baja e incluyó ansiedad, depresión, insomnio e irritabilidad. La incidencia de erupción fue baja. No se documentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y los hallazgos electrocardiográficos. Se observó una proporcionalidad con la dosis para las concentraciones plasmáticas de eslicarbazepina. Las concentraciones plasmáticas de los anticonvulsivos empleados en forma concomitante se hallaron dentro de los rangos terapéuticos y no cambiaron significativamente cuando se administraron con AE.

## Discusión y conclusión

Los resultados de este estudio demostraron que el AE, administrado una vez por día, en dosis de 800 mg y 1200 mg, fue eficaz y bien tolerado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales, refractarias al tratamiento con los anticonvulsivos estándares. Se constató la disminución en la frecuencia de las convulsiones y el incremento significativo en el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento y dejó de tener convulsiones con las dosis de 800 mg y 1200 mg de AE, en comparación con la dosis de 400 mg y el placebo, tanto durante el período de titulación como en el de mantenimiento, en una población con convulsiones de larga evolución y poco control de la enfermedad. El fármaco fue bien tolerado. La eficacia del AE como terapia adyuvante en los pacientes refractarios a otros inhibidores de los canales de sodio activados por voltaje es multifactorial y comprende aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, mecanismos de acción diferentes al bloqueo de este tipo de canales y las propiedades farmacéuticas y el perfil farmacocinético de la forma activa. El AE en dosis de 800 mg y 1200 mg, una vez por día, fue bien tolerado y más eficaz que el placebo en pacientes con convulsiones parciales, refractarias a 1 o 2 anticonvulsivos empleados en forma concomitante. Este agente brinda una alternativa válida a los anticonvulsivos disponibles para el tratamiento de la epilepsia parcial refractaria.

# Estudio 302: Acetato de Eslicarbazepina como Terapia Adyuvante en las Convulsiones Parciales

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo  
**Eslicarbazepine Acetate as Adjunctive  
Therapy in Adult Patients with Partial Epilepsy**

de  
**Ben-Menachem E, Gabbai A, Soares-da-Silva P y colaboradores**

integrantes de  
Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suecia; University of Porto, Porto, Portugal

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

**Epilepsy Research**  
89(2-3):278-285, May 2010

**El acetato de eslicarbazepina, en dosis de 800 mg y 1200 mg,  
fue bien tolerado en pacientes adultos con convulsiones  
parciales refractarias.**

## Introducción

Se estima que aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia no logra el control adecuado de las convulsiones y un 25% presenta efectos adversos graves con los fármacos utilizados. El acetato de eslicarbazepina (AE) es un nuevo inhibidor de los canales de sodio activados por voltaje, relacionado químicamente con la carbamazepina. El AE se diferencia de esta última en el metabolismo, con un menor potencial de interacción farmacológica y un perfil favorable de seguridad. Luego de la administración por vía oral, el AE se metaboliza rápidamente a eslicarbazepina, responsable del efecto farmacológico, mediante un efecto de primer paso por hidrólisis extensa. Su vida media, tanto en sujetos sanos como con epilepsia, es compatible con la administración una vez por día y con una vida media eficaz de 20 a 24 horas en concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio. Las concentraciones plasmáticas mínimas medias son linealmente proporcionales a la dosis. Los metabolitos principales del AE hallados en orina son la eslicarbazepina y el conjugado con ácido glucurónico. Los alimentos, la edad o el sexo no influyen sobre la farmacocinética. En estudios en fase II y III se documentó la eficacia y la seguridad del AE como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales en un régimen diario.

Los autores realizaron un ensayo en fase III para determinar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del AE como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales, refractarias al tratamiento.

## Métodos

El diseño del estudio fue a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de grupos paralelos. Se realizó en 45 centros de 13 países (Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Dinamarca, Alemania, Países Bajos, Portugal, Rumania, Sudáfrica, España, Suecia y Reino Unido), entre el 1 de septiembre de 2004 y el 19 de diciembre de 2006. La investigación consistió en una fase inicial, de observación, de 8 semanas de duración, en la cual los participantes continuaron con el tratamiento anticonvulsivo habitual, con el fin de determinar la frecuencia de las convul-

siones. Luego, siguió una fase a doble ciego, de 14 semanas de duración, en la que los pacientes fueron divididos al azar en una relación 1:1:1:1 para recibir placebo o AE en dosis de 400 mg, 800 mg o 1200 mg una vez por día. Todos los participantes comenzaron con dosis plenas, excepto en el grupo de 1200 mg, en el cual se inició con 800 mg de AE durante 2 semanas antes de alcanzar la dosis completa. Los pacientes que completaron la fase a doble ciego, de 14 semanas, pudieron ingresar en la fase de extensión del tratamiento, de tipo abierto, con AE.

Los criterios de inclusión fueron la edad de 18 años o más; buen estado de salud; diagnóstico de convulsiones parciales simples o complejas con generalización secundaria o sin ella durante 12 meses antes de la pesquisa; por lo menos 4 convulsiones parciales en 2 períodos de 4 semanas antes del tamizaje y durante la fase basal de 8 semanas; tratamiento con 1 a 3 anti-convulsivos, incluso la estimulación del nervio vago, en un régimen de dosis estable por lo menos 2 meses antes de la pesquisa.

La eficacia se documentó en diarios que completaron los pacientes, que registraron el tipo de convulsiones y si se produjeron durante la fase basal o a doble ciego. La evaluación de seguridad comprendió los efectos adversos referidos espontáneamente, documentados por el observador o determinados por los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y los electrocardiogramas. Estos fueron valorados en función de su intensidad, de la relación con el tratamiento implementado y su seriedad. Al inicio y al final de la fase de tratamiento a doble ciego se determinaron las concentraciones mínimas de la eslicarbazepina y los anticonvulsivos utilizados con forma concomitante.

Las evaluaciones de eficacia se basaron en la población por intención de tratar. El criterio principal de valoración fue la frecuencia estandarizada de convulsiones por 4 semanas. Los criterios secundarios de valoración fueron la proporción de pacientes que respondieron al tratamiento (reducción en la frecuencia de convulsiones en un 50% o más), la disminución relativa con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones, el número de días con convulsiones, el porcentaje de pacientes sin convulsiones y el porcentaje de aquellos con exacerbaciones en la frecuencia de las

convulsiones de un 25% o más con respecto al inicio. Se utilizó análisis de covarianza para el criterio principal de valoración y los métodos de Cochran-Mantel-Haenszel y análisis de varianza para los criterios secundarios de valoración. Los datos sobre seguridad y tolerabilidad, las concentraciones plasmáticas mínimas de eslicarbazepina y los anticonvulsivos empleados en forma concomitante se evaluaron en forma descriptiva. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Participaron 395 pacientes: 100 fueron asignados a placebo, 96 a AE en dosis de 400 mg, 101 a 800 mg de AE y 98 a AE en dosis de 1200 mg. Dos sujetos (uno del grupo de 800 mg y otro del de 1200 mg) fueron excluidos por no contar con datos de eficacia sobre el seguimiento. Los grupos terapéuticos fueron semejantes en cuanto a las características demográficas y basales. La población de seguridad consistió en un 88% de sujetos de raza blanca y un 51% de mujeres, con una mediana de edad de 35 años. La duración promedio de la epilepsia era de 22 a 25 años. La frecuencia promedio de convulsiones en el período basal fue de 14.2 a 16.5 cada 4 semanas en los cuatro grupos terapéuticos. Los agentes utilizados más frecuentemente en forma concomitante en los cuatro grupos fueron la carbamazepina, el ácido valproico, la lamotrigina y el clobazam.

En la población por intención de tratar, la frecuencia estandarizada de convulsiones se redujo significativamente en la fase de tratamiento a doble ciego, de 14 semanas, con las dosis de 800 mg y 1200 mg de AE en comparación con placebo. La tasa de respuesta fue del 40% en el grupo de 800 mg de AE y de 37.1% en el grupo de 1200 mg de la misma droga, significativamente superiores en comparación con el placebo (13%) y la dosis de 400 mg de AE. La mediana de la disminución relativa en la frecuencia estandarizada de convulsiones fue del 32.6% en el grupo de 800 mg de AE y del 32.8% con la dosis de 1200 mg, tasas significativamente superiores en comparación con el grupo de 400 mg de AE (18.7%) y el grupo placebo (0.8%). La reducción en la mediana del número estandarizado de convulsiones, en el período de tratamiento de 14 semanas, para cada tipo de convulsión, concordó con el análisis combinado de todas las convulsiones. La mediana del número de días con convulsiones disminuyó de 7.2 al inicio a 4.2 durante las 14 semanas de tratamiento con 800 mg de AE y de 7.4 a 5.8 con 1200 mg de AE. El porcentaje de pacientes con una disminución de más del 75% en la frecuencia de las convulsiones durante las 14 semanas de tratamiento fue del 16.5% en el grupo de AE en dosis de 1200 mg y de 16% en el grupo de AE en dosis de 800 mg, cifras significativamente superiores en comparación con el grupo de 400 mg de AE (2.1%) y el grupo placebo (4%). También fue significativamente superior el porcentaje de pacientes sin convulsiones en los grupos de 800 mg (8%) y 1200 mg

(4.1%) de AE en comparación con los grupos de 400 mg de AE (1%) y el grupo placebo (1%). El porcentaje de participantes con una exacerbación del 25% o más en la frecuencia de las convulsiones fue significativamente inferior en los grupos de 800 mg (14%) y 1200 mg de AE (18.6%) en comparación con placebo (30%). El AE fue eficaz con todos los tipos de anticonvulsivos utilizados en forma concomitante. Se registró un incremento en la incidencia de efectos adversos surgidos con el tratamiento con el aumento en la dosis de AE (68% con placebo, 78.1% con 400 mg de AE, 83.2% con 800 mg de AE y 79.6% con 1200 mg de AE), aunque su incidencia fue más pronunciada durante los 41 primeros días de la terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron los mareos, la somnolencia, la cefalea, las náuseas, la diplopía, las alteraciones en la coordinación, los vómitos, la visión borrosa y la fatiga. La mayoría de las reacciones adversas fue leve a moderada. La incidencia de efectos adversos serios fue mínima en todos los grupos terapéuticos. La incidencia de trastornos psiquiátricos posiblemente relacionados con el tratamiento fue muy baja. No se documentaron alteraciones en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y los hallazgos electrocardiográficos. No se registró ningún fallecimiento durante el seguimiento.

## Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio en fase III demostraron que las dosis de AE de 800 mg y 1200 mg fueron eficaces y bien toleradas como terapia adyuvante en las convulsiones parciales, refractarias al tratamiento concomitante con 1 a 3 anticonvulsivos. Estos hallazgos concordaron con ensayos en fase II y III, publicados previamente. Durante las catorce semanas de tratamiento, la frecuencia de las convulsiones fue significativamente inferior, en tanto que el porcentaje de sujetos que respondió a la terapia adyuvante con AE y que estuvo sin convulsiones fue significativamente superior, y la mediana del número de días con convulsiones fue significativamente inferior en los grupos de 800 mg y 1200 mg de AE en comparación con el grupo de 400 mg de AE y el grupo placebo. La eficacia del AE como terapia adyuvante en los pacientes refractarios a otros inhibidores de los canales de sodio activados por voltaje puede atribuirse a diferencias en su mecanismo de acción y a su perfil farmacocinético y farmacodinámico. En conclusión, el tratamiento adyuvante con 800 mg y 1200 mg de AE, una vez por día, fue más eficaz que el placebo y, en general, bien tolerado en pacientes con convulsiones parciales, refractarias a la terapia con 1 a 3 anticonvulsivos empleados en forma concomitante. El AE es una alternativa como terapia adyuvante en esta población, dado que ofrece un régimen simple de titulación, la administración una vez por día, eficacia en la reducción de las convulsiones parciales y buena tolerabilidad.

# Estudio 303: Administración de 800 mg y 1200 mg de Acetato de Eslicarbazepina en la Epilepsia Parcial Refractaria

Resumen objetivo elaborado  
por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo  
**Efficacy and Safety of 800 and 1200 mg Eslicarbazepine Acetate  
as Adjunctive Treatment in Adults with Refractory Partial-Onset Seizures**

de  
**Gil-Nagel A, Lopes-Lima J, Soares-da-Silva P y colaboradores**

integrantes de  
Hospital Ruber Internacional, Madrid, España; Hospital de Santo António; University of Porto, Porto, Portugal

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

**Acta Neurologica Scandinavica**  
120(5):281-287, Nov 2009

**El acetato de eslicarbazepina, administrado una vez por día en dosis de 800 mg y 1200 mg, fue eficaz y bien tolerado como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales, refractarias al tratamiento con 1 a 2 anticonvulsivos en forma concomitante.**

## Introducción

El acetato de eslicarbazepina (AE) es un inhibidor de los canales de sodio activados por voltaje, relacionado químicamente con la carbamazepina y la oxcarbazepina. El AE se diferencia de estos últimos fármacos en el metabolismo, que tiene un menor potencial de interacción farmacológica. Las propiedades anti-convulsivas se deben a la interferencia selectiva con las neuronas de activación rápida. Luego de la administración por vía oral, el AE se metaboliza rápidamente a eslicarbazepina, responsable del efecto farmacológico, mediante un efecto de primer paso hidrolítico. La biodisponibilidad de la eslicarbazepina es elevada y más del 90% de los metabolitos se halla en orina en forma de eslicarbazepina y el conjugado con ácido glucurónico. Los alimentos, la edad o el sexo no tienen influencia sobre la farmacocinética, mientras que la depuración de los metabolitos depende de la función renal. En estudios en fase II y III se documentó la eficacia y la seguridad del AE en dosis de 400 mg, 800 mg y 1200 mg, una vez por día, como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales refractarias.

Los autores realizaron el presente ensayo en fase III para determinar la eficacia, la tolerabilidad y la seguridad del AE como terapia adyuvante en pacientes adultos con convulsiones parciales, refractarias al tratamiento.

## Métodos

El diseño del estudio fue a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de grupos paralelos y en fase III. Se realizó en 39 centros de 3 países (México, Portugal y España), entre el 14 de diciembre de 2004 y el 19 de enero de 2007, durante 26 semanas. La investigación consistió en una fase inicial, de 8 semanas de duración, seguida de una fase a doble ciego de 14 semanas (un período de titulación de 2 semanas y una fase de mantenimiento de 12 semanas) en la cual los pacientes fueron divididos al azar en una relación 1:1:1 para recibir placebo u 800 mg o 1200 mg de AE una vez por día. Durante la fase de titulación, todos los participantes recibieron la mitad de la dosis asignada hasta alcanzar la dosis plena al comienzo del período de mantenimiento. Luego del período de mantenimiento,

se ingresó en una fase de descenso de las dosis, de 4 semanas, en la que la dosis asignada se redujo a la mitad en las 2 primeras semanas y, posteriormente, se pasó a placebo. A los pacientes que completaron estas fases de 18 semanas en total, se les ofreció ingresar en una fase de tipo abierto, a largo plazo, con AE.

Los criterios de inclusión fueron la edad de 18 años o más; buen estado general; la presencia de convulsiones parciales, simples o complejas, con generalización secundaria o sin ella, por un mínimo de 12 meses antes del tamizaje; tratamiento con 1 o 2 anticonvulsivos en un régimen de dosis estables por lo menos 2 meses antes de la pesquisa; por lo menos 4 convulsiones parciales en los dos períodos de 4 semanas anteriores a la pesquisa y durante la fase basal. Las convulsiones se clasificaron según los criterios de la *International Classification of Epileptic Seizures*.

La eficacia se documentó en diarios que completaron los pacientes, que registraron el tipo de convulsiones, la fecha y el momento de aparición durante el período de estudio de 26 semanas en total. El criterio principal de valoración fue la frecuencia de convulsiones estandarizada por 4 semanas. Los criterios secundarios de valoración abarcaron la proporción de pacientes que respondió al tratamiento (reducción en la frecuencia estandarizada de convulsiones en un 50% o más); la reducción relativa con respecto al inicio en la frecuencia de las convulsiones; el número de días con convulsiones; el número y el porcentaje de pacientes en los que las convulsiones disminuyeron un 50%, entre el 50% y 75% o fueron superiores al 75%; el porcentaje de pacientes sin convulsiones (reducción del 100%) y el porcentaje de aquellos con una exacerbación de 25% o más en la frecuencia de las convulsiones con respecto al inicio.

La evaluación de seguridad comprendió los efectos adversos espontáneos, documentados por el observador o determinados por los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y el electrocardiograma. Los eventos adversos se clasificaron según la novena versión del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA). Las reacciones adversas se clasificaron según su intensidad (leve, moderada o grave) y la causalidad (no relacionada, poco probablemente relacionada, posiblemente

relacionada, probablemente relacionada o definitivamente relacionada con la droga en estudio).

El análisis principal de eficacia se basó en la población por intención de tratar. Se utilizó análisis de covarianza para el criterio principal de valoración y los métodos de Cochran-Mantel-Haenszel y análisis de varianza para los criterios secundarios de valoración. Los datos sobre seguridad y tolerabilidad, las concentraciones plasmáticas mínimas de eslicarbazepina y los anticonvulsivos empleados en forma concomitante se evaluaron en forma descriptiva. La significación estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Participaron 252 pacientes: 87 fueron asignados a placebo y 85 y 80 a AE en dosis de 800 mg y 1200 mg, respectivamente. Un total de 245 sujetos comprendió la población por intención de tratar. El 77% de los pacientes completó el estudio de 26 semanas. En la población de seguridad, 35 participantes (13.9%) terminaron la fase de mantenimiento de 12 semanas. En el grupo de AE en dosis de 1200 mg se observó el mayor porcentaje de pacientes que interrumpieron el estudio ( $n = 15$ , 18.8%), en comparación con el 10.6% del grupo de AE en dosis de 800 mg y el 12.6% del grupo placebo. La mayoría de los abandonos se atribuyó a los efectos adversos.

Los grupos terapéuticos fueron semejantes en cuanto a las características demográficas y basales. La mediana de edad fue de 35 años (17 a 77 años) y el 55.2% de los participantes fue de sexo femenino. La mediana de la duración de la epilepsia varió entre 22.5 y 23.8 años. La mayoría de los participantes recibía 3 anticonvulsivos o más al inicio. Los agentes utilizados más frecuentemente, en forma concomitante, fueron la carbamazepina, el ácido valproico, la fenitoína y el levetiracetam.

En la población por intención de tratar, la frecuencia estandarizada de convulsiones se redujo significativamente en la fase de mantenimiento, de 12 semanas, con las dosis de 800 mg y 1200 mg de AE en comparación con placebo; la disminución también fue significativa cuando el análisis se realizó con las fases de titulación y de mantenimiento combinadas. La tasa de respuesta fue del 37.7% para el grupo de AE en dosis de 1200 mg, de 34.5% para el grupo de 800 mg de AE y de 22.6% para el grupo placebo; la diferencia fue significativa solo para la dosis de 1200 mg. La mediana de la disminución relativa en la frecuencia estandarizada de convulsiones en las 12 semanas de mantenimiento fue de 37.9% en el grupo de 800 mg de AE y de 41.9% con la dosis de 1200 mg en comparación con el grupo de placebo (17%), mientras que cuando el análisis se realizó con los períodos combinados de 2 semanas de titulación y de 12 semanas de mantenimiento, las cifras fueron superiores para la dosis de 800 mg. El porcentaje de pacientes sin convulsiones fue superior en los grupos de AE en dosis de 1200 mg (3.9%) y 800 mg (4.8%) en comparación con placebo (1.2%), sin diferencias significativas. El porcentaje de participantes que presentó una exacerbación del 25% o más en la frecuencia de convulsiones fue de casi el doble en el grupo placebo (22.6%), en comparación con los sujetos tratados con AE en dosis de 800 mg (16.7%) y 1200 mg (13%). La mediana

del número de días con convulsiones disminuyó de 5.8 al inicio a 4 durante la fase de mantenimiento en el grupo de 800 mg de AE y de 5.6 a 3 con AE en dosis de 1200 mg, mientras que con placebo este valor pasó de 5.7 a 4.9. En la población de seguridad se observó un incremento en la incidencia de efectos adversos surgidos con el tratamiento con el aumento en la dosis de AE (39.1% con placebo, 52.9% con 800 mg de AE y 61.3% con 1200 mg de la misma droga). Este incremento, dependiente de la dosis, se verificó en los trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos) y del sistema nervioso central (alteraciones en la coordinación, mareos). Las reacciones adversas más frecuentes (10% o más en todos los grupos) fueron los mareos, la somnolencia, las cefaleas y las náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fue leve a moderada (81.9% en los grupos de tratamiento activo y 85.3% con placebo), en tanto que las reacciones graves fueron mínimas. El 1.8% de los pacientes tratados con AE presentó erupción. La incidencia de efectos adversos surgidos con el tratamiento fue superior durante los 41 primeros días de estudio. No se informaron alteraciones en los parámetros de laboratorio, los signos vitales, el peso y los hallazgos electrocardiográficos.

## Discusión y conclusión

Según los autores, los resultados del presente estudio en fase III demostraron que el AE, una vez por día, en dosis de 800 mg y 1200 mg, fue eficaz y bien tolerado como terapia adyuvante en los pacientes adultos con convulsiones parciales, refractarias al tratamiento con 1 a 2 anticonvulsivos empleados en forma concomitante. Durante el período de mantenimiento de 12 semanas, la frecuencia de las convulsiones fue significativamente inferior, se redujo la mediana del número de días con convulsiones y más pacientes dejaron de tener convulsiones en los grupos de AE en dosis de 800 mg y 1200 mg en comparación con placebo. Si bien la presente investigación no tuvo el poder suficiente para detectar diferencias significativas en las tasas de respuesta, los porcentajes de pacientes que respondieron fueron significativamente superiores en el grupo de AE en dosis de 1200 mg.

Tanto la carbamazepina como el AE son inhibidores de los canales de sodio activados por voltaje, pero no comparten metabolitos. Se ha indicado mayor eficacia cuando esta clase de drogas se combina entre sí.

El análisis general de los efectos adversos surgidos con el tratamiento no demostró inquietudes con respecto a la seguridad ni diferencias en la incidencia de reacciones adversas entre los tres grupos. La incidencia general de efectos adversos surgidos con el tratamiento aumentó con el incremento de la dosis de AE, pero esto sucedió con las reacciones adversas que son comunes a todos los anticonvulsivos, principalmente mareos, somnolencia, cefaleas y náuseas.

En conclusión, el AE es una alternativa válida a las opciones disponibles para el tratamiento de las convulsiones parciales, refractarias a 1 o 2 anticonvulsivos empleados en forma concomitante, y ofrece un régimen de titulación simple y corto, la administración una vez por día, eficacia en la reducción de las convulsiones parciales y buena tolerabilidad.



## Estudio 045: Eslicarbazepina en Adultos con Epilepsia Parcial

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIIC sobre la base del artículo

### **Efficacy and Safety of Conversion to Monotherapy with Eslicarbazepine Acetate in Adults with Uncontrolled Partial-Onset Seizures: A Randomized Historical-Control Phase III Study Based in North America**

de

**Sperling M, Harvey J, Blum D y colaboradores**

integrantes de

Thomas Jefferson University, Filadelfia; Texas Epilepsy Group, Dallas, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

**Epilepsia**

56(4):546-555, Abr 2015

**La monoterapia con acetato de eslicarbazepina mejora el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia parcial mal controlada. El tratamiento se considera seguro, es bien tolerado y se observó la mejoría de los indicadores de calidad de vida y la disminución de las escalas de depresión.**

### Introducción y objetivos

El control efectivo de la epilepsia requiere con frecuencia la administración simultánea de varios antiepilépticos. Los tratamientos combinados presentan el riesgo potencial de generar interacciones farmacológicas adversas y mayor incidencia de efectos adversos, especialmente en poblaciones de riesgo, como los ancianos y los pacientes con enfermedades concurrentes. La monoterapia anticonvulsiva es preferida en general por sobre los tratamientos combinados, pero son pocos los anticonvulsivos efectivos, seguros y bien tolerados que pueden ser utilizados solos en los pacientes con epilepsia.

El acetato de eslicarbazepina (AE) es un anticonvulsivo de la familia de las dibenzazepinas, con diferencias estructurales y metabólicas respecto de otros miembros de la familia (carbamazepina y oxcarbazepina). El AE inhibe la corriente de sodio en la membrana neuronal y su vida media en el líquido cefalorraquídeo es de 20 a 24 horas, lo que permite su administración en una toma diaria.

El AE está aprobado en Estados Unidos y en Europa como antiepiléptico complementario para el tratamiento de la epilepsia parcial, pero no lo está para su utilización como monoterapia. Un estudio reciente con control histórico investigó el cambio a monoterapia con AE en pacientes con epilepsia parcial provenientes de Norteamérica (25%) y de otras regiones. El estudio mostró que la AE era superior al control histórico, pero el estudio sugirió también una respuesta diferente en los pacientes de Norteamérica con respecto a los pacientes de otras regiones, una observación que también había sido hecha en un estudio de monoterapia con lamotrigina.

A causa de esta potencial diferencia de respuesta entre pacientes de Norteamérica y de otras regiones, el presente estudio se llevó a cabo solamente con pacientes de Norteamérica, y en él se evaluó la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad de la monoterapia con AE en pacientes con epilepsia parcial no controlada con los antiepilépticos habituales.

### Pacientes y métodos

El protocolo tuvo el diseño de un estudio para evaluar la eficacia de la conversión a monoterapia, con doble enmascaramiento y con un control histórico. Se eligió un control histórico para evitar el problema ético que significaría un grupo placebo en pacientes con epilepsia. Este estudio se hizo sobre individuos adultos con epilepsia parcial no controlada, que recibían hasta dos anticonvulsivos. El estudio se llevó a cabo entre 2009 y 2013 en 67 centros médicos (64 en Estados Unidos y tres en Canadá). La investigación fue aprobada por comités de ética (de las instituciones e independientes) y los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Los pacientes incorporados al estudio completaron una evaluación de 8 semanas para registrar la frecuencia de las convulsiones. Los participantes fueron luego asignados aleatoriamente (relación 2:1) para recibir AE 1600 mg/día o AE 1200 mg/día, por un período de 18 semanas, distribuido de la siguiente forma:

- 1) incremento progresivo de la dosis de AE durante dos semanas;
- 2) descenso durante seis semanas (hasta suprimirlos) de los otros anticonvulsivos;
- 3) monoterapia con AE por diez semanas. Al final del período del estudio los pacientes podían seguir con monoterapia sin enmascaramiento o regresar a los anticonvulsivos iniciales.

El criterio principal de valoración de la eficacia fue la tasa de abandonos del tratamiento (por empeoramiento de las convulsiones). Se confeccionó una lista de criterios para considerar abandono del tratamiento. La comparación principal fue entre la tasa de abandonos de la monoterapia con AE y la misma tasa del grupo control histórico. Los criterios secundarios de valoración de la eficacia fueron el porcentaje de pacientes sin convulsiones durante el período de monoterapia, la proporción de pacientes que abandonó el estudio por cada criterio predefinido, el porcentaje de sujetos sin convulsiones durante las últimas

cuatro semanas de monoterapia, el cambio en la frecuencia de convulsiones con respecto a los valores basales, la tasa de respondedores (pacientes con reducción  $\geq 50\%$  en la frecuencia de convulsiones), el cambio en el puntaje QOLIE-31 (*31-item Quality of Life in Epilepsy*), el cambio en el puntaje de la escala MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) y el porcentaje de pacientes que completaron el estudio. La seguridad y la tolerabilidad fueron evaluadas por los eventos adversos, que se registraron en cada control médico. Todos los datos fueron analizados bajo la premisa de la intención de tratar.

Para las comparaciones entre los grupos de tratamiento se utilizó la prueba del orden logarítmico. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95%. Se utilizó la prueba de Kaplan-Meier para comparar los tiempos hasta el abandono del estudio. Se aplicó censura estadística en los datos de los pacientes que abandonaron el estudio por causas diferentes a las especificadas en los criterios de abandono. Todas las pruebas estadísticas fueron bilaterales.

## Resultados

Del total de 397 pacientes elegibles, la población con intención de tratamiento fue de 193 personas, de los cuales, 128 recibieron una dosis de 1600 mg y los 65 restantes, 1200 mg.

La población tenía una mediana de edad de 39 años. El 50% de los pacientes eran hombres. La mayoría era de etnia blanca (76%) y eran tratados en un centro médico de Estados Unidos (97%). No hubo diferencias significativas en las características demográficas con el grupo control.

El 74% de los pacientes tomaba un anticonvulsivo al momento de ingreso al estudio (levetiracetam y carbamazepina fueron los más comunes). La tasa máxima de convulsiones en el período de base (media) fue 3.8/2 días, o 13.3/28 días.

Cuarenta pacientes (22.5%) cumplieron un criterio de salida y abandonaron el estudio; 20 participantes lo hicieron durante el período de conversión de anticonvulsivos y 20 pacientes durante el período de monoterapia. La tasa de abandono estimada fue de 28.7% (IC 95%: 21.2% a 38.1%) para el grupo AE 1600 mg/día, y 44.4% (IC 95%: 32.5% a 58.3%) para el grupo AE 1200 mg/día. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0.07$ ). La tasa de abandono de ambos grupos fue inferior a la tasa del control histórico.

En el análisis del peor escenario, los pacientes que abandonaron el estudio sin cumplir los criterios estipulados de abandono fueron analizados como abandonos debidos a convulsiones. En este análisis, la tasa de abandono fue 29.0% para el grupo AE 1600 mg/día y 44.3% para el grupo AE 1200 mg/día ( $p = 0.068$ ). Ambas tasas fueron menores que las del control histórico. Las tasas de abandono no fueron afectadas por el tipo de anticonvulsivo utilizado al comienzo del estudio.

Ambos grupos de AE mostraron mejorías en las variables secundarias, con respecto al grupo de control histórico. No se encontraron diferencias significativas, por otro lado, entre el grupo AE 1200 mg/día y el grupo AE 1600 mg/día. Se observó también aumento en el puntaje QOLIE-31 y disminución en el puntaje MADRS con ambas dosis de AE.

A nivel global, 171 pacientes (89%) tuvieron  $\geq 1$  evento adverso (AE 1600 mg/día: 91%; AE 1200 mg/día: 85%). El 78%

de estos eventos fue atribuido al AE. Los eventos adversos más comúnmente informados fueron mareos (49%), cefalea (40%), fatiga (33%), somnolencia (30%), náuseas (26%), faringitis (21%), vómitos (18%), visión borrosa (18%), lumbalgia (16%), diarrea (14%) e hiponatremia (13%). Los eventos fueron más frecuentes en el período de ajuste de la dosis de AE. La mayoría de los efectos adversos fueron de gravedad leve o moderada. Diecisiete pacientes (8.8%) tuvieron al menos un evento considerado grave (12 en el grupo AE 1600 mg/día y 5 en el grupo AE 1200 mg/día). Treinta y un pacientes (16%) abandonaron el estudio debido a un evento adverso (más frecuentemente, hiponatremia).

## Discusión

El estudio demostró la eficacia del tratamiento con AE (tanto 1200 mg diarios como 1600 mg diarios), administrado una vez por día como monoterapia en pacientes con epilepsia parcial. La dosis recomendada de AE, utilizado como tratamiento anticonvulsivo complementario, está entre 800 mg/día y 1200 mg/día.

El período total de 18 semanas de tratamiento fue completado por 59% de los pacientes, mientras que el porcentaje de pacientes que completó el período de monoterapia fue de 76%. Los porcentajes son similares a los informados en otros estudios de conversión a monoterapia. Los autores opinan que la monoterapia con AE fue efectiva y bien tolerada por los pacientes con epilepsia, después de efectuar la conversión de otros anticonvulsivos a AE.

Las tasas de abandono de los pacientes con AE (ambas dosis) fueron significativamente más bajas que las de los controles históricos. La tasa de abandono con AE 1600 mg/día fue menor que la de AE 1200 mg/día, aunque la diferencia no alcanzó significación estadística. Los autores indican que el estudio no encontró datos que sugieran que la dosis de 1600 mg diarios es superior a la de 1200 mg diarios, aunque no pueden descartar que algunos pacientes se beneficien con la dosis más alta.

Dos estudios previos, realizados con protocolos metodológicamente similares, mostraron una tasa de conversión exitosa más alta en los pacientes provenientes de Norteamérica. Si bien esta observación no tiene una explicación satisfactoria, los autores señalan motivos probables, como diferencias en las características clínicas de los pacientes, diferencias en el tratamiento anticonvulsivo de las epilepsias o diferencias en la gravedad de la enfermedad.

## Conclusión

En este estudio se observó la mejoría de los indicadores de calidad de vida y la disminución de las escalas de depresión. Las magnitudes de ambos indicadores fueron clínicamente significativas. La incidencia de efectos adversos y su gravedad no fueron en este estudio diferentes a las informadas para el uso del AE como tratamiento complementario. La hiponatremia se detectó en 15% de los pacientes, pero fue clínicamente significativa solo en algunos de ellos. La tendencia suicida (comunicada para otros anticonvulsivos) fue consignada solo infrecuentemente, sin una clara asociación con el tratamiento con AE.

En conclusión, la monoterapia con AE mejora el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia parcial mal controlada. El tratamiento se considera seguro y es bien tolerado.



