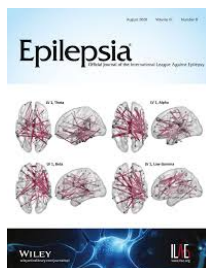


Diferencias de Eficacia y Tolerabilidad entre los Fármacos Antiepilepticos

El tratamiento de los ancianos con epilepsia es complicado debido a que el envejecimiento afecta la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, así como el riesgo de eventos adversos. Estas cuestiones deben ser tenidas en cuenta a la hora de seleccionar los fármacos antiepilepticos.



Fuente: Epilepsia 1-10

Título original: Antiepileptic Drug Monotherapy for Epilepsy in the Elderly: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Autores: Lattanzi S, Trinka E, Brigo F y colaboradores

Institución: Polytechnic University Marche, Ancona, Italia; University Hospital Paracelsus Medical University, Salzburgo, Austria; University of Verona, Verona, Italia

Introducción y objetivos

Según lo estimado, la incidencia anual de epilepsia es de 134 cada 100 000 personas de 65 años en adelante. Debido al envejecimiento de la población, la epilepsia se observa con una frecuencia creciente en ancianos, aunque la causa subyacente no es identificada en hasta el 40% de los casos. El tratamiento de los ancianos con epilepsia es complicado debido a que el envejecimiento afecta la farmacocinética y la farmacodinamia de los fármacos, así como el riesgo de eventos adversos. Además, generalmente se observa politerapia. Estas cuestiones deben ser tenidas en cuenta a la hora de seleccionar los fármacos antiepilepticos (FAE). Hasta el momento, no se cuenta con información suficiente sobre el uso de FAE en pacientes ancianos. El objetivo del presente estudio fue efectuar una revisión sistemática de estudios controlados y aleatorizados (ECA) sobre el uso de FAE para la monoterapia de los pacientes ancianos con epilepsia. La eficacia y seguridad de las drogas fueron evaluadas mediante un metanálisis en red.

Métodos

Los autores seleccionaron ECA de comparación entre diferentes FAE empleados como monoterapia para el tratamiento de los pacientes de edad avanzada con epilepsia recién diagnosticada. Las bases de datos consultadas incluyeron Medline, PubMed, CENTRAL, Embase y OpenGrey.eu. Los artículos seleccionados fueron evaluados

independientemente para su inclusión por dos autores. La calidad metodológica y el riesgo de sesgos se valoraron mediante un protocolo estandarizado.

Los criterios de valoración de eficacia incluyeron la ausencia completa de crisis de cualquier tipo a los 6 y 12 meses desde el inicio de la fase de mantenimiento, el abandono del estudio por cualquier causa a los 6 y 12 meses de terapia de mantenimiento. Los criterios de valoración de seguridad fueron el abandono del ensayo por cuestiones de seguridad a los 12 meses desde el inicio de la fase de titulación o mantenimiento y la aparición de eventos adversos en el mismo periodo. Los datos fueron evaluados, en primer lugar, mediante metanálisis pareados, para luego efectuarse un metanálisis en red.

Resultados

La búsqueda llevada a cabo resultó en la identificación de 2349 ECA, 1087 en la base de datos Embase, 930 en Medline, 321 en CENTRAL y 11 en Opengrey.eu. Al excluir los estudios duplicados y analizar el título y los resúmenes, se consideró la inclusión inicial de 14 ECA. Al leer el texto completo, se excluyeron 9 trabajos, lo cual resultó en la inclusión de un total de 5 ECA en el presente análisis. Estos ensayos fueron realizados en 1425 pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico. En uno de los estudios se efectuó un análisis *post hoc* de los datos correspondientes a los pacientes de edad avanzada. En otra investigación se incluyeron también participantes más jóvenes, aunque los datos proporcionados sobre individuos de mayor edad fueron suficientes para efectuar un análisis por separado del subgrupo.

Las comparaciones que se incluyeron en los ECA fueron fenitoína (PHT) frente a ácido valproico (VPA), carbamazepina de liberación inmediata (CBZ-IR) frente a lamotrigina (LTG) y gabapentín (GBP), carbamazepina de liberación controlada (CBZ-CR) frente a LTG y levetiracetam (LEV), LEV frente a VPA y LEV frente a CBZ-CR y CBZ-CR frente a lacosamida (LCM). En tres de los ECA se incluyeron datos sobre la ausencia de crisis a los 6 y 12 meses de seguimiento. En dichos trabajos se comparó el tratamiento con CBZ-CR, LTG y LEV; LEV frente a VPA o LEV frente a CBZ-CR; y CBZ-CR frente a LCM. Los resultados obtenidos en los metanálisis pareados no arrojaron diferencias significativas en ninguna de las comparaciones, en términos de ausencia de crisis a los 6 y 12 meses de seguimiento. El tratamiento con CBZ-IR se asoció con una frecuencia superior de abandono del estudio por cualquier causa a los 12 meses de seguimiento, en comparación con el tratamiento con LTG y GBP. El uso de LEV se asoció con un riesgo menor de interrupción del estudio a los 12 meses de seguimiento, en comparación con el uso de CBZ-CR. Además, el tratamiento con VPA se asoció con un riesgo inferior de abandono del ensayo por cualquier motivo luego de 12 meses de seguimiento, en comparación con el uso de CBZ-CR.

Los resultados de los metanálisis en red correspondientes a la eficacia del tratamiento no indicaron diferencias significativas entre los FAE en términos de ausencia de crisis a los 6 meses de seguimiento. No obstante, se halló una tendencia no significativa de superioridad a favor de la LCM en comparación con la CBZ-CR y de la LTG en comparación con la CBZ-CR. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los tratamientos al evaluar la ausencia total de crisis a los 12 meses de mantenimiento. Se señala el hallazgo de una tendencia no significativa de superioridad para el LEV en comparación con la CBZ-CR. Los resultados más favorables

correspondientes a la ausencia de crisis a los 6 y 12 meses de seguimiento tuvieron lugar con el uso de LCM, LTG y LEV.

No se contó con información suficiente para efectuar un análisis sobre la proporción de pacientes que habían abandonado el estudio por cualquier causa a los 6 meses de seguimiento. En comparación con el uso de CBZ-CR, el tratamiento con LEV, VPA y LTG se asoció con una frecuencia inferior de abandono del estudio por cualquier causa.

Además, se observaron frecuencias de abandono más elevadas para el uso de GBP en comparación con el uso de LEV y para el uso de CBZ-IR en comparación con el uso de LEV, VPA y LTG. El GBP se asoció con una frecuencia inferior de abandono del tratamiento, en comparación con CBZ-IR.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, los metanálisis pareados indicaron un riesgo inferior de abandono del tratamiento ante el uso de LEV y VPA luego de 12 meses de seguimiento, en comparación con el uso de CBZ-CR. El tratamiento con GBP se relacionó con una frecuencia menor de interrupción, en comparación con el tratamiento con CBZ-IR. En cambio, el uso de CBZ-IR y GBP se vinculó con una frecuencia de interrupción mayor que con la administración de LTG.

El riesgo de aparición de eventos adversos luego de 12 meses de seguimiento fue inferior ante el uso de VPA, en comparación con el uso de CBZ-CR. El abandono del estudio a los 12 meses de seguimiento fue menor ante el uso de LEV y VPA que con el empleo de CBZ-CR. Además, el tratamiento con CBZ-IR se asoció con una frecuencia superior de interrupción, en comparación con el uso de CBZ-CR, LEV, VPA y LTG. El tratamiento con GBP se vinculó con un riesgo mayor de abandono que con el uso de LEV, VPA y LTG.

El tratamiento con LTG tuvo un riesgo mayor de interrupción a los 12 meses de seguimiento, en comparación con la utilización de LEV. Además, el empleo de CBZ-IR, CBZ-CR y GBP se vinculó con probabilidades elevadas de interrupción del estudio debido a la aparición de eventos adversos. El tratamiento con VPA se asoció con un riesgo más bajo de eventos adversos a los 12 meses de seguimiento, en comparación con el uso de CBZ-CR. Es posible que el VPA sea el fármaco mejor tolerado en esta población.

Discusión

Los resultados obtenidos no indicaron una diferencia clara entre los FAE en términos de eficacia, estimada como la probabilidad de ausencia de crisis luego de 6 y 12 meses de seguimiento en pacientes ancianos que recibieron monoterapia. Estos resultados podrían reflejar limitaciones en los estudios evaluados. No obstante, en la gran mayoría de los ECA realizados hasta el momento en pacientes ancianos con epilepsia de inicio reciente no fue posible demostrar una diferencia entre los fármacos. Debe considerarse, sin embargo, que se halló una tendencia de superioridad ante el uso de LCM, LTG y LEV. En cambio, el tratamiento con CBZ-IR y CBZ-CR se asoció con un riesgo mayor de interrupción, en comparación con LTG, LEV o VPA.

El uso de CBZ-CR es recomendado para facilitar el cumplimiento, minimizar las fluctuaciones de la concentración plasmática y obtener concentraciones relativamente estables de los fármacos. Sin embargo, estas recomendaciones se vincularon con cuestiones farmacocinéticas y no con datos clínicos, debido a la falta de comparaciones directas entre las formulaciones IR y CR. Los resultados disponibles indican, aunque en forma indirecta, una ventaja ante el uso de CBZ-CR frente a la CBZ-

IR. En los estudios incluidos no se evaluaron sistemáticamente los niveles séricos de CBZ, lo cual impide el análisis de las diferencias en las tasas de absorción de CBZ y su relación con la tolerabilidad relativamente inferior de este fármaco en comparación con otros FAE.

De acuerdo con las revisiones sistemáticas disponibles hasta el momento sobre la eficacia de los FAE para la monoterapia inicial de los pacientes de diferentes edades con crisis y síndromes epilépticos, el GBP y la LTG son útiles a largo plazo o para la monoterapia inicial de los individuos ancianos. En una revisión sistemática se halló que los pacientes de edad avanzada con epilepsia de inicio reciente tratados con LTG presentan un nivel superior de tolerabilidad, en comparación con la CBZ, en tanto que el uso de LEV se asoció con una frecuencia mayor de ausencia completa de crisis, en comparación con la LTG, sin diferencias significativas en términos de tolerabilidad. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre la CBZ y el LEV en términos de eficacia y tolerabilidad.

Una ventaja del presente análisis fue la aplicación de criterios de inclusión estrictos con el fin de minimizar la heterogeneidad clínica y metodológica y aumentar la precisión de los resultados. Sin embargo, a la hora de interpretar los hallazgos, debe considerarse la inclusión de una cantidad limitada de estudios en los cuales se evaluó solo un conjunto de los FAE aprobados. Además, no se contó con información suficiente sobre la dosis de los fármacos y la duración del período de seguimiento.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente metanálisis en red permiten sugerir que el tratamiento con CBZ, ya sea en su formulación IR o CR, tiene un nivel bajo de tolerabilidad y se asocia con frecuencias de abandono superiores, en comparación con el uso de FAE más nuevos como el VPA y el LEV. Si bien no se hallaron diferencias significativas de eficacia entre los tratamientos, el uso de LCM, LTG y LEV se vinculó con la probabilidad más elevada de ausencia de crisis. Si bien es necesario contar con ensayos clínicos de comparación directa entre dos o más fármacos, estos resultados permiten brindar datos fiables sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento. Además, aportan información útil para la elección de las intervenciones terapéuticas entre las opciones disponibles.