

## Experiencia clínica con lacosamida en Galicia: estudio GALACO

Xiana Rodríguez-Osorio, Francisco J. López-González, Antonio Pato-Pato, Ernesto Cebrián-Pérez, José Marey-López, Enrique Corredera-García, Eduardo Rubio-Nazábal, M. Dolores Castro-Vilanova, Javier Abella-Corral, Ana Rodríguez-Regal, M. Campo Amigo-Jorrín, Robustiano Pego-Reigosa; en representación del grupo de estudio GALACO

Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (X. Rodríguez-Osorio, F.J. López-González, E. Corredera-García). Servicio de Neurología; Hospital POVISA; Vigo, Pontevedra (A. Pato-Pato). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario de Pontevedra (E. Cebrián-Pérez, A. Rodríguez-Regal, M.C. Amigo-Jorrín). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (J. Marey-López, E. Rubio-Nazábal). Servicio de Neurología; Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (M.D. Castro-Vilanova). Servicio de Neurología; Hospital Arquitecto Marcide; Ferrol, A Coruña (J. Abella-Corral). Servicio de Neurología; Hospital Lucus Augusti; Lugo, España (R. Pego-Reigos).

### Otros miembros del grupo de estudio GALACO:

M. Alberte Woodward (Complejo Hospitalario Xeral-Calde; Lugo), I. Cabo López (Complejo Hospitalario de Pontevedra), P. Bellas Lamas (Complejo Hospitalario Universitario de Vigo), M.D. García Bargo (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense), T. Lema Facal (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), J.R. Rodríguez Álvarez (Complejo Hospitalario de Pontevedra), D.A. García Estévez (Hospital Comarcal de Monforte de Lemos), R. Piñeiro Bolaño (Complejo Hospitalario Xeral-Calde; Lugo), N. Raña Martínez (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña), M. Rodríguez Rodríguez (Complejo Hospitalario Xeral-Calde; Lugo), M.J. Sobrido Gómez (Hospital San Rafael; A Coruña), R. Yáñez Baña (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense).

### Correspondencia:

Dra. Xiana Rodríguez Osorio. Servicio de Neurología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Travesada de Choupana, s/n. E-15706 Santiago de Compostela (A Coruña).

### Fax:

+34 981 951 392.

### E-mail:

xiana.ro@gmail.com

**Introducción.** La lacosamida es un fármaco antiepiléptico bloqueante de los canales de sodio, autorizado en adolescentes y adultos como tratamiento coadyuvante en crisis de inicio focal.

**Objetivo.** Analizar los resultados de eficacia y seguridad de la lacosamida en Galicia en su uso de acuerdo con la práctica clínica habitual.

**Pacientes y métodos.** Estudio retrospectivo observacional en pacientes que iniciaron tratamiento con lacosamida entre enero de 2013 y junio de 2014 en 10 hospitales de Galicia. Se evaluó su eficacia y seguridad a los 3, 6 y 12 meses del inicio del tratamiento.

**Resultados.** Se incluyeron 184 pacientes con edad media de  $44,2 \pm 17,4$  años; el 56,5% ( $n = 104$ ) eran varones. Conforman la población de eficacia 173 pacientes. El tiempo medio de evolución de la epilepsia fue de  $18,8 \pm 15,5$  años. La frecuencia de crisis era de  $2,5 \pm 1,6$  episodios/mes. A los 12 meses, el 68,2% de los pacientes ( $n = 118$ ) presentaba una mejoría igual o superior al 50% (pacientes respondedores) y, de ellos, 54 (el 45,8% de los respondedores) estaban libres de crisis. El 23,4% ( $n = 43$ ) refirió efectos adversos a los 12 meses, principalmente mareos (10,3%) e inestabilidad (3,3%). Después de la visita de los 12 meses, continuaba con lacosamida el 87,5% de los pacientes ( $n = 161$ ).

**Conclusiones.** La lacosamida ofrece un perfil de eficacia y seguridad muy favorable para pacientes con epilepsia focal refractaria. El elevado porcentaje de respondedores podría atribuirse a una población de epilépticos menos refractarios que en otros estudios de práctica clínica. Constituye una opción terapéutica atractiva para el tratamiento de epilepsias de inicio focal.

**Palabras clave.** Crisis epilépticas. Epilepsia focal. Epilepsia refractaria. Estudio observacional. Fármacos antiepilépticos. Lacosamida.

## Introducción

Hasta un 2% de la población mundial padece epilepsia y su principal tratamiento, hoy en día, consiste en la administración de fármacos antiepilépticos (FAE) [1]. La monoterapia con FAE constituye el tratamiento de elección inicial.

Diferentes estudios realizados en pacientes con epilepsia de reciente diagnóstico muestran que un 30% de los pacientes puede quedar libre de crisis tras el inicio del primer fármaco antiepiléptico [2]. Globalmente, un 70% de los pacientes tendrá un buen control de su epilepsia con tratamiento farmacológico, aunque pueda necesitar FAE en asociación [3]. Sin embargo, cerca de un 30% de los pacientes epilépticos se consideran farmacoresistentes [4]. En estos casos, la respuesta a un nuevo FAE parece ser muy dependiente de las respuestas a los tratamientos previos, y se podría considerar que hay refractariedad absoluta (ausencia completa de respuesta a un nuevo FAE) cuando ya han fallado seis FAE previamente [5].

Por otra parte, muchos pacientes refractarios que necesitan politerapia sufren efectos adversos significativos, por lo que es importante disponer de nuevos FAE que sean seguros y eficaces con los mínimos efectos secundarios.

La lacosamida es un antiepiléptico que potencia de manera selectiva la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje sin actuar sobre su inactivación rápida. Ello conlleva una estabilización de las membranas neuronales hiperexcitables y que se inhiba la activación neuronal repetitiva sin que se afecte la excitabilidad fisiológica de la membrana celular [6]. Además de la eficacia mostrada en los ensayos clínicos, es bien tolerado y, debido a su escasa unión a proteínas plasmáticas, no presenta interacciones farmacológicas de consideración [7].

Se aprobó en Estados Unidos y en la Unión Europea como terapia añadida para la epilepsia focal en pacientes adolescentes y adultos tras la realización de tres ensayos clínicos en fase II/III controlados con placebo que analizaron la eficacia y la seguridad en pacientes con epilepsia refractaria focal

[8-10]. Es necesario tener presente que los protocolos que se deben seguir a la hora de llevar a cabo un ensayo clínico no son los mismos en cuanto a flexibilidad de dosis y ajustes terapéuticos que las modificaciones farmacológicas realizadas en la práctica clínica diaria. Por ello también resultan de gran utilidad clínica los estudios observacionales, ya que permiten confirmar la información aportada por los ensayos clínicos en nuestra actividad habitual [11-14]. Otro aspecto de relevancia en los estudios que evalúan los FAE es la duración del período de seguimiento, ya que los pacientes con epilepsia reciben tratamiento de forma crónica y, por ello, establecer la tolerabilidad y seguridad del fármaco no sólo a corto plazo, sino a largo plazo, resulta fundamental. Así pues, en este tipo de trabajos de práctica clínica se debe intentar alcanzar un período de seguimiento superior que el que se puede establecer en los ensayos clínicos [15].

En nuestro estudio queremos analizar la eficacia y la seguridad del uso de la lacosamida como terapia añadida en nuestra comunidad (Galicia) según la práctica clínica habitual durante un período de seguimiento de 12 meses.

## Pacientes y métodos

El estudio GALACO es un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional, de un año de seguimiento. Han participado 10 hospitales secundarios y terciarios de Galicia: el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, el Hospital POVISA de Vigo, el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, el Complejo Hospitalario de Pontevedra, el Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, el Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Nova Santos de Ferrol, el Complejo Hospitalario Xeral-Calde de Lugo, el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, el Hospital Comarcal de Monforte de Lemos y el Hospital San Rafael de A Coruña.

Los criterios de inclusión consistían en: pacientes mayores de edad ( $\geq 18$  años), diagnóstico de epilepsia focal, tratamiento como terapia añadida, inicio del tratamiento con lacosamida entre enero de 2013 y junio de 2014, uso de la lacosamida de acuerdo con la práctica clínica de cada centro y al menos una crisis no provocada en el año previo al inicio del tratamiento. Se requería un seguimiento mínimo de un año.

Como criterios de exclusión se consideraron: dificultad para obtener los datos clínicos de forma fidedigna, pacientes incluidos en otros estudios de FAE o de terapias de estimulación, pacientes con

historia de abuso de drogas o alcohol de forma activa en el año previo y pacientes que no dieran su consentimiento para participar en el estudio.

Los datos fueron recogidos de forma individual, por cada médico, de la historia clínica de los pacientes. Se estudiaron las siguientes variables básicas: sexo, edad, tipo de crisis (según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia) [16], localización de la epilepsia, etiología, edad de inicio de la epilepsia, tiempo de evolución de la epilepsia, frecuencia de crisis (número de crisis/mes en los tres meses previos), motivo de la inclusión del paciente en el estudio, número de FAE previos, dosis inicial de lacosamida, y número, tipo y dosis de fármacos concomitantes en el momento de la introducción de la lacosamida.

Además del registro del principio activo, se dividió a los FAE que acompañaban a la lacosamida en dos grandes grupos: bloqueantes de los canales de sodio (BCS) –carbamacepina, oxcarbacepina, eslicarbacepina, fenitoína y lamotrigina– y no bloqueantes de los canales del sodio (el resto). Se incluían en el primer grupo cuando recibían algún BCS, y en el segundo si no recibían ninguno de ellos.

Se recogieron las visitas de seguimiento realizadas a los 3, 6 y 12 meses tras el inicio del tratamiento con lacosamida y la dosis del fármaco, el número, tipo y dosis de los FAE concomitantes, el número de crisis, la respuesta al tratamiento y posibles efectos adversos (presencia/ausencia y tipo, así como las retiradas por efecto adverso).

Se establecieron las siguientes poblaciones de análisis: población de eficacia a los 12 meses (pacientes que iniciaron tratamiento con lacosamida, que en el momento del análisis hubiesen alcanzado los 12 meses de seguimiento y de los que se disponga, al menos, de una medición de eficacia) y población de seguridad a los 12 meses (pacientes con epilepsia que iniciaron tratamiento con lacosamida).

El objetivo primario del estudio fue analizar la eficacia de la lacosamida a los 12 meses de su inicio y, como objetivo secundario, establecer la seguridad a los 3, 6 y 12 meses de comenzar el tratamiento.

El estudio estadístico se realizó con el programa SPSS v. 19.0. Las variables cualitativas se analizaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables cuantitativas se expresaron en media y desviación estándar o en mediana y percentiles 25 y 75. Se consideró que existía una respuesta al tratamiento con lacosamida si había una mejoría de al menos un 50% en la frecuencia de las crisis. Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . La variación de la dosis de los fármacos y de la frecuencia de las crisis se realizó aplicando el test de Wilcoxon.

### Declaración de intereses:

Los autores declaran la inexistencia de conflictos de interés en relación con el estudio realizado.

### Aceptado tras revisión externa:

28.09.15.

### Cómo citar este artículo:

Rodríguez-Orsorio X, López-González FJ, Pato-Pato A, Cebrián-Pérez E, Marey-López J, Corredera-García E, et al; en representación del grupo de estudio GALACO. Experiencia clínica con lacosamida en Galicia: estudio GALACO. Rev Neurol 2015; 61: 536-42.

© 2015 Revista de Neurología

**Tabla I.** Variables clínicas.

Edad		44,2 ± 17,4 años
Sexo (varones)		56,5% (n = 104)
Edad de inicio de la epilepsia		25,4 ± 21,4 años
Tiempo de evolución de la epilepsia		18,8 ± 15,5 años
Localización de la epilepsia	Frontal	20,7% (n = 38)
	Temporal	48,9% (n = 90)
	Parietal	3,8% (n = 7)
	Occipital	0,5% (n = 1)
	No filiado	26,1% (n = 48)
Etiología de la epilepsia	Criptogénico	33,9% (n = 62)
	Vascular	12,6% (n = 23)
	Patología perinatal	9,8% (n = 18)
	Tumores	8,2% (n = 15)
	Esclerosis mesial temporal	7,7% (n = 14)
	Traumatismo craneoencefálico	6,6% (n = 12)
	Otros	21,2% (n = 39)
Frecuencia mensual de crisis		6,8 ± 15,8 crisis/mes
Tipo de crisis	Crisis parciales simples	9,2% (n = 17)
	Crisis parciales complejas	53,3% (n = 98)
	Crisis secundariamente generalizadas	35,3% (n = 65)
Número de fármacos antiepilépticos previos		4,1 ± 2,5
Fármacos antiepilépticos concomitantes	Uno	28,4% (n = 52)
	Dos	42,1% (n = 77)
	Tres	17,5% (n = 32)
	Cuatro	11,5% (n = 21)
	Cinco	0,5% (n = 1)

## Resultados

Se incluyeron 184 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Tenían una edad media de 44,2 ± 17,4 años y el 56,5% (n =

104) eran varones. El tiempo medio de evolución de la epilepsia fue de 18,8 ± 15,5 años. La frecuencia mediana de crisis era de 2,5 [1,6] episodios mensuales (Tabla I). Los pacientes habían recibido previamente 4,1 ± 2,5 FAE. El 10,4% se había tratado previamente con un solo FAE (n = 19). El 19,1% (n = 35) había recibido tratamiento con dos FAE y otros tantos con tres FAE. El 17,5% (n = 32) había recibido cuatro FAE y el 33,8% (n = 62), un número mayor.

En el momento de asociar la lacosamida, el 42,1% (n = 77) estaba tratado con dos FAE y el 28,4% (n = 52) con uno. En los pacientes que recibían dos FAE, la combinación más frecuente fue la de un BCS junto con un no bloqueante de estos canales (n = 49). El 39,9% (n = 73) de los pacientes únicamente recibía no BCS y el 8,7% (n = 16) sólo recibía BCS. Los BCS más empleados fueron la lamotrigina (30,6%; n = 56) y la carbamacepina (19,1%; n = 35). Entre los no bloqueantes, los más frecuentes fueron el levetiracetam (60,1%; n = 110), el ácido valproico (30,6%; n = 56) y el clonacepam (19,1%; n = 28). Para el 21,3% de los casos (n = 39), la lacosamida fue el primer bloqueante de canal de sodio que recibían.

El 48,9% (n = 90) estaba diagnosticado de epilepsia del lóbulo temporal; el 20,7% (n = 38), de epilepsia del lóbulo frontal; el 3,8% (n = 7), de epilepsia parietal; un paciente (0,5%) presentaba una epilepsia de origen occipital, y un 26,1% (n = 48) sufría una epilepsia focal de localización indeterminada. En relación con la etiología, el 66,1% de las epilepsias eran sintomáticas, y el 33,9%, criptogénicas. La causa más habitual fue la patología vascular (12,6%; n = 23), seguida de complicaciones perinatales (9,8%; n = 18), tumores (8,2%; n = 15), esclerosis temporal mesial (7,7%; n = 14) o traumatismo craneoencefálico (6,6%; n = 12).

El 84,2% de los pacientes (n = 155) comenzó el tratamiento de lacosamida por falta de eficacia a tratamientos previos, cumpliendo criterios de epilepsia refractaria. El 5,4% (n = 10) inició este tratamiento por intolerancia a otros FAE y el 10,3% (n = 19) por una combinación de ambos motivos.

De los 184 pacientes que comenzaron el estudio, continuaba a los tres meses el 94% (n = 173), a los seis meses el 92,4% (n = 170), y la tasa de retención a los 12 meses fue del 88,6% (n = 163). La población de eficacia está compuesta, por tanto, por 173 pacientes, mientras que la población de seguridad está formada por los 184 pacientes iniciales.

En los tres primeros meses de tratamiento (anteriores a la visita 1) hubo seis (3,3%) retiradas en relación con efectos adversos del tratamiento y cinco (2,7%) por otro motivo. En esa visita (tres meses) se retiraron dos pacientes por efecto adverso y un pa-

ciente por otras razones. Tras la segunda visita (a los seis meses) se retiraron dos tratamientos por efectos adversos, se excluyeron cuatro pacientes por ineficacia y uno por otro motivo. Incluyendo la visita de los 12 meses, se habían retirado globalmente 10 pacientes por efecto adverso (5,4%), seis por falta de eficacia (3,3%) y siete por otros motivos (3,8%). Después de la visita de los 12 meses, continuaba en tratamiento el 87,5% de los pacientes ( $n = 161$ ) (Fig. 1).

En relación con la eficacia, la mediana de crisis al inicio del estudio era de 2,5 [1,6] crisis/mes. A los 12 meses, el 31,2% ( $n = 54$ ) de los pacientes estaba libres de crisis y el 68,2% ( $n = 118$ ) presentaba una mejoría  $\geq 50\%$  (pacientes respondedores incluyendo a aquellos libres de crisis) (Fig. 2). Los datos de eficacia a los 3, 6 y 12 meses se exponen en la tabla II. El porcentaje de pacientes que habían respondido a la lacosamida se incrementaba a lo largo del seguimiento (Fig. 3). Se establecieron dos grupos de pacientes: los que tenían asociado algún otro fármaco BCS y los que no. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de eficacia a lo largo del seguimiento para ambos grupos (68,6% de los pacientes respondedores a 12 meses que no recibían tratamiento con BCS salvo lacosamida frente a 67,6% de los pacientes que recibían otros BCS). Sin embargo, sí se encontraron diferencias entre los pacientes libres de crisis de uno y otro grupo a lo largo del seguimiento (grupo sin BCS a los 12 meses, con un 41,4% de libertad de crisis frente a un 23,5% del grupo con otros BCS;  $p = 0,013$ ).

La dosis media de lacosamida fue de  $301,8 \pm 99,8$  mg/día. Con su empleo se redujo el número de FAE asociados de forma significativa (de  $2,1 \pm 1,0$  a  $1,8 \pm 0,9$ ;  $p < 0,001$ ). También fue menor la dosis de FAE concomitantes a los 12 meses en el 55,2% ( $n = 101$ ) de los pacientes incluidos. Este porcentaje fue mayor en el grupo de FAE BCS frente a los no BCS (69,1% frente a 34,2%;  $p < 0,001$ ). Los FAE que se habían reducido de manera significativa eran: carbamacepina, clonacepam, eslicarbasepina, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbasepina, fenitoína, retigabina, ácido valproico y zonisamida (entre ellos, todos los fármacos BCS). La dosis final de lacosamida que alcanzaron los pacientes libres de crisis fue significativamente inferior que la de aquellos que no permanecieron libres de crisis (276,6 frente a 312,1 mg/día;  $p = 0,007$ ).

El 23,4% de los pacientes presentó efectos adversos a los 12 meses, y los mareos (10,3%) y la inestabilidad (3,3%) fueron los más frecuentes (Tabla III). A los tres meses había efectos adversos en 28 pacientes (15,2%), la mayoría de ellos leves (leves,  $n = 19$ ; moderados,  $n = 3$ ; graves,  $n = 1$ ; sin datos,  $n = 5$ ). El

Figura 1. Disposición de los pacientes a lo largo del estudio.

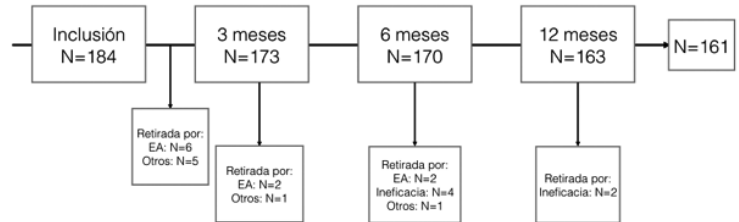


Tabla II. Eficacia a los 3, 6 y 12 meses

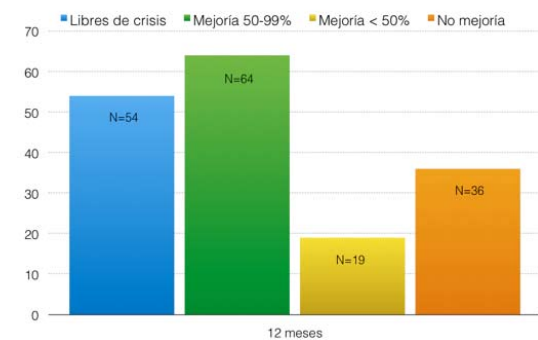
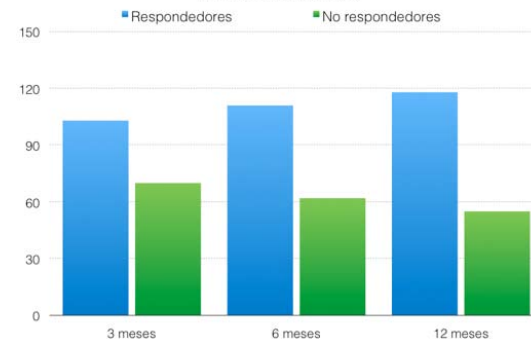
	3 meses	6 meses	12 meses
Libertad de crisis	34,1% ( $n = 59$ )	31,8% ( $n = 55$ )	31,2% ( $n = 54$ )
Respondedores (mejoría $\geq 50\%$ )	59,5% ( $n = 103$ )	64,2% ( $n = 111$ )	68,2% ( $n = 118$ )
Mejoría $< 50\%$	15,0% ( $n = 26$ )	10,4% ( $n = 18$ )	11,0% ( $n = 19$ )
Ausencia de mejoría	25,4% ( $n = 44$ )	25,4% ( $n = 44$ )	20,8% ( $n = 36$ )

efecto grave documentado fue un trastorno psicótico que conllevó la retirada del fármaco, con resolución del cuadro. A los seis meses, un total de 39 pacientes presentó efectos secundarios (21,2%, de los cuales: 24 leves, cuatro moderados, uno grave y 10 sin datos) y, a los 12 meses, la cifra total fue de 43 (23,4%, de ellos: 26 leves, seis moderados, uno grave y 10 sin datos). No se registró ningún caso de mortalidad relacionada con la lacosamida ni de muerte súbita. Cabe destacar que en la última visita, entre los efectos adversos considerados como moderados, se recogió un intento autolítico que también conllevó la retirada de la lacosamida.

## Discusión

Este estudio analiza la eficacia de la lacosamida en una muestra amplia de pacientes epilépticos (184 pacientes incluidos) y evidencia una muy buena respuesta con una eficacia del 68,2% y un porcentaje de pacientes libres de crisis del 31,2% tras 12 meses de seguimiento. Además, la lacosamida mostró un buen perfil de tolerancia y el 87,5% continuaba en el estudio al año de iniciar la lacosamida.

Este estudio, por tanto, confirma los resultados de otros estudios observacionales retrospectivos y prospectivos sobre la eficacia y tolerabilidad de la

**Figura 2.** Respuesta a la lacosamida a los 12 meses.**Figura 3.** Respondedores a la lacosamida a los 3, 6 y 12 meses.

lacosamida [11,17,18]. Uno de los primeros trabajos en práctica clínica con este fármaco, el estudio RELACOVA, recogió los resultados de una población de 158 pacientes con epilepsia refractaria de diferentes centros españoles a tratamiento con lacosamida y 12 meses de seguimiento, y mostró una eficacia del 47% (pacientes respondedores) y un 24% de libertad de crisis, con una buena tolerabilidad [17]. Posteriormente, el estudio REALLY mostró la eficacia y tolerabilidad de la lacosamida empleada precozmente como terapia añadida en epilepsias focales. En el 44,7% de 199 pacientes fue el primer fármaco añadido y, en el resto (55,3%), el segundo [19]. La eficacia se incrementó, como corresponde a una población menos refractaria que la anterior, con un 76% de respondedores y un 44,9% libre de crisis (58% en el primer grupo y 34,3% en el segundo). Un 31,2% refirió efectos adversos a los 12 meses y el 7% abandonó el tratamiento. Se trata del mayor estudio con lacosamida como primera o segunda opción terapéutica. Otro estudio que también analizó la eficacia de la lacosamida como primera terapia añadida mostró un 41,7% de los pacientes que alcanzó la libertad de crisis [18].

Nuestro trabajo se realizó en una población de pacientes heterogénea que incluía pacientes con epilepsia muy refractaria (el 23,4% no había presentado respuesta tras seis FAE previos diferentes) y, aunque en menor medida que los estudios de terapia añadida precozmente, también a pacientes que sólo habían probado uno o dos FAE (29,5%). Aunque cerca de una cuarta parte de los pacientes correspondía a epilepsias 'superrefractarias' (fallo de al menos seis FAE previos), nuestro estudio refleja unos resultados de eficacia y de libertad de crisis destacados.

Si analizamos la combinación de FAE que habría podido resultar más eficaz, se han encontrado dife-

rencias en cuanto al porcentaje de pacientes libres de crisis según hubiesen recibido tratamiento concomitante o no con otros fármacos BCS a favor del grupo de los no BCS. Estos resultados ya habían sido sugeridos por estudios previos, e irían en consonancia con la llamada politerapia racional (recomendación de asociar fármacos con diferente mecanismo de acción), aunque hasta la fecha no se ha podido demostrar qué combinaciones de fármacos son las más eficaces [17,20].

Al tratarse de un estudio de práctica clínica habitual, se realizaron cambios terapéuticos a criterio del neurólogo responsable del paciente tanto en la dosis de lacosamida como en la dosis o número de FAE concomitantes. En el 55% de los pacientes de nuestro estudio se había reducido la dosis de los FAE acompañantes, especialmente de los BCS. Este hecho podría ser uno de los factores que condicionase la menor eficacia del grupo de los BCS asociados a lacosamida en cuanto al número de pacientes libres de crisis. Aunque no se recogieron los motivos para el descenso de dosis de FAE concomitantes, cabría esperar que la asociación de varios BCS pudiese incrementar la aparición de efectos secundarios y se corrigiese con la disminución de la dosis total de los otros BCS, lo que podría conllevar una menor eficacia global de este grupo. Harían falta estudios prospectivos para poder asegurar esta hipótesis.

El tratamiento se retiró en 10 pacientes por efecto adverso (5,4%), en seis por ineficacia (3,3%) y en siete por otros motivos (3,8%). La mayoría de los pacientes que abandonaron la lacosamida debido a la aparición de efectos secundarios realizó esta retirada en los primeros tres meses ( $n = 6$ ; 3,3%). Al igual que en el estudio REALLY, las manifestaciones más habituales fueron el mareo y la inestabilidad,

seguidos de cefalea y somnolencia [19]. Si comparamos nuestros resultados con los trabajos mencionados previamente, vemos que nuestros pacientes toleraron muy bien el fármaco (un 23,4% de los pacientes refirió algún efecto adverso frente al 31,2% del estudio REALLY, una población con menor número de FAE concomitantes, factor determinante en la aparición o efecto sumatorio de secundarismos) [19]. En un estudio publicado recientemente que evalúa la eficacia y la tolerabilidad a largo plazo de la lacosamida (hasta 5,5 años), se objetivaron efectos adversos en el 82,7% de los pacientes, con el 23,1% de ellos considerados graves y tres fallecimientos, entre un total de 376 sujetos incluidos. Sin embargo, pese a estas cifras, la retención del tratamiento fue del 74,5% al año, el 52,6% a los tres años y el 40,6% a los cinco años. Los autores consideraron que muchos de los efectos adversos no pueden atribuirse específicamente a la lacosamida, ya que se describen de manera habitual en estudios de seguimiento a largo plazo [21]. En nuestro estudio se recoge un efecto adverso grave en los tres primeros meses que conllevó la retirada del fármaco sin otras consecuencias, y un intento autolítico que se evidenció en la última visita del estudio. Aunque no se conoce el motivo de forma específica, se han relacionado los antiepilépticos con el incremento del riesgo suicida no sin controversia [22]. El caso registrado en nuestro estudio no difiere de lo esperable para la población global incluida [23].

No obstante, es importante conocer el posible efecto de los FAE sobre el estado de ánimo considerando que los pacientes con epilepsia tienen una mayor incidencia de depresión y ansiedad que la población general. Algunos estudios documentan un efecto positivo de la lacosamida sobre la ansiedad, la depresión y la calidad de vida de los pacientes, independientemente de su eficacia [24]. La incidencia de ansiedad en nuestro estudio es baja (cuatro pacientes a 12 meses) y no se ha documentado específicamente ningún caso de depresión.

Entre las posibles limitaciones de nuestro estudio se encuentran el propio diseño de tipo retrospectivo sin que los investigadores fuesen ciegos a la historia clínica del paciente, circunstancia que podría introducir sesgos en los resultados finales. Además, las mediciones de eficacia se realizan comparando la frecuencia de crisis tras la inclusión de la lacosamida con la media de la frecuencia de las crisis en los tres meses previos. Esta medición basal representa una determinación puntual que puede no reflejar, en algunos casos, la situación real habitual del paciente, ya que la frecuencia de crisis puede estar su-

**Tabla III.** Efectos secundarios a los 3, 6 y 12 meses

	0-3 meses	3-6 meses	6-12 meses
Mareo	6,0% (n = 11)	9,2% (n = 17)	10,3% (n = 19)
Somnolencia	3,3% (n = 6)	3,3% (n = 6)	3,3% (n = 6)
Inestabilidad	2,2% (n = 4)	3,3% (n = 6)	3,3% (n = 6)
Cefalea	1,1% (n = 2)	2,7% (n = 5)	3,3% (n = 6)
Visión borrosa/diplopía	1,1% (n = 2)	2,7% (n = 5)	2,7% (n = 5)
Irritabilidad/ansiedad	1,6% (n = 3)	1,6% (n = 3)	2,2% (n = 4)
Bradipsiquia	0,5% (n = 1)	0,5% (n = 1)	0,5% (n = 1)
Otros	6,0% (n = 11)	7,6% (n = 14)	9,2% (n = 17)

jeta a variabilidades no predecibles. Por último, en relación con los efectos adversos, se han recogido aquellos atribuidos a la lacosamida por parte del neurólogo responsable de cada paciente, factor que también podría introducir un sesgo en el registro.

Cabe mencionar que la buena respuesta de la lacosamida tanto en ensayos clínicos como en los diferentes estudios de práctica clínica habitual ha conducido a su aprobación para uso en monoterapia por la Food and Drug Administration estadounidense tras la realización de un estudio de conversión a lacosamida en pacientes con epilepsia activa en tratamiento con 1-2 FAE [25]. En Europa se está realizando un estudio de no inferioridad comparando la eficacia y seguridad de la lacosamida frente a la carbamacepina de liberación retardada. Hay estudios retrospectivos publicados sobre los resultados de eficacia de la lacosamida en monoterapia (en uno de ellos se incluyeron 66 pacientes, 18 en los que la lacosamida se empleó como primera opción terapéutica y 48 pacientes que ya habían recibido otros FAE), con resultados de libertad de crisis a los 12 meses del 72,3% [26].

Así pues, la respuesta a la lacosamida de nuestro estudio, con una reducción de al menos el 50% de las crisis en los dos tercios de los pacientes incluidos, muestra unos muy buenos resultados de eficacia, con un perfil de tolerabilidad y seguridad también adecuados, y un período de seguimiento relativamente largo (12 meses), lo que apoya los buenos resultados de eficacia obtenidos por el fármaco tanto en epilepsias muy refractarias como en aquellas en las que se ha empleado más precozmente.

## Bibliografía

- Centers for Disease Control and Prevention. Prevalence of self-reported epilepsy: United States, 1986-1990. *JAMA* 1994; 272: 1893.
- Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277-82.
- Sander JW. The use of antiepileptic drugs-principles and practice. *Epilepsia* 2004; 45 (Suppl 6): S28-34.
- Kwan E, Brodie M. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314-9.
- Schiller Y, Najjar Y. Quantifying the response to antiepileptic drugs. *Neurology* 2008; 70: 54-65.
- Beyreuther BK, Freitag J, Heers C, Krebsfänger N, Scharfenecker U, Stöhr T. Lacosamide: a review of preclinical properties. *CNS Drug Rev* 2007; 13: 21-42.
- Gil-Nagel A, Marín H. Lacosamida: una nueva generación en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol* 2011; 52: 159-62.
- Ben-Menachem E, Biton V, Jatuzis D, Abour-Khalil B, Doty P, Rudd GD. Efficacy and safety of oral lacosamide as adjunctive therapy in adults with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2007; 48: 1308-17.
- Chung S, Serling MR, Biton V, Krauss G, Hebert D, Rudd GD, et al. Lacosamide as adjunctive therapy for partial-onset seizures: a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2010; 51: 958-67.
- Halász P, Kälviäinen R, Mazurkiewicz-Beldzinska M, Rosenow F, Doty P, Hebert D, et al. Adjunctive lacosamide for partial-onset seizures: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2009; 50: 443-53.
- Villanueva V, López FJ, Serratos JM, González-Giráldez B, Campos D, Molins A, et al. Control of seizures in different stages of partial epilepsy: LACO-EXP, a Spanish retrospective study of lacosamide. *Epilepsy Behav* 2013; 29: 349-56.
- García-Morales I, Toledano-Delgado R, Falip M, Campos D, García ME, Gil-Nagel A. Early clinical experience with lacosamide as adjunctive therapy in patients with refractory focal epilepsy and nocturnal seizures. *Seizure* 2011; 20: 801-4.
- Harden CL, Cohn A, Lowe M, Serrano E. Initial post marketing experience with lacosamide in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2012; 98: 260-3.
- Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide -5 years clinical experience. *Epilepsy Res* 2014; 108: 1385-91.
- Weston J, Shukralla A, McKay AJ, Marson AG. Lacosamide add-on therapy for partial epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 16: CD008841.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-99.
- Villanueva V, López-Gomáriz E, López-Trigo J, Palau J, García M, Villarroya T, et al. Rational polytherapy with lacosamide in clinical practice: results of a Spanish cohort analysis RELACOVA. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 298-304.
- Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Adjunctive lacosamide in clinical practice: sodium blockade with a difference? *Epilepsy Behav* 2011; 22: 499-504.
- Villanueva V, Garcés M, López-Gomáriz E, Serratos JM, González-Giráldez B, Parra J, et al. Early add-on lacosamide in a real-life setting: results of the REALLY study. *Clin Drug Invest* 2015; 35: 121-31.
- Sake JK, Hebert D, Isojarvi J, Doty P, De Backer M, Davies K, et al. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. *CNS Drugs* 2010; 24: 1055-68.
- Rosenow F, Kelemen A, Ben-Menachem E, McShea C, Isojarvi J, Doty P, et al. Long-term adjunctive lacosamide treatment in patients with partial-onset seizures. *Acta Neurol Scand* 2015; Jul 2. [Epub ahead of print].
- Ferrer P, Ballarín E, Sabate M, Vidal X, Rottenkolber M, Amelio J, et al. Antiepileptic drugs and suicide: a systematic review of adverse effects. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 107-20.
- Levenson M, Mentari E, Hughes A. Statistical review and evaluation: antiepileptic drugs and suicidality. Silver Spring, MA: Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2008.
- García-Escrivá A, López-Hernández N, Llorca V, Alfaro A, Asensio-Asensio M, García C, et al. Efecto de la lacosamida sobre la calidad de vida del paciente con epilepsia. *Rev Neurol* 2014; 59: 145-52.
- Wechsler RT, Li G, French J, O'Brien TJ, D'Cruz O, Williams P, et al. Conversion to lacosamide monotherapy in the treatment of focal epilepsy: results from a historical-controlled, multicenter, double-blind study. *Epilepsia* 2014; 55: 1088-98.
- Giráldez BG, Toledano R, García-Morales I, Gil-Nágel A, López-González FJ, Tortosa D, et al. Long-term efficacy and safety of lacosamide monotherapy in the treatment of partial-onset seizures: a multicenter evaluation. *Seizure* 2015; 29: 119-22.

## Clinical experience with lacosamide in Galicia: the GALACO study

**Introduction.** Lacosamide is a sodium channel blocker antiepileptic drug authorized as an adjunctive therapy for focal seizures in adolescents and adults.

**Aim.** To analyze the efficacy and safety of lacosamide in Galicia according to its use in daily clinical practice.

**Patients and methods.** Retrospective observational study in patients who started treatment with lacosamide between January 2014 and June 2013 in 10 hospitals in Galicia, Spain. Its efficacy and safety at 3, 6 and 12 months after starting lacosamide was assessed.

**Results.** We included 184 patients with a mean age of  $44.2 \pm 17.4$  years old; 56.5% ( $n = 104$ ) were male; 173 patients constituted the efficacy population. Mean duration of epilepsy was  $18.8 \pm 15.5$  years. Seizure frequency was  $2.5 \pm 1.6$  episodes/month. After 12 months, 68.2% of patients ( $n = 118$ ) had  $\geq 50\%$  improvement (responders) and among them, 54 (45.8% of responder patients) were seizure free. Twenty-three percent ( $n = 43$ ) suffered from adverse events after 12 months, being dizziness (10.3%) and instability (3.3%) the most frequently reported. After the 12 month visit, 87.5% of patients ( $n = 161$ ) continued treatment with lacosamide.

**Conclusions.** Lacosamide provides a very good efficacy and safety profile for patients with focal refractory epilepsy. High percentage of responders may be related to a less refractory population compared to other daily clinical practice studies. It constitutes an attractive therapeutic option for the treatment of focal epilepsies.

**Key words.** AEDs. Focal epilepsy. Lacosamide. Observational study. Refractory epilepsy. Seizures.