



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE LA TESIS:

“EXPERIENCIA CLINICA DEL USO DE LACOSAMIDA EN NIÑOS CON
EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE DE EL INSTITUTO NACIONAL
DE PEDIATRÍA”

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

IXIU DEL CARMEN CABRALES GUERRA

TUTOR DE TESIS:

DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“EXPERIENCIA CLINICA DEL USO DE LACOSAMIDA EN NIÑOS CON EPILEPSIA
FARMACORRESISTENTE DE EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”



DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN NEUROLOGIA PEDIATRICA



DRA. LETICIA MUNIVE BAEZ
TUTOR DE TESIS

Índice

Titulo	
Experiencia clínica del uso de lacosamida en niños con epilepsia farmacorresistente de el instituto nacional de pediatría.....	1
Índice general.....	2
Índice de tablas y figuras.	3
Introducción	4
Capítulo I.	
Marco teórico y conceptual	5
Capítulo II.	
Planteamiento del problema y justificación	18
Pregunta de investigación	19
Capítulo III.	
Metodología	20
1.1 Objetivo principal	20
1.2 Objetivos secundarios	20
1.3 Objetivo particular	20
Material y métodos	21
1.1. Diseño estudio.....	21
1.2 Población objetivo.....	21
1.3 Criterios de Selección	21
1.4 Procedimiento del estudio.....	22
1.5 Tamaño de la muestra.....	23
1.6 Descripción de variables.....	23
1.7 Análisis estadístico	25
1.8 Aspectos éticos	25
1.9 Cronograma de actividades.....	25
1.10 Factibilidad.....	25
1.11 Recursos.....	26
1.12 Financiamiento.....	27
Capítulo IV.	
Resultados.....	28
Discusión....	37
Conclusiones	42
Bibliografía	44
Anexos	
Anexo 1. Abreviaturas	48
Anexo 2. Hoja de recolección de datos.	50

Índice de Tablas y Gráficos

Tabla 1. Factores que contribuyen a las bases biológicas de la epilepsia fármacorresistente.	14
Cuadro 1. . Generación de fármacos antiepilépticos.....	15
Tabla 2. Características demográficas en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría.....	31
Tabla 3. Diagnósticos etiológicos pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría.....	32
Gráfico 1. Etiología de epilepsia en pacientes pediátricos con epilepsia farmacoresistente del Instituto Nacional de Pediatría.....	33
Tabla 4. Características clínico-electroencefalográficas de los pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría.	34
Tabla 5. Esquema de administración de lacosamida en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría.....	35
Gráfico 2. Efecto terapéutico a 3 meses de tratamiento con lacosamida en terapia de adición en el control de crisis epilépticas en pacientes pediátricos con epilepsia farmacoresistente del Instituto Nacional de Pediatría	36
Tabla 6. Resumen de características demográficas, medicamentos coadyuvantes y efectos adversos en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente con tratamiento coadyuvante con lacosamida del Instituto Nacional de Pediatría.....	37
Gráfico 3. Eventos adversos en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente con lacosamida en terapia de adición, del Instituto Nacional de Pediatría.....	39

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los principales trastornos neurológicos en la edad pediátrica. Afecta de 4 a 10 por cada 1000 habitantes. Mas del 30 % de los pacientes con epilepsia no alcanzan una remisión a pesar de el tratamiento farmacológico considerándose estas como epilepsia fármacorresistente. Existen múltiples fármacos antiepilépticos de primera y segunda generación, los cuales no han sido suficientes en muchos de los pacientes, requiriendo el empleo de fármacos de tercera generación.

La lacosamida es uno de los principales fármacos de tercera generación cuyo mecanismo de acción favorece la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje. Ha mostrado propiedades farmacocinéticas favorables, no tiene interacciones farmacocinéticas significativas con otros antiepilépticos.

Existe poca información en la literatura sobre su utilidad de lacosamida en población pediátrica, no contando aun con ensayos clínicos controlados, solo algunas publicaciones de eficacia y tolerabilidad.

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia clínica de el uso de lacosamida en terapia de adición, en pacientes de 1 mes a 18 años de edad con epilepsia fármacorresistente, evaluando su eficacia y efectos secundarios relacionados.

MARCO TEÓRICO Y CONCEPTUAL

La epilepsia es un trastorno neurológico crónico caracterizado por crisis convulsivas recurrentes de etiología diversa, con importantes repercusiones biológicas, sociales, laborales y psicológicas. La fisiopatología principal es producida por un desequilibrio entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios en el sistema nervioso central, modificando el potencial de membrana neuronal. ¹

Epidemiología. En la actualidad de acuerdo a los reportes internacionales de la OMS, se considera que existen 40 a 50 millones de pacientes epilépticos en el mundo (7/1000), existiendo 2 picos de presentación: en menores de un año de edad (debido a epilepsias sintomáticas, accidentes antenatales y neonatales, errores innatos del metabolismo, etc.) y en adultos mayores a 70 años. En términos generales se considera que el 75% de las epilepsias inician en la edad pediátrica. ^{2,3}

La prevalencia mundial de epilepsia pediátrica en los últimos años es de 4 a 8 niños por cada 1000 habitantes. En México, la prevalencia de pacientes pediátricos con epilepsia es de 10.2 a 20 por cada 100 000 habitantes. ⁴

La mayor parte de las epilepsias responden a monoterapia, logrando un control satisfactorio y en muchos de ellas remisión; sin embargo, alrededor del 30% de los pacientes sufren epilepsia fármacorresistente, presentando crisis focales o crisis generalizadas, de origen sintomático o criptogénico (p. ej., pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut). ⁴

La epilepsia en la edad pediátrica puede ser difícil de reconocer sobretodo por que en los niños pueden presentar movimientos anormales con una gran variabilidad de causas, y solamente algunos tendrían cambios electroencefalográficos. El diagnóstico de los síndrome específicos es crucial para el manejo y pronóstico de la epilepsia. ⁵

A pesar de que un síndrome epiléptico en la edad pediátrica ha sido bien diagnosticado el tratamiento ira cambiando con el paso de el tiempo. Hay una serie

de más de 20 fármacos antiepilépticos disponibles para la edad pediátrica, el tratamiento se deberá escoger en base a la historia de crisis de los pacientes, comorbilidades y medicamentos asociados. La base de el tratamiento es tener un balance entre el control de crisis comorbilidades con pocos efectos adversos a los medicamentos y así mejorar la calidad de vida de los pacientes. El fármaco ideal deberá ser considerado en base a su efecto en múltiples tipos de crisis, sin exacerbación de otro tipo de crisis, y que no tenga efectos adversos con una farmacocinética descrita y que tenga pocas interacciones con otros FAE. ⁶

En el año 2010, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), estandarizó la definición de **epilepsia fármacorresistente**, dicho concepto ha sido intercambiado con epilepsia refractaria, intratable o resistente a fármacos, por lo que en 2010, realizó un consenso para establecer la definición de la respuesta a fármacos en epilepsia, este debe considerarse como un proceso dinámico más que un estado fijo. El curso de epilepsia fluctúa y los cambios aparentes en la respuesta a FAE pueden representar cambios de la fisiopatología subyacente.

Esta nueva propuesta permitió clasificar la respuesta terapéutica en tres grupos: libertad de crisis epilépticas (epilepsia controlada), fallo terapéutico (epilepsia resistente a fármacos) y respuesta indeterminada. Esta definición se fundamenta en dos grandes dominios: el dominio de los medicamentos utilizados y el dominio de libertad de crisis.

La epilepsia resistente a fármacos puede definirse como fracaso de dos fármacos adecuadamente tolerados y apropiados para el tipo de epilepsia para lograr una libertad sostenida de crisis. Además de la cantidad de FAE fracasados debe ser incluidos en las definiciones de la epilepsia resistente a fármacos en la literatura a saber la frecuencia de las convulsiones y la duración de el tratamiento.

Kwan et al, han propuesto un consenso para definir la epilepsia fármacorresistente en términos generales como 'aquella en la que existe falla a dos

regímenes terapéuticos (apropiados y bien tolerados), ya sea como monoterapia o en combinación para lograr la libertad de crisis sostenida’.

De acuerdo con esta propuesta, la definición de farmacorresistencia recae en la adecuada aplicación de conceptos que se encargan de ‘categorizar’ a los pacientes. Dichas categorías se establecen como: libres de crisis, fallo al tratamiento y resultado no determinado.

La definición actual considera que un paciente presenta epilepsia fármacorresistente cuando no logra la libertad de crisis epilépticas después de haber utilizado al menos dos tratamientos apropiados y adecuados (en monoterapia o poli terapia). Kwan y Brodie demostraron que el 47% de los pacientes se puede controlar con un solo medicamento, el 13% va a necesitar cambiar a un segundo FAE para lograr el control de las crisis, y solamente un 4% se controlará con un tercer FAE o la combinación de dos FAE.

Existen múltiples estudios poblacionales dirigidos a pacientes con epilepsia fármacorresistente, reportando que entre el 20-40% de los pacientes con epilepsia son resistentes a los fármaco antiepiléptico (FAE), Brodie y colaboradores reportaron el 25% de pacientes farmacorresistentes, en la población epiléptica de Escocia . Picot reportó en su estudio poblacional 22,5% de epilepsias farmacorresistentes ^{7,8}.

La fármacorresistencia es el resultado de múltiples interacciones neurobiológicas entre variables relacionadas con la enfermedad de base, con el medicamento y con los aspectos farmacogenéticos propios de cada paciente.

Se ha demostrado en múltiples grupos poblacionales que el 20-40% de los pacientes con epilepsia son resistentes a los FAE. Brodie et al demostraron en población escocesa que cerca del 25% de los pacientes son farmacorresistentes y un 16% fluctúa entre períodos libres de crisis que duran más de un año y recaídas. ⁹

Espinosa-Jovel et al demostraron, en una población de bajos recursos económicos en Bogotá, que cerca del 15,4% de los pacientes son resistentes a los FAE y el 14,4% tiene una respuesta indeterminada .¹⁰

Está claramente demostrado que los pacientes con epilepsia fármacorresistente tienen de dos a diez veces más riesgo de muerte prematura en comparación con la población general . Este aumento significativo en la tasa de mortalidad está influido principalmente por el riesgo de muerte súbita. Esta última representa la principal causa de muerte en pacientes con epilepsia fármacorresistente . Algunos estudios recientes han demostrado que el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia es mucho mayor en aquellos pacientes que tienen un perfil clínico caracterizado por: epilepsia fármacorresistente de inicio temprano, que se encuentren en politerapia y que presenten frecuentes crisis tónico-clónicas generalizadas.¹¹

La epilepsia fármacorresistente es una condición frecuente, costosa y incapacitante; sin embargo, a pesar de los grandes avances en el conocimiento de esta enfermedad. Weaver y Pohlmann- Eden plantearon, en 2013, una lista de necesidades insatisfechas en epilepsia fármacorresistente, dentro de las cuales llama la atención la necesidad de conocer la historia natural de la enfermedad, así como su progresión y respuesta terapéutica a lo largo del tiempo.^{12.}

Algunos estudios epidemiológicos que han demostrado tres patrones de farmacorresistencia en epilepsia:

- *Resistencia de novo.* Algunos pacientes presentan farmacorresistencia desde el inicio del tratamiento con FAE. Esta hipótesis está fundamentada en algunos estudios que demostraron que la probabilidad de lograr un control de crisis en un paciente en el cual el primer medicamento ha fallado es solo del 11%, mientras que la probabilidad de lograr el control de crisis en un paciente en el cual el primer medicamento se tuvo que suspender por efectos adversos o intolerancia es del 41-55% . Camfield et al también

documentaron, en población pediátrica, que la respuesta al primer FAE es altamente productora del desenlace terapéutico, y demostraron que, de los pacientes que responden al primer medicamento, cerca del 61% puede lograr una remisión de la enfermedad, mientras que de los pacientes que presentan fallo terapéutico con el primer medicamento, solamente el 42% puede lograr la remisión .

- *Resistencia progresiva.* En algunos pacientes, las crisis epilépticas pueden ser controladas inicialmente, pero después volverse resistentes al tratamiento. Este patrón puede ser frecuente en algunas epilepsias de la infancia o en pacientes con esclerosis mesial temporal .
- *Resistencia recaída-remisión.* En este tipo de resistencia, la respuesta terapéutica de los pacientes se alterna entre periodos de remisión (epilepsia controlada) y periodos de recaída (farmacorresistencia). Aunque los mecanismos implicados en este patrón de resistencia no son claros, se propone que los aspectos farmacocinéticas y farmacodinámicos de los medicamentos, así como las interacciones medicamentosas, pueden ser los responsables de este patrón de respuesta terapéutica. ¹³

Las bases fisiopatológicas de farmacorresistencia se caracteriza por una insensibilidad a un gran número de medicamentos de amplio espectro, que actúan sobre diferentes receptores y a través de diferentes mecanismos.

La hipótesis de los transportadores es la más estudiada actualmente y plantea la posibilidad de que exista una sobreexpresión de transportadores de flujo de medicamentos en las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, de los astrocitos y de las neuronas, lo que explicaría por qué un gran número de medicamentos liposolubles, que en teoría tendrían una alta difusión al sistema nervioso central, presentan baja eficacia y bajas concentraciones en el líquido cefalorraquídeo.

Estas moléculas transportadoras de flujo forman parte de un grupo de proteínas transmembrana dependientes de trifosfato de adenosina, que se denominan ABC.

Dentro de este grupo, las proteínas más estudiadas son la glucoproteína P y las proteínas de multirresistencia a medicamentos (MRP), específicamente la MRP1, la MRP2 y la MRP5. Estas proteínas tienen la función de promover el flujo de las sustancias lipofílicas que atraviesan la barrera hematoencefálica, devolviéndolas al torrente sanguíneo, y funcionan como un mecanismo de defensa para evitar efectos adversos y complicaciones derivadas de la toxicidad de estos fármacos . Actualmente, existe evidencia significativa que ha demostrado una sobreexpresión de estos transportadores de flujo sobre el tejido cerebral epileptogénico de pacientes con epilepsia fármacorresistente que han sido llevados a cirugía. La sobreexpresión de la glucoproteína P y de las MRP también se ha demostrado en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal.

Actualmente se conocen más de 50 polimorfismos de nucleótido simple y polimorfismos de inserción/delección sobre el gen *ABCB1* que codifica para la glucoproteína P . Dentro de todas estas alteraciones, el polimorfismo de nucleótido simple C3435T es el que más se ha estudiado, y se ha relacionado con alteraciones en la expresión de la glucoproteína P. Sin embargo, actualmente existe mucha controversia y no se cuenta con datos concluyentes que permitan determinar si este polimorfismo genético es un factor de riesgo para epilepsia fármacorresistente. ¹⁴

Se han identificado algunos factores que contribuyen a la epilepsia fármacorresistente (tabla 1).

Tabla 1. Factores que contribuyen a las bases biológicas de la epilepsia fármacorresistente	
Factores relacionados con la enfermedad	<p>Etiología de las crisis (síndrome de Lennox-Gastaut, encefalopatías mioclónicas, entre otras)</p> <p>Alteraciones estructurales (displasias corticales, esclerosis hipocampal, entre otras)</p> <p>Canalopatías</p> <p>Autoinmunidad (anticuerpos anti-GAD, anticuerpos anti-GM1, anticuerpos anti-GluR3, entre otras)</p> <p>Interacciones en la penetración de los fármacos antiepilépticos (sobreexpresión de glucoproteína P y MRP)</p> <p>Alteraciones en la barrera hematoencefálica</p>
Factores relacionados con el paciente	<p>Polimorfismos genéticos en el gen <i>ABCB1</i></p> <p>Polimorfismos genéticos en el gen <i>SCN2A</i></p> <p>Alteraciones en la expresión de los receptores GABA_A</p> <p>Influencias ambientales (enfermedad perinatal, entre otras)</p>
Factores relacionados con el medicamento	<p>Interacciones farmacológicas</p> <p>Modificaciones de aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos</p> <p>Carencia de propiedades 'modificadoras de enfermedad'</p>

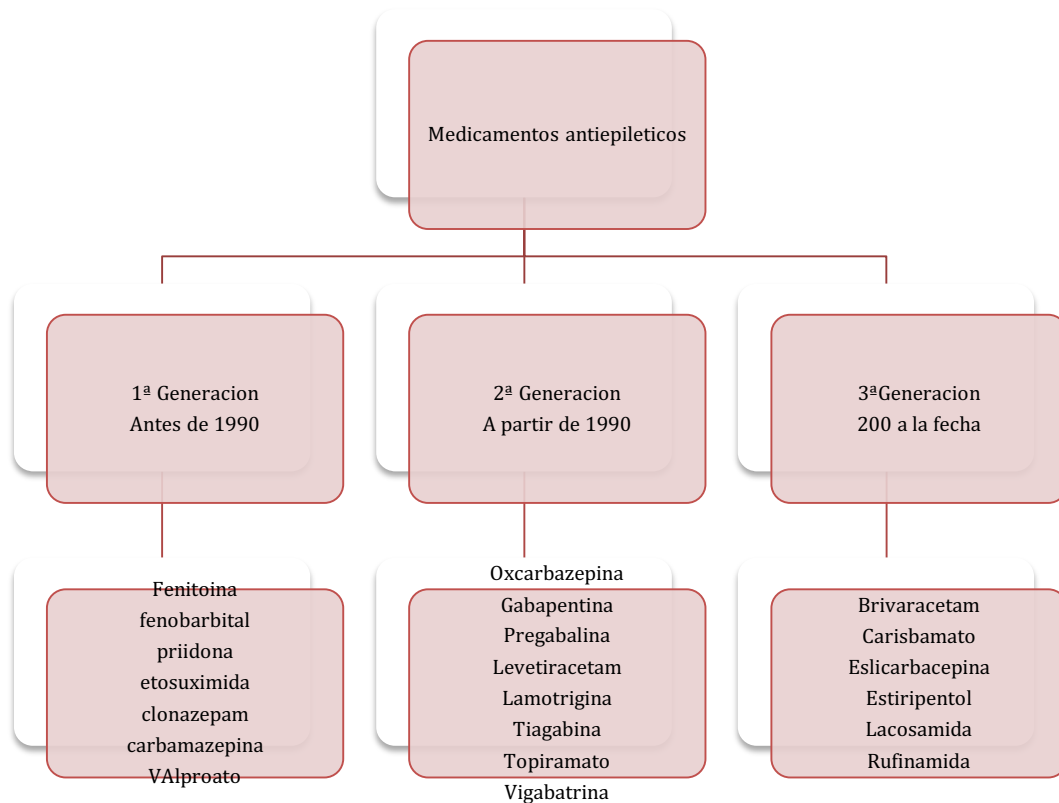
Adaptado de . Camilo A et al. 2015. Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos.

Existen múltiples alternativas farmacológicas para el tratamiento de epilepsia, teniendo como objetivo principal tener el mejor control clínico, sin efectos adversos, a favor de una adecuada calidad de vida en los pacientes.

La selección de los FAE se determina según el tipo de crisis o síndrome epiléptico, comorbilidades, genero del paciente, farmacocinética, efectos adversos (teratogenicidad, toxicidad), debiendo ser mas cautelosos la selección de los tratamientos en la población pediátrica. ¹⁵.

En los últimos 12 años han salido al mercado fármacos antiepilépticos de nueva generación para el tratamiento de epilepsia en la edad pediátrica. ¹⁶

Cuadro 1. Generación de fármacos antiepilépticos. ¹⁷



La lacosamida es uno de los principales fármacos de tercera generación cuyo mecanismo de acción favorece la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje. Ha mostrado propiedades farmacocinéticas favorables, no tiene interacciones farmacocinéticas significativas con otros antiepilépticos; fue aprobado por FDA en el 2008 como terapia adjunta en adultos con epilepsia parcial fármacorresistente. En 2014 la lacosamida se aprobó por FDA como monoterapia.

El mecanismo de acción de lacosamida (R)-2-acetamido-N-benzyl-3-metoxipropionamida es la inactivación lenta de los canales lentos de sodio dependientes del voltaje sin actuar sobre la inactivación rápida, pudiendo normalizar los umbrales de descarga neuronales. Se une a la proteína -2 (CRMP-2), fosfoproteína que se expresa en el SNC. Es una proteína que interviene en la cascada de trasducción para la diferenciación neuronal y expresión de genes. Se ha demostrado que puede producir efectos neuroprotectores. ¹⁸

Actualmente es aprobado en las siguientes indicaciones y fechas:

- EMEA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 16 Julio 2008.
- AEMyPS: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. La primera fecha de autorización fue el 29 de Agosto de 2008.
- FDA: tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia a partir de los 16 años. 28 octubre 2008.
- Canadá: Tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial en adultos que no están controlados con la terapia convencional. 23 Octubre 2010.

Farmacocinetica

Las concentraciones plasmáticas, urinarias y saliva se han determinado en estudios de cromatografía líquida en tandem y espectroscopia en masas, por medio de este método los rangos de concentraciones son:

- Plasma y Saliva : 0.01–10 mcg/mL
- Urinario: 0.2–200 mcg/mL

Se absorbe completamente posterior a la administración vía oral con una biodisponibilidad oral del 100%. Ingestión con alimentos: no retrasa la velocidad de absorción ni disminuye el grado de absorción. El Volumen de distribución: 0.6-0.7 L/kg. Se une a proteínas séricas hasta en 15%. Las concentraciones máximas plasmáticas es de 0.5-4 horas después de una dosis de 100-800 mg.

La biodisponibilidad intravenosa es de 100% llegando a concentraciones máximas en 1 hora en una infusión de la misma en 15 minutos.

El 90% se excreta en orina como fármaco inalterado (40%) y metabolitos inactivos. El principal metabolito es el O-desmetilado, resultante de metabolismo por CYP19.

La unión de proteínas es menor a el 15% en pacientes sanos. El volumen de distribución es aproximadamente de 0.6L /Kg

Eliminación: Mayoritariamente por excreción renal y biotransformación. La lacosamide presenta farmacocinética lineal, una semivida de eliminación de 13 horas y baja variabilidad intra e interindividual. ¹⁹

La dosis en la edad pediátrica aun no esta establecida sin embargo se realizo un estudio en Pendeli Children's Hospital en donde reportaron 18 pacientes de 2 a 18 años con tratamiento a base de lacosamida por lo menos 3 meses. La mayoría de los pacientes estuvieron tratados con múltiples fármacos antiepilépticos con dosis inicial de 2 mg hasta 10 mg por kilo día. 36% de los pacientes tuvieron adecuado control de crisis disminuyendo la frecuencia hasta en un 50%.

Interacciones medicamentosas:

No hay estudios que demuestren interacciones significativas con otros FAE. Menos de el 20% de los pacientes disminuyeron las concentraciones séricas de fenitoina, caramamazepina y fenobarbital.

Efectos adversos:

- Trastornos en el sistema nervioso: reacciones de hipersensibilidad.
- Trastornos cardiacos: bradicardia.
- Trastornos metabolismo y nutrición: hiponatremia.
- Trastornos sistema nervioso: ataxia, sincope.
- Trastornos psiquiátricos: alteraciones animo, ideación suicida, intento suicidio.
- Trastornos piel y tejido subcutáneo: rash.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Bloqueo auriculoventricular (AV) de segundo o tercer grado conocido.

Existen múltiples estudios de el uso de lacosamida en terapia de adición y recientemente su uso en monoterapia en población adulta, siendo aun limitada la información en población pediátrica . Estudios en niños con epilepsia farmacorresistente y el uso de lacosamida.

Varios estudios han demostrado la efectividad y seguridad de el uso de Lacosamida en la edad pediátrica en la mayoría de ellos han encontrado pocos efectos adversos , y han propuesto este medicamento como terapia adjunta en epilepsia parcial y epilepsia farmacorresistente con buenos resultados.

M. Gavatha y cols en el 2011 realizaron un estudio de eficacia y tolerabilidad de Lacosamida vía oral como terapia adjunta en pacientes pediátricos con epilepsia parcial farmacorresistente se incluyeron 18 pacientes de 3 a 18 años de edad, con una duración de tratamiento de mínimo 3 meses, 5 pacientes (36%) tuvieron una disminución de crisis de mas de el 50%. Se prescribió una dosis de 1.7 a 10 mg kilo día con adecuados resultados. Entre los efectos adversos reportados en este estudio fueron somnolencia en 3 pacientes, irritabilidad 2 pacientes, trastorno de sueño y pancitopenia en 1 paciente. El 100% de los pacientes estaban en politerapia siendo la combinación de levetiracetam y valproato de magnesio la mas frecuente. En este estudio 50% de los pacientes suspendieron el tratamiento principalmente por el costo y por persistir con mismo numero de crisis. ^{20,21}

Laura M. y cols. realizaron un reporte de experiencia de Lacosamida en pacientes con epilepsia focal de difícil control en Children's Hospital Boston. Estudio retrospectivo, identificaron 24 pacientes que recibieron lacosamida. La edad media fue de 14 años, encontraron una reducción de crisis a 4 meses posterior a el inicio de lacosamida de 39.6% (IQR 0-82.5; mean 34.8, S.D. 63.3). (P < 0.01, Wilcoxon signed rank test). No se observaron efectos adversos significativos. ²²

Smail Pasha M. Pharm y colaboradores realizaron un estudio prospectivo de eficacia y tolerabilidad de Lacosamida en pacientes pediátricos como terapia adjunta. Periodo comprendido de Noviembre de 2011 a 2014. La edad media fue de 5 a 15 años de edad, en los que fallaron 2 o mas FAE. La eficacia fue evaluada mediante la cuantificación de crisis en 3 meses. Realizaron previo a el inicio de Lacosamida EKG y PFH durante el estudio encontrando una reducción de crisis en estos paciente de el 20 a el 50 % estadísticamente significativo P < 0.05, en cuento la tolerabilidad 50 % de los pacientes tuvieron efectos adversos entre los reportados mas frecuente insomnio, depresión, irritabilidad, nausea, vomito, cefalea. Concluyen que es un medicamento eficaz y seguro en pacientes con pacientes con epilepsia parcial refractaria. ²³

Jean-Francois Toupin y cols. Realizaron así mismo un estudio en el 2015

retrospectivo en donde describen la experiencia de el uso de Lacosamida como terapia adjunta en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria, recabaron un total de 25 pacientes de 5 a 20 años de edad en donde refieren que 40 % de los pacientes tuvieron un adecuado control de crisis a corto plazo(3 meses) sin embargo a largo plazo no tuvieron diferencias significativas en cuanto el control de crisis. ²⁴

Ismail Pasha y cols, en el 2015 realizaron un estudio de seguridad de Lacosamida en pacientes con epilepsia refractaria un total de 79 pacientes, en el cual concluyen que fue bien tolerada con pocos efectos adversos, con una disminución de crisis significativa mayor a el 50% ($P < 0.001$).²⁵

Karan Poddar MD en 2016 , realizo un estudio en donde describen el uso de Lacosamida intravenosa en pacientes pediátricos con estado epiléptico menores a 17 años de edad, el resultado fue que es eficaz en 78% de los pacientes que se administraron encontrando que 44% de los mismos estuvieron libre de crisis posterior a la administración con una dosis de 10 mg por kilo. ^{26,27,28}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

En México existe una alta prevalencia de epilepsia de epilepsia refractaria sobre todo en la edad pediátrica. Mas de el 30% de los pacientes con epilepsia no alcanzan una remisión a pesar de el tratamiento farmacológico.

La lacosamida uno de los principales fármacos de tercera generación cuyo mecanismo de acción favorece la inactivación lenta de los canales de sodio dependientes de voltaje. Ha mostrado propiedades farmacocinéticas favorables, no tiene interacciones clínicas significativas con otros medicamentos antiepilépticos.

Se describirá el perfil clínico de los pacientes a los que se les prescribió lacosamida, revisando la respuesta clínica, electroencefalografica y efectos secundarios ante el uso de la misma, para ampliar la información de este antiepiléptico en población pediátrica, ya que hasta el momento es limitado..

El uso en la edad pediátrica podría disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis convulsivas con ello disminuir la morbilidad y mortalidad de este grupo de pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Cual es la experiencia clínica del uso de Lacosamida en los pacientes con epilepsia fármacorresistente en pacientes de 1 mes a 18 años de edad del Instituto Nacional de Pediatría?

¿ Cuales son los diagnósticos epilépticos y etiológicos de los pacientes con epilepsia fármacorresistente incluidos?

¿Cuáles son las indicaciones para el inicio de lacosamida?

¿Cuál es la dosis y vía de administración de lacosamida?

¿Cuál es la reducción de crisis convulsivas a la primera semana de haber iniciado lacosamida?

¿Cuál es la reducción de crisis convulsivas a los 3 meses de haber iniciado lacosamida?

¿Cuáles son los principales efectos adversos de el uso de lacosamida en los pacientes pediátricos?

¿ Cuales son los hallazgos electrocardiográficos en los pacientes con uso de lacosamida?

OBJETIVOS

Objetivo principal

- Describir la experiencia clínica del uso de lacosamida en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría 1 de enero del 2010 al 30 de mayo de 2016.

Objetivos secundarios

Objetivo particular:

1. Describir los diagnósticos epilépticos y etiológicos de los pacientes con epilepsia fármacorresistente incluidos .
2. Describir las indicaciones para el inicio de lacosamida.
3. Describir la dosis y vía de administración de lacosamida .
4. Describir reducción de crisis convulsivas a la primera semana de haber iniciado lacosamida.
5. Describir reducción de crisis convulsivas a los 3 meses de haber iniciado lacosamida.
6. Describir los efectos adversos con el uso de lacosamida.
7. Describir los hallazgos electroencefalográficos en pacientes con indicación de lacosamida.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio.

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, prolectivo .

Población objetivo.

Niños de 1 meses a 18 años con diagnostico de epilepsia fármacorresistente quienes tengan manejo con lacosamida como terapia de adición.

Población elegible

Niños de 1 meses a 18 años con epilepsia fármaco resistente de la clínica de epilepsia de el Instituto nacional de Pediatría .

Lugar de estudio. Servicio de Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Pediatría

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión

Pacientes de el Instituto Nacional de Pediatría de 1 mes -18 años de edad con diagnostico de epilepsia fármacorresistente.

Pacientes con epilepsia fármacorresistente a quienes se ha iniciado manejo con Lacosamida VO o IV por al menos 3 meses.

Pacientes con expediente completo

Criterios de Exclusión

Pacientes que se indico Lacosamida y no tuvo seguimiento por consulta externa.

Pacientes finados en los primeros 3 meses posteriores a el inicio de Lacosamida.

Pacientes con expediente incompleto

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

- Se buscara en la base de datos de los pacientes de clínica de epilepsia de 2010 a 2016 a los cuales se haya iniciado Lacosamida VO o IV
- Se hará revisión de expedientes de cada uno para describir la etiología de la epilepsia.
- Se describirán medicamentos coadyuvantes en el manejo de la epilepsia por cada paciente
- Se cuantificara el numero de crisis por mes previo a el inicio de Lacosamida y 3 meses posteriores a inicio de Lacosamida.
- Se revisaran estudios de laboratorio previos a inicio de Lacosamida (BH, QS, ES, PFH) y 3 meses posteriores a el inicio de Lacosamida para identificar efectos adversos.
- Se revisará los estudios electroencefalográficos para identificar el patrón eléctrico de los pacientes con epilepsia.
- Se revisara estudio electrocardiográfico para identificas efectos adversos por el uso de lacosamida.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

A conveniencia .

Se revisaran expedientes con epilepsia fármacorresistente de el Instituto Nacional de Pediatría con uso de Lacosamida de enero de 2010 a 30 Mayo de 2016.

DESCRIPCION DE VARIABLES

Variable	Definicion	Tipo de variable	Unidad de medición
Epilepsia fármacorresistente.	Epilepsia no controlada a pesar de el uso de 2 o más FAE.	Cualitativa Nominal	Presente Ausente
Uso de lacosamida	Cualitativa	Cualitativa	Presente Ausente
Edad	Tiempo trascurrido a partir de el nacimiento de un individuo	Cuantitativa Continua	Años
Sexo	Diferenciación de cada individuo de acuerdo a la naturaleza biológica (hombre o mujer) y su rol sexual	Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Numero de crisis	Presencia de crisis convulsivas en un periodo de tiempo.	Cuantitativa nominal	Numero
Etiología de crisis	Según la clasificación de ILAE estructural o metabólica, genética, desconocida, , sintomática	Cualitativa nominal	Sintomática Criptogenica Idiopática
Tratamiento coadyuvante	Medicamento antiepilépticos utilizados en conjunto con lacosamida	Cualitativa Nominal	
Vía de administración	Lugar por donde se administra un medicamento	Cualitativa Nominal	Vía oral Intravenosa

Dosis de medicamento	Dosis administrada de un medicamento por cualquier vía	Cuantitativa	Mg/kg/día
Electrocardiograma	Gráfico en el que se registran los movimientos del corazón y es obtenido por un electrocardiógrafo	Cualitativa nominal	Normal Alterado No tiene
Electroencefalograma	Gráfico en el que se registra la actividad del cerebro y es obtenido por un electroencefalógrafo	Cualitativo nominal	Descarga Focal Descarga generalizado Estado epiléptico
PFH	.pruebas de funcionamiento hepático	Cuantitativa nominal	

....

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de las variables se realizó con apoyo del programa SPSS versión 20.0, en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Para el análisis de variables se utilizó estadística descriptiva. Frecuencias para variables categóricas y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud, artículo 17, fracción III, esta investigación es sin riesgo y es importante mencionar que se mantendrá la confidencialidad de los datos extraídos del expediente.

CRONOGRAMA

1. Elaboración de protocolo: Diciembre 2015 a Marzo 2016
2. Sometimiento de protocolo a Comité Académico: Marzo 2016
3. Inicio de protocolo: Abril 2016
4. Reclutamiento de pacientes: Enero de 2010 a Abril 2016
5. Análisis de resultados y finalización de protocolo: Mayo 2017
6. Sometimiento para publicación a Revista de Neurología : Mayo 2017

FACTIBILIDAD

Este estudio fue factible ya que en la clínica de epilepsia tenemos hasta un 30% de epilepsia fármaco resistente , en los cuales se ha indicado Lacosamida como terapia de adición para el tratamiento de las mismas.

RECURSOS

Recursos humanos

- Investigador: Dra. Ixiu del Carmen Cabrales Guerra

Actividad: Revisión de la literatura, recopilación y análisis de datos, reporte de resultados y posteriormente presentación de los mismos ante las autoridades correspondientes y divulgación en congresos, seminarios médicos y publicaciones científicas

Tiempo destinado: 4 horas por semana.

- Tutores: Dra. Leticia Munive Báez

Actividad: Revisión de avances durante el proceso de desarrollo del trabajo de investigación y asesoramiento metodológico.

Tiempo destinado: 3 horas por semana.

Recursos materiales

- Computadora Laptop
- Internet inalámbrico
- Programa Excel 2007
- Bolígrafos
- Libreta de apuntes
- Calculadora

FINANCIAMIENTO

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo y retrospectivo que no generará gastos adicionales.

CONFLICTO DE INTERESES

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

RESULTADOS

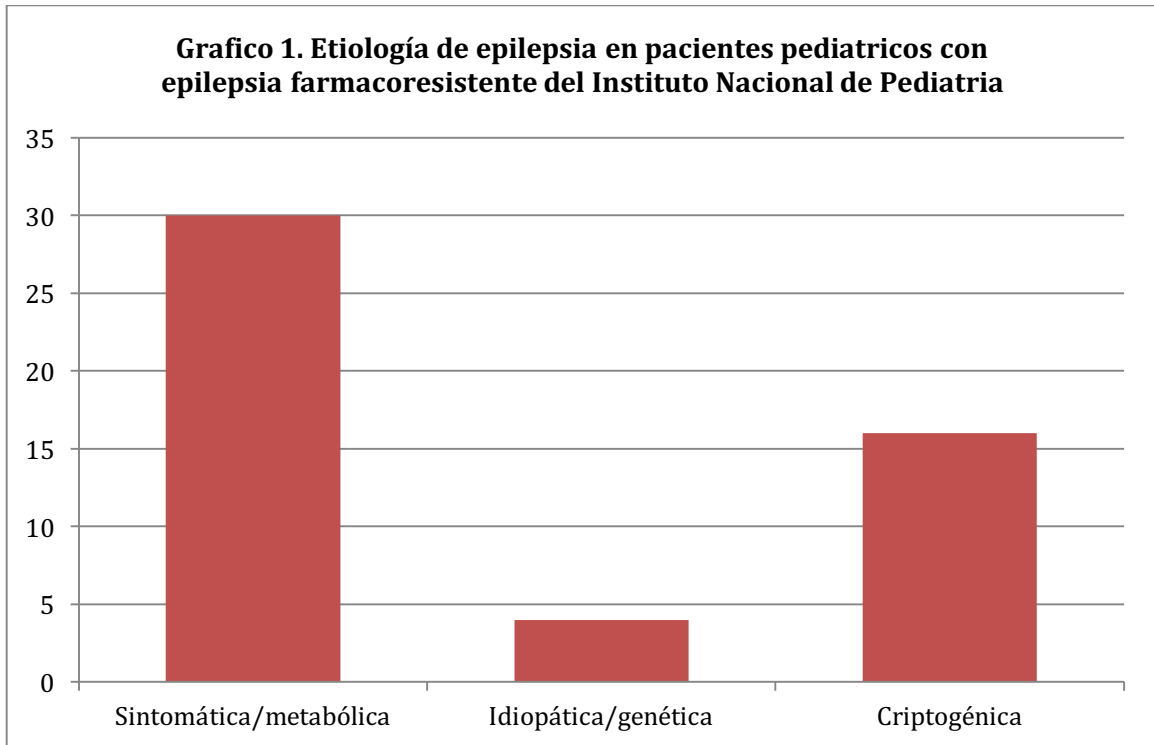
En el estudio comprendido de enero del 2010 al 30 de mayo de 2016 se recolectaron un total de 50 pacientes con edades máximas de 18 años mínima de 9 meses, la edad promedio fue de $9,018 \pm 4,73$ años . En cuanto el sexo, un total de 50 pacientes 25/50 mujeres-

Tabla 2. Características demográficas en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría	
Edad	Promedio
Mínima 9 meses	9,018
Máxima 18 años	\pm 4,73
Sexo	n. (%)
Femenino	50 (50%)

Se evaluó el tipo de epilepsia de los pacientes siendo focal el más frecuente 34/50. (68%). De los 34 pacientes con epilepsia focal fármacorresistente el 86% (27/34) tuvieron una reducción de más de 50% de sus crisis, el 14% (7/34) tuvieron disminución menor del 50% del basal. En los pacientes con epilepsia generalizada fármacorresistente incluidos en el estudio 16/50, 9 pacientes presentaron disminución de crisis mayor al 50% de su basal. Solo en 8/50 pacientes fue factible establecer el diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut .

En relación a la etiología 27/50 (54%) tuvieron epilepsia sintomática: encefalopatía hipoxico isquémica 9/30, (30%), disgenesia cerebral 6/30 (20%), post infecciosa , EVC, tumoral, angioma cavernoso, metabólicas, y autoinmune; el resto fueron criptogénica 16/50 (32%) e idiopática 7/50 pacientes (14%).

Tabla 3. Diagnósticos etiológicos pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría		
Epilepsia sintomática	n.	(%)
Total	27	54
Secuelas de EHI	9	
Disgenesia cerebral	2	
-Complejo lisencefalia paquigiria	1	
-Heterotopia en banda	1	
- Polimicrogiria	2	
Evento cerebro vascular	1	
Hematoma epidural	1	
Hemangioma cavernoso	1	
Acidemia glutárica	1	
Astrocitoma pielocítico	1	
Leucemia Linfocítica Aguda	1	
Post infecciosa	1	
Rasmussen	1	
Epilepsia mioclónica progresiva	1	
Encefalitis NMDA	1	
Esclerosis mesial temporal	1	
Leucodistrofia metacromática	1	
Epilepsia Idiopática/genética	n.	(%)
Total	7	14
Rett	3	
Dravet	1	
Niemann Pick tipo C	1	
Lipofuscinosis infantil tardía	1	
Esclerosis tuberosa	1	
Epilepsia Criptogénica	n.	(%)
Total	16	32



La principal indicación de el uso de lacosamida fue como coadyuvante en epilepsia refractaria 38/50 (76%) y estado epiléptico 12/50 (24%).

El perfil electroencefalográfico fue paroxismos focales 24/50 (48%), paroxismos generalizadas 8 /50 (16 %) y mixtos (paroxismos focales y generalizados) 18/50 (36%). Los pacientes con estado epiléptico predomino paroxismos focales.

Todos los pacientes estuvieron en politerapia , siendo las combinaciones de valproato de magnesio, levetiracetam y topiramato las más utilizadas a las cuales se agregó como coadyuvante lacosamida.

Tabla 4. Características clínico-electroencefalográficas de los pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría	
Indicación de inicio de Lacosamida	n. (%)
Epilepsia refractaria	38 76%
Estado epiléptico	12 24%
Tipo de EEG	n. (%)
Paroxismos focales	24 48%
Paroxismos generalizados	8 16 %
Paroxismos mixtos	18 36%
Numero de FAE	n. (%)
2	14 28%
3 o mas fármacos	36 72%

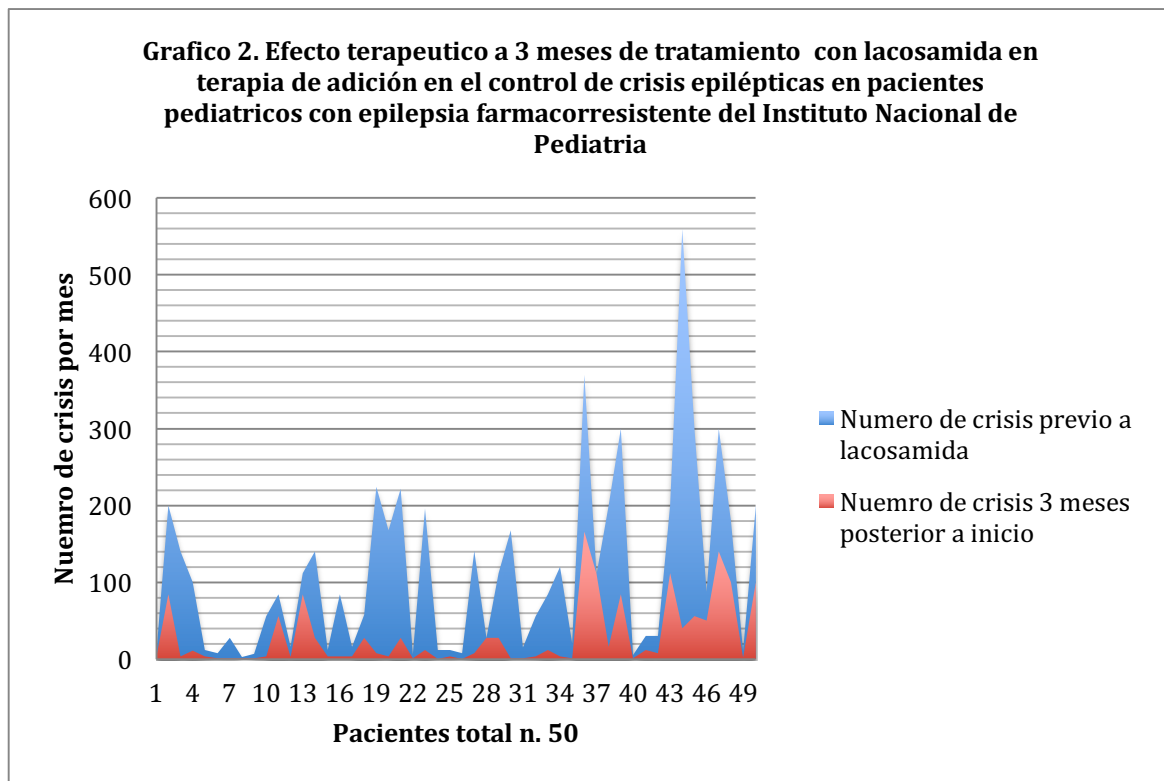
En el 20% de los pacientes la administración inicial fue intravenosa y 80% por vía oral; el 100% de los pacientes continuaron con administración oral en mantenimiento ambulatorio por 3 meses. Solo 66% de nuestra población continuó en tratamiento con lacosamida por mas de 3 meses, 34% (17/50) suspendieron el tratamiento por diferentes causas: 18% por costo , 10% por la presencia de un evento adverso, 8% cambio en el perfil clínico de la epilepsia, 2% por no disponibilidad en farmacias.

La dosis inicial fue en promedio de 3.4 +/-1.5 mg kilo día y de mantenimiento 6.7 ± 2.4 mg kilo día.

Tabla 5. Esquema de administración de lacosamida en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente del Instituto Nacional de Pediatría	
Vía de administración inicial	n. (%)
Intravenoso	10 (20%)
Vía oral	40 (80%)
Dosis Inicial mg kilo día	3.4 +/- -1.5
Dosis mantenimiento mg kilo día	6.7 ± 2.4
Tratamiento con lacosamida por 3 meses	n. (%)
> 3 meses	33 (66%)
Suspendido después de 3 meses	17(34%)
Causa de retiro	n. (%)
Costo	9 (18%)
Evento adverso	5 (10%)
Modificación del perfil clínico de epilepsia	4 (8%)
Disponibilidad	1 (2%)

Para valorar la respuesta del control de crisis con lacosamida, se cuantificaron el número de crisis por mes previo a lacosamida, se cuantificó número de crisis a 3 meses posterior a su inicio. Se consideró como adecuada respuesta a los pacientes que tuvieron más de 50% de disminución en número de crisis en 3 meses y respuesta parcial aquellos pacientes que disminuyó la frecuencia de sus crisis en menos de 50% ; 38/50 (76%) pacientes tuvieron adecuada respuesta, 11/50 (22%), disminuyeron la frecuencia de las crisis en menos de 50%, en 1 paciente (2%) se incrementaron las crisis. Ninguno de nuestros pacientes se mantuvo libre de crisis durante el periodo de estudio. Se evaluó la disminución de crisis con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon siendo de -6,094 siendo estadísticamente significativo.

Los diagnósticos etiológicos de los pacientes que tuvieron una respuesta parcial fueron: Acidemia glútarica, Niemann Pick tipo C, Epilepsia mioclónica progresiva Lipofuscionosis infantil tardía, Epilepsia mioclónica progresiva y parcial con generalización secundaria. La paciente que presentó incremento de crisis convulsivas tenía síndrome de Rett. (Ver gráfico 2).



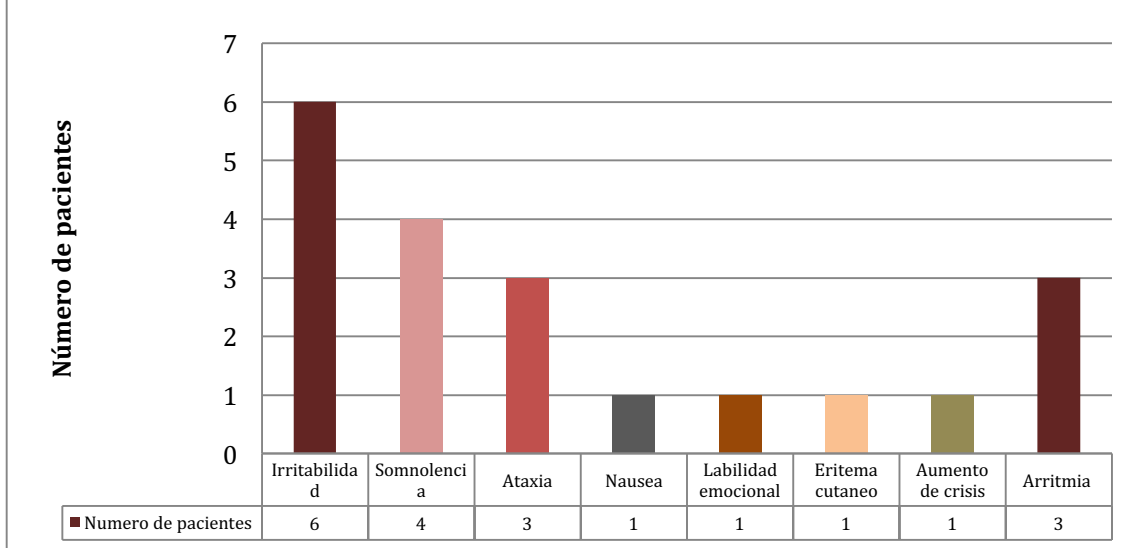
En relación a los eventos adversos, en 16 pacientes de nuestra población (32%) se identificó el reporte de al menos 1 evento adverso: irritabilidad 6/16 (33%), somnolencia 4/16 (22%), ataxia 3/16 (16%), náusea 2/16 (11%), labilidad emocional 1/16 (5%), eritema cutáneo 1/16 (5%), aumento de crisis 1/16 (5%) arritmia cardiaca , extrasístole ventricular, QT prolongado y bloque de rama

derecha. 2/18 de los pacientes presentaron 2 o mas eventos adversos. (Ver tabla 6 y gráfico 3).

Tabla 6. Resumen de características demográficas, medicamentos coadyuvantes y efectos adversos en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente con tratamiento coadyuvante con lacosamida del Instituto Nacional de Pediatría					
Edad	Genero	Dosis inicial	Medicamentos	EKG	Efecto adverso
14 años,	F	2 mg/kg	AVP,LVT, Clobazam	No	
7 años	F	4 mg/kg	LVT, Clobazam	No	Eritema cutáneo, somnolencia
10, años,	M	5 mg/kg	AVP, LVT, FB, TPM	No	
7 años	M	1 mg/kg	AVP, LVT, Clobazam, LMT	No	
13 años	M	1.3mg/g	AVP, LVT	No	Irritabilidad
15 años	M	2 mg/kg	AVP, LVT	No	
7 años	M	4 mg/kg	AVP, TPM	No	Irritabilidad
9 años	M	4 mg/kg	LVT, Clobazam	No	
3 años	F	4.2mg/g	AVP, OXB	No	
11 años	F	4 mg/kg	LVT	Normal	
16 años	M	3.2mg/g	AVP, OXB	Normal	
9 años	M	3 mg/kg	AVP, Clobazam, TPM	Normal	Ataxia
7 años	F	5.4mg/g	LVT, TPM	Normal	
4 años	F	1.5mg/g	Clobazam, TPM	Normal	
15 años	F	2 mg/kg	AVP, LVT, TPM	No	
7 años	M	2.7mg/kg	AVP, LVT	Normal	
10 años	M	4.7 mg/kg	LVT, TPM	No	Somnolencia, cefalea
13 años	F	2 mg/kg	LVT, Clobazam, TPM	Normal	
7 años	F	5.6 mg/kg	AVP, LVT, LMT, Clonazepam	No	
14 años	M	3.5 mg/kg	LVT, TPM	Normal	
8 años	F	5.7 mg/kg	AVP,LVT	Normal	
13 años	F	5 mg/kg	LVT, LMT, Clonazepam	Normal	Irritabilidad
7 años	M	3 mg/kg	AVP, CBZ	No	Cefalea,

					vomito
10 años	F	5 mg/kg	AVP, LVT, TPM, Clonazepam	Normal	Somnolencia
18 años	F	2 mg/kg	AVP, LVT, TPM, Clonazepam	Normal	
3 años	M	2 mg/kg	AVP LVT	Normal	
12 años	F	2 mg/kg	AVP, Clonazepam	No	Cefalea, ataxia, vomito
10 años	M	3.7 mg/kg	OXB, Clobazam	No	Labilidad emocional
2 años	F	4 mg/kg	LMT,TPM	Normal	
14 años	M	6 mg/kg	LVT, Clobazam, TPM	Normal	
8 años	M	4.5 mg/kg	AVP, OXB	Normal	Irritabilidad
9 años	F	5.7 mg/kg	LVT, LMT	No	
6 años	M	2 mg/kg	OXB, FB	Bloqueo Rama derecha	Arritmia
14 años	M	2 mg/kg	OXB, LVT, Clobazam, TPM	No	
14 años	M	2 mg/kg	AVP, TPM, Clonazepam	No	Ataxia
16 años	M	5 mg/kg	LVT, LMT, TPM, Clonazepam	No	
1 años	M	5 mg/kg	AVP, OXB	Normal	
7 años	F	4 mg/kg	OXB, LVT, Clonazepam	No	Somnolencia
4 años	F	5.5 mg/kg	AVP, LVT, FB, Clobazam, Primidona	Normal	
9 años	F	5.5 mg/kg	AVP, LVT, Clobazam, TPM	Bloqueo Rama derecha	Aumento de crisis + arritmia
4 años	F	2 mg/kg	LVT, TPM, Clonazepam	No	
10 años	F	4 mg/kg	LVT, Clobazam, LMT, TPM	No	
2 años	F	2 mg/kg	AVP, LVT, TPM	No	
10 años	M	2 mg/kg	LVT, TPM	No	
2 años	M	2 mg/kg	OXB, LVT, TPM, Primidona	Extrasístole	Irritabilidad, ataxia + arritmia
18 años	F	2 mg/kg	LVT, Clobazam, TPM	No	Irritabilidad
15 años	F	2 mg/kg	LVT, CBZ, Clobazam, LMT	No	
9 meses,	M	2 mg/kg	AVP, LVT, Clobazam, TPM	No	
4 años	M	4 mg/kg	AVP, LVT, TPM, Clonazepam	No	
2 años	F	4 mg/kg	AVP, OXB, LVT	Normal	

Gráfico 3. Eventos adversos en pacientes pediátricos con epilepsia fármacorresistente con lacosamida en terapia de adición, del Instituto Nacional de Pediatría



En 30/50 pacientes se les realizó electrocardiograma posterior al inicio de lacosamida, se encontró en 3 pacientes trastorno del ritmo con significancia clínica: bloqueo de rama derecha, QT prolongado y extrasístole auricular. 1 paciente requirió suspensión de lacosamida por QT prolongado.

Algunos pacientes tenían exámenes de laboratorio alterados previo al inicio de lacosamida: elevación de AST, ALT 5/50 (10%), hiponatremia en 2/50 (5%), trombocitopenia en 5 /50 (10%), las cuales no empeoraron durante el tratamiento de lacosamida. Todas las alteraciones bioquímicas y hematológicas previas al uso de lacosamida fueron corregidas al resolver la causa de origen.

Discusión

La lacosamida es un antiepiléptico de nueva generación que cuenta con mecanismos novedosos en la regulación de la epilepsia, incidiendo en la inactivación de canales de sodio, además de modular el mediador 2 de la proteína funcional de la respuesta a colapsina reduciendo la excitotoxicidad inducida por glutamato. Fue aprobada por la FDA a partir del 2008 para ser utilizada en pacientes de mas de 16 años en terapia de adición.

En el Instituto Nacional de Pediatría el 20% de nuestra población epiléptica son fármacorresistente lo cual produce la necesidad de buscar alternativas terapéuticas dado la severidad de la epilepsia en este grupo de pacientes, situación similar en servicios de neuropediatría en otros países. Existen pocas publicaciones a nivel internacional sobre el uso de lacosamida.

En nuestro estudio incluimos 50 pacientes con diagnóstico de epilepsia fármacorresistente que tuvieron lacosamida como terapia de adición. En relación de las características epidemiológicas el género no fue un factor que influyera en la toma de decisión para prescribir lacosamida, tampoco se observó que fuera un factor de riesgo para desarrollar epilepsia fármacorresistente. La mayoría de nuestros pacientes en seguimiento con epilepsias farmacorresistentes se encuentran en el rango de 4 a 12 años de edad, a diferencia de otras instituciones en donde la mayoría de su población son menores de 4 años de edad; en nuestro estudio solo el 22% fueron menores de 4 años. La diferencia en la distribución por edad de la epilepsia fármacorresistente en nuestra población puede ser un reflejo de los diagnósticos tardíos relacionado al tiempo que tarda en llegar un paciente a un tercer nivel de atención o a probables diferencias genéticas poblacionales.

En relación a el tipo de epilepsia la presentación clínica mas frecuente fue de inicio focal resultados similares a lo reportado en la literatura internacional, evidenciando

aún subregistros en los diagnósticos sindromáticos epilépticos de nuestros pacientes, identificando solamente 8 pacientes con Lennox Gastaut .

En relación al diagnóstico etiológico en el 60% de los pacientes se identificó la causa de la epilepsia siendo la encefalopatía hipoxico isquémica lo más frecuente, sin embargo existen pacientes que tienen el abordaje diagnóstico incompleto, siendo necesario complementar con la realización de estudios metabólicos, inmunológicos y genéticos. La mayoría de los pacientes estudiados estaban en politerapia

En estudios publicados en la literatura sobre uso de lacosamida en pacientes pediátricos Grosso et al., reportó adecuada seguridad en 24 pacientes menores de 4 años de edad con crisis focales refractarias.

Ismail Pasha et al, se evaluó la eficacia y tolerabilidad de lacosamida como terapia adjunta en paciente pediátricos con epilepsia parcial refractaria, en un total de 79 pacientes, 25-49% presentaron una disminución de crisis, 44% se encontraban libre de crisis a 3 meses posterior a inicio de lacosamida. En nuestra serie se incluyeron 50 pacientes con epilepsia fármacorresistente; 68% con epilepsia focal, 32% epilepsia generalizada.

Los pacientes con epilepsia focal 86% tuvieron adecuada respuesta a el uso de lacosamida con una disminución de crisis mayor a el 50% similar a la reportada en la literatura. Los pacientes con epilepsia generalizada 40% no tuvieron adecuada respuesta posterior a el inicio de lacosamida. Comparado con el estudio realizado por Heyman et al., en donde encontraron una eficacia menor en epilepsia generalizada comparada con epilepsia focal en un 25% vs 65% respectivamente.

La etiología de epilepsia siendo sintomática 30/50 (60%), secuelas de EHI, disgenesia cerebral. Solo en 8/50 pacientes fue factible establecer el diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut con adecuada respuesta en 6 pacientes con disminución de crisis mas de 50% Grosso S et al., evaluaron la eficacia y

tolerabilidad de lacosamida en niños con Lennox Gastaut en un total de 18 pacientes; 33% respondieron a tratamiento con un porcentaje de reducción en crisis tónicas y drop-attacks en un 31 y 20% respectivamente. Miskin C et al. Encontraron una adecuada tolerabilidad y efectividad en epilepsia refractaria generalizada particularmente en pacientes con síndrome de Lennox Gastaut.

Alexandra Geffrey et al., evaluó la respuesta de lacosamida en pacientes con esclerosis tuberosa, serie de 46 pacientes, encontrado una respuesta con más de 50% de reducción de crisis en 48% de la serie. En nuestro estudio tuvimos 1 paciente con esclerosis tuberosa y epilepsia focal fármacorresistente encontramos reducción de crisis a 3 meses posteriores a tratamiento.

Los diagnósticos etiológicos de los pacientes que tuvieron una respuesta parcial fueron: Acidemia glútarica, Niemann Pick tipo C, Epilepsia mioclónica progresiva Lipofuscionosis infantil tardía, Epilepsia mioclónica progresiva y parcial con generalización secundaria

El perfil electroencefalográfico fue paroxismos focales 24/50 (48%), paroxismos generalizadas 8 /50(16 %) y mixtos (paroxismos focales y generalizados) 18/50 (36%). Los pacientes con estado epiléptico predominó paroxismos focales.

Dentro de las indicaciones de inicio de lacosamida fue estado epiléptico en pacientes con epilepsia refractaria en un 24% de los pacientes, de estos continuaron con lacosamida posterior a la resolución e estado epiléptico encontrando disminución de crisis. J. Miro et al. Realizó un estudio en el 2013 en adultos una edad media de 60 años a los cuales se agregó lacosamida intravenosa de segunda línea como tratamiento de estado epiléptico en un tiempo de 0.3 a 240 horas, encontrando una respuesta en 64.7% de los pacientes principalmente en estado epiléptico focal.

Lacosamida mostró una adecuada biodisponibilidad con su administración vía oral en el 80% de los pacientes con dosis promedio de 3.4 ± 1.5 mg kilo día y mantenimiento 6.7 ± 2.4 mg kilo día. Si bien no está descrito la dosis de inicio y mantenimiento ideal en los pacientes pediátricos M. Gavatha et al., una serie de 16 pacientes encontraron como dosis máxima de 4 a 8 mg kilo, encontrando que en los pacientes con mayor dosis de lacosamida de mantenimiento tuvieron una reducción de crisis de 75-100%. No encontraron efectos adversos relacionados con dosis máxima sin embargo describen que a mayor dosis de inicio mayores efectos adversos principalmente hiperactividad e irritabilidad.

La lacosamida se ha reportado bien tolerada, en el estudio de Pasha et al de 2014, evaluaron 76 pacientes con lacosamida encontrado efectos adversos en 40 (50.6% siendo más frecuente hiperactividad ataxia mareo, insomnio, ganancia de peso, cefalea, todos estos efectos adversos fueron de baja intensidad y no requirieron suspensión de el medicamento. 40% de los pacientes tuvieron 1 efecto adverso, 13.9% dos a tres efectos adversos y 5.1% más de 3 efectos adversos. Gavatha et al, 2011 reportaron los mismos efectos adversos. Buck y Goodkin en el 2012 demostraron que los efectos adversos estaban relacionados a la dosis de inicio en adultos al igual que en pacientes pediátricos, siendo en su mayoría reversibles con solo la disminución de la dosis de mantenimiento. En nuestro estudio 36% tuvieron efectos adversos: irritabilidad, somnolencia, ataxia, náusea, labilidad emocional, cefalea los más frecuentes. 33% presentaron dos o más efectos adversos (cefalea, irritabilidad y náusea). Cabe mencionar que la mayoría de los pacientes tenían más de 2 fármacos, co-administrados fueron ácido valproico. Oxcarbacepina. Levetiracetam etc.

3 pacientes trastorno del ritmo con significancia clínica: bloqueo de rama derecha, QT prolongado y extrasístole auricular. 1 paciente requirió suspensión de lacosamida por QT prolongado. Se ha reportado efectos adversos a nivel cardiovascular, Mestre et al, 200 encontraron que lacosamida produce una reducción de el potencial de acción y una tendencia a reducir la velocidad máxima

de las fibras de Purkinje relacionado con un efecto en el canal hERG. Buck et al, encontraron como efecto adverso alargamiento del intervalo P.R en el electrocardiograma en 2% de los pacientes.

Chung et al, realizó un estudio multicentrico doble ciego controlado, el cual agregó a el manejo lacosamida y placebo , mostrando seguridad y efectividad mas de el 40% de los pacientes con disminución de crisis mas 50% en un periodo de 3 meses.

Si bien la experiencia del uso de lacosamida en la edad pediátrica es limitada, Jean-François et al, realizaron un estudio observacional, retrospectivo , recolectando 22 pacientes, se definió como adecuada respuesta en los pacientes que mostraron una reducción de crisis en mas de 50% comparado con el basal en un periodo de 3 meses, edad media de 12.9 años, 59% de los pacientes tuvieron adecuada respuesta a el tratamiento.

En nuestro estudio 38/50 (76%) pacientes tuvieron adecuada respuesta a tratamiento con disminución de crisis mayor a 50% . Se evaluó con la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon siendo de -6,094 siendo estadísticamente significativo.

En nuestro estudio encontramos una adecuada respuesta con el uso de lacosamida como terapia adjunta en epilepsia farmacorresistente así como una adecuada seguridad y tolerabilidad de la misma en pacientes pediátricos.

CONCLUSIONES

1. La lacosamida es un antiepiléptico de nueva generación que demostró buena tolerabilidad en nuestro grupo de pacientes con epilepsia fármacorresistente .
2. Las dosis de mantenimiento de 6.7 ± 2.4 mg kilo día. utilizadas en nuestros pacientes fueron bien toleradas, existiendo la posibilidad de considerar dosis de mantenimiento más altas.
3. La respuesta clínica en el control de crisis con lacosamida como terapia de adición fue favorable en el grupo de pacientes con epilepsia fármacorresistente logrando en el 76% de los pacientes incluidos una reducción mayor del 50% de sus crisis epilépticas.
4. Se identificó mayor número de respondedores en la epilepsia focal fármacorresistente (79.4%) en comparación al número de respondedores en las epilepsias generalizadas farmacorresistentes (56.2%).
5. La frecuencia de eventos adversos en nuestros pacientes con epilepsia focal fármacorresistente con tratamiento con lacosamida en terapia de adición fue menor a lo reportado en la literatura internacional: 32% vs 50.6%.
6. Los eventos adversos mas frecuentes reportados en nuestra serie fueron: irritabilidad siendo la irritabilidad (33%) y la somnolencia (22%).
7. Las alteraciones del ritmo cardiaco identificadas puede considerarse como eventos adversos coincidente en uno de los pacientes por la patología de base (citopatía mitocondrial), debiendo de dar seguimiento a los trastornos del ritmo identificados en los otros dos pacientes, sugiriendo la realización de electrocardiograma dentro de la farmacovigilancia de los pacientes expuestos a lacosamida.
8. Ninguno de los pacientes presentó evento adverso serio relacionado a lacosamida.
9. El aumento de crisis epilépticas ante el uso de lacosamida debe ser considerado como un evento adverso dentro de la farmacovigilancia del medicamento.

10. La lacosamida es una buena alternativa terapéutica en el tratamiento de epilepsia farmacorresistentes parciales y generalizadas en la edad pediátrica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duarte AS. Estudio clínico, epidemiológico y sociocultural de la epilepsia: Un enfoque crítico. Arch Neurociencias. 2010; 15: 139-151.
2. French, MD et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy. Neurology 2004;62:1261-1273
3. S. Abramovici et al. Epidemiology of epilepsy. Neuroepidemiology. Volumen 138, 2016, PP 159-171.
4. Adriana Olmos-Hernández, Alberto Ávila-Luna et al. La epilepsia como un problema de discapacidad. Medicgrafic. Vol. 2, Núm. 3 Septiembre-Diciembre 2013 pp 122-130
5. Camfield P, Camfield C. Epileptic syndromes in childhood: clinical features, outcomes, and treatment. Epilepsia 2002;43(Suppl. 3):27e32.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia 2010;51:1069e77.
7. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. N Engl J Med 2000; 342: 314-9.
8. Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. N Engl J Med 2011; 365: 919-26.
9. Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. Neurology 2012; 78: 1548-54.
10. Picot MC, Baldy-Moulinier M, Daurès JP, Dujols P, Crespel A. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population-based study in a Western European country. Epilepsia 2008; 49: 1230-8.
11. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. Epilepsia 2011; 52: 1150-9.
12. Weaver DF, Pohlmann-Eden B. Pharmaco-resistant epilepsy: unmet needs in solving the puzzle(s). Epilepsia 2013; 54 (Suppl 2): S80-
13. Camfield PR, Camfield CS, Gordon K, Dooley JM. If a first antiepileptic drug fails to control a child's epilepsy, what are the chances of success with the next drug?

- J Pediatr 1997; 131: 821-4
14. Camilo A. Espinosa-Jovel, Fidel E. Sobrino-Mejía . Farmacorresistencia en epilepsia. Conceptos clínicos y neurobiológicos . Rev Neurol 2015; 61 (4): 159-166 -159
 15. Abdullah Tolaymat, MD, Anuranjita Nayak, MD, James D. Geyer, MD, Sydney K. Geyer, and Paul R. Carney, MD. Diagnosis and Management of Childhood Epilepsy. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2015;45:3-17
 16. O Carter Snead III MD, Elizabeth J Donner MD . A new generation of anticonvulsants for the treatment of epilepsy in children . Paediatric Child Health 2007;12(9):741-744.
 17. Chu-Shore CJ, Thiele EA. New drugs for pediatric epilepsy. Semin Pediatr Neurol 2010;17:214-23
 18. Willi Cawello· Clinical Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Lacosamide Clin Pharmacokinet (2015) 54:901–914
 19. Vimpat[®] prescribing information. UCB, Inc., April 2011. Available at www.vimpat.com (accessed 6/17/11). 4. Lacosamide. Drug Facts and Comparisons 4.0. Efacts [online]. 2011. Available from Wolters Kluwer Health, Inc. (accessed 6/17/11).
 20. Errington, A.C., Coyne, L., Stohr, T., Selve, N., Lees, G., 2006. Seeking a mechanism of action for the novel anticonvulsant lacosamide. Neuropharmacology 50, 1016–1029
 21. M. Gavatha, I. Ioannou, A.S. Papavasiliou, Efficacy and tolerability of oral lacosamide as adjunctive therapy in pediatric patients with pharmacoresistant focal epilepsy. Epilepsy & Behavior 20 (2011) 691–693
 22. Marcia L. Buck, Pharm.D., FCCP, FPPA . Lacosamide for the Treatment of Seizures in Children .PEDIATRIC PHARMACOTHERAPY . 2011. Vol 17.Ç
 23. Laura M. et al. Experience With Lacosamide in a Series of Children With Drug-Resistant Focal Epilepsy. Neurol 2011;44:414-419.
 24. mail Pasha M Pharm , Mahesh Kamate MD, DM Suresh K. Didagi PhD Efficacy and Tolerability of Lacosamide as an Adjunctive Therapy in Children With Refractory

Partial Epilepsy . *Pediatric Neurology* 51 (2014) 509-514

25. Jean-Francois Toupin, Anne Lortie, Philippe Major, Paola Diadori et al. Efficacy and safety of lacosamide as an adjunctive therapy for refractory focal epilepsy in paediatric patients: a retrospective single-centre study. *Epileptic Disord* 2015; 17 (4): 436.
26. Ismail Pasha , Mahesh Kamate , D.K. Suresh . Safety of lacosamide in children with refractory partial epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal* (2015) 23, 556–561
27. Karan Poddar MD , Rohan Sharma MBBS , Yu-Tze Ng MD. Intravenous Lacosamide in Pediatric Status Epilepticus: An Open-Label Efficacy and Safety Study. *Pediatric Neurology* 61 (2016) 83-86

Anexo 1.

Abreviaturas

ILAE: Liga Internacional contra la Epilepsia.

IC: intervalo de confianza

FAE: fármaco antiepiléptico

SNC: sistema nervioso central

CGTC: Crisis tónico clónico generalizadas

DFH: Fenitoina

FDA: Food and Drugs Administration

AV: Auriculo ventricular

EKG. Electrocardiograma

PFH pruebas de funcionamiento hepático.

VO: Vía oral

IV: Vía intravenosa

Anexo 2.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

BASE DE DATOS DE LACOSAMIDA

Nombre _____ Registro _____

V1. Edad meses: _____ Fecha de nacimiento _____

V2. Sexo ____ F ____ M Lugar de nacimiento _____

V3. Nivel socioeconómico _____

1. IX
2. IN
3. 2X
4. 2N
5. 3X
6. 3N

V4. Diagnostico_(tipo epilepsia)

1. Sintomática Estructural/metabolica _____
2. Criptogenica / Genética _____
3. Idiopática /Desconocida _____

V5. Etiología

1. EHI
2. Disgenesia cerebral
3. Metabólico
4. Infeccioso
5. No identificado

V6. Indicación uso lacosamida

1. epilepsia refractaria
2. estado epiléptico
3. Cambio de tipo de epilepsia

V7. NUMERO DE CRISIS POR MES PREVIO A EL INICIO DE LACOSAMIDA _____

V8. NUMERO DE CRISIS DESPUES DE 3 MESES DE INICIO LACOSAMIDA _____

V9. REDUCCION DE CRISIS % _____

V10. INCREMENTO DE CRISIS

1. SI
2. NO

V11. TRATAMIENTO COADYUVANTE

1. Fenitoina _____

2. AVP _____

3. Oxcarbacepina _____

- 4. Levetiracetam _____
- 5. Carbamacepina _____
- 6. Fenobarbital _____
- 7. Clobazam _____
- 8. Lamotrigina _____
- 9. Topiramato _____
- 10. Clonazepam _____
- 11. Primidona _____

Numero de fármacos: _____

V12. . EFECTOS ADVERSOS

- 0. Ninguno _____
- 1. Nausea _____
- 2. Vomito _____
- 3. Mareo _____
- 4. Cefalea _____
- 5. Diplopía _____
- 6. Depresión _____
- 7. Somnolencia _____
- 8. Temblor _____
- 9. Nistagmo _____
- 10. Alt. En marcha _____
- 11. Rash _____
- 12. Irritabilidad _____
- 13. Irritabilidad + otros _____
- 14 . Somnolencia + depresión _____

V13. DOSIS ADMINISTRADA INICIAL

_____ mg kilo día

V14. VIA ADMINISTRADA

- 1. IV _____
- 2. VO _____

V15. DOSIS ADMINISTRADA MANTENIMIENTO

_____ mg kilo día

V16. VIA ADMINISTRADA MANTENIMIENTO

1. IV_____
2. VO_____

TRASTORNOS METABOLISMO Y NUTRICION.

V17. HB	V18. HTC	V19. PLAQUETAS	V20. LEUCOCITOS	V21. GGT	V22. TGO	V23. CREATININA	V24. NA

V26. EKG:

- 0. No tiene
 - 1. Alterado. Bloqueo aurícula ventricular
 - 2. Normal.
- Cual:

V27. Continua con lacosamida

- 1. NO
- 2. SI

V28. Causa de retiro _____

- 0. No retiro
- 1. Evento adverso
- 2. Costo
- 3. Cambio de epilepsia
- 4. No presentación.

V29 . Tipo de EEG.

- 1. Descarga focal
- 2. Descarga Generalizado
- 3. Estado epiléptico
