

Lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático

A. Alcántara Montero y A. González Curado

Unidad del Dolor. Hospital Don Benito-Villanueva de la Serena. Don Benito, Badajoz

Alcántara Montero A y González Curado A. *Lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático. Rev Soc Esp Dolor 2016;23(6):316-325.*

ABSTRACT

Most of the clinical practice guidelines consulted agree that tricyclics, dual (venlafaxine/duloxetine) antidepressants, gabapentin/pregabalin antiepileptics, lidocaine 5 % patches and capsaicin 8 % patches are the first-line drugs in the treatment of peripheral neuropathic pain, being tramadol and some strong opioids (morphine, oxycodone and tapentadol) second-line drugs treatment. Moreover, the prevalence of neuropathic pain refractory to treatment is about 1,5 % of the population, so that an estimated 50 % of patients not responding to prescribed treatment. There are other antiepileptics who not have neuropathic pain indication by regulatory agencies, such as lamotrigine, topiramate or oxcarbazepine, but are used in routine clinical practice off-label.

Although not approved the use of lacosamide in the treatment of neuropathic pain, some authors believe that could be a good option for patients who do not respond to standard treatments.

The following article summarizes the main pharmacological characteristics of lacosamide as well as the literature available in neuropathic pain.

Key words: Lacosamide, neuropathic pain.

RESUMEN

La mayor parte de las guías de práctica clínica consultadas coinciden en señalar que los antidepresivos tricíclicos, duales

(venlafaxina/duloxetina), los antiepilépticos gabapentina/pregabalina, apósitos de lidocaína 5 % y parches de capsaicina 8 % constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico, siendo el tramadol y algunos opioides potentes (morfinina, oxicodona y tapentadol) fármacos de segunda línea de tratamiento. Por otra parte, la prevalencia de dolor neuropático refractario al tratamiento se acerca al 1,5 % de la población, de forma que se calcula que un 50 % de los pacientes no responde al tratamiento prescrito. Existen otros antiepilépticos que no tienen indicación en dolor neuropático por las agencias reguladoras, como la lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina, pero se utilizan en la práctica clínica habitual fuera de indicación.

Aunque no está aprobado el uso de lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático, algunos autores consideran que podría ser una buena opción para aquellos pacientes que no responden a los tratamientos habituales.

En el siguiente artículo se resumen las principales características farmacológicas de lacosamida, así como la bibliografía disponible en dolor neuropático.

Palabras clave: Lacosamida, dolor neuropático.

INTRODUCCIÓN

Se define el dolor neuropático (DN) como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial (1).

El DN crónico no tiene función biológica alguna, e impone con frecuencia alteraciones físicas, emocionales, sociales y económicas, las cuales dificultan profundamente la vida de los pacientes que lo sufren. Es un problema clínico importante e incapacitante, con contadas opciones de tratamiento farmacológico disponibles. Su manejo constituye un reto para los profesionales sanitarios (2).

La incidencia y prevalencia del dolor neuropático exacta se desconoce. Las estimaciones de prevalencia que se basan en causas específicas de dolor neuropático tienden a ser más bajas (2,1 %) que las fundamentadas en informes de los síntomas clásicos, proporcionando éstos valores de 6-8 %; en España se cifra en un 7,7 %, incluso más alta según distintos estudios (3). En cualquier caso, una mejor estimación de prevalencia poblacional del dolor con características neuropáticas es probable que se sitúe entre el 6,9 y el 10 % (4). Por otra parte, la prevalencia de dolor neuropático refractario al tratamiento se acerca al 1,5 % de la población (2), de forma que se calcula que un 50 % de los pacientes no responde al tratamiento prescrito (5).

La mayor parte de las guías de práctica clínica consultadas coinciden en señalar que los antidepresivos tricíclicos, duales (venlafaxina/duloxetina), los antiepilépticos gabapentina/pregabalina, apósitos de lidocaína 5 % y parches de capsaicina 8 % constituyen los fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático periférico, siendo el tramadol y algunos opioides potentes (morfina, oxicodona y tapentadol) fármacos de segunda línea de tratamiento (6-13). Por otro lado, existen otros antiepilépticos que no tienen indicación en DN por las agencias reguladoras, como la lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina, pero se utilizan en la práctica clínica habitual fuera de indicación (14).

Aunque no está aprobado el uso de lacosamida en el tratamiento del dolor neuropático, algunos autores consideran

que podría ser una buena opción para aquellos pacientes que no responden a los tratamientos habituales (15).

En el siguiente artículo se resumen las principales características farmacológicas de lacosamida, así como la bibliografía disponible en dolor neuropático.

LACOSAMIDA: MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de lacosamida consiste en una inducción de la inactivación lenta de los canales de sodio. Al igual que algunos FAE ya aprobados, la lacosamida se dirige a los canales de sodio hiperexcitables, pero de una forma totalmente nueva. Los FAE tradicionales que típicamente bloquean el flujo de iones a través de canales de sodio lo hacen induciendo un estado de inactivación rápida en los mismos; sin embargo, la inactivación rápida de los canales es un elemento ineludible en el funcionamiento neuronal normal, y los fármacos que afectan a dicha inactivación rápida podrían alterar la fisiología neuronal.

A diferencia de los FAE tradicionales que bloquean los canales de sodio, la lacosamida, a concentraciones clínicamente relevantes, favorece selectivamente la inactivación lenta de estos canales. Esta acción única de lacosamida previene la actividad fisiopatológica de los canales de sodio, traducida en hiperexcitabilidad neuronal, sin afectar a la actividad fisiológica normal (Figura 1) (16-18).

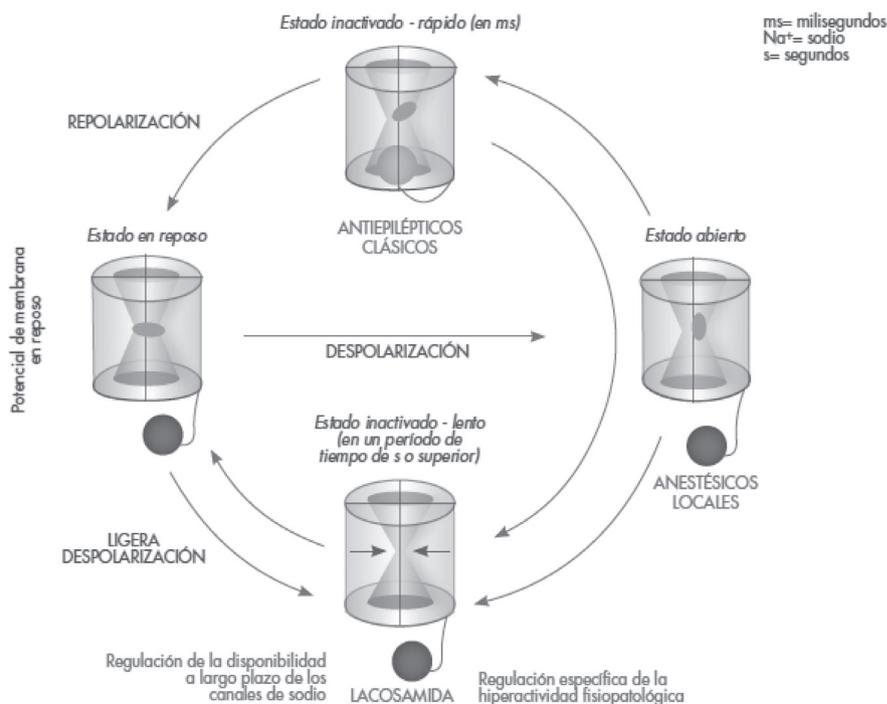


Fig. 1. Activación e inactivación de los canales de sodio dependientes de voltaje (adaptado de entrada bibliográfica 18).

LACOSAMIDA: PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Propiedades farmacocinéticas de lacosamida

Se ha estudiado la farmacocinética de lacosamida en adultos sanos (edades 18-87 años), así como en adultos con crisis de inicio parcial, neuropatía diabética y alteración renal y hepática. Los principales hallazgos en las poblaciones de adultos evaluadas se resumen en la Tabla I (19).

Interacciones farmacológicas

La lacosamida tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas. Los fármacos que inducen o inhiben el sistema CYP-450 pueden afectar a la FC de los medicamentos administrados de forma concomitante y que son metabolizados por el sistema CYP-450. Algunos FAE inducen (p. ej., carbamacepina) o inhiben (p. ej., valproato) a las isoenzimas del CYP-450. Por el contrario, la lacosamida presenta un bajo potencial de inducción o inhibición del sistema CYP-450. Además, la lacosamida se une mínima-

mente a las proteínas plasmáticas (< 15 %), por lo que es poco probable su interacción con otros fármacos debido a competición por los sitios de unión con las proteínas (19).

Uso en poblaciones especiales

Niños: no se recomienda el uso de lacosamida en niños y adolescentes menores de 16 años (17 años en EE. UU.), ya que en la actualidad no se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de lacosamida en estos grupos de edad (19). *Alteración renal:* como la excreción renal es la principal vía de eliminación de la lacosamida, los pacientes con alteración renal leve, moderada o grave podrían presentar una exposición a lacosamida mayor de lo normal. En comparación con los pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), el área bajo la curva (AUC) de lacosamida aumentó aproximadamente en un 25 % en los pacientes con alteración renal leve (aclaramiento de creatinina: 50-80 ml/min) y moderada (aclaramiento de creatinina: 30-50 ml/min) y aproximadamente en un 60 % en los pacientes con alteración renal grave (aclaramiento de creatinina ≤ 30 ml/min). Así pues, para los pacientes con alteración renal

TABLA I
PRINCIPALES PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LACOSAMIDA (19)

<i>Absorción oral rápida</i>	Absorción rápida con efecto de primer paso despreciable; se alcanza el nivel plasmático máximo en 0,5-4 horas No hay efecto de la comida sobre su absorción
<i>Biodisponibilidad</i>	~ 100 %
<i>Fase de equilibrio</i>	Alcanzada tras 3 días de administración oral dos veces al día
<i>Cinética lineal</i>	La concentración plasmática aumenta de forma proporcional a la dosis tras la administración oral (100-800 mg) e i.v. (50-300 mg)
<i>Volumen de distribución</i>	~ 0,6 l/kg
<i>Escasa unión a proteínas plasmáticas</i>	Unión < 15 %
<i>Semivida plasmática</i>	~ 13 horas
<i>Excreción renal</i>	40 % eliminado sin cambios; 30 % eliminado como metabolito <i>O</i> -desmetil inactivo
<i>Ausencia de interacciones farmacocinéticas conocidas con otros fármacos que tengan significación clínica</i>	Los datos <i>in vitro</i> indican un potencial bajo o ausente de inducción o inhibición de enzimas hepáticas Ausencia de interacciones farmacológicas clínicamente significativas con FAE habituales en los ensayos clínicos de POS controlados con placebo Ausencia de interacciones en los estudios de interacción específicos con VPA, CBZ, digoxina, metformina, omeprazol o los anticonceptivos orales etinilestradiol y levonorgestrel
<i>Metabolizado parcialmente por CYP2C19</i>	El metabolito principal <i>O</i> -desmetil-lacosamida es farmacológicamente inactivo

grave o enfermedad renal terminal se recomienda una dosis máxima de lacosamida de 250 mg/día (UE) o 300 mg/día (EE. UU.).

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con alteración renal de leve a moderada (19).

Alteración hepática: se ha evaluado la influencia de la afectación hepática sobre la farmacocinética de lacosamida. El AUC de lacosamida fue aproximadamente un 50-60 % mayor en los sujetos con afectación hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con el AUC de los sujetos sanos; sin embargo, gran parte de la diferencia podría atribuirse a las diferencias en la composición corporal (altura, peso, masa corporal sin grasa) y la función renal entre los grupos de sujetos. Así pues, no se requiere ajuste de dosis en el caso de alteración hepática leve o moderada, como recomienda la EMEA; sin embargo, como medida de precaución, la FDA norteamericana ha recomendado una dosis máxima de lacosamida de 300 mg/día para los pacientes con alteración hepática leve o moderada. El perfil FC de lacosamida no ha sido evaluado en sujetos con alteración hepática grave (19).

LACOSAMIDA: SEGURIDAD

En base al análisis conjunto de ensayos clínicos controlados con placebo en 1.308 pacientes con epilepsia, un 61,9 % de los pacientes aleatorizados a lacosamida y un 35,2 % de los pacientes aleatorizados a placebo notificaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas con el tratamiento de lacosamida fueron mareo, dolor de cabeza, náuseas y diplopía. Fueron normalmente de leves a moderadas en intensidad. Algunas fueron dosis-dependientes y mejoraron al reducir la dosis. La incidencia y gravedad de las reacciones adversas del sistema nervioso central (SNC) y gastrointestinal (GI) normalmente disminuyeron con el tiempo (19).

A lo largo de todos los ensayos controlados, la tasa de interrupción debida a reacciones adversas fue del 12,2 % para los pacientes aleatorizados a lacosamida y del 1,6 % para los pacientes aleatorizados a placebo. La reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento con lacosamida fue el mareo. La incidencia de reacciones adversas en el SNC, como mareo, puede ser mayor después de una dosis de carga (19).

En la Tabla II se muestra la frecuencia de reacciones adversas que se han notificado en los ensayos clínicos y de la experiencia post-comercialización. Las frecuencias se definen de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia (19).

LACOSAMIDA Y DOLOR NEUROPÁTICO

La lacosamida, a dosis de 200 y 400 mg/día, está aprobada como tratamiento adyuvante de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en pacientes con epilepsia de 16 o más años de edad (17 años o más en EE. UU.) (19).

La lacosamida está disponible en tres formulaciones: comprimidos recubiertos (50 mg, 100 mg, 150 mg o 200 mg), jarabe (15 mg/ml) (presentación revocada en nuestro país) y solución para infusión (10 mg/ml). La solución para infusión es una alternativa cuando la administración oral es temporalmente inviable. Todas las formulaciones se administran dos veces al día. La solución i.v. se infunde a lo largo de un periodo de 15 a 60 minutos. La conversión entre las administraciones orales e i.v. puede hacerse directamente, sin ajuste de dosis (19).

En modelos experimentales en animales, la actividad analgésica de lacosamida se ha examinado extensamente en una amplia variedad de estados de dolor neuropático inducidos de forma artificial. Cuando se administra a ratas con neuropatía diabética inducida por la administración de estreptozotocina, las hiperalgesias térmicas y mecánicas inducidas son reducidas por la administración de la lacosamida (20). De forma similar, la administración de lacosamida a ratas que han sufrido una lesión isquémica del nervio infraorbitario o de la médula espinal ocasiona una reducción de la hipersensibilidad mecánica (21). La conclusión de este estudio es que la lacosamida puede tener un efecto sobre el dolor neuropático central. Tras la ligadura de los nervios espinales y el registro de respuestas en las neuronas del asta dorsal, se puede observar que la lacosamida tiene un efecto inhibitorio sobre las respuestas evocadas y que hay efectos inhibidores sobre respuestas térmicas después de la administración de lacosamida (22). Pero parece que el efecto de alivio del dolor obtenido con lacosamida no está restringido al dolor neuropático. También puede tener un efecto sobre el dolor inflamatorio, como se ha demostrado en diferentes modelos animales (23-26).

En estudios en humanos, la mayoría de los trabajos publicados se han hecho en neuropatía diabética dolorosa. El primero de ellos, en un ensayo doble ciego en 119 pacientes, los autores encuentran mejoría significativa comparada con el placebo (27). Estudios posteriores doble ciego han encontrado resultados discordantes: mientras que unos sí han alcanzado diferencias estadísticamente significativas (28,29), otros no, al menos en el objetivo primario del estudio (30).

También se presentaron los resultados de un metanálisis con los datos de seguridad y eficacia de los cuatro ensayos clínicos Fase II/III, randomizados, controlados con placebo (PBO) en dolor neuropático diabético (DND) comentados anteriormente (27-30), evaluados por metanálisis agrupado

TABLA II
REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y EN LA EXPERIENCIA
POST-COMERCIALIZACIÓN DE LACOSAMIDA (19)

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis (A)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad al fármaco (A)	Reacción de hipersensibilidad al medicamento con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (A)
Trastornos psiquiátricos		Depresión. Estado de confusión. Insomnio (A)	Agresividad (A). Agitación (A). Estado de euforia (A). Trastornos psicóticos (A). Intento de suicidio (A). Pensamientos suicidas (A). Alucinaciones (A)	
Trastornos del sistema nervioso	Mareo. Dolor de cabeza	Trastornos del equilibrio. Alteraciones de la coordinación. Deterioro de la memoria. Trastornos cognitivos. Somnolencia. Temblor. Nistagmo. Hipoestesia. Disartria. Trastorno de la atención. Parestesia		
Trastornos oculares	Diplopia	Visión borrosa		
Trastornos del oído y del laberinto		Vértigo. Tinnitus		
Trastornos cardiacos			Bloqueo aurículo-ventricular (A). Bradicardia (A). Fibrilación auricular (A). Flutter auricular (A)	
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Vómitos. Estreñimiento. Flatulencia. Dispepsia. Sequedad de boca. Diarrea		
Trastornos hepatobiliares			Resultados anormales en las pruebas de función hepática (A)	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Prurito. Rash (A)	Angioedema (A). Urticaria (A)	Síndrome de Stevens-Johnson (A). Necrolisis epidérmica tóxica

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II
REACCIONES ADVERSAS NOTIFICADAS EN LOS ENSAYOS CLÍNICOS Y EN LA EXPERIENCIA
POST-COMERCIALIZACIÓN DE LACOSAMIDA (19)

<i>Sistema de clasificación de órganos</i>	<i>Muy frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>	<i>Frecuencia no conocida</i>
Trastornos músculo-esqueléticos y del tejido conectivo		Espasmos musculares		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Alteraciones de la marcha. Astenia. Fatiga. Irritabilidad. Sensación de embriaguez. Dolor o molestia en el lugar de inyección (B). Irritación (B)	Eritema (B)	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Caídas. Laceraciones en la piel. Contusión		

(A) Reacciones adversas notificadas en la experiencia post-comercialización.

(B) Acontecimientos adversos locales asociados con la administración intravenosa.

(PBO, n = 291; lacosamida 200-600 mg/día, n = 1.023; duración máxima del tratamiento de 10 semanas o 20 semanas) (31,32). Se observó una reducción significativa de la media de las puntuaciones de la escala de dolor Likert desde la basal hasta las últimas cuatro semanas del periodo de mantenimiento para los pacientes tratados con lacosamida 400 mg/día (p = 0,006) o 600 mg/día (p = 0,0072) (31).

Los acontecimientos adversos (AA) más frecuentes (5 % en cualquiera de los grupos y mayor que PBO) fueron mareo, náuseas, fatiga y temblor; en general, los AA fueron dosis-dependiente y ocurrieron con mayor frecuencia durante el periodo de titulación. Se observó un pequeño aumento del intervalo PR con lacosamida, también dosis-dependiente (32).

La seguridad y eficacia a largo plazo (hasta 2,5 años) en extensión abierta del tratamiento con lacosamida (hasta 400 mg/día) fue evaluada en pacientes (n = 69) con DND que habían completado el estudio de Fase II SP614 (27). La variación en las puntuaciones de la escala de dolor Likert [media ± desviación estándar (DE)] desde la basal y por todo el periodo de tratamiento fueron $-2,31 \pm 2,02$ (p = 0,001), $-3,79 \pm 2,4$ (p < 0,001), y $-3,15 \pm 2,27$ (p < 0,001) para lacosamida 200 mg/día, 300 mg/día y 400 mg/día, respectivamente. Se observó uno o más acontecimientos adversos graves en 19 pacientes (28 %)

(accidente cerebrovascular y convulsión), posiblemente relacionados con lacosamida (33).

Posteriormente a estos estudios realizados en DND se han publicado otros trabajos, la mayoría españoles, que son de interés.

Bermejo y cols. realizaron un estudio retrospectivo en pacientes diagnosticados de dolor neuropático de diversas etiologías que habían sido refractarios a dos o más fármacos y que habían iniciado tratamiento con lacosamida. La gravedad del dolor se evaluó mediante la escala visual analógica (EVA). Se identificaron 12 pacientes con estas características y se recogieron y evaluaron sus datos, que incluían la etiología del dolor, sexo, edad, tratamientos previos, dosis de lacosamida, efectos secundarios y respuesta al tratamiento. Se incluyeron siete mujeres y cinco varones en este estudio. Las etiologías del dolor neuropático en los pacientes fueron: polineuropatía diabética (n = 7), neuralgia del trigémino (n = 3) y neuralgia postherpética (n = 2). La edad media fue de 56,6 años (rango: 37-74 años), y la media de tratamientos fallidos de 3,4, que incluían pregabalina (75 %), gabapentina (66 %), duloxetina (66 %), amitriptilina (50 %), tramadol (33 %), carbamacepina (33 %) y lidocaína transdérmica (16 %). El tratamiento se consideró fallido por ausencia de eficacia o por falta de tolerabilidad. Todos los pacientes que iniciaron tratamiento con lacosamida

mida lo hicieron en régimen de monoterapia. Se comenzó con una dosis de 50 mg/día, que se fue incrementando semanalmente en otros 50 mg/día hasta llegar a la dosis de mantenimiento, que fue de 200 mg/día. Dos pacientes precisaron una pauta de escalado más lenta, con incrementos de 25 mg/día a la semana, por somnolencia. En cuatro pacientes se aumentó la dosis ante la buena respuesta y la ausencia de efectos adversos. La dosis media fue de 209 mg/día (rango 150-300 mg/día). El número medio de días de tratamiento fue de 127 (rango: 91-163 días). La disminución media en la escala visual analógica fue de 3,1, y ocho pacientes decidieron continuar con el tratamiento. Los otros cuatro lo abandonaron por falta de eficacia. Los efectos adversos fueron leves y bien tolerados por los pacientes. Entre ellos destacó sensación de mareo y somnolencia. Ningún paciente abandonó el tratamiento por una mala tolerabilidad (34).

García-Escrivá y cols. describieron el uso de la lacosamida intravenosa en el tratamiento de tres enfermos con dolor neuropático: una mujer con dolor neuropático en la primera rama del trigémino derecho durante la fase aguda de un herpes zóster, una mujer con un dolor central secundario a un síndrome de Déjerine-Roussy por una neoplasia cerebral y un varón con dolor facial debido a una infiltración del trigémino por un linfoma secundario del sistema nervioso central. En los tres casos, la administración de lacosamida intravenosa significó una llamativa mejoría del dolor. La dosis de lacosamida fue de 200 mg/día, con una excelente tolerabilidad. Los autores concluyen que la lacosamida puede ser una alternativa eficaz y bien tolerada en el tratamiento del dolor neuropático y, además, el uso intravenoso puede acelerar el control del dolor o ser adecuado en caso de no tolerar la vía oral (35).

Monge-Márquez y cols. publicaron un caso clínico en una mujer de 36 años afectada de dolor neuropático secundario a una cirugía de neurinoma del plexo braquial, cuyo tratamiento con gabapentina o pregabalina no era posible por tener antecedentes personales de alergia. El tratamiento con lacosamida resultó muy efectivo al presentar muy buena respuesta, por lo que la lacosamida podría ser considerada una buena opción terapéutica para el tratamiento del dolor neuropático en pacientes alérgicos a la pregabalina (36).

Gómez-Argüelles y cols. realizaron un estudio retrospectivo, descriptivo, multicéntrico, de ámbito regional (incluyendo centros de la Comunidad de Madrid y de Castilla-La Mancha), basado en los datos contenidos en las historias clínicas consecutivas de pacientes con dolor neuropático de cualquier etiología, tratados con lacosamida, que hubiesen sido refractarios a otros tratamientos con indicación para el dolor neuropático y que hubiesen tenido un seguimiento mínimo de seis meses, o hubiesen tenido que suspender el tratamiento con dicho fármaco durante esos últimos seis meses por cualquier motivo. Los investigadores partici-

pantes en el estudio debían seleccionar aquellas historias clínicas de pacientes con dolor neuropático que, además, cumplieran los siguientes criterios de inclusión: pacientes con edad ≥ 18 años, con dolor neuropático de cualquier etiología; intensidad del dolor al comienzo del tratamiento con lacosamida según la EVA > 5 ; haber sido tratado al menos con dos fármacos estándares para el dolor neuropático, sin eficacia o con intolerancia. Fueron criterios de exclusión no dar el paciente su consentimiento para tratar sus datos en este estudio y la ausencia de datos evaluables. Los investigadores para cada paciente recogieron la edad, el sexo, los antecedentes clínicos, los datos relacionados con el dolor neuropático, la información referente al tratamiento previo y actual para el dolor, incluido el tratamiento con lacosamida, eficacia (medida mediante la EVA y, si fuera posible, por la satisfacción global del paciente), acontecimientos adversos y suspensión del tratamiento. Las variables principales del estudio estaban relacionadas con la efectividad (proporción de pacientes que hubieran disminuido al menos un 30-50 % su nivel de dolor, ambas medidas tras el tratamiento con lacosamida al inicio del tratamiento y a los seis meses) y la seguridad con el uso de lacosamida, evaluada a través de los efectos adversos ocurridos durante el estudio (37).

Del total de las 114 historias clínicas registradas, 61 fueron varones y 53 mujeres. La edad media fue de $60,5 \pm 14$ años (rango: 22-81 años). Las causas de dolor neuropático más frecuentes fueron: el 31,6 %, polineuropatía diabética ($n = 36$), el 22,8 %, neuralgia postherpética ($n = 26$), el 17,5 %, neuralgia del trigémino ($n = 20$) y el 12,3 %, respectivamente, neuralgia suboccipital y lumbociatalgia ($n = 14$ en ambos casos). La media de fármacos fallidos utilizados previamente fue de 3,6, y fueron principalmente pregabalina (73 % de los casos), duloxetina (65 %), gabapentina (55 %), amitriptilina (48 %), carbamacepina (45 %), tramadol (33 %) y lidocaína transdérmica (16 %). El tratamiento se consideró fallido por ausencia de eficacia o por falta de tolerabilidad (37).

En todos los pacientes la dosis de inicio fue de 50 mg/día de lacosamida, con ascensos semanales de 50 mg/día (salvo en tres pacientes, en quienes hubo que hacer escalado de dosis de 25 mg/día semanal por somnolencia), llegando a una dosis media final de 238 mg/día (rango: 50-400 mg/día). La eficacia la consideraron los investigadores buena o muy buena en el 76 % de los casos, con un descenso medio en la EVA de 2,9 tras seis meses de seguimiento (de 7,7 al inicio del tratamiento a 4,8 tras los seis meses; $p < 0,05$). En 71 pacientes (57,2 %) se obtuvo una reducción del dolor de, al menos, un 50 % tras los seis meses, y en ocho pacientes (6,4 %) se obtuvo al final del estudio un control del dolor del 100 %. Cuando se estudiaron las efectividades agrupadas según etiologías, no se objetivaron diferencias significativas entre ellas, siendo la significación de $p < 0,05$ para todos los grupos, excepto para el grupo de neuralgia postherpética ($p < 0,005$) y para el grupo de lumbociatalgia,

que no alcanzó significación estadística ($p = 0,1$) (37). No se registraron efectos secundarios graves en ningún paciente, pero en 22 no hubo registro a los seis meses de tratamiento, por ineficacia en 12 casos e intolerancia al tratamiento en otros 10. Los efectos secundarios se consideraron leves o moderados en todos los casos, la mayoría relacionados con el sistema nervioso central (somnia y mareo fueron los más frecuentes), y todos se consideraron reversibles con el paso del tiempo, o en algunos casos supusieron la retirada del fármaco (37).

En los últimos Congresos Nacionales de la Sociedad Española del Dolor (SED), Toledo y Sevilla, se han presentado 2 comunicaciones de lacosamida asociados a opioides en el tratamiento del dolor neuropático moderado-intenso, con buenos resultados (38,39).

Así, Albasa Caro y cols. presentaron en el XI Congreso de la Sociedad Española del Dolor (Toledo, Mayo 2014) un estudio observacional con duración de tres meses para valorar la eficacia del tratamiento adyuvante de lacosamida a oxycodona/naloxona en el control del dolor neuropático moderado-intenso. Se incluyeron 35 pacientes diagnosticados de estenosis del canal lumbar y dolor oncológico, que presentaban dolor neuropático moderado-intenso. Se establecieron dos grupos, se comenzó el tratamiento con lacosamida a dosis de 50 mg/12 h y oxycodona/naloxona 10/5 mg cada 12 horas, con incrementos o disminución según necesidad. Se analizaron variables durante los tres meses del estudio evaluando EVA, satisfacción, sintomatología adversa, dosis de opioide en cada momento del estudio y necesidad de dosis rescate, entre otras. El tratamiento combinado de lacosamida y oxycodona/naloxona mejoró el control del dolor neuropático en el 96 % de los pacientes, reduciéndose la dosis de opioides previos en el 94 %. El 5,7 % de los pacientes no toleró la combinación. No aparecieron reacciones adversas graves. El 100 % del grupo diagnosticado de dolor oncológico mejoró su calidad de vida y la satisfacción con el tratamiento alcanzó el 94 % (38).

En el XII Congreso de la Sociedad Española del Dolor (Sevilla, Mayo 2015) fue presentado un trabajo con un diseño similar: estudio observacional con duración de tres meses para valorar la eficacia de la combinación tapentadol retard-lacosamida en el control del dolor neuropático moderado-intenso. Se incluyeron 250 pacientes diagnosticados de estenosis del canal lumbar y dolor oncológico, que acudieron con dolor neuropático moderado-intenso. Se establecieron igualmente dos grupos, tratamiento inicial con lacosamida a dosis de 50 mg/12 h y tapentadol retard a dosis de 50 mg cada 12 horas con incrementos o disminución de dosis según necesidad. Se analizaron variables durante tres meses evaluando EVA (pre y post-tratamiento), grado de satisfacción, sintomatología adversa, dosis opioide en cada momento del estudio, necesidad de rescate, etc. El control del dolor neuropático mejoró en el 92 % de los pacientes, se redujo la dosis de opioides previos en el 86 %. El 8,6 % de los pacientes no

toleró la combinación. No aparecieron reacciones adversas graves. El 92 % del grupo diagnosticado de dolor oncológico mejoró su calidad de vida. La satisfacción con el tratamiento alcanzó el 92 % (39).

También se ha evaluado la eficacia de lacosamida en pacientes con neuralgia craneal refractaria. De la Cruz y cols. presentaron en el Congreso de la European Federation of Neurological Societies (EFNS), del 2014, un póster basado en 20 pacientes diagnosticados de neuralgia craneal según los criterios de la III edición de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD-III) de la International Headache Society (IHS), de los cuales el 80 % (16 casos) fueron diagnosticados de neuralgia del trigémino. La edad media de los pacientes fue $60,6 \pm 15,2$ años, y la duración del estudio fue de 12 meses. Se inició tratamiento con lacosamida en pacientes que previamente no habían respondido a, por lo menos, dos tratamientos orales, uno de ellos carbamacepina. Las dosis iniciales de lacosamida fueron 50 mg dos veces al día, seguido de incrementos de 100 mg/día por semana según necesidad. La respuesta al tratamiento se clasificó como: completa (sin dolor), parcial (reducción de la severidad o de 50 % de la frecuencia de dolor), sin respuesta. Anteriormente, los pacientes no habían respondido, además de carbamacepina, a otros fármacos antiepilépticos (16 casos, 80 %), antidepresivos (12 casos, 60 %) o bloqueos de nervios periféricos-cirugía (4 casos, 20 %). La dosis final de lacosamida al final del estudio fue de $230 \pm 96,5$ mg/día (rango 100-400 mg/día). En 7 pacientes (35 %), la reducción del dolor fue completa, y en 6 pacientes (30 %) la respuesta fue parcial. Tres pacientes (15 %) abandonaron el tratamiento debido a efectos adversos. Estos resultados sugieren que la lacosamida podría ser un tratamiento potencialmente eficaz en la neuralgia craneal refractaria (40).

A pesar de que varios autores concluyen que lacosamida ha mostrado eficacia en muchos modelos animales de dolor crónico y en varios ensayos clínicos en fases II/III en humanos (15,41), y tras presentar en el año 2007 los resultados a la Food and Drug Administration (FDA) y a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para la autorización en la indicación en neuropatía diabética dolorosa, dichas agencias cuestionaron si los beneficios de la lacosamida superarían los riesgos identificados (42). Sorprendentemente, antes de que se tomara una decisión final, la compañía propietaria de lacosamida, UCB Pharma, retiró su propuesta. Dos revisiones (9,43) han intentado explicar este hecho por dos cuestiones:

- El diseño metodológico escogido en los ensayos hizo que los abandonos por efectos secundarios fueran más elevados para el grupo de lacosamida.
- Los posibles resultados negativos que obtuvo la compañía en posteriores ensayos clínicos en fase III, incluyendo otras indicaciones como neuralgia postherpética, fibromialgia o migraña, llevaron a esta empresa farmacéutica a no seguir invirtiendo recursos en esta indicación.

CONCLUSIONES

La lacosamida, aunque no tiene indicación, podría ser de utilidad en el tratamiento del dolor neuropático por tres motivos fundamentales:

- Su mecanismo de acción diferencial, que actúa sobre los canales de sodio dependientes del voltaje de activación lenta, ya que se piensa que estos canales pueden desempeñar un papel importante en la excitabilidad de los nociceptores.
- Su favorable perfil farmacocinético, con rápida absorción, alta biodisponibilidad, baja unión a proteínas plasmáticas y sin interacciones relevantes y, además, disponer de presentación intravenosa en nuestro medio.
- La existencia de una elevada evidencia de efectividad en el tratamiento del dolor en distintos modelos animales, así como en diferentes estudios en humanos.

Por tanto, el tratamiento con lacosamida en el dolor neuropático de diferentes etiologías podría considerarse como una alternativa efectiva para aquellos pacientes que no respondan o no toleren los tratamientos estándares.

CORRESPONDENCIA:

A. Alcántara Montero
a.alcantara.montero@hotmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008;70:1630-5. doi: 10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59
2. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract* 2006;6:22-6. doi: 10.1111/j.1533-2500.2006.00054.x
3. Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: An Italian survey. *Eur Public Health* 2005;15:475-9.
4. van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain* 2014; 155:654-62. doi: 10.1016/j.pain.2013.11.013
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305. doi: 10.1016/j.pain.2005.08.013
6. Neuropathic pain: The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE Guidelines, March 2010 [consultado el 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/CG96>
7. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *Pain* 2011;152:14-27. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.031
8. Cruccu G, Sommer C, Anand P, Attal N, Baron R, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neuropathic pain assessment: Revised 2009. *Eur J Neurol* 2010;17:1010-8. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.02969.x
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: An overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010;85:S3-14.
10. González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16:445-67. doi: 10.1016/S1134-8046(09)73101-5
11. Martínez-Salio A, Gómez A, Ribera MV, Montero J, Blanco E, Collado A, et al. Diagnóstico y tratamiento del dolor neuropático. *Med Clin (Barc)* 2009;133:629-36. doi: 10.1016/j.medcli.2009.05.029
12. Moulin D, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: Revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag* 2014;19:328-35.
13. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162-73. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0
14. Waszkielewicz AM, Gunia A, Sloczynska K, Marona H. Evaluation of anticonvulsants for possible use in neuropathic pain. *Curr Med Chem* 2011;18:4344-58. doi: 10.2174/092986711797200408
15. McClean G. Lacosamide for pain. *Expert Opin Investig Drugs* 2010;19:1129-34. doi: 10.1517/13543784.2010.511174
16. 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. doi: 10.1111/j.1527-3458.2007.00001.x
17. Errington AC, Stöhr T, Heers C, Lees G. The investigational anticonvulsant lacosamide selectively enhances slow inactivation of voltage-gated sodium channels. *Mol Pharmacol* 2008;73:157-69. doi: 10.1124/mol.107.039867
18. Curia G, Biagini G, Perucca E, Avoli M. Lacosamide: A new approach to target voltage-gated sodium currents in epileptic disorders. *CNS Drugs* 2009;23:555-68. doi: 10.2165/00023210-200923070-00002
19. Ficha Técnica VIMPAT® (lacosamida) [consultado el 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000863/WC500050338.pdf
20. Beyreuther B, Callizot N, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamida in a rat model for peripheral diabetic neuropathy. *Eur J Pharmacol* 2006;539:64-70. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.04.009
21. Hao JX, Stöhr T, Selve N, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XJ. Lacosamide, a new anti-epileptic, alleviates neuropathic pain like behaviours in rat models of spinal cord or trigeminal nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2006;553:135-40. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.09.040
22. Bee LA, Dickenson AH. Effects of lacosamide, a novel sodium channel modulator on dorsal horn neuronal responses in a rat model of neuropathic pain. *Neuropharmacology* 2009;57:472-9. doi: 10.1016/j.neuropharm.2009.06.021
23. Stöhr T, Krause E, Selve N. Lacosamide displays a potent antinociceptive effects in animal models for inflammatory pain. *Eur J Pain* 2006;10:241-9. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.04.002

24. Beyreuther B, Callizot N, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in the monosodium iodoacetate rat model for osteoarthritis pain. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R14.
25. Beyreuther BK, Geis C, Stöhr T, Sommer C. Antihyperalgesic efficacy of lacosamide in a rat model for muscle pain induced by TNF. *Neuropharmacology* 2007;52:1312-7. doi: 10.1016/j.neuropharm.2007.01.012
26. Beyreuther BK, Callizot N, Brot MD, Feldman R, Bain SC, Stöhr T. Antinociceptive efficacy of lacosamide in rat models for tumor and chemotherapy-induced cancer pain. *Eur J Pharmacol* 2007;565:98-104. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.02.041
27. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: A phase II double blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150-8. doi: 10.1097/01.ajp.0000210957.39621.b2
28. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S; Lacosamide SP742 Study Group. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-85.
29. Shaibani A, Fares S, Selam JL, Arslanian A, Simpson J, Sen D, et al. Lacosamide in painful diabetic neuropathy: An 18-week double blind placebo controlled trial. *J Pain* 2009;10:818-28. doi: 10.1016/j.jpain.2009.01.322
30. Ziegler D, Hidvégi T, Gurieva I, Bongardt S, Freynhagen R, Sen D, et al. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-41. doi: 10.2337/dc09-1578
31. Shaibani A, Bongardt S, Sommerville K. Evaluation of lacosamide in diabetic neuropathic pain trials. Presented at: 27th Annual Scientific Meeting of the American Pain Society (APS). May 8-10, 2008 [consultado el 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://www.jpain.org/article/S1526-5900\(08\)00105-3/pdf](http://www.jpain.org/article/S1526-5900(08)00105-3/pdf)
32. Wymer J, Ziegler D, Sommerville K, Bongardt S, Shaibani A. Safety summary of lacosamide for treatment of diabetic neuropathic pain. Presented at: 12th Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS). August 23-26, 2008. *Eur J Neurol* 2008;15(Suppl 3):334.
33. Shaibani A, Biton V, Rauck R, Koch B, Simpson J. Long-term oral lacosamide in painful diabetic neuropathy: A two-year open-label extension trial. *Eur J Pain* 2009;13:458-63. doi: 10.1016/j.ejpain.2008.05.016
34. Bermejo PE, Alba-Alcantara L. Efficacy of lacosamide in the treatment of neuropathic pain. *Rev Neurol* 2013;56:188-90.
35. García-Escrivá A, López-Hernández N, Gil-Cortés C. Treatment of neuropathic pain with lacosamide. *Rev Neurol* 2012;54:167-72.
36. Monge-Márquez ME, Márquez-Rivas J, Mayorga-Buiza MJ, Rivero-Garvía M. Lacosamide as an alternative in the treatment of post-surgery neuropathic pain in an allergic patient. *Rev Neurol* 2013;57:313-6.
37. Gómez-Argüelles JM, Bermejo PE, Lara M, Almajano J, Aragón E, García del Carrizo F, et al. Effectiveness of lacosamide in the treatment of refractory neuropathic pain: An open observational trial. *Rev Neurol* 2014;59:289-93.
38. Albesa Caro N, Revuelta García JL, Delgado Cidranes E. Oxidodona/naloxona más lacosamida: opción eficaz en el control del dolor neuropático moderado-intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2014;21(Supl. I):172.
39. Fernández MA, Delgado EM, Pérez JM, Gómez J. Tapentadol retard más lacosamida: opción eficaz en el control del dolor neuropático moderado-intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 2015;22(Supl. II):61-2.
40. De la Cruz C, Ruiz M, Pedraza M, Rodríguez C, Guerrero AL, Poza JJ. Lacosamide as a therapeutic option in a refractory cranial neuralgia: results in a series of 20 cases. Presented at: Congress of the European Federation of Neurological Societies (EFNS), May 31-Jun 3, 2014 [consultado el 30 de noviembre de 2015]. Disponible en: [http://efns-ens.multiplelearning.com/efns-ens/2014/istanbul/52142/\[\[\\$item.link\]\]](http://efns-ens.multiplelearning.com/efns-ens/2014/istanbul/52142/[[$item.link]])
41. Biton V. Lacosamide for the treatment of diabetic neuropathic pain. *Expert Rev Neurother* 2008;8:1649-60. doi: 10.1586/14737175.8.11.1649
42. European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing application for Lacosamide Pain UCB Pharma. London: Doc. Ref. EMEA/522632/2008 [consultado 30 Nov 2015]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/01/WC500064327.pdf
43. Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;2:CD009318.