



Artículo de texto completo de acceso abierto

REVISAR

Everolimus para el tratamiento de las convulsiones refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa (CET): perspectivas actuales

Este artículo fue publicado en la siguiente revista de Dove Press:
Terapéutica y gestión de riesgos clínicos

Iris E Overwater¹

André B. Rietman²

Agnies M van Eeghen³

Marie Claire Y de Wit¹

¹ Departamento de Neurología Pediátrica y Centro de Experiencia ENCORE, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos;

² Departamento de Niñez y Adolescencia Psiquiatría/Psicología y ENCORE Centro de Experiencia, Erasmus MC, Rotterdam, Países Bajos;

³ Caballeros Loo Care Group y la experiencia de ENCORE Centro, Erasmus MC, Rotterdam, el Países Bajos

Resumen: Hasta el 90% de los pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET) presentan epilepsia, y en más de la mitad de los casos, el control de las crisis no se logra con los fármacos antiepilépticos habituales. El problema subyacente es la hiperactivación de mTOR debido a la pérdida de la función de las proteínas del CET. El tratamiento con everolimus, un inhibidor de mTOR, ha demostrado ser muy beneficioso para los pacientes con CET, tanto para reducir el crecimiento tumoral como para el tratamiento de la epilepsia intratable. Hasta un 40 % de los pacientes con CET y epilepsia intratable presentan una respuesta convulsiva clínicamente relevante al everolimus. Sin embargo, aún no ha cumplido plenamente su promesa como fármaco modificador de la enfermedad, ya que la mitad de los pacientes con CET y epilepsia intratable no presentan una reducción clínicamente relevante en la frecuencia de las convulsiones. Aún no existe evidencia de un efecto positivo sobre los déficits cognitivos y neuropsiquiátricos en pacientes con CET. En estudios preclínicos, la inhibición de mTOR puede corregir la migración neuronal anormal y la formación de sinapsis causadas por la hiperactivación de mTOR. Estos estudios muestran una ventana temporal crítica que sugiere que la inhibición de mTOR podría ser más beneficiosa en niños pequeños. Los ensayos realizados hasta la fecha no han estudiado el tratamiento en niños menores de 2 años, aunque las series de casos sugieren que el perfil de seguridad es similar al de los niños mayores. Estudios adicionales sobre el intervalo de tiempo óptimo, los esquemas de dosificación y la posible combinación con otros medicamentos podrían mejorar aún más el beneficio del everolimus para pacientes con CET.

Palabras clave: mTOR, epileptogénesis, epilepsia

El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante poco frecuente que se caracteriza por el desarrollo de múltiples hamartomas. Estos se observan típicamente en cerebro, riñón, piel, corazón, hígado y pulmones, aunque también pueden verse afectados otros órganos.

Existe una gran variabilidad en la gravedad de la CET entre pacientes; sin embargo, las características neurológicas y psiquiátricas suelen ser los problemas clínicos más importantes. Estos incluyen discapacidad intelectual, autismo, ansiedad y problemas de atención, resumidos en el término Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a la CET (TAND), pero la epilepsia suele ser el determinante más importante de la calidad de vida. Hasta el 90 % de los pacientes con CET desarrollan epilepsia, y más de la mitad de los pacientes con CET y epilepsia presentan convulsiones refractarias a los fármacos antiepilépticos.

Se cree que la hiperactivación de la vía mTOR (diana mecanicista de la rapamicina) debido a la pérdida de función de las proteínas de la CET es la causa tanto de la displasia cortical focal como de la epilepsia intratable en la CET. La hiperactivación de mTOR en los precursores neuronales durante el desarrollo cerebral prenatal provoca una migración anormal.

Correspondencia: Marie Claire Y de Wit
Departamento de Neurología Pediátrica y Centro de Experiencia ENCORE, Erasmus MC, Apartado de correos 2040, Rotterdam, CA 3000, el Países Bajos
Teléfono +3 110 703 6341
Fax +3 110 703 6345
Correo electrónico: mcydewit@erasmusmc.nl

Envíe su manuscrito | www.dovepress.com

DovePress



<http://doi.org/10.2147/TCRM.S145630>

Terapéutica y gestión de riesgos clínicos 2019:15 951–955

951 ©



2019 Overwater et al. Esta obra está publicada y licenciada por Dove Medical Press Limited. Los términos completos de esta licencia están disponibles en <https://www.dovepress.com/terms.php> e incorporan la Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial (unported, v3.0) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). Al acceder a la obra, acepta los Términos. Se permiten los usos no comerciales de la obra sin la autorización de Dove Medical Press Limited, siempre que se cite la atribución correctamente. Para obtener permiso para el uso comercial de este trabajo, consulte los párrafos 4.2 y 5 de nuestros Términos (<https://www.dovepress.com/terms.php>).

y la diferenciación de las neuronas afectadas, lo que resulta en células gigantes, neuronas dismórficas, laminación anormal y migración interrumpida. Los grupos de estas neuronas anormales se pueden observar en la resonancia magnética (RM) como tubérculos y líneas de migración radial. Durante el desarrollo cerebral posterior, la hiperactivación de mTOR altera la arborización neuronal y la maduración de las espinas. Los pacientes con CET con mutaciones germinales presentan haploinsuficiencia del gen TSC1 o TSC2 en todas sus células. Las mutaciones de segundo impacto resultan en una hiperactivación extrema de mTOR y están implicadas en el desarrollo de tumores benignos asociados con la CET. Las células gigantes de los tubérculos también se ven afectadas por un segundo impacto.

Tratamiento de la epilepsia con inhibidores de mTOR. Históricamente, la epilepsia en el contexto de la CET se trataba como cualquier otra epilepsia focal, siguiendo las directrices de la ILAE (Liga Internacional contra la Epilepsia). El esclarecimiento de la función de los genes TSC1 y TSC2, y la disponibilidad de inhibidores de mTOR, rápidamente generaron la esperanza de un tratamiento dirigido directamente a la disfunción subyacente de las células afectadas. En el caso de la epilepsia, esto implicaba un tratamiento dirigido a la epileptogénesis, en lugar del tratamiento sintomático de las convulsiones, y posiblemente un tratamiento con un fármaco modificador de la enfermedad. Se ha demostrado que everolimus y sirolimus, ambos fármacos inhibidores de mTOR, son eficaces en el tratamiento del angiomiolipoma renal relacionado con TSC y el astrocitoma subependimario de células gigantes en ensayos clínicos.^{2,3} La investigación preclínica en modelos animales pareció apoyar la hipótesis de que la inhibición de mTOR también podría rescatar la epilepsia.^{4,5} Varios estudios en pacientes con TSC mostraron una reducción en la frecuencia de las convulsiones debido a la inhibición de mTOR.^{6,7} El ensayo EXIST-3 incluyó 366 pacientes y mostró una tasa de respuesta de reducción de las convulsiones del 50% del 15% con placebo en comparación con el 28% para everolimus de baja exposición y el 40% para everolimus de alta exposición.⁸ Esto fue altamente significativo y condujo al registro de everolimus para el tratamiento de la epilepsia intratable en pacientes con TSC de 2 años de edad y mayores.

Lugar actual de los inhibidores de mTOR en el tratamiento de la epilepsia relacionada con la TSC

Resultados del ensayo EXIST-3 y el registro de everolimus para el tratamiento de las convulsiones intratables en la esclerosis tuberosa. Han cambiado las recomendaciones de tratamiento actuales (Tabla 1). En el ensayo EXIST-3, se incluyeron pacientes de 2 años o más, por lo que everolimus aún no puede ser...

Recomendado para pacientes más jóvenes. Dado que la evidencia de nivel 1 solo está disponible para la eficacia de everolimus en pacientes que no respondieron a al menos dos fármacos antiepilépticos, no se recomienda everolimus como tratamiento de primera o segunda línea.

En el ensayo EXIST-3, la respuesta a las convulsiones fue mejor en pacientes con mayor exposición a everolimus, lo que indica una relación dosis-respuesta. Las recomendaciones de dosificación actuales apuntan a un nivel mínimo dentro del rango de 5-7 ng/ml inicialmente y de 5-15 ng/ml en caso de una respuesta clínica inadecuada.

Perfil de seguridad de los inhibidores de mTOR. Los efectos secundarios más importantes de los inhibidores de mTOR son la estomatitis (aftosa) y las infecciones respiratorias. Un metaanálisis reciente de datos de seguridad mostró un alto riesgo de estomatitis (RR 3,20) en pacientes que recibieron inhibidores de mTOR.

La incidencia de infecciones de las vías respiratorias superiores fue alta tanto en pacientes tratados como no tratados con un riesgo similar (RR 1,08).⁷ Se han notificado muertes relacionadas con el tratamiento debido a neumonía o choque séptico.¹² Recientemente se publicaron los datos de extensión para el estudio de registro EXIST-3 que muestran que de 366 participantes, el 81 % seguía tomando everolimus al año de seguimiento y el 74 % a los 2 años. El 13 % lo interrumpió debido a eventos adversos.¹² Esto demuestra que el perfil de efectos secundarios es aceptable para la mayoría de los pacientes. Al año de seguimiento, el 47 % de los pacientes que tomaban everolimus tuvieron una respuesta convulsiva de >50 %, lo que se considera clínicamente relevante. Para aquellos pacientes con una respuesta convulsiva limitada, las ventajas de everolimus pueden no superar los efectos secundarios. Por otro lado, la inhibición de mTOR también puede beneficiar los síntomas relacionados con TSC en otros órganos, como el angiofibroma facial, la linfangioleiomiomatosis pulmonar y el angiomiolipoma renal.

Preguntas pendientes: ¿El everolimus suprime las

convulsiones o previene la epilepsia? ¿Qué implicaciones tiene esto para el momento óptimo del tratamiento?

Una pregunta importante que persiste es si el everolimus funciona como anticonvulsivo, como agente antiepiléptico o como ambos. Si la epilepsia se debe principalmente a la displasia cortical focal que se formó durante la fase prenatal de migración y diferenciación neuronal, es posible que el proceso epileptogénico ya se haya iniciado prenatalmente y que la epilepsia sea inevitable. En el caso de la CET

Tabla

La formación neuronal tiene lugar después del nacimiento. En los humanos, las neuronas La migración ocurre antes del nacimiento, pero la sinaptogénesis continúa hasta aproximadamente los 3,5 años de edad. Esto sugiere que puede haber una ventana de tratamiento (parcial) en humanos postnatalmente. Un posible biomarcador de la calidad El desarrollo de la red es la obtención de imágenes por resonancia magnética del blanco materia mediante técnicas de difusión. Muchos pacientes con CET muestran una integridad anormal de la materia blanca y datos de resonancia magnética Del ensayo NCT00411619 de everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes se demostró que el desarrollo La integridad de la sustancia blanca mejoró con la inhibición de mTOR en pacientes con CET.¹⁴ La evidencia concluyente es Aún no se ha confirmado, pero parece probable que la inhibición de mTOR pueda tener efectos antiepileptogénicos en un subconjunto de pacientes con CET. Es Es probable que este subconjunto esté definido en gran medida por la edad, y Necesitaremos estudiar más a fondo el efecto de la inhibición de mTOR en niños menores de 2 años como tratamiento sintomático y Tratamiento preventivo. Una pequeña serie de casos sugiere que el tratamiento temporal con inhibición de mTOR en lactantes es probablemente seguro, mostrando un perfil de eventos adversos similar al de... niños mayores.^{15,16} Sin embargo, las preocupaciones específicas de la edad con respecto a las vacunaciones y la mayor carga de enfermedades infecciosas en los niños pequeños aún no se pueden abordar por completo.

Curiosamente, un informe de una serie de casos de 4 lactantes con síndrome de West refractario relacionado con la CET tratados con everolimus reportó ausencia de convulsiones en 2 de 4.¹⁷

Por lo tanto, los ensayos de tratamiento temprano o preventivo también deberían abordar la cuestión de la duración del tratamiento. El tratamiento a largo plazo puede no ser necesario para la prevención de la epileptogénesis, y se desconocen en gran medida los posibles efectos secundarios a largo plazo sobre el crecimiento o la inmunidad en niños pequeños. Estos no pueden investigarse a fondo en ensayos controlados que normalmente duran un máximo de unos pocos años, pero se espera que los estudios de cohorte prospectivos respondan a estas preguntas.

¿Puede everolimus prevenir la discapacidad intelectual y el autismo en la esclerosis múltiple traumática?

La edad de inicio de las convulsiones y el tiempo de respuesta al tratamiento son los predictores más importantes del desarrollo cognitivo en niños con CET.^{18–20} Además, la edad de inicio de las convulsiones y la gravedad de las características autistas están estrechamente interrelacionadas, lo que sugiere que el tratamiento temprano y agresivo de las convulsiones puede mejorar otros resultados neurocognitivos.²¹ El tratamiento recomendado en este momento para niños pequeños con CET y convulsiones focales o espasmos infantiles es la vigabatrina.¹⁰ El tratamiento con vigabatrina poco después del inicio de las convulsiones en bebés resulta en riesgos significativamente menores de discapacidad intelectual y autismo, en comparación con los niños tratados con un retraso del tratamiento.²⁰ El tratamiento con vigabatrina antes del inicio de las convulsiones puede ser incluso más beneficioso, y se espera que los estudios EPISTOP y PREVENT en curso respondan a esta importante pregunta.¹⁹ Dado que la epilepsia es un factor tan importante de discapacidad intelectual y autismo en niños con CET, los expertos coinciden en que se justifica un tratamiento agresivo de la epilepsia de inicio temprano.¹⁰ Por ahora, no se sabe con certeza si el inicio previo a las convulsiones El tratamiento con inhibición de mTOR podría prevenir el desarrollo de la epilepsia y contribuir a un mejor desarrollo cognitivo a través de este mecanismo.

No se pudo demostrar un efecto positivo de 6 meses de inhibición de mTOR sobre la neurocognición y el comportamiento en niños con TSC de 6 años y mayores.²² Actualmente no hay respaldo para recetar everolimus para mejorar el comportamiento o la cognición en ausencia de epilepsia intratable.

¿Será una combinación de everolimus con otros fármacos modificadores de la enfermedad un beneficio adicional?

Cuando se analiza la inhibición de mTOR en el contexto de

En el tratamiento de la esclerosis tuberosa, esto suele referirse específicamente a la inhibición de mTORC1. Sin embargo, existen otros objetivos y

Funciones de las proteínas TSC que pueden verse afectadas por mutaciones en TSC1 o TSC2 y que pueden contribuir al fenotipo. Por ejemplo, TSC1 funciona independientemente de TSC2 regulando la detención del crecimiento inducida por TGF- β y la transición epitelial-mesenquimal (TEM).²³ La pérdida de función de las proteínas TSC también afecta la actividad de mTORC2 y AKT. La contribución de estos procesos celulares al fenotipo de los pacientes con TSC no está clara, pero una mayor elucidación podría revelar otras posibles dianas terapéuticas.

Conclusión: Se ha

demonstrado que everolimus es muy beneficioso para los pacientes con CET, tanto para reducir el crecimiento tumoral como para el tratamiento de la epilepsia intratable. Sin embargo, no ha cumplido plenamente su promesa como fármaco modificador de la enfermedad. Al menos la mitad de los pacientes con CET y epilepsia intratable no presentan una reducción clínicamente relevante de la frecuencia de las crisis. Aún no existe evidencia de un efecto positivo sobre los déficits cognitivos y neuropsiquiátricos en pacientes con CET. Estudios adicionales sobre el intervalo de tiempo óptimo, las pautas de dosificación y la posible combinación con otros fármacos podrían mejorar el beneficio de everolimus en pacientes con CET.

Divulgación: El Dr.

van Eeghen ha sido consultor en un consejo asesor de Novartis. El Dr. de Wit ha sido consultor en consejos asesores de Novartis y Hoffmann-La Roche.

Se pagó una compensación a la institución del Dr. de Wit, Erasmus MC. Los autores no declaran ningún otro conflicto de intereses en este trabajo.

Referencias

1. Tritton T, Bennett B, Brohan E, et al. Utilidades sanitarias y calidad de vida en personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET) que experimentan convulsiones epilépticas: una encuesta en línea. *Epilepsy Behav.* 2019;92:213–220. doi:10.1016/j.yebeh.2018.11.021.
2. Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, et al. Everolimus para el angiomiolipoma asociado con el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis esporádica (EXIST-2): un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet.* 2013;381(9869):817–824. doi:10.1016/S0140-6736(12)61767-X
3. Franz DN, Agrícola K, Mays MA, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes: análisis final a los 5 años. *Ann Neurol.* 2015;78 (6):929–938. doi:10.1002/ana.24523
4. Abs E, Goorden SM, Schreiber J, et al. Epilepsia dependiente de TORC1 causada por delección bialélica aguda de Tsc1 en ratones adultos. *Ann Neurol.* 2013;74(4):569–579. doi:10.1002/ana.23943.
5. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. La rapamicina previene la epilepsia en un modelo murino de complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol.* 2008;63 (4):444–453. doi:10.1002/ana.21331.
6. Overwater IE, Rietman AB, Bindels-de Heus K, et al. Sirolimus para la epilepsia en niños con complejo de esclerosis tuberosa: un ensayo controlado aleatorizado. *Neurología.* 2016;87(10):1011–1018. doi:10.1212/WNL.0000000000003077

7. Li M, Zhou Y, Chen C, et al. Eficacia y seguridad de los inhibidores de mTOR (rapamicina y sus análogos) para el complejo de esclerosis tuberosa: un metaanálisis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14(1):39. doi:10.1186/s13023-019-1012-x
8. French JA, Lawson JA, Yapici Z, et al. Terapia adyuvante con everolimus para las convulsiones de inicio focal resistentes al tratamiento asociadas con la esclerosis tuberosa (EXIST-3): un estudio de fase 3, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. *Lancet.* 2016;388(10056):2153–2163. doi:10.1016/S0140-6736(16)31419-2
9. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Recomendaciones de dosificación de everolimus para las convulsiones refractarias asociadas al complejo de esclerosis tuberosa. *Epilepsia.* 2018;59(6):1188–1197. doi:10.1111/epi.14085
10. Curatolo P, Nabbout R, Lagae L, et al. Manejo de la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones clínicas actualizadas. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(5):738–748. doi:10.1016/j.ejpn.2018.05.006
11. Curatolo P, Jóźwiak S, Nabbout R. Reunión de consenso del TSC para SEGA y el manejo de la epilepsia. Manejo de la epilepsia asociada al complejo de esclerosis tuberosa (CET): recomendaciones clínicas. *Eur J Paediatr Neurol.* 2012;16(6): doi:10.1016/j.ejpn.2012.05.004
12. Franz DN, Lawson JA, Yapici Z, et al. Everolimus para convulsiones refractarias al tratamiento en CET: extensión de un ensayo clínico aleatorizado y controlado. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(5):412–420. doi:10.1212/CPJ.0000000000000514
13. Cox RL, Calderón de Anda F, Mangoubi T, Yoshii A. Múltiples periodos críticos para el tratamiento con rapamicina para corregir defectos estructurales en el cerebro con supresión de Tsc-1. *Front Mol Neurosci.* 2018;11:409. doi:10.3389/fnmol.2018.00409
14. Peters JM, Prohl A, Kapur K, et al. Efectos longitudinales del everolimus en la difusión de la sustancia blanca en el complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol.* 2019;90:24–30. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2018.10.005
15. Aw F, Goyer I, Raboisson MJ, Boutin C, Major P, Dahdah N. Regresión acelerada de rabdomiomas cardíacos con everolimus en lactantes con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Cardiol.* 2017;38(2):394–400. doi:10.1007/s00246-016-1528-y
16. Krueger DA, Capal JK, Curatolo P, et al. Grupo de investigación TSCure. Seguridad a corto plazo de los inhibidores de mTOR en lactantes y niños muy pequeños con complejo de esclerosis tuberosa (CET): experiencia clínica multicéntrica. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018;22(6):1066–1073. doi:10.1016/j.ejpn.2018.06.007
17. Samuelli S, Dressler A, Gröppel G, Scholl T, Feucht M. Everolimus en lactantes con síndrome de West relacionado con el complejo de esclerosis tuberosa: primeros resultados de un estudio observacional prospectivo unicéntrico. *Epilepsia.* 2018;59(9):e142–e146. doi:10.1111/epi.14529
18. Overwater IE, Verhaar BJ, Lingsma HF, et al. Interdependencia de factores clínicos que predicen la cognición en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *J Neurol.* 2017;264(1):161–167. doi:10.1007/s00415-016-8335-5
19. Jóźwiak S, Kotulska K, Domańska-Pakielna D, et al. El tratamiento antiepiléptico antes del inicio de las convulsiones reduce la gravedad de la epilepsia y el riesgo de retraso mental en bebés con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15:424–431. doi:10.1016/j.ejpn.2011.03.010
20. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. El control temprano de las convulsiones mejora el pronóstico a largo plazo en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol.* 2010;14(2):146–149. doi:10.1016/j.ejpn.2009.03.003
21. van Eeghen AM, Pulsifer MB, Merker VL, et al. Comprensión de las relaciones entre el autismo, la inteligencia y la epilepsia: un enfoque interdisciplinario. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55(2):146–153. doi:10.1111/dmcn.12044
22. Krueger DA, Sadhwani A, Byars AW, et al. Everolimus para el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos asociados al complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Clin Transl Neurol.* 2017;4(12):877–887. doi:10.1002/acn3.494
23. Thien A, Prentzell MT, Holzwarth B, et al. TSC1 activa la señalización de TGF-β-Smad2/3 en la detención del crecimiento y la transición epitelial-mesénquima. *Dev Cell.* 2015;32(5):617–630. doi:10.1016/j.devcel.2015.01.026

Publica tu trabajo en esta revista

Terapéutica y Gestión de Riesgos Clínicos es una revista internacional, con revisión por pares, sobre terapéutica clínica y gestión de riesgos. Se centra en la presentación de informes concisos y rápidos de estudios clínicos en todas las áreas terapéuticas, resultados, seguridad y programas para el uso eficaz, seguro y sostenido de medicamentos. Esta revista está indexada en PubMed Central, CAS,

EMBASE, Scopus y las bases de datos bibliográficas de Elsevier. El sistema de gestión de manuscritos es completamente en línea e incluye un sistema de revisión por pares muy rápido y justo, fácil de usar. Visite <http://www.dovepress.com/testimonials.php> para leer citas reales de autores publicados.

Envíe su manuscrito aquí: <https://www.dovepress.com/therapeutics-and-clinical-risk-management-journal>