

Tratamiento a largo plazo de la epilepsia con everolimus en la esclerosis tuberosa



Darcy A. Krueger, MD, PhD

Angus A. Wilfong, MD
Maxwell Mays, BS
Christina M. Talley, MS
Karen Agricola, CFNP
Cindy Tudor, CPNP
Jamie Capal, MD
Katherine Holland-
Bouley, MD, PhD
Dr. David Neal Franz

Correspondencia
con el Dr.
Krueger: krueger_darcy@cchmc.org

ABSTRACTO

Objetivo: Evaluar el beneficio a largo plazo y la seguridad de everolimus para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa (CET).

Métodos: La dosis de everolimus se ajustó durante 4 semanas y se continuó durante 8 semanas más en un ensayo clínico prospectivo, abierto, de fase I/II. Los participantes que demostraron un beneficio inicial continuaron el tratamiento hasta la finalización del estudio (48 meses). El criterio de valoración principal fue el porcentaje de pacientes con una reducción del 50 % en la frecuencia de las convulsiones con respecto al valor basal. Los criterios de valoración secundarios evaluaron la frecuencia absoluta de las convulsiones, los eventos adversos (EA), el comportamiento y la calidad de vida.

Resultados: De los 20 participantes que completaron la fase inicial del estudio, 18 continuaron con el tratamiento prolongado. Catorce de los 18 participantes (78%) completaron el estudio; todos, excepto uno, informaron una reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones a los 48 meses. Todos los participantes informaron al menos un evento adverso (EA), la gran mayoría (94%) de los cuales se clasificaron como de gravedad leve o moderada. También se observaron mejoras en el comportamiento y la calidad de vida, pero no alcanzaron la significación estadística a los 48 meses.

Conclusiones: La mejoría en el control de las crisis se mantuvo durante 4 años en la mayoría de los pacientes con CET y epilepsia refractaria al tratamiento médico tratados con everolimus. El tratamiento a largo plazo con everolimus es seguro y bien tolerado en esta población. Everolimus podría ser una opción terapéutica para la epilepsia refractaria en la CET.

Clasificación de la evidencia: Este estudio proporciona evidencia de Clase IV que indica que, en pacientes con CET y epilepsia refractaria al tratamiento médico, everolimus mejora el control de las convulsiones. *Neurology*® 2016;87:2408–2415

GLOSARIO AE

5 evento adverso; AED 5 fármaco antiepiléptico; CTCAE 5 Criterios terminológicos comunes para eventos adversos; mTORC1 5 complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos; NCBRF 5 Formulario de calificación del comportamiento infantil de Nisonger; QOLCE 5 Formulario para padres sobre la calidad de vida de los niños con epilepsia; RM-ANOVA 5 análisis de varianza de medidas repetidas; SAE 5 evento adverso grave; SEGA 5 astrocitoma subependimario de células gigantes; TSC 5 complejo de esclerosis tuberosa.

Más del 80 % de las personas con complejo de esclerosis tuberosa (CET) desarrollan epilepsia, generalmente durante el primer año de vida.¹ Se estima que en un tercio de estas personas la epilepsia es refractaria a los anticonvulsivos convencionales,² lo que aumenta la urgencia de desarrollar tratamientos eficaces. TSC1 y TSC2, los genes causantes de la CET, regulan el complejo 1 de la proteína quinasa diana de rapamicina en mamíferos (mTORC1). Los inhibidores farmacológicos de mTORC1 están aprobados para tratar múltiples aspectos clínicos de la CET, incluyendo los astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA),^{3,4} angiomiolipomas renales⁵ y la linfangioleiomiomatosis pulmonar.⁶ También se ha informado que los inhibidores de mTORC1 son eficaces para el tratamiento de angiofibromas tópicos y rabdomiomas cardíacos en la CET.^{7,8}

Los estudios preclínicos en modelos de ratones con TSC demuestran que los inhibidores de mTORC1 previenen eficazmente las convulsiones.^{9,10} Los pacientes con TSC en ensayos clínicos tempranos (abiertos) para tratar SEGA con everolimus informaron una frecuencia reducida de convulsiones diarias y mayores tasas de libertad de convulsiones.^{4,11–13} pero no se pudo demostrar un beneficio en las convulsiones en ensayos clínicos más recientes (controlados con placebo, aleatorizados).

De los Departamentos de Pediatría y Neurología (DAK, MM, KA, CT, JC, KH-B., DNF), Facultad de Medicina de la Universidad de Cincinnati; División de Neurología Infantil (DAK, MM, KA, CT, JC, KH-B., DNF) y Neurología Pediátrica (AAW, CMT), Hospital Infantil de Texas, Facultad de Medicina de Baylor, Houston.

Visite Neurology.org para consultar la información completa sobre divulgación de información. La información sobre financiación y las divulgaciones que los autores consideran relevantes, si las hubiera, se incluyen al final del artículo.

Ensayos clínicos de fase III SEGA.3 Por lo tanto, se necesitan ensayos clínicos para evaluar directamente la seguridad y el beneficio del tratamiento de la epilepsia con everolimus, independientemente de SEGA.

Previamente, informamos que el tratamiento con everolimus, incluso durante 12 semanas, es bien tolerado, reduce la frecuencia de las convulsiones y mejora el comportamiento y la calidad de vida en pacientes con CET y epilepsia refractaria al tratamiento médico.¹⁴ Estudios posteriores han arrojado resultados similares.^{15,16} La epilepsia es una manifestación incapacitante y prolongada de la CET, pero aún no se han evaluado los resultados a largo plazo. En este artículo, presentamos el análisis final, a 4 años de duración, del primer ensayo clínico prospectivo en humanos para pacientes con CET y epilepsia

MÉTODOS : Diseño y procedimientos del estudio. El diseño de nuestro estudio prospectivo, no aleatorizado y abierto se ha descrito previamente.¹⁴ Para participar, los participantes debían tener al menos 2 años de edad, un diagnóstico confirmado de CET¹⁷ y un promedio de 2 o más convulsiones por semana durante el mes anterior a la inscripción, a pesar de haber recibido un tratamiento adecuado con al menos 2 terapias anticonvulsivas aprobadas. No se permitió el tratamiento previo con un inhibidor de mTOR.

La fase inicial (estudio principal) consistió en 16 semanas, divididas en 4 semanas de observación basal antes de iniciar el tratamiento con everolimus, seguidas de un período de tratamiento de 12 semanas en el que se ajustó la dosis de everolimus hasta alcanzar los rangos objetivo durante 4 semanas, seguido de terapia de mantenimiento durante 8 semanas adicionales. Según los registros diarios de convulsiones, los pacientes que demostraron beneficio y tolerabilidad durante el estudio principal fueron elegibles para continuar el tratamiento hasta 48 meses adicionales. Los participantes comenzaron el tratamiento con everolimus entre mayo de 2010 y agosto de 2011, y el último participante completó el tratamiento en diciembre de 2015.

El tratamiento con everolimus se inició con una dosis de 5 mg/m² /día, redondeada al valor más cercano de 2,5 miligramos, y se administró una vez al día. Se midió la concentración mínima en sangre a las 2 y 4 semanas del inicio, ajustándose a un rango objetivo de entre 5 y 15 ng/mL. Durante la fase de extensión, se midieron las concentraciones mínimas en sangre de everolimus cada 3 meses. Los participantes que experimentaron efectos secundarios significativos o un beneficio demostrado con dosis inferiores al rango objetivo pudieron continuar con dosis más bajas a criterio del médico. El tratamiento con everolimus durante la extensión se mantuvo siempre que no se presentara toxicidad significativa y se demostrara un beneficio al menos una vez cada tres meses antes de las evaluaciones trimestrales programadas.

Durante los períodos iniciales de observación de 4 semanas, titulación de 4 semanas y tratamiento de mantenimiento de 8 semanas, no se permitió modificar los tratamientos anticonvulsivos concurrentes. Se monitoreó el uso de medicación de rescate y, si se usaba más de 7 días acumulados durante cualquier mes, se consideraba que el participante había fracasado en el tratamiento y se le daba de baja del estudio. Durante la fase de extensión, los médicos podían ajustar la medicación y los tratamientos concurrentes para las convulsiones, considerando que los pacientes con un mejor control de las convulsiones gracias al tratamiento con everolimus podrían reducir o retirar gradualmente las terapias que ya no necesitaran. Además, previmos que los ajustes de dosis/medicación durante la fase de extensión de 4 años probablemente serían clínicamente necesarios como resultado del crecimiento del paciente, cambios en las comorbilidades, cambios hormonales o enfermedades.

La frecuencia de las convulsiones se evaluó mediante diarios de los pacientes, en los que se registraba la descripción de las convulsiones y el número de ocurrencias diarias. Los diarios de convulsiones se utilizaron únicamente para determinar la elegibilidad para entrar en la fase de extensión y continuar el tratamiento con everolimus hasta 48 meses adicionales. La pérdida de eficacia se definió como una reducción <25% en la frecuencia de las convulsiones durante 3 meses consecutivos de tratamiento con everolimus. En el análisis final, los eventos registrados en los diarios de convulsiones que posteriormente se consideraron de etiología no epiléptica al analizar los video-EEG de 24 horas no se contabilizaron para determinar la frecuencia de las convulsiones al inicio o en el seguimiento, ni para clasificar a los participantes como respondedores (reducción del 50% en la frecuencia de las convulsiones), respondedores parciales (reducción del 25% al 49%) o no respondedores (reducción <25%).

Criterios de valoración. El criterio principal de valoración de eficacia fue el porcentaje de pacientes que demostraron respuesta clínica, definida como una reducción del 50 % o más en la frecuencia de las convulsiones en comparación con el período de observación de 4 semanas previo al tratamiento (pacientes que respondieron). Los criterios de valoración secundarios de eficacia incluyeron la reducción relativa del número de convulsiones.

Se realizaron evaluaciones de la calidad de vida y del comportamiento cada 6 meses durante la fase de extensión, utilizando el Formulario para Padres de Calidad de Vida para Niños con Epilepsia (QOLCE)¹⁸ y el Formulario de Calificación del Comportamiento Infantil de Nisonger (NCBRF),¹⁹ respectivamente. Los eventos adversos (EA) se recopilaban continuamente a lo largo del estudio, utilizando los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE), versión 3.0. Cada EA se categorizó por tipo, gravedad, intervención (si estaba indicada), resultado y relación con el tratamiento con everolimus. Por protocolo, cualquier infección se consideró relacionada con el tratamiento en este diseño de estudio abierto, en consonancia con estudios similares previos en CET.^{4,11,14,20} EEG realizado en

al inicio y al final de la fase de tratamiento inicial no se continuó durante la fase de extensión.

Análisis estadístico y metodología. La significancia estadística entre puntos temporales individuales se determinó mediante la prueba t pareada o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, según la distribución. Para medidas repetidas a lo largo del tiempo, se utilizó un análisis de varianza de medidas repetidas unidireccional (RM-ANOVA) (Holm-Sidak) o un RM-ANOVA de rangos (Dunnnett), también según la distribución. Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson para comparar la eficacia con la dosis de everolimus y los niveles valle. No se realizaron correcciones por observaciones faltantes durante la fase de extensión. Todos los análisis estadísticos utilizaron SigmaPlot 13.0 (Systat Software, San José, CA). Para alinear mejor el análisis comparativo por mes y ajustar mejor la práctica clínica, las épocas se calcularon de forma diferente en el análisis actual (meses calendario de 28 a 31 días cada uno) que en el informe del estudio original (duración fija de 28 días cada uno).¹⁴

Aprobaciones de protocolos estándar, registros y consentimientos de pacientes. Los participantes del estudio fueron reclutados en el Centro Médico del Hospital Infantil de Cincinnati (n = 10) y el Hospital Infantil de Texas (n = 10). El comité de revisión institucional de cada institución aprobó el protocolo antes del inicio y anualmente a partir de entonces. Un Comité de Monitoreo de Seguridad de Datos independiente revisó el progreso del estudio periódicamente. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada participante. El ensayo clínico se dividió en dos fases. El estudio se registró en clinicaltrials.gov (NCT01070316).

Clasificación de la evidencia. Este estudio de intervención proporciona evidencia de Clase IV que indica que el tratamiento prolongado con everolimus, hasta por 4 años, es eficaz para el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico en pacientes con CET. La pregunta principal de investigación fue: "¿Es eficaz el tratamiento adyuvante con everolimus (nivel mínimo objetivo de 5-15 ng/mL) en pacientes con CET con epilepsia refractaria al tratamiento médico?"

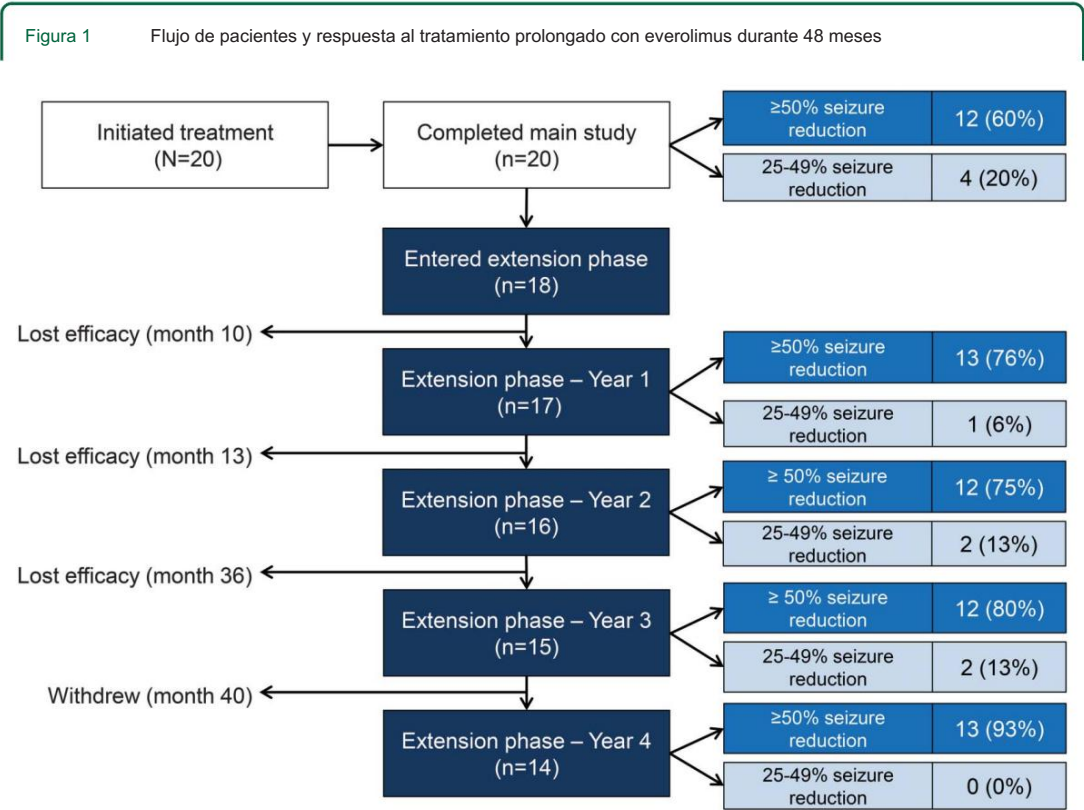
¿Reducir la frecuencia de las convulsiones a largo plazo? Catorce de los 18 participantes que iniciaron el tratamiento a largo plazo continuaron el tratamiento hasta los 48 meses, y el 93 % de ellos reportó una reducción del 50 % en las convulsiones en comparación con el inicio. La frecuencia promedio de las convulsiones a los 48 meses en este grupo se redujo en un 77 % (IC del 95 %: 248 % a 2108 %, $p=0,002$).

RESULTADOS Se inscribieron veintitrés participantes, 20 de los cuales fueron elegibles para comenzar el tratamiento inicial durante el período principal del estudio de 12 semanas. La mediana de edad en el momento de la inscripción fue de 8,0 años (rango 2,0-21,3 años), con una distribución igual de participantes hombres y mujeres (10:10). Se habían realizado pruebas genéticas en 7 participantes, todas las cuales revelaron una mutación en TSC2. Todos los pacientes habían fracasado con múltiples regímenes anticonvulsivos diferentes antes de la inscripción y casi todos tomaban múltiples fármacos antiepilépticos convencionales (FAE) en el momento del inicio del tratamiento (mediana 2 FAE concurrentes, rango 1-4). Cuatro se habían sometido previamente a una resección quirúrgica de epilepsia focal; 5 tenían estimuladores del nervio vago. Durante el período de observación inicial de 4 semanas, la mediana del número total de convulsiones fue de 34,5 (rango 8-297). Las convulsiones se caracterizaron por su semiología ictal clínica, con el conocimiento de que las convulsiones en la TSC son casi exclusivamente de inicio parcial, a menudo con rápida bilateralidad.

sincronía y, a veces, difícilmente localizable en el EEG del cuero cabelludo. Las convulsiones clínicas de inicio focal fueron las más Común (69 % de las convulsiones en general). Al final de la fase principal del estudio, las convulsiones en general se redujeron en un 69 % en comparación con el inicio. La mayor reducción se observó en las convulsiones de inicio focal (83 % de reducción, 13 de 15 participantes). En comparación, las convulsiones clínicamente generalizadas se redujeron en un 41 % (6 de 9 participantes).

Doce participantes respondieron (reducción del 50 %) y cuatro participantes estuvieron cerca de responder (reducción del 25 % al 49 %) al final de la fase inicial de tratamiento. Dos participantes adicionales calificaron como cerca de responder para el tratamiento extendido según sus diarios de convulsiones al momento de la determinación de elegibilidad, pero fueron reclasificados como no respondedores después de que un análisis posterior del EEG revelara que algunos eventos reportados por los cuidadores como convulsiones eran de etiología no epiléptica. En total, 18 participantes ingresaron a la fase de extensión y continuaron el tratamiento con everolimus (figura 1).

Al iniciar la extensión, la mediana de convulsiones (de cualquier tipo) al mes fue de 7 (rango: 0-46). Nuevamente, las convulsiones de inicio focal fueron más frecuentes, presentándose en 11 participantes, mientras que las convulsiones de inicio generalizado se presentaron en 7 participantes (eventos no epilépticos).



La columna izquierda muestra el número de participantes que iniciaron el tratamiento, cuándo lo interrumpieron y el motivo de la interrupción durante la fase de extensión del estudio. La columna central muestra cuántos participantes iniciaron y continuaron el tratamiento cada año, según los criterios de elegibilidad según la frecuencia de convulsiones reportada por el paciente (diarios de convulsiones). La columna derecha muestra el número de pacientes en tratamiento en cada momento, clasificados como respondedores (reducción del 50 % con respecto al valor inicial) o casi respondedores (reducción del 25 % al 49 % con respecto al valor inicial), en los que se excluyeron los eventos no epilépticos confirmados por EEG y reportados como convulsiones.

en 4 participantes y 1 participante por cada informe espasmos epilépticos y convulsiones que no pudieron clasificarse por descripción en cuanto a si el inicio fue focal o generalizadas. Las convulsiones de inicio focal tenían más probabilidades de ser de naturaleza parcial compleja, con o sin generalización secundaria, mientras que las convulsiones con generalizada. Lo más probable es que el inicio fuera de naturaleza tónica.

Catorce de los 18 participantes (78%) que ingresaron La extensión completó los 4 años completos de continuidad Tratamiento con everolimus (figura 1). Duración combinada del tratamiento continuo (principal y de extensión) fases combinadas) fue de 50,9 meses (rango 2,7–53.9). Tres participantes perdieron eficacia y por protocolo Se les pidió que suspendieran el tratamiento durante la extensión, en los meses 10, 13 y 36. Otro participante retiró su consentimiento después de 40 meses de tratamiento. Everolimus continuó reduciendo la frecuencia de las convulsiones, en comparación con el valor inicial, durante toda la fase de extensión. Los respondedores (reducción del 50 % en las convulsiones) representaron para el 76%, 75%, 80% y 93% de los que continúan tratamiento después de 12, 24, 36 y 48 meses, respectivamente. Los pacientes con respuesta parcial representaron el 6%, el 13%, 13% y 0% en los mismos puntos temporales. En general, El número promedio de convulsiones por mes se redujo en 72%–81% durante la fase de extensión (figura 2). Mientras que ningún participante pudo recorrer todo el camino mes sin convulsiones al inicio, varios participantes no informaron convulsiones a los 12 meses (n = 5), 24 meses (n 5 4), 36 meses (n 5 7) y 48 meses (n = 5). Sin embargo, un número significativo de individuos Se observó variabilidad del paciente a lo largo del tiempo, incluyendo Exacerbaciones ocasionales en la frecuencia de las convulsiones a pesar de tratamiento continuado con everolimus (figura 3).

Al igual que en la fase principal del estudio, la dosis objetivo de everolimus tenía como objetivo alcanzar niveles mínimos séricos entre

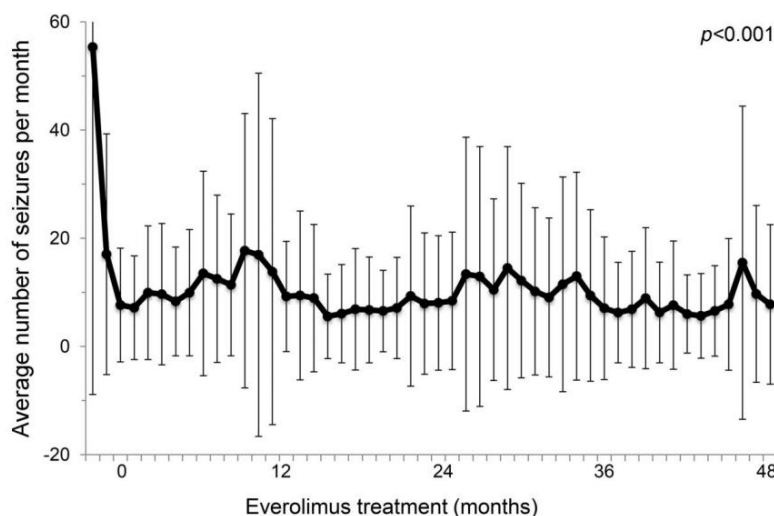
5 y 15 ng/mL durante la extensión. Al inicio de la fase de tratamiento de extensión, la mediana real La dosis diaria fue de 0,34 mg/kg/día (rango 0,06–1,02), lo que resultó en un nivel mínimo medido medio de 6,1 ng/mL (rango 1,5–16,1). A lo largo de la extensión, la Dosis diaria media y valle sérico correspondiente Los niveles se redujeron pero no cambiaron significativamente (0,47–0,56 mg/kg/día y 7,4–10,8 ng/ml, respectivamente). Observamos una relación débil pero estadísticamente significativa entre la frecuencia de las convulsiones y Dosis de everolimus ($r = 20,3394$, $p = 0,001$) y nivel valle de everolimus ($r = 20,1606$, $p = 0,045$).

A un participante se le retiró gradualmente el tratamiento diario contra las convulsiones. medicación durante la fase de extensión y control mantenido de las convulsiones exclusivamente con everolimus. El resto de participantes que completaron la fase de extensión continuaron con al menos un DEA convencional. Excluyendo los AED utilizados principalmente como medicamentos de rescate (diazepam, clonazepam, midazolam y lorazepam), El número total de DEA simultáneos se mantuvo sin cambios (mediana 5,2, rango 0–4) en la cohorte tratados durante los 48 meses completos. Individualmente, la mayoría Los participantes continuaron tomando los mismos FAE (n = 7). Dos participantes tomaban el mismo número de DEA pero en una combinación diferente, 2 participantes redujeron el número de DEA y 3 participantes aumentaron el Número de FAE. Everolimus se combinó con mayor frecuencia con vigabatrina (n = 5), ácido valproico (n = 5), lacosamida (n 5 4), lamotrigina (n 5 4) o clobazam (n 5 3) en participantes clasificados como respondedores en el final del período de tratamiento de 48 meses.

En general, la calidad de vida medida por el QOLCE La puntuación compuesta mejoró un promedio del 14% ($43,7 \pm 13,4$ al inicio en comparación con $52,0 \pm 17,8$ Después de 48 meses). Cambios positivos en el estigma, la calidad de vida autoevaluada, la atención/concentración, la ansiedad, El idioma y la salud general coincidieron con los identificados tan significativo en el período de tratamiento inicial, 14 pero No se logró alcanzar la significación estadística debido a la individualidad variación y un tamaño de cohorte más pequeño al final del Fase de extensión. Tendencias en la mejora del comportamiento. También se observaron diferencias tanto en el dominio positivo como en el negativo, observado después de 48 meses de tratamiento, medido por el NCBRF, pero de manera similar no alcanzó cifras estadísticas significado.

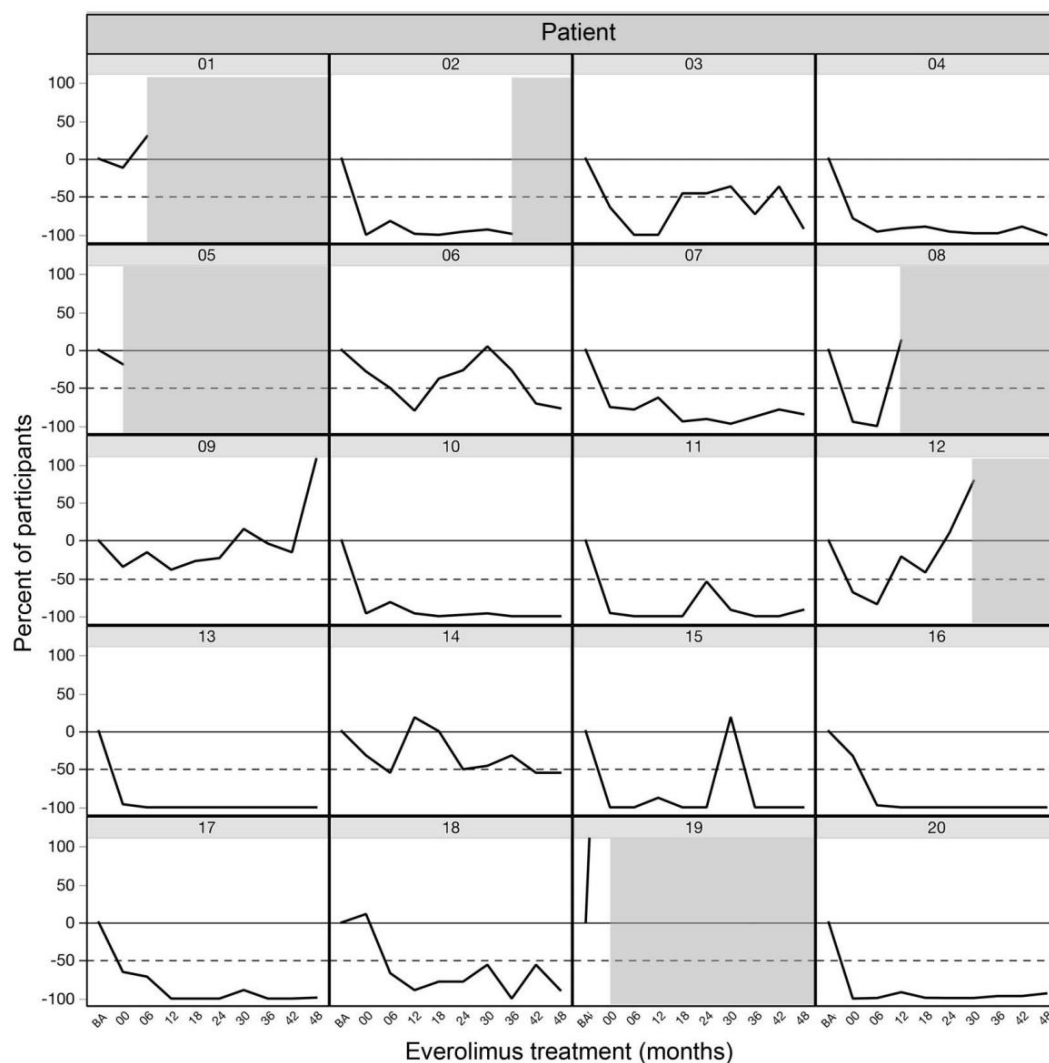
En consonancia con informes publicados anteriormente, 11, 13 el tratamiento con everolimus durante períodos prolongados fue bien tolerado. Se notificaron un total de 574 EA durante el período combinado de tratamiento principal y de extensión (tabla). El 72,5 % se consideró relacionado con el tratamiento. Las infecciones fueron las más comunes, la mayoría (95 %) de las cuales fueron comunes. infecciones adquiridas en la comunidad que no requirieron tratamiento o fueron tratados eficazmente con un solo tratamiento con antibióticos. Molestias gastrointestinales. incluidas las aftas o la estomatitis, también

Figura 2 Respuesta global al tratamiento prolongado con everolimus



Número promedio mensual de convulsiones para todos los participantes a lo largo del tiempo (6 DE), comenzando al inicio y continuando hasta los 48 meses (n 5 18).

Figura 3 Respuesta individual al tratamiento prolongado con everolimus



Cambio en la frecuencia de las convulsiones en comparación con el valor inicial para cada participante, comenzando al inicio y continuando hasta los 48 meses. Las áreas sombreadas indican el momento de la interrupción del tratamiento para los participantes que no completan el período completo de tratamiento de 48 meses.

Frecuentes. La mayoría de los EA fueron de gravedad leve o moderada (CTCAE grado 1 o 2) (94 % de todos los EA notificados).

Los eventos adversos graves (EAG) fueron poco frecuentes: 12 eventos a lo largo de 41 años de tratamiento, lo que representa el 2 % del total de EA. Todos los EA fueron consecuencia de la hospitalización para observación o tratamiento, se resolvieron sin secuelas y los participantes reanudaron el tratamiento con everolimus tras la resolución del EAG.

DISCUSIÓN Este ensayo abierto de everolimus para la epilepsia intratable en la CET demuestra una eficacia persistente en el control de las convulsiones con hasta 4 años de tratamiento continuo. La frecuencia de las convulsiones se redujo y los EA fueron los mismos que los de los pacientes con CET.

Se observó durante el tratamiento inicial y tendió a disminuir en frecuencia con el tiempo, en consonancia con los estudios de everolimus para el tratamiento de SEGA en esclerosis tuberosa.^{11,13,21} Las infecciones fueron las más frecuentes

común y, por protocolo, todos se consideraron relacionados con el tratamiento, ya que los riesgos inmunológicos eran en gran medida desconocidos en el momento de iniciar el estudio.

Desde entonces se han publicado estudios controlados con placebo en TSC para SEGA, angiomiolipoma y linfangioleiomiomatosis que revelan tasas de infección casi idénticas en pacientes tratados con inhibidores de mTORC1 y controles con placebo.^{3,5,6} Por lo tanto, la mayoría de las infecciones en el presente estudio, incluidas varias de las hospitalizaciones preventivas informadas como eventos adversos graves, en realidad probablemente reflejan infecciones comunes adquiridas en la comunidad, como infecciones de las vías respiratorias superiores, que se estima que ocurren de 4 a 6 veces al año en niños y de 2 a 4 veces al año en adultos jóvenes²² en lugar de la exposición a everolimus específicamente.

Descubrimos que las convulsiones parciales con o sin generalización secundaria fueron las principales responsables de la mejoría de las convulsiones relacionada con el tratamiento con everolimus.

Mesa	Eventos adversos (EA) por categoría, grado, frecuencia y subtipo más común (término)								
Categoría AE	Grado AE					Total (%)	Tratamiento-2	Grave (%)	Términos más comunes
	1	345 relacionados (%)							
Alergia/inmunología	0	5	0	0	0	5 (0,9)	0 (0.0)	0 (0.0)	conjuntivitis alérgica
Auditivo/oído	1	1	0	0	0	2 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	Otitis media
Sangre/médula ósea	0	6	7	3	0	16 (2.8)	14 (3.4)	0 (0.0)	Neutropenia
Cardíaco	1	0	0	0	0	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	Derrame pericárdico
Constitucional	25	12	3	0	0	40 (7.0)	27 (6.5)	0 (0.0)	Fiebre, fatiga
Dermatología/piel	28	12	0	0	0	40 (7.0)	8 (1.9)	0 (0.0)	Erupción, dermatitis
Gastrointestinal/oral	105	36	2	0	0	143 (24.9)	114 (27.4)	0 (0.0)	Mucositis, estomatitis
Hemorragia/sangrado	3	0	0	0	0	3 (0,5)	1 (0.2)	0 (0.0)	Nariz, heces, cirugía
Infección	3	210	10	0	0	223 (38.9)	217 (52.2)	11 (91.7)a	Infección de las vías respiratorias superiores, gastroenteritis, celulitis
Linfáticos	5	0	0	0	0	5 (0,9)	5 (1.2)	0 (0.0)	Edema de extremidades
Metabólico/laboratorio	5	10	5	1	0	21 (3.7)	15 (3.6)	0 (0.0)	Transaminasa, colesterol
Músculoesquelético	7	10	1	0	0	18 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	Fractura
Neurología	6	12	0	1	0	19 (3.3)	4 (1.0)	1 (8.3)b	Agitación
Ocular/visual	1	0	0	0	0	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	Orzuelo
Dolor	5	6	2	0	0	13 (2.3)	2 (0,5)	0 (0.0)	Dolor de cabeza
Pulmonar/respiratorio	12	6	0	0	0	18 (3.1)	6 (1.4)	0 (0.0)	Congestión, rinorrea, tos
Renal/genitourinario	2	1	0	0	0	3 (0,5)	0 (0.0)	0 (0.0)	Frecuencia urinaria
Sexual/reproductiva	2	1	0	0	0	3 (0,5)	1 (0.2)	0 (0.0)	Picazón/secreción vaginal
Total, n	211	328	30	5	0	574	416	12	
Total, %	36.8	57.1	5.2	0.9	0.0	100.0	72.5	2.1	

Ocho participantes fueron hospitalizados por neumonía (n = 5), infección de las vías respiratorias superiores (n = 3), gastroenteritis (n = 1), otitis media (n = 1) y causa indeterminada. Fuente de infección (n = 1). Todos los EA infecciosos graves se resolvieron sin secuelas. bUn participante fue hospitalizado por estado epiléptico, que se resolvió sin secuelas. Este participante tenía antecedentes de hospitalizaciones previas por estado epiléptico.

frecuencia. En la CET, todos los tipos de convulsiones primarias tienen Se ha informado que ocurren, pero predominan las convulsiones parciales.1 Espasmos infantiles, que coexisten con frecuencia con convulsiones parciales, también son comunes durante infancia.1,23 Debido al perfil de seguridad poco claro del tratamiento con everolimus en bebés con CET, los individuos Los menores de 2 años fueron excluidos de nuestra estudio. Por lo tanto, si el tratamiento con everolimus... a edades más tempranas tendría un beneficio similar, cuando Los espasmos infantiles son más frecuentes en la esclerosis tuberosa, pero aún se necesitan por determinar. Estudios recientes han demostrado que inicio más temprano del tratamiento con el anticonvulsivo vigabatrina para los espasmos infantiles, incluso antes de la aparición de Las convulsiones clínicas pueden favorecer un mejor resultado clínico. en TSC.24,25 De manera similar, el inicio más temprano de everolimus en TSC podría ser de mayor beneficio que esperar hasta Surgen convulsiones clínicas y procesos epileptogénicos. han progresado hasta el punto de la irreversibilidad y Intratabilidad. Posibles efectos dependientes de la edad también podría explicar por qué cuando se evaluó everolimus en 117 pacientes de 0 a 65 años para el tratamiento de SEGA, no se pudo detectar ningún beneficio en las convulsiones,3 pero en un subanálisis de participantes menores de 3 años,

Se informó prevención de convulsiones (3/8) o reducción de la frecuencia de convulsiones en un 0,50 % (3/8) en la mayoría de los participantes.12 Los AED tradicionales funcionan uniéndose a las proteínas transmembrana en las neuronas o la glía para facilitar o inhibir el flujo de iones a través de canales transmembrana o Actuar sobre receptores que tienen actividad metabólica secundaria. efectos sobre la sinapsis y por lo tanto reducen la actividad neuronal excitabilidad.26,27 Por el contrario, los inhibidores de mTORC1 como ya que el everolimus no tiene tales efectos directos. mTORC1 Los inhibidores inactivan mTORC1 al desplazar a su cofactor Raptor de su sitio de unión,28 lo que resulta en la inhibición de la traducción de proteínas mediada por 4EBP1 y S6. quinasa. Se espera que el tratamiento con everolimus mejore Anormalidades anatómicas y funcionales del SNC en la CET, pero el mecanismo exacto o los mecanismos a través de Lo cual lleva a una reducción de las convulsiones en el TSC. Investigación continua. Alteración de la excitabilidad neuronal, reorganización estructural de las uniones sinápticas, cambios en el microambiente extracelular, grandes cambios en la conectividad de la red, mielinización, inflamación y metabolismo, todos ellos importantes a la maduración y función normales del SNC y

dependiente de la regulación normal del mTORC1
vía—podría estar involucrada.²⁹

La activación de mTORC1 no es exclusiva de la epilepsia asociados con la CET. Genes responsables de la regulación. Se han identificado mTORC1 en pacientes epilépticos con displasia cortical focal aislada IIb,30,31 hemimegacefalia,32 y epilepsias síndromicas causadas por DEPDEC5,32,33 PTEN,34 y STRADA.³⁵ Pérdida de Se ha identificado la regulación de mTORC1 en animales modelos de epilepsias adquiridas, incluido el lóbulo temporal epilepsia y epilepsia postraumática, que responden al tratamiento con sirolimus.^{36,37} Pacientes humanos con Epilepsia intratable de inicio temprano causada por STRADA La mutación demuestra una marcada reducción en las convulsiones frecuencia cuando se trata con sirolimus.³⁵ Por lo tanto, al apuntar a la vía mTOR con inhibidores de mTORC1 como el everolimus puede tener aplicaciones mucho más allá epilepsia asociada únicamente con TSC.

Las principales limitaciones de nuestro estudio son el pequeño Tamaño del estudio y diseño abierto. Como el primer estudio de En su tipo, cuando se inició en 2010, surgieron preocupaciones de seguridad y Las limitaciones de financiación impidieron un proyecto más grande y sólido. diseño de ensayos clínicos. Pudimos demostrar Seguridad a largo plazo y beneficio general en las convulsiones de forma prospectiva durante 4 años de tratamiento. El pequeño tamaño de la muestra... nos impide evaluar posibles contribuyentes independientes a la respuesta al tratamiento, incluida la edad, antecedentes Tratamientos de la epilepsia y características clínicas, y combinaciones de medicamentos anticonvulsivos concurrentes individuales.

ciones. Del mismo modo, no podemos determinar si mejoras en el neurocomportamiento o la calidad de vida son el resultado directo de un mejor control de las convulsiones o un efecto independiente de la inhibición de mTORC1 no relacionado con la epilepsia.

CONTRIBUCIONES DEL AUTOR

Darcy A. Krueger: concepto y diseño del estudio, adquisición y análisis de datos e interpretación de datos, preparación y edición de manuscritos. Angus A. Wilfong: concepto y diseño del estudio, adquisición de datos, análisis y Interpretación de datos, preparación y edición de manuscritos. Christina M. Talley: adquisición de datos, preparación y edición del manuscrito. Maxwell Mays: adquisición de datos, preparación y edición del manuscrito. Karen Agrícola: adquisición de datos, preparación y edición del manuscrito. Cindy Tudor: adquisición de datos, preparación y edición de manuscritos. Jamie Capal: adquisición de datos, preparación y edición de manuscritos. Katherine Holland-Bouley: concepto y diseño del estudio, análisis e interpretación de datos, preparación y edición de manuscritos. David Neal Franz: estudio concepto y diseño, adquisición de datos, análisis e interpretación de datos, Preparación y edición de manuscritos.

FINANCIACIÓN DE ESTUDIOS

Este estudio fue financiado por Novartis Pharmaceuticals, la Fundación Clack, y la Fundación de Investigación Infantil de Cincinnati. Este estudio utilizó datos clínicos. instalaciones y recursos de investigación apoyados por el Centro Nacional para Avances en las Ciencias Traslacionales (NCATS) de los Institutos Nacionales de Subvención de Salud (8UL1-TR000077).

DIVULGACIÓN

D. Krueger ha recibido honorarios por consultoría y conferencias, así como gastos de viaje. de Novartis y apoyo adicional para la investigación del Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares del NIH (U01-NS082320,

U54-NS092090, P20-NS080199), la Alianza para la Esclerosis Tuberosa, la Instituto de Investigación Van Andel, Novartis y Upsher-Smith Pharmaceuticals. A. Wilfong ha recibido honorarios por consultoría de Lundbeck, Supernus, y Cyberonics; honorarios por conferencias de Cyberonics; regalías de hasta Fecha; y apoyo adicional para investigación de Novartis, NINDS, Moody Fundación, UCB, Pfizer, Upsher-Smith, Impax y Glaxo-Smith-Kline. M. Mays, C. Talley, K. Agrícola, C. Tudor, J. Capal y K. Holland-Bouley no declaran ninguna información relevante para el manuscrito. D. Franz ha Recibió honorarios de consultoría y gastos de viaje de Novartis y adicionales Apoyo a la investigación de Novartis. Visite Neurology.org para consultar la información completa.

Recibido el 15 de abril de 2016. Aceptado en forma final el 6 de septiembre de 2016.

REFERENCIAS

1. Chu-Shore CJ, Major P, Camposano S, Muzykewicz D, Thiele EA. La historia natural de la epilepsia en la epilepsia tuberosa. esclerosis múltiple. *Epilepsia* 2010;51:1236–1241.
2. Krueger DA, Franz DN. Manejo actual de la tuberculosis complejo de esclerosis. *Pediatr Drugs* 2008;10:299–313.
3. Franz D, Belousova E, Sparagana S, et al. Eficacia y Seguridad de everolimus para el tratamiento de los astrocitomas subependimarios de células gigantes asociados con el complejo de esclerosis tuberosa (EXIST-1): un ensayo de fase 3 multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. *Lancet* 2013;381:125–132.
4. Krueger DA, Care MM, Holland K, et al. Everolimus para Astrocitomas subependimarios de células gigantes en la esclerosis tuberosa. *New Engl J Med* 2010;363:1801–1811.
5. 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 estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. ensayo. *Lancet* 2013;381:817–824.
6. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Eficacia y seguridad de sirolimus en la linfangioleiomiomatosis. *New Engl J Med* 2011;364:1595–1606.
7. Demir HA, Ekici F, Yazal Erdem A, Emir S, Tunc B. Ever-olimus: un fármaco desafiante en el tratamiento del rabdomioma cardíaco multifocal inoperable. *Pediatría* 2012;130:e243–e247.
8. Koenig MK, Hebert AA, Roberson J, et al. Terapia tópica con rapamicina para aliviar las manifestaciones cutáneas de complejo de esclerosis tuberosa: un estudio doble ciego, aleatorizado, Ensayo controlado para evaluar la seguridad y eficacia de la rapamicina aplicada tópicamente. *Drugs RD* 2012;12:121–126.
9. Meikle L, Pollizzi K, Egnor A, et al. Respuesta de una neurona Modelo de esclerosis tuberosa a inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos: efectos sobre mTORC1 y Akt La señalización conduce a una mejor supervivencia y función. *Revista de Neurología* 2008;28:5422–5432.
10. Zeng LH, Xu L, Gutmann DH, Wong M. Rapamicina Previene la epilepsia en un modelo de ratón de esclerosis tuberosa complejo. *Ann Neurol* 2008;63:444–453.
11. Franz DN, Agrícola K, Mays M, et al. Everolimus para Astrocitoma subependimario de células gigantes: análisis final a los 5 años. *Ann Neurol* 2015;78:929–938.
12. Kotulska K, Chmielewski D, Borkowska J, et al. Efecto a largo plazo del everolimus sobre la epilepsia y el crecimiento en niños menores de 3 años tratados por enfermedad subependimaria gigante. Astrocitoma de células asociado con el complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:479–485.
13. Krueger DA, Care MM, Agrícola K, Tudor C, Mays M, Franz DN. Seguridad y eficacia a largo plazo del everolimus en el astrocitoma subependimario de células gigantes. *Neurología* 2013;80:574–580.
14. Krueger DA, Wilfong AA, Holland-Bouley K, et al. Tratamiento con everolimus de la epilepsia refractaria en el complejo de esclerosis tuberosa. *Ann Neurol* 2013;74:679–687.

15. Cardamone M, Flanagan D, Mowat D, Kennedy SE, Chopra M, Lawson JA. Diana mamífera de los inhibidores de la rapamicina para la epilepsia intratable y astrocitomas subependimarios de células gigantes en el complejo de esclerosis tuberosa. *J Pediatr* 2014;164:1195–1200.
16. Wiegand G, May T, Ostertag P, Boor R, Stephani U, Franz D. Everolimus en pacientes con esclerosis tuberosa y epilepsia intratable: ¿una opción de tratamiento? *Eur J Paediatr Neurol* 2013;17:631–638.
17. Northrup H, Krueger DA. Actualización de los criterios diagnósticos del complejo de esclerosis tuberosa: recomendaciones de la Conferencia Internacional de Consenso sobre el Complejo de Esclerosis Tuberosa de 2012. *Pediatr Neurol* 2013;49:243–254.
18. Sabaz M, Lawson JA, Cairns DR, et al. Validación del cuestionario de calidad de vida en la epilepsia infantil en pacientes estadounidenses con epilepsia. *Epilepsy Behav* 2003;4:680–691.
19. Aman MG, Tasse MJ, Rojahn J, Hammer D. El CBRF de Ni-songer: un formulario de evaluación del comportamiento infantil para niños con discapacidades del desarrollo. *Res Dev Disabil* 1996; 17:41–57.
20. Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, et al. Sirolimus para el angiomiolipoma en el complejo de esclerosis tuberosa o linfangioleiomiomatosis. *New Engl J Med* 2008;358: 140–151.
21. Franz DN, Belousova E, Sparagana S, et al. Everolimus para el astrocitoma subependimario de células gigantes en pacientes con complejo de esclerosis tuberosa: Extensión abierta de 2 años del estudio aleatorizado EXIST-1. *Lancet Oncol* 2014; 15:1513–1520.
22. Monto AS, Ullman BM. Enfermedad respiratoria aguda en una comunidad estadounidense: El estudio Tecumseh. *JAMA* 1974;227:164–169.
23. Wu JY, Peters JM, Goyal M, et al. Biomarcador electroencefalográfico clínico para la epilepsia inminente en lactantes asintomáticos con complejo de esclerosis tuberosa. *Pediatr Neurol* 2016;54:29–34.
24. Józwiak S, Kotulska K, Domanska-Pakie la 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 lactantes con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol* 2011;15:424–431.
25. Bombardieri R, Pinci M, Moavero R, Cerminara C, Cura-tolo P. El control temprano de las convulsiones mejora los resultados a largo plazo en niños con complejo de esclerosis tuberosa. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:146–149.
26. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Avances en la investigación de los mecanismos básicos de las convulsiones y la acción de los fármacos antiepilépticos. *Pharmacol Rep* 2013;65:787–801.
27. Vajda FJ, Eadie MJ. Farmacología clínica de los fármacos antiepilépticos tradicionales. *Epileptic Disord* 2014;16:395–408.
28. MacKeigan JP, Krueger DA. Diferenciación de los inhibidores de mTOR everolimus y sirolimus en el tratamiento de la tuberculosis. complejo de esclerosis múltiple. *Neuro Oncol* 2015;17:1550–1559.
29. Ryther RC, Wong M. Inhibición de la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR): potencial para la terapia anticonvulsiva, antiepiléptica y epileptostática. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12:410–418.
30. Lim JS, Kim WI, Kang HC, et al. Mutaciones somáticas cerebrales en MTOR causan displasia cortical focal tipo II, lo que resulta en epilepsia intratable. *Nat Med* 2015;21:395–400.
31. Nakashima M, Saito H, Takei N, et al. Muta- somática Las mutaciones en el gen MTOR causan displasia cortical focal tipo IIb. *Ann Neurol* 2015;78:375–386.
32. D'Gama AM, Geng Y, Couto JA, et al. Las mutaciones en la vía de la rapamicina en los mamíferos causan hemimegalencia-falia y displasia cortical focal. *Ann Neurol* 2015;77: 720–725.
33. Scheffer IE, Heron SE, Regan BM, et al. Mutaciones en el regulador de rapamicina DEPDC5, diana mamífera, causan epilepsia focal con malformaciones cerebrales. *Ann Neurol* 2014;75:782–787.
34. Elia M, Amato C, Bottitta M, et al. Un paciente atípico con síndrome de Cowden y mutación del gen PTEN que presenta malformación cortical y epilepsia focal. *Desarrollo cerebral* 2012;34:873–876.
35. Parker WE, Orlova KA, Parker WH, et al. La rapamicina previene las convulsiones tras la depleción de STRADA en un trastorno raro del neurodesarrollo. *Sci translational Med* 2013;5:182. ra153.
36. Guo D, Zeng L, Brody DL, Wong M. La rapamicina atenúa el desarrollo de la epilepsia postraumática en un modelo murino de lesión cerebral traumática. *PLoS One* 2013;8:e64078.
37. Zeng LH, Rensing NR, Wong M. La vía de señalización de la diana de la rapamicina en mamíferos media la epileptogénesis en un modelo de epilepsia del lóbulo temporal. *J Neurosci* 2009;29: 6964–6972.

¡Alertas de subespecialidades por correo electrónico!

Personalice su experiencia en la revista en línea suscribiéndose a alertas por correo electrónico relacionadas con su subespecialidad o área de interés. Acceda a este servicio gratuito visitando Neurology.org/site/subscriptions/etoc.xhtml o haga clic en el enlace "Alertas por correo electrónico" en la página principal. Tendrá a su disposición una amplia lista de subespecialidades, métodos y opciones de diseño de estudios, lo que le permitirá recibir alertas prioritarias sobre la investigación más avanzada en su campo.