

## Disfunción sinusal transitoria secundaria a tratamiento con lacosamida

Dr. Daniel Grados Saso<sup>1</sup>✉, Dra. Anyuli Gracia Gutiérrez<sup>2</sup>, Dra. Carolina García Arguedas<sup>3</sup>, Dra. Beatriz Toribio Velamazán<sup>4</sup>, Dra. Erica León Subías<sup>5</sup>, Dra. Claudia Martínez Huguet<sup>1</sup>, Dr. Rodolfo Reinoso<sup>1</sup> y Dr. Francisco Ruiz Montes<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Cardiología, <sup>2</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>3</sup>Servicio de Neurología, <sup>4</sup>Servicio de Urgencias y <sup>5</sup>Servicio de Neumología del Hospital de Barbastro. Huesca, España.

*Full English text of this article is also available*

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 10 de diciembre de 2018  
Aceptado: 30 de enero de 2019

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

### Abreviaturas

ECG: electrocardiograma  
FC: frecuencia cardíaca

### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 84 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia venosa crónica y osteoartritis, que –debido a una neuralgia del trigémino– había recibido tratamiento con varios fármacos, sin lograr control del dolor neuropático, por lo que se inició tratamiento con lacosamida en monoterapia, con incremento de dosis hasta lograr el objetivo terapéutico; pero la paciente presentó manifestaciones clínicas y alteraciones electrocardiográficas compatibles con disfunción sinusal, que se resolvieron tras la reducción de la dosis del fármaco.

**Palabras clave:** Ritmo cardíaco, disfunción sinusal, Anticonvulsivantes, Lacosamida, Efectos adversos

### *Transient sinus dysfunction secondary to lacosamide treatment*

### ABSTRACT

*The case of an 84-year-old female patient is presented, with a history of high blood pressure, dyslipidemia, chronic venous failure and osteoarthritis, which –due to trigeminal neuralgia– had received treatment with several drugs, without achieving neuropathic pain control; that was why the treatment with lacosamide was started in monotherapy, with an increase in dose until the therapeutic objective was achieved; but the patient presented clinical manifestations and electrocardiographic alterations compatible with sinus dysfunction, which were solved after reducing the dose of the drug.*

**Keywords:** Heart rhythm, Sinus dysfunction, Anticonvulsants, Lacosamide, Adverse effects

### INTRODUCCIÓN

La lacosamida es un fármaco antiepiléptico de reciente introducción y creciente utilización. Su mecanismo de acción se basa en la potenciación de la activación de los canales lentos de sodio dependientes de voltaje. Entre sus efectos adversos se encuentra la alteración de la conducción cardíaca. Se han descrito casos de bloqueo aurículo-ventricular y de dis-

✉ D Grados Saso  
Hospital de Barbastro  
Carretera Nacional 240, s/n, 22300  
Barbastro, Huesca, España.  
Correos electrónicos:  
danielgrados\_87@hotmail.com y  
dgrados@salud.aragon.es

función sinusal en pacientes bajo tratamiento con lacosamida<sup>1</sup>.

El caso descrito recalca la importancia de una adecuada anamnesis farmacológica en todos los casos de disfunción sinusal y la necesidad de una monitorización estrecha de los pacientes bajo tratamiento con lacosamida, debido a sus potenciales efectos adversos cardiovasculares.

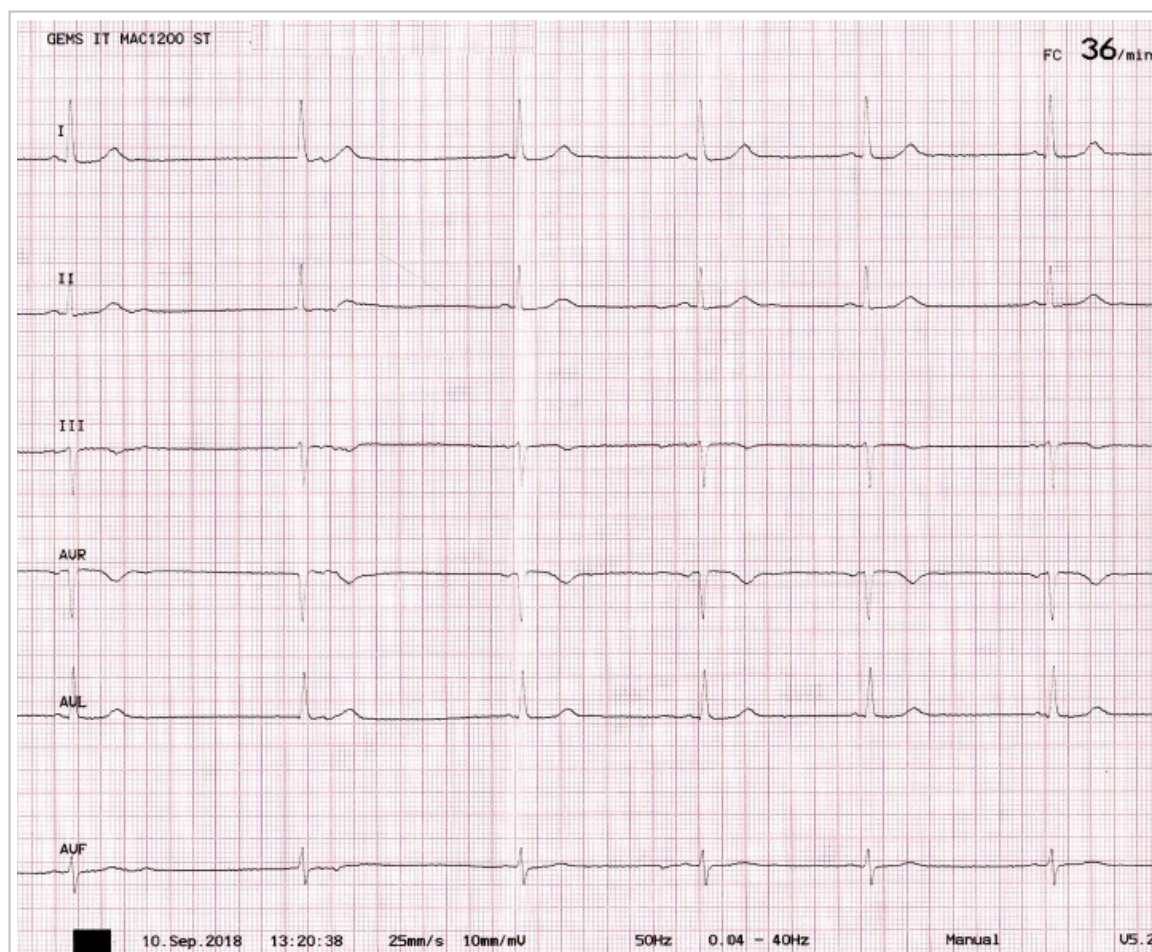
## CASO CLÍNICO

Mujer de 84 años de edad, sin alergias medicamentosas conocidas ni hábitos tóxicos. Con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipidemia, insuficiencia venosa crónica, neuralgia del trigémino y osteoartritis. En seguimiento por Cardiología por cardiopatía hipertensiva: hipertrofia ventricular lige-

ra con fracción de eyección preservada y esclerosis valvular aórtica con insuficiencia ligera en el último ecocardiograma. Por su neuralgia del trigémino había recibido previamente tratamiento con varios fármacos (gabapentina y amitriptilina), sin lograr control del dolor neuropático, razón por la que se inició tratamiento con lacosamida en monoterapia, con incremento de dosis hasta lograr encontrarse la paciente asintomática.

Su medicación habitual era a base de: olmesartán 40 mg/24h, atorvastatina 10 mg/24h, aspirina 100 mg/24h, omeprazol 20 mg/24h y lacosamida 150 mg cada 12 horas y 50 mg a mediodía. No colirios oftálmicos, ni fármacos frenadores.

Ingresó procedente del Servicio de Urgencias, derivada por su médico de atención primaria ante el hallazgo de bradicardia en la exploración física y tener un electrocardiograma (ECG) con frecuencia



**Figura 1.** Electrocardiograma al ingreso en Urgencias que muestra una disociación aurículo-ventricular isorrítmica con frecuencia cardíaca de 36 latidos por minuto.

cardíaca (FC) de 32 latidos por minuto (lpm). La paciente refería clínica de astenia y disnea progresivas de tres semanas de evolución junto con bradicardia (FC en torno a 35-40 lpm), en toma domiciliar de tensión arterial. La analítica de sangre mostró una función renal e iones normales (potasio 4,1 mEq/L), y en la tira de ritmo al ingreso en Urgencias (**Figura 1**) se observó una disociación aurículo-ventricular isorrítmica con FC de 32 lpm, que contrastaba con el ritmo sinusal, a 70 lpm, constatado en un ECG previo, realizado hacía dos meses en consulta externa.

En un primer momento se planteó la posibilidad del implante de marcapasos definitivo, pero al encontrarse la paciente oligosintomática y estable hemodinámicamente, se decidió ingreso para observación y estudio.

Se sospechó posible efecto medicamentoso causante de disfunción sinusal secundaria al tratamiento con lacosamida. Se solicitó interconsulta al Servicio de Neurología, quien ajustó la dosis del fármaco (reducción a 100 mg cada 12 horas), para intentar mantener a la paciente asintomática desde el punto de vista neurológico, sin presentar dolor debido a su neuralgia del trigémino. En el ECG realizado 24 horas después, se observó ritmo sinusal a 68 lpm, PR normal y ausencia de alteraciones de la repolarización (**Figura 2**). Al día siguiente se colocó registro Holter de 24 horas que mostró: ritmo sinusal permanente con QRS estrecho, FC promedio de 62 lpm,

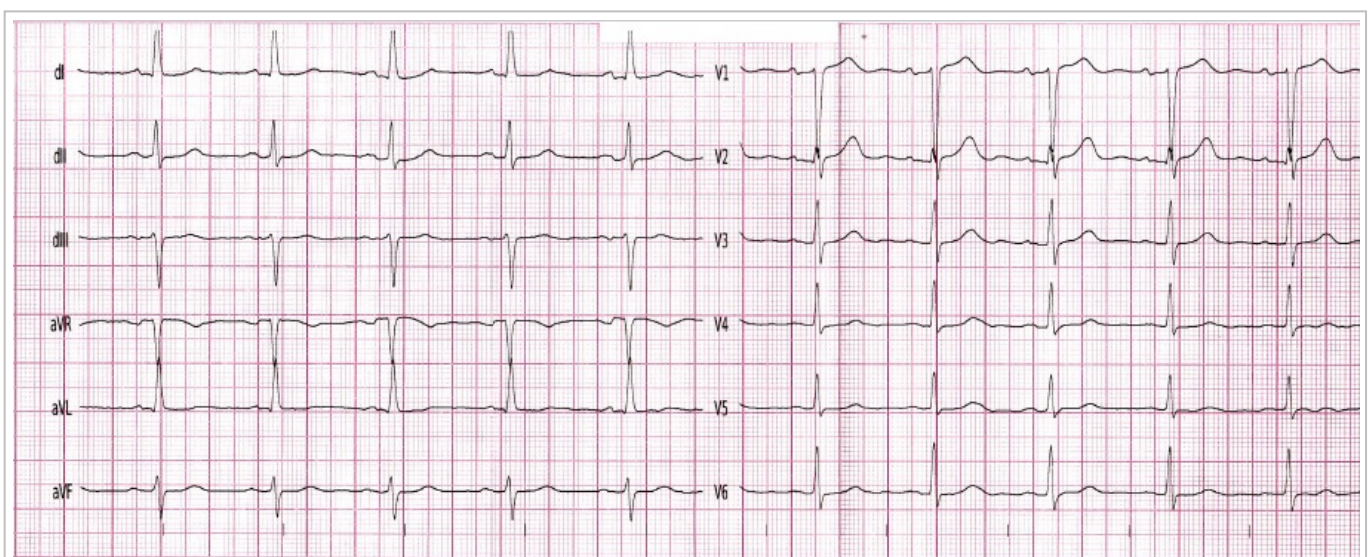
máxima de 80 lpm, extrasistolia ventricular monomorfa (4%), sin TV, y ausencia de pausas significativas (la más larga fue de 1,8 segundos).

La paciente se mantuvo en planta de hospitalización, con mejoría progresiva de los síntomas, desaparición de la astenia y la disnea, y en el ECG previo al alta se encontró ritmo sinusal con FC de 72 lpm.

## COMENTARIOS

La disfunción del nodo sinusal incluye un conjunto de trastornos que afectan a la generación del impulso eléctrico del nódulo sinusal y a su transmisión en el tejido perinodal hasta las aurículas<sup>2</sup>. Puede tener varias etiologías y la identificación temprana de una causa potencialmente reversible debe ser siempre uno de los primeros pasos en el algoritmo diagnóstico-terapéutico<sup>3</sup>. La bradicardia secundaria a un efecto farmacológico representa hasta el 21% de los casos en algunas series<sup>4</sup>. Fármacos como el litio, y antiepilépticos, como la fenitoína, son causas bien conocidas de bradicardia y disfunción sinusal<sup>5</sup>.

La lacosamida es un fármaco antiepiléptico que recibió la aprobación de la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2008 y de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) en 2009. Su mecanismo de acción se basa en la potenciación de la activación de los canales lentos de sodio dependientes de voltaje<sup>1</sup>. Entre sus efectos adversos se encuentra la altera-



**Figura 2.** Electrocardiograma que muestra ritmo sinusal a 68 latidos por minuto y PR normal, sin alteraciones de la repolarización.

ción de la conducción cardíaca, y se han descrito casos de bloqueo aurículo-ventricular y de disfunción sinusal en pacientes que lo han utilizado; así como pausas sinusales y ritmo nodal como manifestación electrocardiográfica de aquellos con niveles de potasio normal que han empleado altas dosis del fármaco<sup>1</sup>.

Se ha apuntado hacia una predisposición a la aparición de bradicardia con el uso de fármacos antiepilépticos como carbamazepina en mujeres de edad avanzada, debido a un posible efecto predisponente de la afectación degenerativa del sistema de conducción<sup>6</sup>.

En nuestro caso, el ajuste con reducción de la dosis del fármaco revirtió estas alteraciones electrocardiográficas. La paciente no presentaba previamente datos de disfunción sinusal y no tomaba otros fármacos bradicardizantes. Hubo una relación temporal entre el aumento de dosis de lacosamida y la bradicardia. La paciente presentaba un bajo umbral del dolor y había requerido aumentos de dosis, y los días posteriores se detectaron FC bajas en la toma ambulatoria de presión arterial, por los que no había consultado, pero acudió finalmente a su médico de cabecera por la clínica de astenia que presentaba.

En las analíticas de sangre, los niveles de potasio y otros electrolitos se encontraban en rango normal, así como la función renal. En los ECG realizados con posterioridad y el Holter se mantuvo en ritmo sinusal, sin pausas significativas.

Este caso remarca la importancia de una adecuada anamnesis farmacológica en todos los casos de disfunción sinusal y la necesidad de una monitorización estrecha de los pacientes bajo tratamiento con lacosamida debido a sus potenciales efectos adversos cardiovasculares.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Chinnasami S, Rathore C, Duncan JS. Sinus node dysfunction: An adverse effect of lacosamide. *Epilepsia*. 2013;54(6):e90-3.
2. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):656-67.
3. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al*. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34(29):2281-329.
4. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, *et al*. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71.
5. Tsuchioka Y, Yamaoka K, Hashimoto M, Yamamoto M, Sueda T, Matsuura H, *et al*. Electrophysiological effects of diphenylhydantoin in patients with sinus node dysfunction. *Jpn Heart J*. 1986; 27(2):159-66.
6. Kennebäck G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurological disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J*. 1991; 121(5):1421-9.

## Transient sinus dysfunction secondary to lacosamide treatment

Daniel Grados Saso<sup>1</sup>✉, MD; Anyuli Gracia Gutiérrez<sup>2</sup>, MD; Carolina García Arguedas<sup>3</sup>, MD; Beatriz Toribio Velamazán<sup>4</sup>, MD; Erica León Subías<sup>5</sup>, MD; Claudia Martínez Huguet<sup>1</sup>, MD; Rodolfo Reinoso<sup>1</sup>, MD; and Francisco Ruiz Montes<sup>2</sup>, MD

<sup>1</sup>Cardiology Department, <sup>2</sup>Internal Medicine Department, <sup>3</sup>Neurology Department, <sup>4</sup>Emergency Department and <sup>5</sup>Pneumology Department, from *Hospital de Barbastro*. Huesca, Spain.

*Este artículo también está disponible en español*

### ARTICLE INFORMATION

Received: December 10, 2018  
Accepted: January 30, 2019

### Competing interests

The authors declare no competing interests

### Acronyms

EKG: electrocardiogram  
HR: heart rate

### ABSTRACT

The case of an 84-year-old female patient is presented, with a history of high blood pressure, dyslipidemia, chronic venous failure and osteoarthritis, which –due to trigeminal neuralgia– had received treatment with several drugs, without achieving neuropathic pain control; that was why the treatment with lacosamide was started in monotherapy, with an increase in dose until the therapeutic objective was achieved; but the patient presented clinical manifestations and electrocardiographic alterations compatible with sinus dysfunction, which were solved after reducing the dose of the drug.

**Keywords:** Heart rhythm, Sinus dysfunction, Anticonvulsants, Lacosamide, Adverse effects

### *Disfunción sinusal transitoria secundaria a tratamiento con Lacosamida*

### RESUMEN

Se presenta el caso de una paciente de 84 años de edad, con antecedentes de hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia venosa crónica y osteoartritis, que –debido a una neuralgia del trigémino– había recibido tratamiento con varios fármacos, sin lograr control del dolor neuropático, por lo que se inició tratamiento con lacosamida en monoterapia, con incremento de dosis hasta lograr el objetivo terapéutico; pero la paciente presentó manifestaciones clínicas y alteraciones electrocardiográficas compatibles con disfunción sinusal, que se resolvieron tras la reducción de la dosis del fármaco.

**Palabras clave:** Ritmo cardíaco, disfunción sinusal, Anticonvulsivantes, Lacosamida, Efectos adversos

### INTRODUCTION

Lacosamide is a newly introduced and increasingly used antiepileptic drug, which selectively enhances the activation of voltage-gated slow sodium channels. One of its adverse events is cardiac conduction abnormalities. Cases of atrioventricular block and sinus dysfunction have been reported in patients treated with lacosamide<sup>1</sup>.

✉ D Grados Saso  
Hospital de Barbastro  
Carretera Nacional 240, s/n, 22300  
Barbastro, Huesca, España.  
E-mail addresses:  
danielgrados\_87@hotmail.com y  
dgrados@salud.aragon.es

Our report highlights the importance of adequate pharmacological history in all cases of sinus dysfunction and the need for close monitoring in patients taking lacosamide, due to its potential adverse cardiovascular effects.

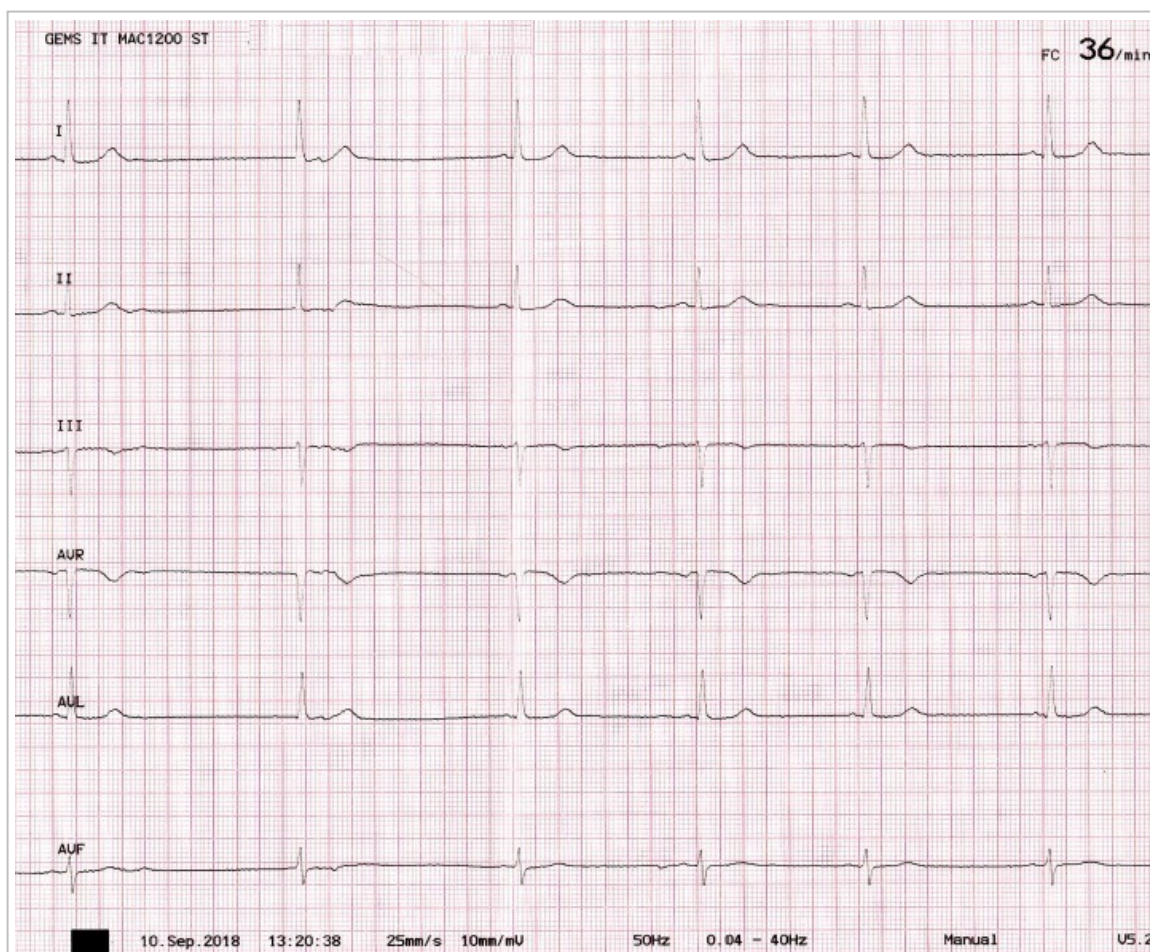
## CASE REPORT

We present the case of an 84-year-old woman with unknown drug allergies or toxic habits; with a history of high blood pressure, dyslipidemia, chronic venous insufficiency, trigeminal neuralgia and osteoarthritis. She was being followed-up by the Cardiology Department for hypertensive heart disease (mild ventricular hypertrophy with preserved ejection fraction). Her last echocardiogram revealed aortic sclerosis with mild regurgitation. Due to her

trigeminal neuralgia, she had been previously taking several drugs (gabapentin and amitriptyline) without reaching neuropathic pain control. Hence, she was started on lacosamide monotherapy treatment; the dosing was increased until the patient was completely asymptomatic.

Her regular medication included: olmesartan 40 mg/24h, atorvastatin 10 mg/24h, aspirin 100 mg/24h, omeprazole 20 mg/24h and lacosamide 150 mg every 12 hours and 50 mg at midday. No eye drops or heart rate lowering drugs.

She was admitted from the Emergency Department, referred by her primary care physician who found bradycardia on physical examination and an electrocardiogram (ECG) showing heart rate (HR) of 32 beats per minute (bpm). The patient reported clinical asthenia and progressive dyspnea after three weeks from onset, accompanied by bradycardia (HR



**Figure 1.** Electrocardiogram on admission to the Emergency Department showing isorhythmic atrioventricular dissociation with a heart rate of 36 beats per minute.

around 35-40 bpm) in home blood pressure measurement. Bloods showed normal kidney function and normal ion levels (potassium 4.1 mEq/L). Rhythm strip on arrival to the Emergency Department showed isorhythmic atrioventricular dissociation with HR of 32 bpm (**Figure 1**), contrasting with the sinus rhythm of 70 bpm seen in a previous ECG, performed two months ago in an outpatient consultation.

At first, she was discussed for consideration of permanent pacemaker implantation but as she was oligosymptomatic and hemodynamically stable it was decided to admit her for observation and clinical assessment.

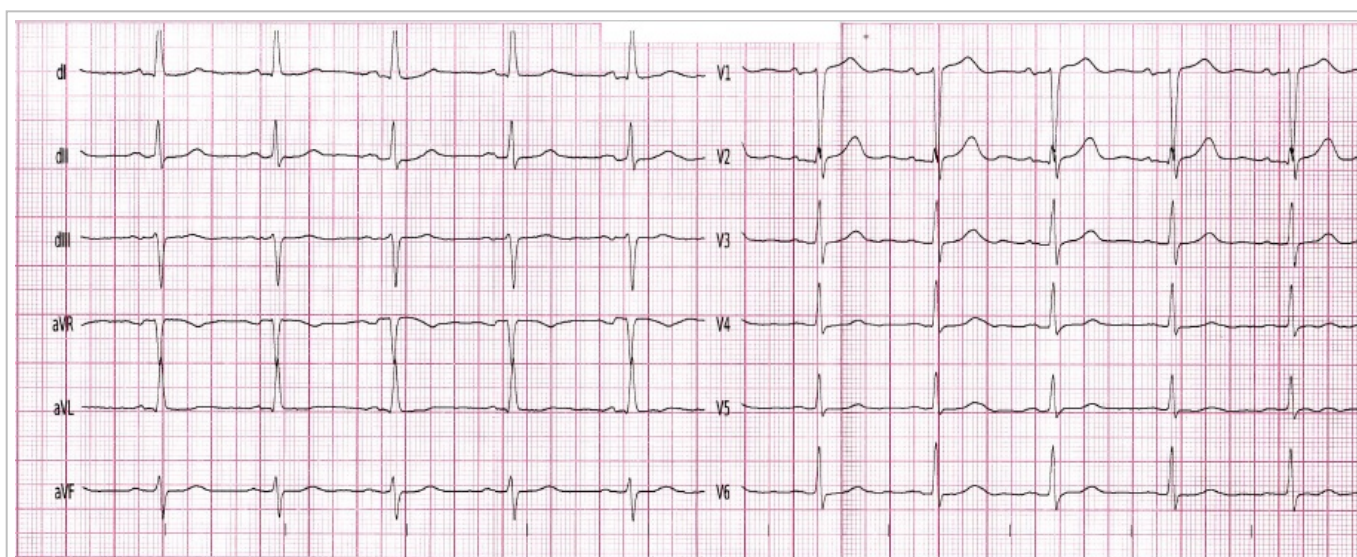
A possible drug-induced sinus node dysfunction secondary to lacosamide treatment was suspected. Consultation was requested from the Neurology Service, which tailored the dose of lacosamide (reduction to 100 mg every 12 hours), to try to keep the patient asymptomatic from the neurological point of view, without pain due to her trigeminal neuralgia. Echocardiogram 24 hours following admission showed sinus rhythm of 68 bpm, normal PR interval and absence of repolarization alterations (**Figure 2**). The following day a 24-hour Holter was placed showing: stable sinus rhythm with narrow QRS complex, HR of 62 bpm, maximum of 80 bpm, monomorphic premature ventricular contractions (4%), no ventricular tachycardia, and no significant pauses (the longest was 1.8 seconds).

The patient remained on the hospital ward, with progressive alleviation of symptoms. Asthenia and dyspnea gradually resolved and the ECG prior to discharge revealed sinus rhythm with HR of 72 bpm.

## COMMENTS

Sinus node dysfunction encompasses a set of disorders compromising the electrical sinus impulse and its transmission via perinodal tissue to the atria<sup>2</sup>. Sinus node dysfunction may have several etiologies and early identification of a potentially reversible cause should always be a primary step in the diagnostic-therapeutic approach. Bradycardia secondary to drug treatment represents up to 21% of cases in some series<sup>4</sup>. Drugs such as lithium and antiepileptics (e.i. phenytoin) are specifically known to cause bradycardia and sinus dysfunction<sup>5</sup>.

Lacosamide is an antiepileptic drug approved by the FDA (Food and Drug Administration) in 2008 and EMA (European Medicines Agency) in 2009. Its mechanism of action is via enhancement of the activation of voltage-gated slow sodium channels<sup>1</sup>. Lacosamide has some adverse effects such as cardiac conduction disorders, and cases of atrioventricular block and sinus dysfunction have been reported in patients using it; those with normal potassium levels receiving high doses of lacosamide have shown sinus pauses and nodal rhythm on the ECG<sup>1</sup>.



**Figure 2.** Electrocardiogram showing sinus rhythm of 68 beats per minute and normal PR interval, without repolarization disorders.

A predisposition to bradycardia with the use of antiepileptic drugs such as carbamazepine in elderly women has been suggested due to a possible predisposing effect of degenerative impairment of the conduction system<sup>6</sup>.

In our case, these electrocardiographic abnormalities were reversed after drug dose tailoring (reduction to 100 mg). The patient had no previous records of sinus dysfunction and was not taking other bradycardia-causing drugs. There was a temporary relationship between increased doses of lacosamide and bradycardia. The patient reported low pain threshold, thus requiring an increase in drug dosage. Ambulatory blood pressure monitoring detected low HF over the preceding days, but she did not seek medical attention. She finally presented to her general practitioner with symptoms of asthenia.

Blood tests revealed normal potassium/other electrolytes levels as well as adequate kidney function. Subsequent ECGs and Holter showed stable sinus rhythm with no significant pauses.

This case highlights the importance of adequate pharmacological history in all cases of sinus dysfunction and the need for close monitoring of patients under treatment with lacosamide due to its potential adverse cardiovascular effects.

## REFERENCES

1. Chinnasami S, Rathore C, Duncan JS. Sinus node dysfunction: An adverse effect of lacosamide. *Epilepsia*. 2013;54(6):e90-3.
2. Vogler J, Breithardt G, Eckardt L. Bradiarritmias y bloqueos de la conducción. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65(7):656-67.
3. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, Bordachar P, Boriani G, Breithardt OA, *et al*. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Eur Heart J*. 2013; 34(29):2281-329.
4. Brignole M, Menozzi C, Moya A, Andresen D, Blanc JJ, Krahn AD, *et al*. Pacemaker therapy in patients with neurally mediated syncope and documented asystole: Third International Study on Syncope of Uncertain Etiology (ISSUE-3): a randomized trial. *Circulation*. 2012;125(21):2566-71.
5. Tsuchioka Y, Yamaoka K, Hashimoto M, Yamamoto M, Sueda T, Matsuura H, *et al*. Electrophysiological effects of diphenylhydantoin in patients with sinus node dysfunction. *Jpn Heart J*. 1986; 27(2):159-66.
6. Kennebäck G, Bergfeldt L, Vallin H, Tomson T, Edhag O. Electrophysiologic effects and clinical hazards of carbamazepine treatment for neurologic disorders in patients with abnormalities of the cardiac conduction system. *Am Heart J*. 1991; 121(5):1421-9.