



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 9 • Vol. 9, N° 2 • Mayo 2019



Ventajas del Levetiracetam en Pacientes con Epilepsia Rolándica

Seizure 62:79-83, Nov 2018. Pág. 3

Eficacia del Levetiracetam en Pacientes con Traumatismo Cerebral

Medicine (Baltimore) 97(48):1-8, Nov 2018. Pág. 6

Comparación de Dos Formulaciones de Levetiracetam como Tratamiento Adicional para la Epilepsia Parcial

Seizure 62:84-90, Nov 2018. Pág. 9

Uso de Levetiracetam y Carbamazepina en Niños con la Epilepsia Rolándica

Epilepsy & Behavior 94:1-8, May 2019. Pág. 13

Fuente: Seizure 62:79-83,

Nov 2018

Autores: Kanemura H,
Sano F, Ohya T,
Aihara M

Institución: University of
Yamanashi, Yamanashi,
Japón

Título: Efficacy of
Levetiracetam for
Reducing Rolandic
Discharges in Comparison
with Carbamazepine
and Valproate Sodium in
Rolandic Epilepsy

Ventajas del Levetiracetam en Pacientes con Epilepsia Rolándica

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico cuya administración a los pacientes con epilepsia rolándica resultó superior, en comparación con lo hallado ante el uso de otras drogas antiepilépticas.

Introducción y objetivos

Las descargas anormales características observadas en el electroencefalograma (EEG) son denominadas “rolándicas” (DR). Las DR presentan un aumento significativo de la frecuencia durante el sueño y la somnolencia. En niños con epilepsia rolándica (ER) pueden observarse trastornos conductuales y cognitivos. Además, en una cantidad significativa de pacientes se registra una evolución atípica.

Los trastornos neuropsicológicos y conductuales asociados con la ER tienen un origen multifactorial. Asimismo, puede observarse una correlación entre los trastornos neuropsicológicos y las descargas epileptiformes interictales, que presentan una asociación con las descargas neuronales patológicas persistentes. Es posible que las DR se vinculen con un aumento del riesgo de trastornos conductuales o del aprendizaje. Además, la prevalencia de los trastornos neuropsicológicos es mayor en niños con una semiología o un patrón electroencefalográfico atípico.

De acuerdo con los resultados obtenidos en estudios anteriores, en pacientes con ER existe una correlación entre las características clínicas atípicas y las descargas anormales frecuentes en el EEG. No obstante, se discuten los beneficios del tratamiento farmacológico para suprimir las DR. Según la información aportada por algunos autores, la administración de fármacos antiepilépticos (FAE) a los niños con ER no modificó el desempeño cognitivo y solo mejoró la conducta en un subgrupo de pacientes. En cambio, otros investigadores hallaron que

algunos niños con ER pueden presentar una mejoría del funcionamiento intelectual al recibir tratamiento antiepiléptico. Puede decirse que, al menos en algunos pacientes, se obtienen beneficios ante la supresión farmacológica de las DR, aunque la eficacia de los FAE en niños con ER no fue evaluada en profundidad.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la eficacia del levetiracetam frente a FAE más clásicos como la carbamazepina y el valproato de sodio, empleados para la prevención de las evoluciones atípicas en niños con ER que presentan DR y deterioro cognitivo. Los autores prestaron atención a la reducción de las descargas anormales interictales.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes ambulatorios con ER y anomalías típicas en el EEG. Todos presentaban crisis parciales nocturnas con espigas centrotemporales, de inicio entre los 3 y los 14 años, resultados normales en las pruebas de laboratorio y en la resonancia magnética (RMN) y ausencia de otros tipos de crisis no provocadas. Los pacientes recibieron monoterapia inicial con carbamazepina, valproato de sodio o levetiracetam. Solo se incluyeron individuos para los cuales se contaba con información de seguimiento durante un período de 18 meses. En todos los casos se recabaron datos demográficos. La evaluación diagnóstica y clínica incluyó el tipo y la frecuencia de las crisis antes del inicio de la monoterapia con cada droga. Las consultas de seguimiento tuvieron una

frecuencia semanal durante el primer mes, y luego bisemanal o mensual.

El tratamiento con levetiracetam tuvo lugar mediante la administración de dos tomas diarias. La dosis inicial fue de 5 mg/kg/día y se aumentó en forma paulatina y de acuerdo con las necesidades clínicas hasta un máximo de 60 mg/kg/día o 3000 mg/día. La ausencia de crisis fue definida como completa una vez transcurridos más de 6 meses sin dicho cuadro. Los pacientes fueron evaluados mediante EEG durante el sueño y la vigilia, cada 3 meses. Solo se analizaron los EEG compatibles con ER. Las espigas fueron analizadas en términos de localización, duración y cantidad, tanto durante el sueño como durante la vigilia.

La respuesta al tratamiento con los FAE fue clasificada como la desaparición completa, la disminución de la frecuencia o la exacerbación de las DR. La respuesta fue definida como la disminución de la frecuencia de las DR mayor o igual al 50%. Además, en cada grupo se evaluó el tiempo requerido para lograr la respuesta o la desaparición de las DR.

Resultados

El análisis incluyó un total de 162 niños con ER. El grupo tratado con levetiracetam recibió el fármaco durante un período mínimo de 18 meses y estuvo integrado por 35 niños con ER de inicio reciente; los pacientes tratados con carbamazepina fueron 89 y los tratados con valproato de sodio, 73. El comienzo de la epilepsia tuvo lugar a una media de edad de 6.7, 6.9 y 6.8 años en los grupos tratados con carbamazepina, valproato de sodio y levetiracetam, respectivamente. No se observaron diferencias significativas ante la evaluación de la proporción de hombres y mujeres en cada grupo (leve predominio masculino en todos los grupos).

El 68.5%, el 74% y el 85.7% de los pacientes tratados con carbamazepina, valproato de sodio y levetiracetam alcanzaron la ausencia de crisis luego de 12 meses de tratamiento con el primer fármaco prescrito, respectivamente. La disminución mayor del 50% de la frecuencia de las crisis tuvo lugar en el 2.2%, 3.3% y 2.9% de los casos, en el mismo orden. La eficacia del levetiracetam tendió a ser mayor en comparación con la eficacia de la carbamazepina, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa.

La respuesta al tratamiento se observó ante la evaluación efectuada mediante EEG en el 11.2% de los pacientes tratados con car-

bamazepina, en el 56.2% de los sujetos tratados con valproato de sodio y en el 71.4% de aquellos que recibieron levetiracetam. La desaparición completa de las DR tuvo lugar en el 24.7% y 42.9% de los pacientes tratados con valproato de sodio y levetiracetam, respectivamente. En el 26.8% y 36% de los individuos con respuesta clínica se observó la respuesta en el EEG a los 6 meses de iniciado el tratamiento, respectivamente. En cambio, ninguno de los respondedores tratados con carbamazepina presentó dicha respuesta ante la evaluación efectuada mediante EEG en el mismo período. La administración de valproato de sodio o levetiracetam no se asoció con exacerbaciones registradas mediante el EEG. En cambio, 8 de los sujetos que recibieron carbamazepina presentaron exacerbaciones en el EEG. El período medio transcurrido hasta la observación de respuesta al tratamiento entre los pacientes que recibieron carbamazepina, valproato de sodio y levetiracetam fue de 36.3, 23.1 y 14.7 meses, en orden respectivo. El levetiracetam resultó superior, en comparación con los demás fármacos, al evaluar la eficacia del tratamiento mediante el EEG.

Dos pacientes tratados con levetiracetam presentaron eventos adversos, aunque el cuadro relacionado con el tratamiento fue la somnolencia. Dicho efecto fue leve y no requirió la interrupción de la terapia. No se registraron efectos adversos conductuales o psiquiátricos, ni reacciones alérgicas. Finalmente, no se identificaron correlaciones entre el nivel plasmático de levetiracetam y la respuesta al tratamiento.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la monoterapia con levetiracetam se asocia con un buen nivel de eficacia y tolerabilidad en pacientes con ER. Además, el levetiracetam resultó bien tolerado. Hasta el momento, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia de diferentes fármacos para suprimir las descargas epileptiformes. Según lo hallado en estudios anteriores, la disminución de la sincronización de las descargas neuronales se vincula con una reducción de las crisis epilépticas (Figura 1). El tratamiento antiepiléptico continuo en pacientes con ER solamente debería considerarse en presencia de crisis frecuentes. No obstante, la administración de drogas se encuentra justificada ante descargas anormales y trastornos neuropsiquiátricos, aun en ausencia de crisis.

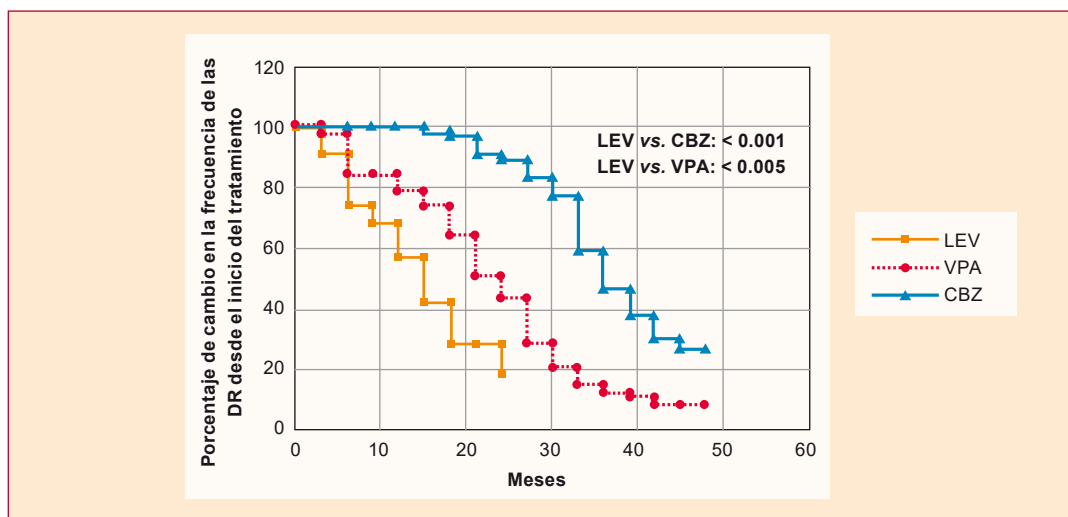


Figura 1. Probabilidad de reducción de las descargas rolándicas luego de la administración de fármacos antiepilepticos. La eficacia fue observada más rápidamente en el grupo tratado con LEV frente a los grupos restantes.

DR, descarga rolándica; LEV, levetiracetam; CBZ, carbamazepina; VPA, valproato de sodio.

Según lo informado en otros estudios, existe una correlación significativa entre las características clínicas atípicas y las descargas anormales observadas durante períodos prolongados en pacientes con ER. La ausencia de patrones epileptiformes en el EEG es un indicador de eficacia, con lo cual resulta importante utilizar las mejores opciones terapéuticas, al menos en pacientes con ER que presentan una evolución atípica.

Los resultados obtenidos en el presente estudio indican la posible superioridad del levetiracetam, en comparación con la carbamazepina y el valproato, para el tratamiento de los pacientes con ER que presentan DR. El fármaco sería de utilidad para disminuir las anomalías interictales y la frecuencia de las crisis, aun en sujetos con ER de inicio reciente, así como para tratar a los niños con epilepsias atípicas o específicas. Los niveles plasmáticos de levetiracetam no se correlacionaron significativamente con la eficacia clínica, en coincidencia con lo hallado por otros autores. Asimismo, la aparición de

eventos adversos no guardó relación con la dosis diaria y la continuidad del tratamiento. Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionan la inclusión de una cantidad relativamente baja de pacientes tratados con levetiracetam.

Es necesario contar con estudios adicionales con el objetivo de evaluar la eficacia del levetiracetam en pacientes con ER, así como su utilidad en comparación con la carbamazepina y el valproato de sodio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida (Quick Response Code, QR)
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/160210

Fuente: Medicine (Baltimore) 97(48):1-8, Nov 2018

Autores: Zhao L, Wu Y, Li W y colaboradores

Institución: The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, China

Título: Efficacy of Levetiracetam Compared with Phenytoin in Prevention of Seizures in Brain Injured Patients: A Meta-Analysis

Eficacia del Levetiracetam en Pacientes con Traumatismo Cerebral

El levetiracetam es una droga antiepiléptica con características farmacológicas particulares, en comparación con los fármacos clásicos como la fenitoína. Su empleo puede ser de utilidad para prevenir las crisis epilépticas en pacientes con traumatismo cerebral.

Introducción y objetivos

El traumatismo cerebral se asocia con una disfunción neuronal y vascular. Las crisis epilépticas son frecuentes y empeoran el pronóstico en pacientes con dicho cuadro. El control de las crisis postraumáticas resulta imprescindible para evitar el daño cerebral secundario y la afectación de la presión intracraneana, las hemorragias y la llegada de oxígeno al tejido cerebral. El uso de fármacos antiepilépticos (FAE) es una práctica de rutina en estos casos.

El levetiracetam es un FAE nuevo con características farmacológicas particulares, en comparación con los fármacos clásicos como la fenitoína. Concretamente, el uso de levetiracetam no requiere la monitorización de los niveles plasmáticos y se asocia con un buen perfil de tolerabilidad. Además, tiene propiedades neuroprotectoras, lo cual la convierte en una alternativa viable para el tratamiento de los pacientes con crisis epilépticas. Los estudios de comparación entre el uso de levetiracetam o fenitoína para la prevención de las crisis epilépticas y las recaídas en pacientes con traumatismo cerebral arrojaron resultados heterogéneos.

El presente metanálisis se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la fenitoína y el levetiracetam para la prevención de las crisis epilépticas en pacientes con traumatismo cerebral.

Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda de estudios en las bases de datos Pubmed, Embase y *Cochrane Library*, entre otras

fuentes. Los trabajos incluidos fueron realizados en pacientes con traumatismo cerebral con el fin de comparar la eficacia del tratamiento con levetiracetam frente al uso de fenitoína para la prevención de las crisis epilépticas. La calidad de los estudios fue evaluada mediante la *Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale*.

Los parámetros de interés incluyeron el *odds ratio* y los intervalos de confianza correspondientes del 95%, vinculados con la seguridad y la eficacia de la fenitoína y el levetiracetam para prevenir las crisis. Concretamente, se evaluó la frecuencia de las crisis, la mortalidad y la incidencia de eventos adversos graves. También se analizó la heterogeneidad de los estudios incluidos. El análisis se realizó mediante el programa *Review Manager Version 5.3*.

Resultados

La selección llevada a cabo resultó en la inclusión de 16 estudios de calidad, como mínimo, moderada. El análisis conjunto de los datos disponibles no arrojó diferencias significativas entre la fenitoína y el levetiracetam en términos de incidencia general o tardía de crisis epilépticas. En cambio, se observó una disminución significativa al evaluar las crisis de inicio temprano. En cuanto a la mortalidad de los pacientes, el análisis efectuado indicó que el levetiracetam no reduce el índice de mortalidad en mayor medida que la fenitoína. Tampoco se registraron ventajas significativas ante el uso de levetiracetam en términos de la frecuencia de efectos adversos del tratamiento.

Discusión

Las crisis epilépticas observadas en pacientes con traumatismo cerebral se originan en el aumento de la presión intracraneal o en las lesiones supratentoriales. Estos cuadros pueden aumentar la mortalidad y empeorar la evolución clínica. Además, las crisis pos-hemorrágicas aumentan las lesiones secundarias y prolongan la internación, además de generar un costo adicional y empeorar el pronóstico. La incidencia elevada de crisis luego de un traumatismo cerebral agudo puede asociarse con la aparición de epilepsia postraumática. Lo antedicho permite suponer la necesidad de emplear FAE en forma preventiva. No obstante, el papel de este tipo de fármacos es discutido.

La fenitoína se emplea para el tratamiento de los pacientes con diferentes tipos de crisis, incluidas las generadas por los traumatismos cerebrales. En dichos casos, el FAE ideal es aquel con un buen perfil de tolerabilidad, que no interactúe con otros fármacos empleados frecuentemente en estos pacientes. No obstante, el uso de fenitoína no arrojó resultados concluyentes en términos de eficacia y tolerabilidad, además de afectar la farmacocinética de otras drogas.

El levetiracetam es un FAE nuevo que carece de metabolismo hepático y resulta bien tolerado. Su eficacia es al menos similar frente a la eficacia de la fenitoína. Según los resultados del presente estudio, existen diferencias significativas entre el levetiracetam y la fenitoína al ser utilizados en forma temprana para prevenir las crisis epilépticas en

pacientes con traumatismo cerebral. Puede sugerirse que la eficacia del levetiracetam es superior, en comparación con la eficacia de la fenitoína. Es posible que dicha diferencia se vincule con el mecanismo de acción y la estabilidad farmacocinética del levetiracetam. Concretamente, solo el 10% del fármaco se une a la albúmina, lo cual mejoraría su tolerabilidad y la continuidad del tratamiento.

El uso de fenitoína para prevenir las crisis epilépticas en pacientes con accidente cerebrovascular hemorrágico se asoció con empeoramiento del funcionamiento. Este hallazgo también tuvo lugar en pacientes con hemorragia subaracnoidea, quienes presentaron deterioro cognitivo. No se hallaron diferencias entre la fenitoína y el levetiracetam al evaluar la aparición de crisis epilépticas. Es posible que las características particulares de cada paciente con traumatismo cerebral resulten en un riesgo diferente de crisis epilépticas y disfunción, más allá del tratamiento con el FAE administrado.

El uso de FAE puede ser de utilidad para la prevención de las crisis epilépticas postraumáticas en pacientes que sufrieron un daño cerebral. No obstante, este tipo de tratamiento se asocia con efectos adversos, y su nivel de eficacia es discutido. Según los resultados de los estudios incluidos, no existen diferencias significativas entre la fenitoína y el levetiracetam en términos de tolerabilidad. Es necesario contar con investigaciones adicionales que permitan obtener más información al respecto y mejoren la elección del fármaco a administrar.

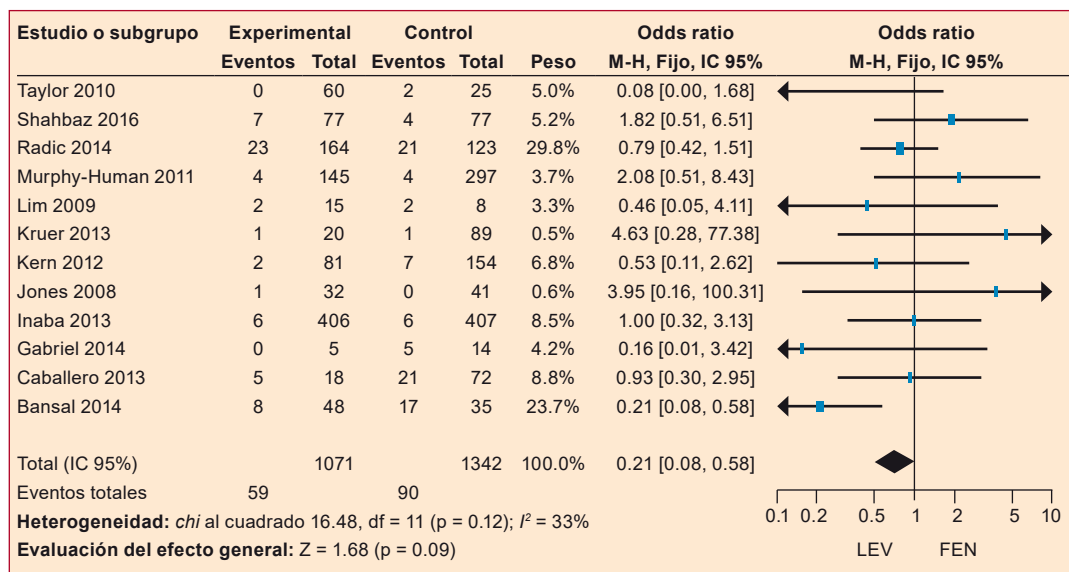


Figura 1. Análisis conjunto de la incidencia general de crisis ante el uso de levetiracetam y fenitoína. LEV, levetiracetam; FEN, fenitoína, IC, intervalo de confianza.

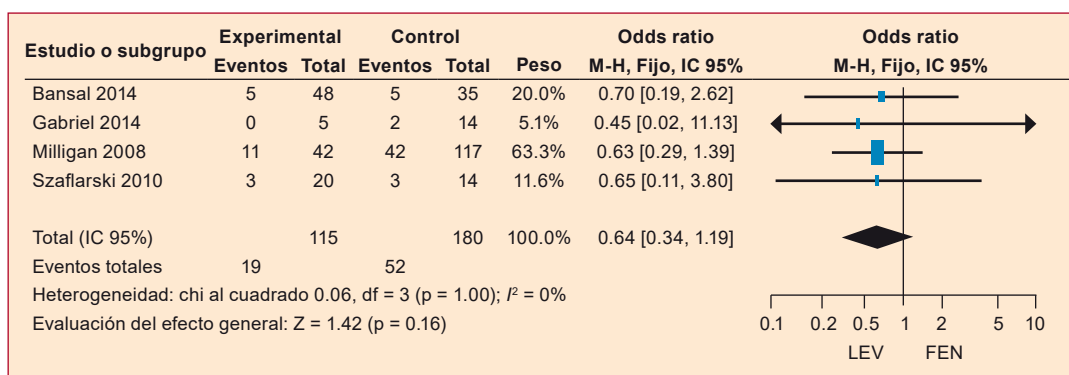


Figura 2. Análisis conjunto de la incidencia de crisis tardías ante el uso de levetiracetam y fenitoína. LEV, levetiracetam; FEN, fenitoína, IC, intervalo de confianza.

Entre las limitaciones potenciales del presente análisis, los autores destacaron la inclusión de pacientes con diferentes cuadros clínicos, más allá del traumatismo cerebral. La cantidad de datos disponibles no permitió efectuar análisis adicionales que hubieran sido de utilidad a los fines del estudio. A la hora de interpretar los resultados, debe considerarse la heterogeneidad clínica de la población incluida en los trabajos. En algunos de los análisis considerados se incluyeron estudios con diferentes características en términos de diseño. Es necesario contar con investigaciones adicionales para conocer la eficacia y la seguridad del levetiracetam al ser empleado para la prevención de las crisis epilépticas posteriores a un traumatismo cerebral.

Conclusión

Los resultados obtenidos en el presente metanálisis demuestran que la prevención de las crisis epilépticas con levetiracetam se asocia con tasas de crisis tempranas más bajas que el tratamiento prolongado con fenitoína. En los casos de lesión cerebral

traumática, no existe una diferencia estadísticamente significativa entre el perfil de eficacia y seguridad ante el uso de fenitoína o levetiracetam para prevenir la aparición de crisis epilépticas.

Resulta necesario contar con estudios adicionales de calidad elevada, efectuados en una cantidad apropiada de pacientes, que permitan evaluar la seguridad y la eficacia del levetiracetam para prevenir las crisis epilépticas posteriores al traumatismo cerebral. Esto será de utilidad para elaborar recomendaciones terapéuticas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en [siicsalud](http://siicsalud.com)



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/160212

Fuente: Seizure 62:84-90,

Nov 2018

Autores: Wu T, Lim S, Lee C

Institución: Chang Gung University College of Medicine, Taiwán; Xiamen Chang Gung Hospital, Xiamen, China y otros centros participantes

Título: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter Trial Comparing the Efficacy and Safety of Extended- and Immediate-Release Levetiracetam in People with Partial Epilepsy

Comparación de Dos Formulaciones de Levetiracetam como Tratamiento Adicional para la Epilepsia Parcial

Según este ensayo clínico de 12 semanas de tratamiento, el empleo de levetiracetam de liberación prolongada resultó efectivo, bien tolerado y seguro en pacientes con epilepsia parcial respecto de la formulación de liberación inmediata.

Introducción

La adhesión al tratamiento farmacológico es fundamental para el control de las crisis convulsivas y de la mejoría en la calidad de vida en personas con epilepsia.

La formulación de levetiracetam (LEV) de liberación prolongada (LEV-LP), desarrollada con el fin de proporcionar una dosificación diaria más conveniente, de 1000 mg en una única toma, ha demostrado ser bioequivalente a dos dosis de 500 mg de LEV de liberación inmediata (LEV-LI) administradas con un intervalo de 12 horas.

El objetivo de este ensayo clínico, de diseño prospectivo, a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos, con control activo y de doble simulación fue comparar la eficacia, seguridad, tolerabilidad y calidad de vida luego de 12 semanas de tratamiento con la adición de LEV-LP, respecto de LEV-LI, en pacientes con control inadecuado de sus convulsiones parciales.

Materiales y métodos

En el período de preinclusión con placebo a simple ciego de 4 semanas, se evaluaron pacientes, de 16 años o más, con epilepsia parcial refractaria, que no habían recibido tratamiento previo con LEV, no presentaban infección activa del sistema nervioso central o lesiones cerebrales progresivas, no tuvieron un estado epiléptico en los tres meses previos, antecedentes de ideación o intentos de suicidio, o deterioro en su función renal, entre otros; debían estar tratados con uno o más fármacos antiepilépticos (FAE) en dosis estables por más de 4 semanas antes de

su selección, y debieron haber presentado al menos dos convulsiones de comienzo parcial (CCP), con generalización secundaria o sin ella.

Con posterioridad, los participantes iniciaron una fase de tratamiento de 12 semanas y recibieron dos tabletas de 500 mg de LEV-LP durante la mañana y una tableta de placebo a la noche, o una tableta de 500 mg de LEV-LI y una de placebo en la mañana y una tableta de 500 mg LEV-LI en la noche.

La variable primaria de eficacia seleccionada fue la frecuencia de CCP por semana durante el período de tratamiento; las secundarias incluyeron la seguridad, la tolerabilidad y el impacto sobre su calidad de vida. También se analizó la tasa de pacientes que logró, desde el inicio, reducciones porcentuales $\geq 50\%$ en la frecuencia semanal de episodios y la ausencia de convulsiones.

Además, se evaluaron los cambios en los signos vitales, el peso, el análisis de laboratorio, las evaluaciones clínicas y neurológicas, los puntajes de las escalas *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) y *Columbia Suicide Severity Rating Scale* (C-SSRS), y los eventos adversos (EA) relacionados con el tratamiento. La calidad de vida se analizó mediante los cuestionarios *Quality of Life in Epilepsy Inventory-31-P* (QOLIE-31-P) y *European Quality of Life-5 Dimensions* (EQ-5D).

Los análisis de eficacia se realizaron sobre la población por protocolo (PPP), mientras que los análisis de seguridad se efectuaron en la población por intención de tratar (ITT).

En relación con el análisis estadístico, la frecuencia de convulsiones se presenta como la mediana semanal por paciente junto con los valores mínimos y máximos; la reducción porcentual se indica como su valor medio y la desviación estándar (DE), y la diferencia en la frecuencia de CCP por semana entre los dos grupos se analizó mediante la prueba de la *t* bilateral, mientras que el cambio en la frecuencia de episodios convulsivos, respecto del inicio, se calculó con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon. Asimismo, se empleó la prueba de *chi* al cuadrado y se estableció como significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Sobre un total de 84 pacientes, 16 fueron excluidos por no cumplir con los criterios del estudio. Los restantes 68 fueron aleatorizados a LEV-LP ($n = 34$) o LEV-LI ($n = 34$), de los cuales uno, asignado a LEV-LI, se consideró perdido durante el seguimiento; por ello, el grupo por ITT quedó compuesto por 67 pacientes, mientras que los casos válidos (PPP) fueron 58 participantes, ya que 7 se retiraron del estudio y 2 no cumplieron con los requisitos preestablecidos para su ingreso.

Al inicio del ensayo, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a su edad, peso ni tipo de epilepsia. El 72.4% de los pacientes tratados con LEV-LP y el

62.1% del grupo asignado a LEV-LI recibían al menos 2 FAE, diferencia que no resultó significativa. La mediana de la frecuencia de CCP por semana en la PPP fue de 1.0 y de 0.8 en los grupos LEV-LP y LEV-LI, respectivamente, observándose que, al final de período de tratamiento, dicha mediana se redujo a 0.3 en ambos grupos (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.3 a 4.8 en quienes recibieron LEV-LP frente a IC 95%: -0.1 a 4.3 en el grupo tratado con LEV-LI; $p = 0.40$).

El cambio en el porcentaje de episodios convulsivos desde el inicio fue de $-48.0\% \pm 49.8\%$ y de $-45.9\% \pm 41.6\%$ en los participantes asignados a LEV-LP y LEV-LI, respectivamente ($p = 0.86$), mientras que la tasa de participantes que respondieron al tratamiento con una reducción $\geq 50\%$ durante el período de tratamiento fue del 58.6% en ambos grupos ($p > 0.99$).

Asimismo, la diferencia en la tasa de ausencia de convulsiones no resultó significativa (27.6% en el grupo LEV-LP contra 13.8% en el grupo que recibió LEV-LI [$p = 0.19$]). Si bien tanto la reducción en el porcentaje de CCP y de ausencia de convulsiones fue ligeramente superior entre los pacientes tratados con LEV-LP, las diferencias no lograron significación estadística (Tabla 1).

Se detectó una respuesta positiva en el cambio porcentual de la frecuencia de CCP durante el tratamiento, indicativa de una reducción en esta frecuencia (Figura 1), ya que

Tabla 1. Evaluación de la eficacia.

Población por protocolo			
Característica	LEV-LP (n = 29)	LEV-LI (n = 29)	Valor de p
Mediana de la frecuencia de CIP por semana			
Inicio (mínimo-máximo)	1.0 (0.3, 29.8)	0.8 (0.3, 26.5)	0.17
Período de tratamiento (mínimo-máximo)	0.3 (0.0, 17.4)	0.3 (0.0, 31.4)	0.40
IC 95%	(1.3 a 4.8)	(-0.1 a 4.3)	
% reducción desde el inicio durante el período de tratamiento			0.86
Media \pm DE	-48.0 \pm 49.8	-45.9 \pm 41.6	
IC 95%	(-66.9 a -29.1)	(-61.7 a -30.1)	
Tasa de respuesta durante el período de tratamiento			> 0.99
$\geq 50\%$, n (%)	17 (58.6%)	17 (58.6%)	
Ausencia de convulsiones a la semana 12			> 0.99
Tasa de ausencia de convulsiones, n (%)	17 (58.6%)	16 (55.2%)	
Ausencia de convulsiones durante el período de tratamiento			0.19
Tasa de ausencia de convulsiones, n (%)	8 (27.6%)	4 (13.8%)	
Días sin convulsiones por 4 semanas			0.22
Media \pm DE	20.9 \pm 8.9	23.9 \pm 6.8	
IC 95%	(17.5 a 24.3)	(21.4 a 26.5)	

LEV-LP, levetiracetam de liberación prolongada; LEV-LI, levetiracetam de liberación inmediata; CIP, convulsiones de inicio parcial; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; DE, desviación estándar.

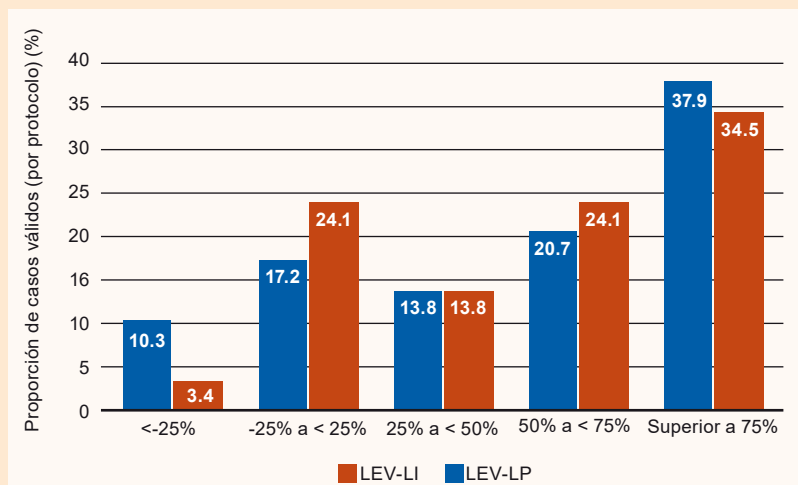


Figura 1. Cambios en el porcentaje de la frecuencia de convulsiones durante el periodo de tratamiento.

LEV-LP, levetiracetam de liberación prolongada; LEV-LI, levetiracetam de liberación inmediata.

más de la mitad de los participantes de ambos grupos informó una disminución de al menos un 50% en sus episodios convulsivos. Durante el transcurso del estudio, no se hallaron diferencias en los puntajes de los cuestionarios HADS y C-SSRS, ni cambios significativos en los análisis de laboratorio, los signos vitales o las evaluaciones del examen físico.

En el cuestionario HADS, los cambios en el puntaje vinculados con la ansiedad fueron similares entre los grupos ($p = 0.93$), y si bien se detectó mayor descenso en el puntaje sobre la depresión entre los pacientes del grupo LEV-LP, la diferencia no resultó significativa ($p = 0.43$).

En relación con el perfil de seguridad y tolerabilidad, un paciente de cada grupo terminó el tratamiento en forma prematura, por mal control emocional en el grupo LEV-LP y por falta de eficacia en el otro, aunque, en forma global, el empleo de LEV resultó bien tolerado. Se informaron EA en 6 pacientes asignados a LEV-LP y en 4 tratados con LEV-LI, leves en su mayoría. Dos participantes que recibieron LEV-LP presentaron alteraciones en la memoria, evento no observado entre quienes recibieron LEV-LI. Además, se informaron trastornos emocionales, psicóticos y del estado del ánimo, entre otros, con una tasa de incidencia del 2.9%, mientras que la somnolencia se observó en ambos grupos. No se informaron comportamientos o ideaciones suicidas.

En las evaluaciones de la calidad de vida se halló que el cambio, en comparación

con el inicio, en el puntaje del cuestionario QOLIE-31-P no resultó significativo en la PPP ($p = 0.52$), a diferencia de lo observado en el cuestionario EQ-5D, cuyo puntaje se incrementó en los participantes tratados con LEV-LP, mientras que se detectó una tendencia negativa entre los asignados a LEV-LI, que resultó significativa (7.2 ± 18.9 frente a -1.5 ± 15.3 , respectivamente, $p = 0.03$), por lo cual la calidad de vida, según este cuestionario, mejoró significativamente entre quienes recibieron LEV-LP.

Discusión y conclusiones

Este ensayo, explican los autores, es el primero que compara de forma directa la eficacia y seguridad de LEV-LP administrado una vez al día y de LEV-LI en dos tomas diarias como adición a la terapéutica de pacientes con CCP. Los datos obtenidos, mencionan, sugieren que el LEV-LP es una opción favorable, y debido a su dosificación diaria única, podría ser más beneficioso que el LEV-LI.

El LEV demostró ser eficaz y bien tolerado en las convulsiones parciales refractarias en dosis de entre 1000 y 3000 mg diarios. Las tasas de respuesta en los dos grupos conformados fueron más elevadas que en otros trabajos realizados en Finlandia y en Taiwán, que podría explicarse por la baja frecuencia de CCP al inicio del ensayo, añaden.

Los resultados obtenidos con el empleo de dosis medias a bajas (1000 mg/día) son comparables con los hallados en un trabajo cuyo tratamiento fue de 12 meses y con una media de dosis diaria de 1235.5 mg, y con los

de un estudio observacional y retrospectivo de 24 semanas con una media de dosis de 1167 mg/día, con un umbral de eficacia definido como la reducción $\geq 50\%$ en la frecuencia de convulsiones en pacientes asiáticos. Más aún, agregan, hallaron un efecto positivo en relación con la ausencia de episodios convulsivos durante el período de tratamiento, en particular entre los pacientes tratados con LEV-LP (27.6% contra 13.8%). Si bien el tamaño de la muestra fue pequeño, explican, los resultados son congruentes con investigaciones previas que sugieren que la dosis diaria de 1000 mg de LEV es eficaz como tratamiento adicional ante casos de convulsiones parciales no controladas, por lo cual consideran que la realización de estudios prospectivos y que evalúen la vinculación entre la dosis y la respuesta están justificados para aclarar los efectos de la utilización de dosis más elevadas de LEV-LP y LEV-LI.

En relación con la calidad de vida, si bien no se detectaron cambios significativos en los puntajes de los cuestionarios QOLIE-31-P y HADS, los puntajes del cuestionario EQ-5D se incrementaron entre los participantes que recibieron LEV-LP y disminuyeron entre los tratados con LEV-LI, datos semejantes a los hallados por otro grupo de investigadores quienes concluyeron que el grado de malestar es más bajo cuando la calidad de vida vinculada con la salud es más elevada.

Los EA más informados fueron los trastornos del sistema nervioso central, aunque no se demostraron diferencias clínicamente relevantes en el número total de EA, inte-

rupciones secundarias a estos o EA graves entre ambos grupos. La mayor incidencia de EA entre los sujetos tratados con LEV-LP podría atribuirse al esquema de dosificación matinal, añaden.

La principal limitación del ensayo, explican, es el tamaño de la muestra, que resultó en un poder insuficiente para aportar datos concluyentes sobre la no inferioridad del LEV-LP respecto del LEV-LI. Además, dado el diseño de doble simulación, no se pudieron cuantificar las mejorías en el cumplimiento de las tomas.

Es opinión de los autores que, en vistas de la información obtenida, los resultados sugieren que el tratamiento con LEV-LP administrado una vez por día como adición a regímenes terapéuticos con FAE en pacientes con CCP no controladas es similar, respecto del LEV-LI, en términos de eficacia, con mejorías en la calidad de vida relacionada con la salud; asimismo, el perfil de tolerabilidad y de seguridad fue semejante entre ambas formulaciones estudiadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/160214

Fuente: Epilepsy & Behavior 94:1-8, May 2019

Autores: Asadi-Pooya A, Forouzes M, Eidi H, Mirzaghafour S

Institución: Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz; Cobel Darou, Teherán, Irán

Título: Levetiracetam versus Carbamazepine in Treatment of Rolandic Epilepsy

Uso de Levetiracetam y Carbamazepina en Niños con Epilepsia Rolándica

En los niños con epilepsia rolándica se debe prestar especial atención al funcionamiento cognitivo sutil que puede comprometer el desempeño y los logros académicos a largo plazo. En este contexto, cuando se decide indicar tratamiento farmacológico, el levetiracetam probablemente sea una mejor opción terapéutica que la carbamazepina.

Introducción

La frecuencia de la epilepsia rolándica (ER), la forma más común de epilepsia focal en la niñez, es del 8% al 25%. Si bien se la considera un síndrome epiléptico benigno, algunos estudios mostraron compromiso cognitivo en los pacientes afectados, debido a la actividad epileptiforme interictal; y la reducción o la resolución de esta anomalía se acompaña de mejoras en la atención y la función cognitiva; este fenómeno puede lograrse con el uso de fármacos antiepilépticos (FAE), que se asocia con una mejoría de la actividad epileptiforme electroencefalográfica de más del 50%.

La carbamazepina (CBZ) se considera el tratamiento de elección para los pacientes con ER; sin embargo, puede asociarse, ocasionalmente, con trastornos del lenguaje y del habla. El levetiracetam (LEV) es eficaz para el tratamiento de diversos tipos de convulsiones epilépticas, tanto focales como generalizadas. El objetivo de la presente revisión sistemática de la literatura fue comparar la tolerabilidad y la eficacia de LEV y CBZ, en términos del control de las convulsiones y la reducción de las descargas epileptiformes interictales en niños con ER. Específicamente los autores evaluaron la hipótesis de que el LEV podría ser más eficaz que la CBZ para reducir la actividad epileptiforme interictal y, por lo tanto, para mejorar la función cognitiva.

Métodos

La revisión de artículos publicados en inglés entre 2000 y 2019 estuvo destinada a eva-

luar esencialmente tres aspectos en la ER: el compromiso neuropsicológico en niños con ER (revisión de los estudios neuropsicológicos); la influencia de la actividad epiléptica sobre el rendimiento cognitivo (revisión de los estudios electroencefalográficos) y los efectos de los FAE en la ER (revisión de ensayos farmacológicos). También se examinaron las revisiones sistemáticas y los metanálisis previos y sus referencias.

Discusión y conclusión

¿La ER se asocia con compromiso neuropsicológico?

Aunque no se dispone de ningún estudio poblacional a gran escala, numerosos estudios mostraron que la ER se asocia con deterioro neuropsicológico y cognitivo (trastornos del lenguaje y de la memoria, déficit de atención, problemas de aprendizaje y otras disfunciones cognitivas).

Un metanálisis confirmó la presencia de deficiencias en la lectura y el proceso fonológico en niños con ER. Por lo tanto, estas funciones deben ser rastreadas.

En una revisión sistemática, los sistemas de la atención estuvieron afectados en los niños con actividad centrot temporal con espigas, de modo que la disfunción cortical funcional en la ER sería más amplia de lo que se consideró con anterioridad.

El compromiso desapareció en relación con la remisión electroencefalográfica de la actividad epileptiforme.

En una revisión sistemática y metanálisis de la función cognitiva en niños con ER se

observaron puntajes significativamente más bajos en las pruebas neuropsicológicas para todos los factores cognitivos, respecto de los controles sanos. Por este motivo, los autores del estudio concluyeron que la enfermedad debería dejar de considerarse una afección benigna. Si bien las deficiencias neurocognitivas suelen desaparecer en el transcurso del tiempo en la mayoría de los niños, la disfunción cognitiva en la edad escolar puede asociarse con menor desempeño cognitivo años después.

¿La actividad epiléptica interictal afecta el desempeño cognitivo en la ER?

Diversos estudios mostraron una correlación negativa significativa entre la actividad epileptiforme interictal y el rendimiento cognitivo en niños con ER. Las espigas interictales en la ER comprometerían de manera directa la funcionalidad de las redes cerebrales involucradas en el lenguaje, el comportamiento y la cognición en el corto y el largo plazo; si bien este fenómeno podría avalar la intervención destinada a suprimir dicha actividad, todavía no existe consenso al respecto. De manera alternativa, las descargas epileptiformes interictales podrían reflejar el proceso cerebral subyacente que genera las anomalías eléctricas y cognitivas en estos pacientes.

¿El LEV es eficaz para controlar las convulsiones y más útil que la CBZ, en términos de la reducción de la actividad epileptiforme interictal?

Numerosos estudios mostraron que la monoterapia con LEV es eficaz y se tolera bien en los niños con ER y sería superior a la CBZ en términos de la supresión de las descargas epileptiformes. En un estudio con 22 pacientes con ER sin tratamiento se analizaron los efectos cognitivos de la monoterapia con LEV, mediante electroencefalograma (EEG) cuantitativo y pruebas neuropsicológicas. Se comprobó que el LEV se asocia con aceleración de las frecuencias de base en el EEG y con mejoras de la función cognitiva.

En otro estudio con 26 pacientes sin antecedentes convulsivos de ER, pero con espigas compatibles con la enfermedad en el EEG, se evaluó la eficacia del LEV para la mejora de los trastornos del lenguaje y las dificultades del aprendizaje, presentes en un subgrupo de 7 enfermos. El tratamiento con LEV podría asociarse con mejora del funcionamiento intelectual en algunos de estos enfermos. Además, la CBZ agravó los problemas del lenguaje en niños con ER, mientras que, en un estudio, el cambio de tratamiento con otro FAE por LEV se asoció con mejoría de la función cognitiva.

En función de la información disponible, los autores consideran que la ER debería agregarse a la lista de excepciones al postulado que prevalece en la práctica clínica de “tratar al niño y no el EEG”.

El LEV no está exento de efectos adversos, principalmente somnolencia, irritabilidad y trastornos del comportamiento, aunque su incidencia sería similar a la de otros FAE. Incluso así, se requieren más ensayos clínicos aleatorizados y a doble ciego para establecer conclusiones definitivas.

En conclusión, en los pacientes con ER se debe prestar especial atención a la disfunción cognitiva sutil que puede comprometer el desempeño y los logros académicos a largo plazo. En este contexto, cuando se decide indicar tratamiento farmacológico en los pacientes con ER, el LEV probablemente sea una mejor opción que la CBZ.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siic.salud.com

Acceda a este artículo en siic.salud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siic.salud.com/dato/resiic.php/160211

Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Baliarda en Neurología es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.