



Baliarda en
NEUROLOGIA

Año 8 • Vol. 8, Nº 2 • Junio 2018



Beneficios del Levetiracetam en Pacientes con Glioblastoma

Journal of Neuro Oncology 136(2):363-371, Ene 2018. Pág. 3

Eficacia del Levetiracetam en Niños con Epilepsia Focal no Lesional

Neuropediatrics 49(2):135-141, Abr 2018. Pág. 7

Superioridad del Levetiracetam en Comparación con la Fenitoína

Journal of Clinical Pharmacy 39(5):998-1003, Oct 2017. Pág. 10

Ventajas de la Monoterapia con Levetiracetam en Niños Epilépticos

CNS Drugs 29(5):371-382, May 2015. Pág. 12

**Nuevo Mecanismo de Acción de la Lacosamida sobre la
Función Gabaérgica**

British Journal of Neurosurgery 115:59-68, Jul 2018. Pág. 16

Fuente: Journal of Neuro-Oncology 136(2):363-371, Ene 2018

Autor: Cardona A, Rojas L, Zatarain-Barrón Z y colaboradores

Institución: Clínica del Country; Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia; Instituto Nacional de Cancerología (INCan), Ciudad de México, México

Título: Efficacy and Safety of Levetiracetam vs. other Antiepileptic Drugs in Hispanic Patients with Glioblastoma

Beneficios del Levetiracetam en Pacientes con Glioblastoma

El levetiracetam es adecuado para el tratamiento de los pacientes con epilepsia asociada con la presencia de tumores cerebrales. El fármaco brinda ventajas en términos de control de las crisis y tolerabilidad en comparación con otras drogas antiepilépticas.

Introducción y objetivos

Los pacientes con tumores cerebrales, especialmente de células gliales y neurogliales, presentan crisis epilépticas con una frecuencia del 20% al 70% y del 25% al 60% en caso de lesiones de bajo grado o de glioblastoma, respectivamente. Además, se observa una asociación inversa entre la frecuencia de las crisis y el grado histológico tumoral. Esto podría deberse a que los gliomas de alto grado afectan preferentemente la sustancia blanca y a la asociación entre el crecimiento rápido y la epileptogénesis, entre otros factores. La probabilidad de crisis epilépticas aumenta en presencia de gliomas de alto grado ubicados en la corteza, en los lóbulos frontal o temporal y en la ínsula. Las regiones peritumorales presentan cambios tisulares que incluyen la hipoxia, la alteración de la barrera hematoencefálica y el desequilibrio de neurotransmisores que favorecen la epileptogénesis. En este sentido se destaca el aumento del nivel de glutamato y la disminución de la inhibición gabaérgica.

El control de las crisis epilépticas en pacientes con tumores cerebrales puede lograrse mediante estrategias terapéuticas diversas que incluyen el abordaje quirúrgico, la radioterapia, la farmacoterapia y la quimioterapia. Dichas estrategias son aplicadas en forma combinada con el fin de manejar las crisis relacionadas con la presencia de tumores. A pesar de la frecuencia de crisis epilépticas asociadas con los gliomas, no se cuenta con información sobre el uso preventivo de drogas antiepilépticas en estos pacientes. De hecho, la *American Academy of Neurology* no

recomienda el uso de fármacos antiepilépticos en pacientes con fines preventivos ante la detección de tumores cerebrales y no se recomienda el uso de drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas ya que interactúan con los quimioterápicos.

Si se considera la tolerabilidad y las interacciones farmacológicas entre las drogas antiepilépticas y los quimioterápicos, el levetiracetam resulta adecuado para el tratamiento de los pacientes con epilepsia asociada con la presencia de tumores cerebrales. En coincidencia, la droga prescrita con mayor frecuencia en estos casos es el levetiracetam, que se asocia con un buen control de las crisis, además de ser mejor tolerada que otros fármacos. Una ventaja del levetiracetam es que mejora aspectos clínicos como la memoria verbal, lo que resulta en la preferencia del levetiracetam en pacientes con epilepsia vinculada con la presencia de gliomas.

El mecanismo de acción del levetiracetam incluye la modulación de la liberación y de la concentración de calcio, la inhibición de los canales de calcio tipo N3, la inhibición de la reducción del GABA y la glicina y la modulación de la exocitosis mediante la unión a la proteína de la vesícula sináptica SV2A. Desde el punto de vista farmacocinético, el levetiracetam tiene una cinética lineal, con una unión proteica baja y alcanza el estado estacionario en forma rápida. Más allá del control de la epilepsia, el fármaco inhibe el crecimiento de las células astrocíticas y tumorales asociadas con el glioblastoma. En este sentido, se informó que el levetiracetam disminuye la expresión de la O6-metilgua-

nina-ADN metiltransferasa (MGMT). Esto resulta en un aumento de la unión de la proteína p53 a la región promotora del gen que codifica para dicha enzima, mediante el reclutamiento del complejo mSin3A/histona desacetilasa 1 (HDAC1). Puede indicarse entonces que el levetiracetam aumenta la sensibilidad de las células de glioblastoma ante la acción de la temozolomida, con el consiguiente beneficio terapéutico potencial. No obstante, no se cuenta con investigaciones suficientes al respecto.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la tolerabilidad del levetiracetam en comparación con otras drogas antiepilépticas en pacientes que presentan epilepsia generada por un glioblastoma. En segundo lugar, los autores evaluaron la asociación entre el control de la epilepsia y la supervivencia de los enfermos.

Pacientes y métodos

El estudio se llevó a cabo en pacientes con glioblastoma que recibían tratamiento en un hospital universitario de Bogotá, Colombia, y habían requerido tratamiento quirúrgico por primera vez. No se incluyeron individuos tratados en forma preventiva con drogas antiepilépticas. Los participantes se clasificaron según la administración de levetiracetam o de otra droga antiepiléptica o la ausencia de epilepsia secundaria al glioblastoma.

Los datos de interés relacionados con las crisis incluyeron el tipo y la forma de presentación, la presencia de síntomas neurológicos, el tratamiento con antiepilépticos administrado y la cantidad de crisis observadas durante los primeros 30 días posteriores a la intervención quirúrgica. También se prestó atención al tiempo transcurrido en ausencia de crisis y a la frecuencia de las crisis a los tres y seis meses de seguimiento. Otros parámetros de interés incluyeron la necesidad de modificar el esquema terapéutico, la evolución posterior a la quimiorradiación, el nivel de metilación de la región promotora del gen *MGMT* y la aparición de eventos adversos.

La descripción de los resultados obtenidos tuvo lugar en términos de frecuencia absoluta y relativa. También se evaluaron la tendencia central y la dispersión. Las variables fueron comparadas mediante tablas de contingencia. La dependencia y la asociación se analizaron mediante las pruebas de *chi* al cuadrado o exacta de Fisher. La valoración de la supervivencia tuvo lugar según el modelo no paramétrico de Kaplan-Meier. El estudio de los facto-

res relacionados con la mortalidad tuvo lugar mediante un análisis multivariado que incluyó la aplicación del modelo de Cox. Los resultados fueron considerados significativos ante la obtención de un valor *p* menor de 0.05.

Resultados

El estudio fue realizado mediante el análisis de la información correspondiente a 213 pacientes. El 37% recibía levetiracetam antes del tratamiento quirúrgico, en tanto que el 27% recibía una droga antiepiléptica diferente del levetiracetam y el 36% no tenían antecedente o registro de tratamiento con drogas antiepilépticas. Tanto las crisis como la necesidad de tratamiento con drogas antiepilépticas fueron más frecuentes entre los pacientes con glioblastoma primario en comparación con aquellos con glioblastoma secundario. No se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con levetiracetam u otros fármacos antiepilépticos al considerar la edad, el sexo, el desempeño y las características tumorales. No obstante, los pacientes tratados con levetiracetam presentaron un cuadro clínico más favorable en comparación con los que recibían otras drogas antiepilépticas. El 78.9% de los participantes tenía programada una cirugía resectiva total o parcial, aunque en el 21.1% de los casos sólo fue posible efectuar una biopsia tumoral. El 51% de los sujetos tratados con levetiracetam fue sometido a resección parcial o completa; en el grupo tratado con otras drogas antiepilépticas, dicho porcentaje fue del 65%.

Los enfermos tratados con levetiracetam presentaron su primera crisis epiléptica una vez transcurridos más de diez días desde el inicio del tratamiento, con una frecuencia superior en comparación con los pacientes que recibieron otras drogas antiepilépticas. Concretamente, el período medio transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de la primera crisis fue de 10.5 y 9 días entre los sujetos tratados con levetiracetam o con otras drogas, respectivamente. El tratamiento con levetiracetam se asoció con una necesidad menor de modificación de la dosis o de administración de fármacos complementarios y con menos crisis epilépticas durante los primeros seis meses de tratamiento en comparación con la administración de drogas antiepilépticas diferentes.

La evaluación de la tolerabilidad del tratamiento indicó beneficios ante el uso de levetiracetam en comparación con otras drogas antiepilépticas. El efecto adverso más

frecuente ante el uso de levetiracetam fue la afectación mnemónica, en tanto que el uso de las demás drogas antiepilépticas se asoció con una frecuencia mayor de cuadros como el insomnio, las náuseas y la toxicidad hematológica o cutánea. Los pacientes que presentaron menos de cinco crisis en seis meses tuvieron un nivel más favorable de supervivencia general en comparación con los que presentaron una frecuencia de crisis más elevada. La supervivencia general media de los individuos tratados con levetiracetam fue de 27.9 meses. En cambio, los que recibieron otras drogas antiepilépticas presentaron una supervivencia general media de 15.8 meses. Finalmente, los enfermos que no recibieron ningún tratamiento antiepiléptico presentaron una supervivencia general media de 16.3 meses. La supervivencia se relacionó con el tipo de droga empleada y con los síntomas clínicos observados.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los pacientes con glioblastoma que reciben tratamiento con levetiracetam presentan una supervivencia más prolongada en comparación con los tratados con otras drogas antiepilépticas. Este hallazgo resultó independiente frente a factores como las características del abordaje quirúrgico o el desempeño. Asimismo, el levetiracetam fue bien tolerado y permitió controlar las crisis en forma adecuada. Estos resultados coincidieron con lo informado en otros estudios efectuados con pacientes con crisis epilépticas asociadas con la presencia de gliomas que recibieron la droga por vía oral o intravenosa. No obstante, existen limitaciones que impiden la obtención de conclusiones definitivas y la realización de comparaciones fidedignas entre los resultados obtenidos en el presente y en otros estudios.

Según lo informado, el uso de levetiracetam se asocia con un buen nivel de tolerabilidad y con una frecuencia baja de efectos adversos como somnolencia, náuseas, vómitos, cefaleas e insomnio.

Además, se halló que la interrupción del tratamiento con levetiracetam en pacientes con gliomas fue baja o nula. En coincidencia, en el presente estudio el tratamiento con levetiracetam se asoció con la aparición de escasos efectos adversos que incluyeron el insomnio y las náuseas. Dichos cuadros se observaron con menor frecuencia entre los individuos que

recibieron levetiracetam en comparación con los tratados con otros fármacos antiepilépticos. No se registraron efectos adversos graves asociados con el tratamiento con levetiracetam. Entre las ventajas del tratamiento con este fármaco, los autores destacaron que la droga disminuye los niveles de MGMT. Además, presenta acción sinérgica con la temozolomida.

En pacientes con glioma de alto grado que reciben tratamiento con drogas antiepilépticas inductoras enzimáticas se halló que dicho tratamiento prolonga la supervivencia en forma independiente del control de las crisis. Asimismo, otros autores hallaron que el uso de ácido valproico en enfermos con glioblastoma puede tener actividad antitumoral debido a que inhibe a la enzima histona desacetilasa. En el presente estudio, los autores hallaron un efecto favorable del levetiracetam ante la evaluación de la supervivencia general. Dicho efecto fue independiente frente al uso de drogas antineoplásicas o a la intervención quirúrgica. Este hallazgo no fue observado en enfermos tratados con otras drogas antiepilépticas.

Los resultados de un análisis conjunto de diferentes estudios clínicos prospectivos efectuados en pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma indican que el tratamiento con ácido valproico o levetiracetam al inicio de la quimioterapia no se asoció con una mejoría de la progresión general y libre de enfermedad. No obstante, existen cuestiones que limitan la interpretación de los resultados. Por este motivo es necesario contar con estudios aleatorizados que permitan obtener resultados concluyentes al respecto. Debe tenerse en cuenta que existen drogas nuevas para el tratamiento de los pacientes con gliomas, quienes reciben tratamiento frecuente con drogas antiepilépticas. Sería de utilidad conocer el efecto de este tipo de fármacos sobre el crecimiento celular y la evolución clínica con el fin de tomar decisiones terapéuticas fundamentadas.

Los datos obtenidos hasta el momento permiten indicar que el levetiracetam constituye una opción a considerar para el tratamiento de los pacientes que presentan crisis epilépticas secundarias a un glioblastoma. La elección del levetiracetam puede fundamentarse en su eficacia para controlar las crisis y en su seguridad. La droga presenta un buen perfil de tolerabilidad, combinado con un esquema de administración simple que no requiere un ajuste frecuente de las dosis. De todos modos,

aún no se cuenta con información concluyente sobre su efecto en términos de mejora de la supervivencia de los enfermos con glioblastoma. Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la imposibilidad de contar con información detallada acerca del antecedente de tratamiento con drogas antiepilépticas y del tipo de droga antiepiléptica empleada entre los pacientes que no recibieron levetiracetam. Además, el estudio no fue aleatorizado. Por este motivo, los grupos de sujetos evaluados no presentaron características homogéneas. Además, no se contó con un análisis adecuado de la asociación entre la edad de los enfermos, las características de la resección quirúrgica del tumor y la supervivencia general. Debe tenerse en cuenta que la cohorte evaluada en el presente trabajo tenía una edad relativamente baja en comparación con la población de pacientes evaluados en otros estudios. Esto podría deberse a la existencia de diferencias étnicas que influyen sobre la asociación entre la edad y el cuadro clínico. Los resultados obtenidos indican que el 6% de los pacientes incluidos en el presente estudio fue sometido a una resección quirúrgica total. La proporción elevada de individuos epilépticos incluidos en el ensayo podría haber influido sobre la asociación entre la magnitud de la resección y la supervivencia general. La toma de una biopsia tumoral tuvo lugar en el 26% de los pacientes tratados con levetiracetam. Esto se observó en el 32% de los enfermos que recibieron otras drogas antiepilépticas y el 10% de los que no recibían tratamiento antiepiléptico. De acuerdo con lo antedicho, los sujetos que no recibían tratamiento con drogas antiepilépticas o para los cuales no se contó con información sobre el uso de dichas drogas habrían presentado un nivel más

elevado de control de las crisis luego de ser intervenidos mediante un abordaje quirúrgico más extenso. Los autores señalaron que dicho hallazgo no influiría sobre las evaluaciones efectuadas y los resultados obtenidos.

Conclusión

La administración de levetiracetam a los pacientes con glioblastoma se asoció con un nivel mayor de control de las crisis en comparación con aquellos con glioblastoma que recibieron drogas antiepilépticas alternativas. Además, la administración de levetiracetam se asoció con una cantidad inferior de efectos adversos en comparación con la administración de otras drogas antiepilépticas. Otro hallazgo a destacar fue la supervivencia más elevada ante el uso de levetiracetam. Puede indicarse que el tratamiento con drogas antiepilépticas influye sobre la eficacia de las drogas quimioterápicas y el crecimiento tumoral en pacientes con glioblastoma. No obstante, es necesario contar con más estudios que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/157793

Fuente: Neuropediatrics

49(2):135-141, Abr 2018

Autores: Kanemura H,
Sano F, Aihara M
y colaboradores

Institución: University of
Yamanashi, Yamanashi,
Japón

Título: Effect of
Levetiracetam Monotherapy
in Nonlesional Focal
Childhood Epilepsy

Eficacia del Levetiracetam en Niños con Epilepsia Focal no Lesional

La monoterapia con levetiracetam puede ser eficaz en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de epilepsia focal no lesional. En dichos casos, el levetiracetam fue más eficaz y mejor tolerado en comparación con la carbamazepina.

Introducción y objetivos

El tratamiento de los niños con epilepsia focal benigna debe incluir el empleo de drogas antiepilépticas que permitan controlar las crisis sin generar efectos adversos significativos. Esto es especialmente importante si se considera que las crisis epilépticas asociadas con este cuadro son autolimitadas y benignas. A partir de 2006 se cuenta con drogas antiepilépticas nuevas como el levetiracetam, que presentan un perfil de seguridad y tolerabilidad más favorable en comparación con las drogas antiepilépticas clásicas. En consecuencia, su empleo puede resultar apropiado para la monoterapia inicial de los pacientes con epilepsia.

El levetiracetam fue aprobado en Japón para el tratamiento complementario de los niños de 4 años en adelante con crisis parciales. La droga también se encuentra aprobada para la monoterapia de los pacientes de 4 años en adelante con epilepsias localizadas. En comparación con los fármacos antiepilépticos clásicos como la carbamazepina o al ácido valproico, el levetiracetam tiene un nivel inferior de toxicidad. Además, no es metabolizado a nivel hepático. Estas características lo convierten en un fármaco adecuado para la monoterapia inicial de los niños con epilepsia focal benigna. Sin embargo, el levetiracetam puede afectar la conducta y aumentar el riesgo de suicidio. Hasta el momento no se cuenta con estudios concluyentes sobre la eficacia y la seguridad de la monoterapia con levetiracetam en niños con epilepsia.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar la eficacia y la tolerabilidad de la monoterapia inicial con carbamazepina o levetiracetam en niños con epilepsia focal no lesional.

Pacientes y métodos

Participaron pacientes ambulatorios con epilepsia focal benigna atendidos en un hospital universitario. Los cuadros observados incluyeron la epilepsia benigna de la infancia con espigas centrotemporales (BCECTS; *benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes*), el síndrome de Panayiotopoulos (SP) y la epilepsia no lesional del lóbulo frontal (ELF), entre otros cuadros. El tratamiento inicial consistió en la monoterapia con carbamazepina o levetiracetam. Los casos fueron evaluados de manera retrospectiva. Solo se consideraron aquellos casos para los cuales se contaba con información correspondiente a 12 meses de seguimiento.

Los autores recabaron información sobre los antecedentes familiares y personales de los pacientes. También se llevaron a cabo exámenes neurológicos y se analizó la información demográfica, diagnóstica y clínica obtenida antes del inicio de cada tratamiento. Durante el primer mes, las evaluaciones de seguimiento tuvieron lugar con intervalos semanales. Luego fueron más espaciadas. El tratamiento con carbamazepina tuvo lugar mediante la administración de dos tomas, con una dosis inicial de 3 mg/kg/día. La dosis fue incrementada según la necesidad

clínica hasta un máximo de 20 mg/kg/día. En cuanto al levetiracetam, también se emplearon dos tomas diarias con dosis iniciales de 5 mg/kg/día. En este caso, se permitió el incremento paulatino de las dosis hasta un máximo de 60 mg/kg/día. Antes del inicio del tratamiento se solicitó el registro de la frecuencia, el tipo y la duración de las crisis por parte de los padres o los cuidadores de los pacientes. Dicha información fue detallada en un registro diario.

La respuesta al tratamiento con drogas anti-epilépticas fue clasificada según la cesación y el control completo, la respuesta o disminución del 50% de la frecuencia de las crisis y la respuesta mínima o disminución del 25% al 50% de la frecuencia de las crisis. La ausencia de respuesta se definió ante la disminución menor del 25% o el aumento menor del 50% de la frecuencia de las crisis, en tanto que la exacerbación tuvo lugar ante un aumento del 50% de dicha frecuencia. La ausencia total de crisis se definió si no se observaron episodios durante un período mayor de seis meses. Los pacientes fueron considerados con buena respuesta en presencia de cesación completa de las crisis o respuesta al tratamiento.

La tolerabilidad del tratamiento fue evaluada según la aparición de eventos adversos y su gravedad. Los cuadros se consideraron graves ante la necesidad de interrumpir el tratamiento, por ejemplo, en presencia de erupciones cutáneas o aumento ponderal con ansiedad intolerable. El cumplimiento terapéutico fue analizado de acuerdo con la información recabada en los exámenes clínicos y la medición del nivel sérico de carbamazepina. En cada consulta se evaluó el efecto del tratamiento sobre las crisis, la aparición de eventos adversos, la dosis empleada, la necesidad de modificar el esquema terapéutico y sus motivos, el cumplimiento del tratamiento y, en ocasiones, los niveles séricos de las drogas.

El análisis estadístico de los datos obtenidos fue realizado mediante el programa SPSS, versión 19. Las diferencias entre los grupos fueron analizadas mediante la prueba de *chi* al cuadrado o la prueba exacta de Fisher al tratarse de variables discretas, y mediante un análisis de varianza con corrección de Bonferroni al tratarse de variables continuas.

Resultados

Los autores evaluaron la información correspondiente a 183 niños con epilepsia focal no

lesional que recibieron monoterapia con carbamazepina durante al menos 12 meses. El grupo tratado con levetiracetam estuvo integrado por 46 niños con epilepsia focal no lesional de inicio reciente que recibieron monoterapia durante al menos 12 meses. Todos los pacientes que recibieron carbamazepina presentaron concentraciones terapéuticas de la droga.

La media de edad de inicio de la epilepsia fue de 5.3 años en ambos grupos. No se observaron diferencias entre los grupos al evaluar la distribución de los integrantes según el sexo. En este sentido, el grupo tratado con carbamazepina incluyó 96 varones y 87 mujeres, en tanto que en el grupo tratado con levetiracetam se incluyeron 25 varones y 21 mujeres. El 47% y el 60.9% de los pacientes tratados con carbamazepina y levetiracetam, respectivamente, presentaron un cuadro de BCECTS. El SP se observó en el 16.9% de los pacientes que recibieron carbamazepina y en el 21.7% de los tratados con levetiracetam. La ELF tuvo lugar en el 8.2% de los pacientes tratados con carbamazepina y en el 8.7% de los que recibieron levetiracetam. Finalmente, no fue posible clasificar la epilepsia en el 27.9% de los enfermos tratados con carbamazepina y en el 8.7% de los pacientes tratados con levetiracetam. Este último cuadro fue significativamente más frecuente en el grupo que recibió carbamazepina. No se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos al comparar la frecuencia del resto de los síndromes.

El 68.9% de los pacientes que recibieron carbamazepina alcanzaron la ausencia completa de crisis epilépticas al finalizar el período de 12 meses de tratamiento. La disminución de la frecuencia de las crisis mayor del 50% tuvo lugar en el 2.2% de los individuos tratados con carbamazepina. En el grupo tratado con levetiracetam se observó la ausencia total de crisis en el 80.4% de los casos al cumplirse 12 meses de tratamiento, en tanto que el 8.7% de los enfermos presentaron una disminución de la frecuencia de las crisis mayor del 50%. El índice de eficacia fue significativamente superior en el grupo tratado con levetiracetam. No obstante, los grupos no difirieron significativamente al evaluar la frecuencia de ausencia de control de las crisis. Debe destacarse que no se hallaron diferencias entre la carbamazepina y el levetiracetam al evaluar la eficacia en presencia de BCECTS. Tampoco se hallaron diferencias significativas entre los grupos

Tabla 1. Eficacia clínica y efectos adversos del levetiracetam.

	Respuesta	Carbamazepina (n = 183)	Levetiracetam (n = 46)	Valor de p
Pacientes incluidos, n (%)	Eficacia			
	Total de pacientes que respondieron	130 (71.0%)	41 (89.1%)	0.0129
	Eventos adversos			
	Presentes	54 (29.5%)	4 (8.7%)	0.0039
	Graves	14 (7.7%)	1 (2.2%)	

ante la consideración del grupo de pacientes que lograron la ausencia completa de crisis. El 29.5% y el 8.7% de los pacientes tratados con carbamazepina y levetiracetam, respectivamente, presentaron eventos adversos. La interrupción del tratamiento con carbamazepina tuvo lugar ante la aparición de erupciones cutáneas, neutropenia y aumento del nivel de enzimas hepáticas. Sólo un paciente tratado con levetiracetam abandonó la droga debido a la aparición de agresividad. La evaluación neurocognitiva de los individuos tratados con levetiracetam no indicó un deterioro. La frecuencia de eventos adversos fue significativamente inferior entre los pacientes que recibieron levetiracetam en comparación con quienes fueron tratados con carbamazepina (Tabla 1). No se halló una correlación entre el nivel plasmático de levetiracetam y la tasa de reducción de crisis epilépticas.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la monoterapia con levetiracetam puede ser eficaz en pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de epilepsia focal no lesional. En dichos casos, el levetiracetam fue más eficaz y mejor tolerado en comparación con la carbamazepina. Este hallazgo coincide con lo informado por otros autores. En consecuencia, el levetiracetam debería ser considerado para el tratamiento de los niños con epilepsia focal no lesional que requieren este tipo de intervención.

Los autores consideran que el levetiracetam es una droga eficaz y bien tolerada para los

niños con epilepsia de inicio reciente. Asimismo, el levetiracetam tendría un perfil de tolerabilidad superior en comparación con las drogas antiepilépticas clásicas diferentes de la carbamazepina. Por lo tanto, su empleo puede ser útil como primera opción terapéutica en pacientes pediátricos con epilepsia de inicio focal, por ejemplo, en caso de epilepsia focal idiopática de la infancia. Este cuadro incluye la BCECTS y el SP.

En conclusión, a la hora de escoger la droga antiepiléptica a administrar, se recomienda considerar diferentes variables más allá de la eficacia. En el caso del levetiracetam, los autores destacaron que la droga puede provocar efectos adversos conductuales, lo cual debe ser tenido en cuenta según las características del paciente a tratar. Se recomienda la realización de estudios adicionales que permitan obtener más información sobre los beneficios del tratamiento con levetiracetam en niños con epilepsia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicalud.com

Acceda a este artículo en siicalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicalud.com/dato/resiic.php/157796

Fuente: International Journal of Clinical Pharmacy 39(5):998-1003, Oct 2017

Autores: Chaari A, Mohamed A, Casey W y colaboradores

Institución: King Hamad University Hospital, Muharraq, Bahrein

Título: Levetiracetam versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis in Brain Injured Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis

Superioridad del Levetiracetam en Comparación con la Fenitoína

Los pacientes con daño cerebral presentan una frecuencia elevada de crisis epilépticas, lo cual afecta el pronóstico. La administración de levetiracetam es de utilidad con el fin de prevenir dichas crisis.

Introducción y objetivos

Las lesiones cerebrales se asocian frecuentemente con crisis epilépticas y se observa que casi un tercio de los enfermos en estado de coma que sufren daño cerebral de diferente índole tienen crisis epilépticas. Asimismo, los pacientes con ACV y crisis epilépticas presentan un índice elevado de internación y de mortalidad. También se observa una afección significativa del desempeño asociada con las crisis epilépticas en pacientes con traumatismo cerebral.

Más allá de la utilidad de prevenir las crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral, hasta el momento no se cuenta con información concluyente sobre las características del tratamiento que debería administrarse. Esto se debe a la falta de estudios aleatorizados y controlados adecuados sobre el tema. Además, la cantidad de drogas evaluadas para la prevención de las crisis epilépticas en dichos casos es limitada. Una de esas drogas es la fenitoína, aunque los resultados obtenidos sobre su utilidad y efectos adversos fueron heterogéneos. Debe considerarse que el fármaco puede provocar efectos adversos graves como hipotensión y arritmias.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar el tratamiento con levetiracetam frente a la administración de fenitoína en términos de eficacia y seguridad para la prevención de las crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral.

Pacientes y métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda sistemática de estudios en las bases de datos

PubMed y *Cochrane Library*. El tratamiento evaluado debía consistir en la administración de levetiracetam o fenitoína con el fin de prevenir las crisis epilépticas. El criterio principal de valoración debía incluir la incidencia de crisis epilépticas y la aparición de efectos adversos graves.

La información de interés extraída de cada estudio incluyó el diseño, el origen del daño cerebral y las características del tratamiento con cada fármaco. Los estudios seleccionados debían incluir información sobre la aparición de crisis epilépticas en forma temprana o tardía. Las crisis de aparición temprana fueron definidas ante su manifestación durante la primera semana posterior al daño cerebral. Las crisis epilépticas que se presentaron luego de dicho período fueron descritas como crisis de aparición tardía. Los efectos adversos fueron considerados graves si requirieron la interrupción del tratamiento. Los autores evaluaron dos criterios principales: la aparición de crisis epilépticas y la presencia de efectos adversos. En segundo lugar, se evaluó la aparición de cualquier tipo de efecto adverso que generase la interrupción del tratamiento. La heterogeneidad estadística fue evaluada mediante el estadístico *Q* de Cochrane, entre otras.

El análisis conjunto de los efectos de las drogas tuvo lugar mediante un modelo de efectos fijos o aleatorios, según correspondiera.

Resultados

La búsqueda llevada a cabo resultó en la inclusión de cuatro estudios aleatorizados y

controlados, realizados con 295 pacientes. En dos de los trabajos, el daño cerebral se relacionó con la presencia de tumores cerebrales. En los otros, el origen del daño fue heterogéneo. Todos los pacientes incluidos en tres de los ensayos fueron tratados mediante craneotomía. Mientras que en las cuatro investigaciones se obtuvo información sobre la prevención de las crisis epilépticas asociadas con el tratamiento administrado, la aparición de eventos adversos graves solo se evaluó en tres estudios.

El análisis conjunto de la información obtenida permitió apreciar la asociación significativa entre la administración de levetiracetam y la disminución de la incidencia de las crisis epilépticas entre los enfermos con daño cerebral. Se observó un nivel inferior de gravedad de los efectos adversos del tratamiento con levetiracetam en comparación con el uso de fenitoína. Los estudios no presentaron un nivel significativo de heterogeneidad.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente metanálisis, el levetiracetam tiene un nivel mayor de eficacia para prevenir la aparición de crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral y una incidencia de eventos adversos graves más baja en comparación con la fenitoína. Este hallazgo no coincide con lo informado en investigaciones anteriores en las que se halló un nivel similar de eficacia entre ambas drogas. No obstante, existen cuestiones metodológicas que limitan la interpretación de dichos resultados.

Según lo informado en otros estudios, la fenitoína puede ser eficaz para la prevención de las crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral traumático. No obstante, no se cuenta con información suficiente sobre dicha eficacia en personas con daño cerebral de diferente origen. Además, en sujetos con accidente cerebrovascular hemorrágico se observó un empeoramiento funcional ante la administración preventiva de fenitoína. Este efecto desfavorable también se observó en los casos con hemorragia subaracnoidea, que presentaron un empeoramiento cognitivo ante el tratamiento con fenitoína. Más allá de lo antedicho, existen efectos adversos adicionales relacionados con la tolerabilidad de la droga, como la hipersensibilidad cutánea y la interacción con otros fármacos. A esto se suma la necesidad de evaluar los niveles séricos de fenitoína, ya que presenta una far-

macocinética no lineal y es eliminada en forma lenta. Lo antedicho pone de manifiesto la importancia de contar con nuevas drogas antiepilépticas como el levetiracetam para prevenir las crisis en pacientes con daño cerebral. El levetiracetam modula la liberación de neurotransmisores mediante la unión a la proteína A de la vesícula sináptica, mecanismo que se asocia con un nivel mayor de eficacia en comparación con la fenitoína. Otra ventaja del levetiracetam frente a la fenitoína es su perfil farmacocinético más estable y la aparición de una cantidad menor de efectos adversos ante su administración. En consecuencia, el levetiracetam puede considerarse una opción para el tratamiento preventivo de los pacientes con daño cerebral.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionan que la mayoría de los pacientes habían requerido una craneotomía como parte del tratamiento. En segundo término, los enfermos presentaban enfermedades subyacentes que no fueron consideradas al evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico. En tercer lugar, el esquema de dosificación empleado al administrar el levetiracetam fue heterogéneo según el estudio considerado. Por último, no fue posible evaluar el efecto del tratamiento sobre la mortalidad y el desempeño de los pacientes. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan confirmar los hallazgos obtenidos.

Conclusión

El tratamiento con levetiracetam resultó más eficaz y se asoció con la aparición de menos efectos adversos graves en comparación con la administración de fenitoína con el fin de prevenir la aparición de crisis epilépticas en pacientes con daño cerebral.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/157794

Fuente: CNS Drugs
29(5):371-382, May 2015
Autores: Weijenberg A,
Brouwer O, Callenbach P
Institución: University of
Groningen, Groningen,
Países Bajos
Título: Levetiracetam
Monotherapy in Children
with Epilepsy: A Systematic
Review

Ventajas de la Monoterapia con Levetiracetam en Niños Epilépticos

El levetiracetam resultó eficaz y bien tolerado al ser utilizado para la monoterapia de los niños con epilepsia. De todos modos, es necesario contar con estudios adicionales que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

Introducción y objetivos

A partir de 1999 se encuentra disponible el levetiracetam para su comercialización. En un principio, este fármaco antiepiléptico de segunda generación fue empleado como complemento del tratamiento de los pacientes de 16 años en adelante que presentaban epilepsia focal. Desde el punto de vista estructural, el levetiracetam es el enantiómero S del piracetam. Su mecanismo de acción resulta diferente en comparación con otras drogas antiepilépticas disponibles. Concretamente, el levetiracetam se une a la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A). Es posible que el efecto antiepiléptico se vincule con la modulación de la liberación de las vesículas sinápticas y el mantenimiento de niveles normales de la proteína SV2. Otra acción del levetiracetam es el mantenimiento de la homeostasis del calcio mediante la inhibición de su liberación a partir del retículo endoplasmático y del ingreso de calcio a través de los canales tipo L en las neuronas hipocámpales.

El levetiracetam tiene una farmacocinética lineal, proporcional a la dosis y dependiente del tiempo. Luego de ser administrado por vía oral, el levetiracetam se absorbe en forma completa sin importar la presencia de alimentos y alcanza una biodisponibilidad de aproximadamente el 100%. Luego de una hora de administrado el fármaco se observa el pico de concentración plasmática, en tanto que a los dos días de tratamiento con dos tomas diarias de la droga se alcanza el esta-

do estacionario. El levetiracetam no se une en forma significativa a las proteínas plasmáticas. Su metabolismo es mínimo y el 27% de la dosis se excreta en forma de compuestos inactivos a las 24 horas de ser administrada. El sistema enzimático citocromo P450 (CYP450) no interviene en el metabolismo del levetiracetam. Asimismo, la droga no afecta la acción de las enzimas hepáticas. La vía principal de eliminación del levetiracetam es la renal y, en su mayoría, es excretado sin modificaciones. Los pacientes con insuficiencia renal moderada a grave deben recibir una dosis inferior de la droga, al igual que los pacientes con insuficiencia hepática grave en comorbilidad con insuficiencia renal. El cálculo de la dosis en niños debe efectuarse al considerar que la depuración de la droga es hasta un 40% mayor en comparación con los adultos. Se recomienda administrar una dosis de mantenimiento diaria según el peso corporal. El levetiracetam no presenta interacciones significativas con otras drogas antiepilépticas, con los anticonceptivos orales o la warfarina, entre otras drogas.

Las características del levetiracetam resultaron en su empleo generalizado en niños y adultos. En la actualidad, la droga se encuentra aprobada para el tratamiento adyuvante de los pacientes con crisis de inicio focal, en presencia de generalización secundaria o en ausencia de ésta. El uso de levetiracetam tiene lugar en pacientes de un mes de edad en adelante. Puede administrarse como complemento del tratamiento en pacientes de 12 años

en adelante que presentan crisis mioclónicas asociadas con la epilepsia mioclónica juvenil. También se recomienda el uso de levetiracetam como complemento del tratamiento en pacientes con epilepsia idiopática generalizada que presentan crisis tónico clónicas. La monoterapia con levetiracetam fue aprobada en 2006 para los niños y adultos de 16 años en adelante que padecen crisis focales con generalización secundaria o sin ésta. De todos modos, el empleo de levetiracetam fuera de indicación como monoterapia es creciente en niños debido a sus características farmacológicas, a su tolerabilidad y eficacia y a la disponibilidad de la droga como formulación intravenosa.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la información disponible sobre el uso de levetiracetam como monodroga en niños.

Métodos

Los autores llevaron a cabo una búsqueda de estudios sobre la monoterapia con levetiracetam en niños en las bases de datos PubMed, *Web of Science* y Embase. También se consultaron las listas de referencias de los estudios seleccionados en primera instancia. La búsqueda resultó en la inclusión de 34 artículos: cuatro ensayos controlados y aleatorizados, diez estudios prospectivos, ocho retrospectivos, diez informes de casos, una revisión y un artículo de opinión.

Resultados

De acuerdo con lo informado en la revisión y el artículo de opinión, la monoterapia con levetiracetam es una opción de elección para el tratamiento de los pacientes con epilepsia mioclónica juvenil. Esta indicación es especialmente considerada en pacientes que no pueden ser tratados con ácido valproico. El tratamiento también se empleó en neonatos. Una de las ventajas de la droga fue la eficacia de la monoterapia y la frecuencia baja de efectos adversos.

Los resultados de los estudios retrospectivos sobre la monoterapia con levetiracetam en niños en general incluyeron el uso de dosis de 20 a 40 mg/kg/día y la evaluación durante un período medio de seguimiento de 3 a 27 meses. En todos los estudios, excepto uno, la droga resultó eficaz y permitió alcanzar la ausencia completa de crisis en más del 60% de los pacientes. Además, en todos los estudios se informó la tolerabilidad adecuada del levetiracetam.

El análisis de los estudios prospectivos sobre la monoterapia con levetiracetam en niños, incluso en neonatos, indicó un buen nivel de eficacia. La ausencia total de crisis pudo lograrse en el 20% al 100% de los casos, en tanto que la disminución de la frecuencia al 50% tuvo lugar en el 62% al 100% de los casos. La ausencia de antecedente de tratamiento con otras drogas antiepilépticas se asoció con una respuesta más favorable ante el tratamiento con levetiracetam. El tratamiento también tuvo un efecto favorable sobre la conducta, la calidad de vida y el desempeño cognitivo. La normalización del electroencefalograma (EEG) tuvo una frecuencia baja. Los efectos adversos observados incluyeron la irritabilidad y la somnolencia.

La realización de estudios controlados y aleatorizados realizados en niños con diferentes tipos de epilepsia arrojaron resultados heterogéneos. En un estudio se indicó la ausencia de diferencias entre el tratamiento con levetiracetam o la administración de oxcarbazepina al evaluar la frecuencia de las crisis. En otro estudio realizado en niños con crisis de ausencia se informó la ausencia de diferencias significativas entre el levetiracetam y el placebo, aunque a largo plazo la respuesta a la droga resultó favorable.

La evaluación de un grupo de pacientes de 12 a 17 años no arrojó diferencias significativas entre el levetiracetam y la lamotrigina. La comparación entre el uso de levetiracetam y el tratamiento con sultiame en niños con epilepsia benigna con espigas centrotemporales (BECTS; *benign epilepsy with centrotemporal spikes*) no arrojó diferencias entre ambas drogas ante la evaluación del fracaso terapéutico. No obstante, la duración del tratamiento fue superior entre los pacientes que recibieron sultiame en comparación con los tratados con levetiracetam. En este caso, los efectos adversos informados con mayor frecuencia fueron la somnolencia, la irritabilidad y los trastornos conductuales. No se informaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en términos de tolerabilidad, aunque tampoco se aplicaron cuestionarios estructurados destinados a evaluar dicho parámetro.

Discusión

La presente revisión se llevó a cabo mediante la inclusión de 32 estudios sobre la monoterapia con levetiracetam en pacientes pediátricos. En general, la droga resulta eficaz. Dicha eficacia fue similar o superior en

comparación con otras drogas antiepilépticas. De todos modos, hasta el momento no se cuenta con aprobación para el empleo de levetiracetam en pacientes menores de 16 años. La evaluación de la eficacia del tratamiento, en términos de disminución de la frecuencia o de ausencia de las crisis, arrojó resultados favorables, aunque en este caso debe considerarse el sesgo de publicación. La eficacia del levetiracetam no se asoció con la edad de los pacientes en el momento del inicio del tratamiento, con la dosis administrada o con el tipo de crisis o de síndrome epiléptico. Es importante tener presente que la mayoría de los estudios fueron realizados en pacientes con síndromes epilépticos relativamente benignos, lo cual podría haber resultado en una sobreestimación de la eficacia del fármaco. Puede indicarse entonces que la monoterapia con levetiracetam tiene un buen nivel de eficacia en niños, y que dicha eficacia coincide con la observada ante el tratamiento con otras drogas antiepilépticas, aunque es necesario contar con más estudios para obtener resultados concluyentes al respecto. Con respecto a la tolerabilidad del tratamiento con levetiracetam, la frecuencia de eventos adversos observada en niños varió entre 0% y 47.5%. Entre el 0% y el 12% de los pacientes requirieron la interrupción del tratamiento debido a la aparición de eventos adversos. No obstante, en uno de los estudios dicha frecuencia alcanzó el 23.8%. La mayoría de los eventos adversos afectaron la conducta o el desempeño cognitivo. En general, la mayoría de los cuadros fueron transitorios, en coincidencia con lo informado en otros estudios. En algunos casos, los pacientes con trastornos conductuales preexistentes presentaron una exacerbación de estos ante el tratamiento con levetiracetam. Desafortunadamente, uno de los criterios de exclusión aplicados en ciertos estudios fue la presencia de trastornos conductuales y cognitivos preexistentes, con lo cual se ve limitada la obtención de conclusiones. Tanto la epilepsia como el tratamiento con drogas antiepilépticas pueden generar trastornos cognitivos y conductuales. En consecuencia, resulta importante conocer el papel de las drogas antiepilépticas a la hora de valorar el desempeño de los pacientes. Además, para evaluar la eficacia del tratamiento es necesario tener presente el estado de salud general y la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento con levetiracetam mejoró o no modificó la calidad de vida. Puede indicarse

entonces que el levetiracetam tiene un buen nivel de tolerabilidad y genera escasos efectos adversos, los cuales generalmente son transitorios.

Hasta el 31 de marzo de 2012, la *International League Against Epilepsy (ILAE)* registró un nivel D correspondiente a los fundamentos para la monoterapia con levetiracetam en niños con BECTS. Esto significa que existe un estudio a doble ciego o abierto de clase III, uno o más estudios clínicos de clase IV o información aportada por expertos o por profesionales especializados en el tema. No obstante, a partir de 2012 se llevaron a cabo más estudios controlados y aleatorizados sobre el uso de monoterapia con levetiracetam. Estos ensayos, sin embargo, no permitieron incrementar el nivel de fundamentación para el empleo de levetiracetam como monodroga en pacientes con BECTS u otros tipos de epilepsia. La realización de estudios prospectivos puede resultar útil en este sentido, aunque en la mayoría de los disponibles no se incluyó un análisis estadístico formal. De hecho, una sola investigación permitió observar una disminución significativa de la frecuencia de las crisis epilépticas. Más allá de lo antedicho, y si bien es probable que haya un sesgo de publicación considerable, existe una cantidad notoria de niños que logran la ausencia completa de crisis luego de recibir monoterapia con levetiracetam.

La falta de estudios prospectivos sobre la utilidad de la monoterapia con levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia se vincula con diferentes cuestiones. Por ejemplo, las compañías farmacéuticas no muestran interés por el mercado relacionado con la monoterapia con levetiracetam una vez que la patente de la droga expira. A esto se suma la dificultad relacionada con el reclutamiento de pacientes y los aspectos éticos y legales que conlleva dicho reclutamiento. En general, la prescripción de levetiracetam en niños tiene lugar fuera de indicación, de acuerdo con los resultados obtenidos en estudios efectuados con pacientes adultos. Sin embargo, los niños tienen características particulares relacionadas con la fisiología de la maduración, la fisiopatología de la epilepsia y la farmacocinética y farmacodinamia del levetiracetam. Como resultado, la respuesta al tratamiento difiere frente a lo observado en pacientes adultos.

Es necesario contar con estudios clínicos efectuados con niños que resulten adecuados con el fin de conocer el efecto de la mo-

noterapia con levetiracetam y otras drogas antiepilépticas. Según la ILAE, dichos estudios clínicos realizados en niños deberían ser aleatorizados y a doble ciego, e incluir una cantidad adecuada de participantes con el fin de demostrar la no inferioridad de una droga frente a otra, con una diferencia considerable entre ambos grupos. El criterio principal de valoración debería ser el índice de retención o de ausencia completa de crisis luego de 48 semanas de tratamiento. Además, los ensayos deberían incluir un análisis estadístico correcto de los datos. En el presente análisis solo se incluyeron dos estudios a doble ciego en los cuales se comparó el tratamiento con levetiracetam frente a la administración de oxcarbazepina o sultíame en niños con BECTS. No obstante, la eficacia de las drogas empleadas como comparador activo no fue evaluada en forma adecuada, con lo cual no se cuenta con un buen nivel de fundamentación. El empleo de ácido valproico o carbamazepina como drogas de comparación para el levetiracetam resultaría más apropiado. Otra limitación de la presente revisión es la escasez de estudios incluidos y la imposibilidad de efectuar un metanálisis debido a que las poblaciones evaluadas fueron heterogéneas, al igual que los diseños de los estudios y las drogas empleadas como control activo.

Conclusión

No se cuenta con fundamentos formales suficientes sobre el uso de levetiracetam como monodroga en niños con epilepsia. Puede indicarse que la monoterapia con la droga es potencialmente eficaz en pacientes pediátricos con BECTS. No obstante, la escasez de

información disponible impide confirmar la eficacia de la monoterapia inicial con levetiracetam para el tratamiento de los niños con diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos, con excepción de los pacientes con BECTS. Los autores señalaron que en los estudios evaluados se observó una eficacia comparable entre el levetiracetam y otras drogas antiepilépticas. Una ventaja del levetiracetam es el perfil favorable de eventos adversos y la ausencia de efectos negativos sobre el desempeño cognitivo de los niños. A esto se suma la disponibilidad de una formulación intravenosa de la droga, así como su mecanismo de acción particular, su estructura química y su perfil farmacocinético. Es posible que el levetiracetam sea una de las drogas antiepilépticas más importantes para el tratamiento de los pacientes con epilepsia. Es necesario contar con estudios adicionales que permitan conocer con mayor profundidad la eficacia, los efectos adversos y la tolerabilidad del levetiracetam al ser utilizado como monodroga en niños con epilepsia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/157795

Fuente: British Journal of Neurosurgery 115:59-68, Jul 2018

Autores: Ruffolo G, Di Bonaventura C, Giallonardo AT y colaboradores

Institución: Università di Roma «La Sapienza», Roma, Italia; University of Amsterdam, Ámsterdam, Países Bajos

Título: A Novel Action of Lacosamide on GABAA Currents Sets the Ground for a Synergic Interaction with Levetiracetam in Treatment of Epilepsy

Nuevo Mecanismo de Acción de la Lacosamida sobre la Función Gabaérgica

Se demostró un nuevo mecanismo de acción de la lacosamida, adicional a su acción sobre los canales de sodio, que consiste en una restauración de la función gabaérgica en los pacientes con epilepsia resistente. El efecto es sinérgico con muy bajas dosis de levetiracetam.

Introducción

La epilepsia es una enfermedad crónica muy frecuente, la más común entre los trastornos cerebrales crónicos graves. La incidencia es superior en los extremos de la vida, lactantes y ancianos. La epilepsia puede clasificarse según el tipo de convulsiones y los síndromes epilépticos. Si bien con los fármacos es posible el control de la enfermedad en un gran número de pacientes (70% al 80%), hay resistencia en el 20% al 30% restante, en cuyo caso la única opción para mejorar la calidad de vida puede ser la resección quirúrgica. Dado que las convulsiones son consecuencia de un desequilibrio entre la transmisión gabaérgica y glutamatérgica, algunos anticonvulsivos potencian la transmisión gabaérgica y otros modulan los canales de sodio sensibles al voltaje (CSSV). Si bien el objetivo terapéutico de la lacosamida (LCM) son los CSSV, su mecanismo de acción es diferente al de otros fármacos que actúan a ese nivel, como la fenitoína (FNT), la carbamazepina (CBZ) y la lamotrigina (LTG). La LCM aumenta la probabilidad de que los CSSV ingresen en la fase de inactivación lenta, sin influir sobre la inactivación rápida, mientras que también puede interactuar con la proteína del citoesqueleto CRMP-2, aunque hay controversias sobre si este último efecto constituye una acción anticonvulsiva. Además, es posible la existencia de otros mecanismos de acción anticonvulsiva. Por ello, los autores se propusieron evaluar en una cohorte retrospectiva de pacientes con

epilepsia resistente tratados con LCM, si este agente puede influir en la neurotransmisión gabaérgica, mediada por los receptores de ácido gamma aminobutírico A (GABAA).

Métodos

Se realizó un estudio de observación sobre una población de 157 adultos con epilepsia resistente atendidos en una clínica ambulatoria del *Policlínico "Umberto I"* de Roma, Italia. Los pacientes elegibles se seleccionaron retrospectivamente de los que recibieron una primera dosis de LCM entre mayo de 2010 y mayo de 2012. Las visitas de seguimiento se programaron dos veces por año. Los criterios de inclusión fueron edad de 18 años o más, información clínica documentada, epilepsia focal, diagnóstico de epilepsia resistente (fracaso con dos agentes anticonvulsivos como monoterapia o en combinación) y tratamiento concomitante con uno o más anticonvulsivos. Se identificaron las personas con respuesta clínica significativa a la LCM y, dentro de este grupo, a las que recibían algún otro fármaco concomitante. Se evaluaron un total de seis especímenes quirúrgicos de la neocorteza de los pacientes sometidos a cirugía por epilepsia refractaria del lóbulo temporal. Como tejidos control se utilizaron los especímenes de individuos sometidos a cirugía por meningioma. Se llevaron a cabo estudios electrofisiológicos mediante la utilización de las membranas corticales de los especímenes de los pacientes con epilepsia resistente, sometidos a re-

moción quirúrgica del foco epileptógeno por epilepsia refractaria del lóbulo temporal, y de aquellos sin epilepsia (casos de meningioma) que se microimplantaron en ovocitos de *Xenopus*.

Los datos se presentaron como media \pm error estándar de la media. Se utilizaron pruebas paramétricas o no paramétricas según si la distribución fue normal o no lo fue. Cuando fue apropiado, se emplearon análisis de varianza de una o dos vías. La significación estadística se estableció en un valor de $p < 0.05$.

Resultados

De los 157 pacientes con epilepsia resistente que recibieron LCM, 63 tuvieron respuesta y de ellos 51 recibían otro fármaco concomitante durante el seguimiento de 12 meses (terapia con dos fármacos). La asociación más frecuente de la LCM fue con levetiracetam (LEV) en el 45% de los casos. Las otras combinaciones con LCM fueron CBZ (21.6%), ácido valproico (15.7%), oxcarbazepina (7.8%), LTG (3.9%), topiramato (3.9%) y fenobarbital (1.96%). La información referida a la combinación de LCM más LEV se analizó y revisó exhaustivamente por un grupo de neurólogos con el fin de determinar la clasificación del tipo de convulsiones y el síndrome epiléptico. La edad promedio de los participantes fue de 42 años (24 a 71 años) y la duración de la epilepsia osciló entre 1 y 38 años. Con respecto al tipo de epilepsia, 15 de 23 personas presentaron epilepsia estructural secundaria a diferentes causas (malformaciones del desarrollo cortical, accidentes vasculares previos, encefalitis viral y autoinmune, traumatismo de cráneo); en el resto la etiología fue desconocida. Un total de 17 de 23 personas presentaron convulsiones focales con alteración de la conciencia y 16 de 23, convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas recurrentes. Las técnicas electrofisiológicas implementadas permitieron algunos hallazgos. La LCM pudo influir sobre la función del receptor GABAA. En los experimentos con las membranas corticales de los tejidos cerebrales de los pacientes sometidos a cirugía de la epilepsia, el GABA produjo corrientes internas de GABA y la aplicación concomitante de LCM (0.02 a 1 mM) con GABA no modificó la amplitud o inactivación de estas corrientes. Luego de un pretratamiento prolongado de dos a tres horas, la LCM produjo una disminución leve, no significativa, en las

corrientes internas de GABA. Se determinó si la LCM pudo afectar la disminución, dependiente de la dosis, de la amplitud de las corrientes internas de GABA inducidas por la estimulación repetitiva. La exposición repetitiva a LCM (200 μ M por 20 a 180 minutos) redujo las alteraciones en la transmisión gabaérgica (corrientes internas). En los experimentos que utilizaron los tejidos control de pacientes sin epilepsia, la LCM a 200 μ M no tuvo efecto sobre las corrientes internas de GABA.

La LCM y el LEV actuaron de manera sinérgica sobre las corrientes mediadas por GABAA. En los experimentos, las concentraciones muy bajas de LEV (0.25 μ M) no tuvieron un efecto significativo sobre las alteraciones en las corrientes internas de GABA en los pacientes con epilepsia resistente, mientras que el tratamiento concomitante con 50 μ M de LCM disminuyó las alteraciones en las corrientes internas de GABA, lo cual indica un efecto combinado novedoso de ambos anticonvulsivos. Este efecto fue bloqueado por los inhibidores de la proteína quinasa C. La aplicación del mismo protocolo con las mismas concentraciones no fue eficaz cuando se examinaron los ovocitos inyectados con los tejidos de personas sin epilepsia utilizados como control.

El tratamiento concomitante con altas dosis de LCM (200 μ M) y LEV (1 a 100 μ M) produjo disminución del deterioro de las corrientes internas de GABA en los tejidos de pacientes con epilepsia, similar a la observada con las dosis inferiores, como se describió anteriormente. Cuando la LCM se combinó con LTG o CBZ, no se detectaron efectos significativos sobre las corrientes internas de GABA.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación aportan pruebas sobre el mecanismo de acción de la LCM sola o en combinación con LEV. A partir de la observación clínica que demostró la eficacia de la terapia concomitante de LCM con LEV, se realizaron estudios electrofisiológicos. Los hallazgos obtenidos indicaron que los efectos beneficiosos de la terapia adyuvante con LCM no se deben solamente a su acción sobre los canales de sodio; la combinación con LEV fue muy eficaz en la práctica clínica; los efectos observados fueron específicos de la combinación entre LCM y LEV y no se manifestaron con otros anticonvulsivos que

actúan sobre los canales de sodio; el efecto combinado a nivel molecular demostró que disminuye las alteraciones en la transmisión gabaérgica en la corteza epiléptica, representada por el deterioro en las corrientes internas de GABA y el efecto de la LCM fue bloqueado por los inhibidores de la proteína quinasa C.

En diversas formas de epilepsia se describieron alteraciones gabaérgicas, especialmente en el receptor GABAA, lo cual se considera el hallazgo principal en la epilepsia resistente. Las alteraciones gabaérgicas consisten en una disminución sustancial de la corriente de GABA tras la estimulación repetitiva gabaérgica, que semeja la liberación continua de neurotransmisores durante las convulsiones. La hipótesis de los autores es que el receptor GABAA se torna inestable durante la estimulación repetitiva debido a una alteración en la composición de la subunidad que es sensible a los mecanismos de fosforilación y desfosforilación. Se demostró que el LEV tiene efecto sobre la transmisión gabaérgica y es capaz de mejorarla, tanto en pacientes con epilepsia como en modelos con animales. La LCM podría tener un mecanismo de acción similar, como se observó en los estudios electrofisiológicos realizados, en los cuales la LCM actuó selectivamente sobre los receptores GABAA de los tejidos de los pacientes con epilepsia resistente, pero no

tuvo efecto sobre los tejidos corticales de pacientes sin epilepsia.

Los experimentos realizados demostraron que los efectos beneficiosos sobre la transmisión gabaérgica del receptor GABAA, de LEV con LCM se produjo con dosis que no son eficaces cuando los fármacos se utilizan por separado. Estos datos indican que el efecto sinérgico de ambos fármacos sobre la función gabaérgica se observa con dosis compatibles con las del rango farmacológico. En conclusión, se demostró un nuevo mecanismo de acción de la LCM, adicional a su acción sobre los canales de sodio, que consiste en una restauración de la función gabaérgica en los pacientes con epilepsia resistente. El efecto es sinérgico con muy bajas dosis de LEV.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2018
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/158097

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