



Descripción de levetiracetam para el tratamiento de síndrome epiléptico en el hospital clínico Herminda Martín de Chillán entre el 2014-2018

Héctor Alejandro, Zagal Acuña.1, Diego Ignacio, Ruiz Lagos.1, José Felipe, Poblete Poblete.1 María José, Sáez Garrido.2, Francisca Alejandra, Sánchez Muñoz.1, Eduardo López A.2

(1) Facultad de Medicina. Universidad de Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

(2) Servicio de Neuropsiquiatría, Hospital Clínico Herminda Martín, Chillán, Chile. Docente UCSC

Correspondencia:

Héctor Alejandro Zagal Acuña
La marina #1155, Chiguayante
hzagal@medicina.ucsc.cl

Recibido:

Mayo 10, 2021

Aprobado:

Junio 1, 2021

Conflictos de interés:

El autor declara no
tener conflictos de interés.

RESUMEN

La epilepsia es una condición neurológica común y de gran repercusión (1). Las manifestaciones clínicas son las crisis epilépticas, que pueden ser controladas mediante el uso de la correcta medicación anticonvulsiva. Uno de estos medicamentos es el levetiracetam (LEV), que se incluye como tratamiento farmacológico de la epilepsia en el programa de epilepsia en Chile. Bajo este contexto es relevante definir completamente y establecer el perfil de efectos adversos. Para ello, se realizó un estudio descriptivo retrospectivo cuya población corresponde a los pacientes atendidos en el Consultorio ambulatorio de especialidades del Hospital Clínico Herminda Martín, del servicio de salud Ñuble, entre enero del 2014 y agosto del 2018, mayores de 18 años, con diagnóstico de síndrome convulsivo y/o epilepsia, que se encuentran con tratamiento farmacológico para su enfermedad. Los resultados mostraron que el 21,2% (n = 38) fueron tratados con LEV. Dentro de todos los efectos adversos registrados para este medicamento, el 40,0% corresponde a irritabilidad, el 20,0% a trastornos del estado de ánimo y el 20,0% a persistencia de las convulsiones. En conclusión, a pesar del buen nivel de tolerancia mostrado por este fármaco, existen varios efectos adversos con impacto directo en la calidad de vida del paciente que requieren más estudios.

PALABRAS CLAVE: Epilepsia, Levetiracetam, Anticonvulsivante

ABSTRACT

Epilepsy is a common and far-reaching neurological condition (1). The clinical manifestations are epileptic seizures, which can be controlled by using the correct anticonvulsant medication. One of these drugs is levetiracetam (LEV), which is included as a pharmacological treatment for epilepsy in the epilepsy program in Chile. In this context, it is relevant to fully define and establish the profile of adverse effects. To do this, a retrospective descriptive study was carried out whose population corresponds to the patients treated in the outpatient clinic of specialties of the Hospital Clínico Herminda Martín, of the Ñuble health service, between January 2014 and August 2018, over 18 years of age, with a diagnosis of convulsive syndrome and / or epilepsy, found with drug treatment for their disease. The results showed that 21.2% (n = 38) were treated with LEV. Among all the adverse effects recorded for this drug, 40.0% correspond to irritability, 20.0% to mood disorders and 20.0% to persistent seizures. In conclusion, despite the good level of tolerance shown by this drug, there are several adverse effects with a direct impact on the quality of life of the patient that require further studies.

KEYWORDS: Epilepsy, Levetiracetam, Anticonvulsant

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una condición neurológica común y de gran repercusión (1) representa el 0,5% de la carga mundial de enfermedad, medida en años de vida ajustados en función de la discapacidad y el 80% de esa carga corresponde a países en desarrollo (2). En Chile afecta aproximadamente al 1% de la población (3). El levetiracetam (LEV) es una droga antiepiléptica (FAE) con múltiples mecanismos de acción lo que se correlaciona con su amplio espectro de actividad (4), el cual se incluye como tratamiento farmacológico de la epilepsia en el programa de epilepsia en Chile (5) como tratamiento complementario de segunda línea en pacientes adultos que no responden al esquema de fármacos antiepilépticos administrado previamente.

Para cumplir este objetivo es crucial que el FAE utilizado sea bien tolerado y no sea retirado debido a sus posibles efectos adversos (EAs) (6). Es por esto que es relevante definir completamente y establecer el perfil de efectos adversos, dado que los estos son responsables de la interrupción del tratamiento en el 25% de los pacientes y contribuye a una mala adherencia terapéutica (7). Detalles del perfil de EAs de LEV se han descrito en el pasado (8,9) demostrando ser un FAE seguro. En estudios más recientes, se han descrito resultados similares con

acotados EAs en el uso de LEV, las que son debido principalmente a su mecanismo de acción, presentando además poca interacción con otros antiepilépticos (10). Debido a esto se ha considerado un fármaco de primera línea para tratar episodios que involucran síndromes convulsivos y epilepsia (11). Sin embargo, como se ha mencionado en el pasado, el perfil de EAs de nuevos medicamentos cambiará a medida que se adquiera más experiencia y a medida que el tiempo haya pasado (8).

En la última década, diversos estudios han planteado y descrito diversos EAs que podrían asociarse al consumo de LEV, siendo descrito en adultos irritabilidad, somnolencia, fatiga, astenia, mareos, náusea, nerviosismo y nasofaringitis (12,13). Otros EAs reportados incluyen alteraciones neuropsiquiátricas moderadas como agitación, hostilidad, apatía, ansiedad, labilidad emocional y depresión, como también síntomas severos, entre los que destacan; alucinaciones, psicosis y pensamientos suicidas (14,15). Los efectos de la esfera psiquiátrica y del comportamiento mencionados anteriormente, son significativamente más altos después del uso de LEV en comparación con otros FAE de nueva generación (16). Por otro lado, en un metaanálisis Mbizvo et al (12) concluye que son infrecuentes y no significativos en población adulta, afectando menos del 1% de esta. En cam-

bio, en población pediátrica son significativos afectando a un 40,6% de dicha población.

Actualmente la evidencia respecto a EAs del LEV a nivel internacional no es concluyente y en el ámbito nacional es escasa, dirigida en su mayoría a pacientes pediátricos. Por esto es necesaria la presencia de estudios descriptivos que documenten la existencia de EAs al administrar dicho fármaco en pacientes adultos, en los cuales se pueden apreciar con mayor certeza los efectos neuropsiquiátricos producidos por el LEV que se describen en los estudios analizados previamente, permitiendo de esta manera construir evidencia reciente en las cuales puedan sostener estudios posteriores.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo. La población corresponde a los pacientes atendidos en el Consultorio ambulatorio de especialidades del Hospital Clínico Herminda Martín, del servicio de salud Ñuble, entre enero del 2014 y agosto del 2018, mayores de 18 años, con diagnóstico de síndrome convulsivo y/o epilepsia, que se encuentran con tratamiento farmacológico para su enfermedad. La información fue recolectada desde la ficha clínica y se excluyeron todas las fichas clínicas con escritura ilegible y/o con alguna imposibilidad de consultarse.

Se recolectaron antecedentes sociodemográficos (edad, sexo, y comuna de procedencia) y datos del egreso de los pacientes (diagnóstico de egreso y especialidad) $n = 180$, siendo los resultados fueron analizados mediante estadística descriptiva básica en Microsoft Excel.

Esta investigación fue sometida a evaluación y aprobada por el Comité Ético-Científico del Hospital Clínico Herminda Martín (CEC-HCHM).

RESULTADOS

Se recolectaron 180 fichas clínicas de pacientes cuyo motivo de ingreso fue síndrome epiléptico durante enero del 2014 y agosto del 2018, de las cuales 78,8% ($n=142$) correspondían a casos tratados con un antiepi-

léptico que no era LEV y 21,2% ($n=38$) a pacientes tratados con LEV (Tabla 1)

De los usuarios de LEV, un 52,63% se encontraba usándolo como fármaco asociado en terapia dual, de estos un 35,00% se asociaba a carbamazepina y un 10,00% ácido valproico

De los pacientes tratados con levetiracetam, un 63,16% ($n=24$) corresponde a hombres y un 36,84% ($n=14$) a mujeres, con una edad promedio de 56 años, con un rango de entre 20-96. (Tabla 2)

Del total de efectos adversos registrados, un 40,0% corresponde a irritabilidad, un 20,0% a trastornos del ánimo y un 20,0% a una persistencia en las crisis convulsivas. Otros efectos adversos consignados fueron vértigo (10%) y la presencia de temblores asociados al fármaco (10%) (Tabla 3)

Los diagnósticos más frecuentes asociados al uso de LEV fueron epilepsia no refractaria (63,16%), epilepsia asociado a accidente cerebrovascular (15,79%) y epilepsia refractaria a tratamiento (13,16%) (Tabla 4)

DISCUSIÓN

En la actualidad se disponen de diversos fármacos para controlar las crisis epilépticas, los cuales buscan la remisión de dichos síntomas intentando producir la menor cantidad de reacciones adversas posibles. Uno de los fármacos más aceptado para el manejo de dichos síntomas es el LEV, el cual posee un rango terapéutico aceptable y un bajo margen de efectos adversos.

En el estudio destaca un 21,2% de uso de LEV para el tratamiento de los síndromes convulsivos y epilépticos, correspondiendo casi a la cuarta parte de la población estudiada, el cual corresponde a un fármaco de segunda línea y con efectos bien tolerados.

De los usuarios de LEV, un 52,63% se encontraba usándolo como fármaco asociado en terapia dual, de estos un 35,00% se asociaba a carbamazepina y un 10,00% ácido valproico. Se debe mencionar que en un 20,00% de los pacientes se encontraba consignado el uso de LEV pero no se pudo rescatar el fármaco asocia-

do debido a la ilegibilidad de la información. Esto se condice con las recomendaciones nacionales, donde el LEV de segunda línea debe darse de manera asociada cuando no se tiene buena respuesta con un fármaco de primera línea como carbamazepina, fenitoína o ácido valproico (5)

No hay diferencias significativas en cuanto a sexo en los síndromes epilépticos, aunque en cuanto al uso de LEV en el tratamiento, los hombres representan un 63.16% de los usuarios de LEV y las mujeres representan un 36.84% de los usuarios de levetiracetam. No se encontró evidencia significativa al respecto, sin embargo, se cree que pudiera estar relacionado con la persistencia de las crisis y la edad.

Del total de pacientes que usaba LEV, un 55.26% lo suspendió en algún momento producto de algún EA's. En este estudio dentro de los EA's más comunes que se registrados encontramos la irritabilidad y trastornos del ánimo tal como se muestra en la Tabla 3. Esto se condice con la literatura en donde según verrotti et al (13), se incluyen además de estos, dentro de los efectos adversos más comunes la somnolencia y los cuadros de mareos (13). Ciertos estudios proporcionan evidencia sobre el riesgo aumentado de presentar alteraciones en la esfera psiquiátrica con el uso de LEV, incluyendo la irritabilidad, en aquellos pacientes que presentan trastornos del ánimo preexistentes (16), probablemente producido por una predisposición genética (17), dichos efectos adversos son más comunes en niños, en donde un 40.6% puede presentar EA's en esta área, sin embargo en adultos, los efectos adversos del mismo espectro presentan predisposición similar que los de las otras áreas (13) Se observan efectos psiquiátricos adversos en aproximadamente el 15-20% con uso de FAE, estos efectos incluyen cambios en la conducta y personalidad, depresión y psicosis, y los barbitúricos, vigabatrina, tiagabina, topiramato, levetiracetam, zonisamida y felbamato se asocian con mayor riesgo en comparación con otros FAE. (5) Diversos estudios mencionan que los efectos adversos pudieran deberse a la asociación de LEV con otros FAE y no al uso de LEV como monodosis

(20)

Por otro lado, también se encontraron casos con EA's relacionados con el sistema vestibular, presentando específicamente vértigo. Sin embargo, cabe destacar que en la literatura se consideran solamente los mareos dentro de los EA's más comunes (13), los que constituye por sí solos un efecto adverso subjetivo, pero es el único mencionado que se relaciona con disfunción vestibulo-cerebelosa causado por LEV (18). En relación a esto, hay que distinguir que los términos vértigo y mareos normalmente en clínica son utilizados indistintamente, ya sea por parte de los pacientes o el personal médico, constituyendo una dificultad técnica para este estudio, ya que imposibilita identificar y diferenciar de manera correcta si el efecto adverso registrado por el paciente es efectivamente una de las dos entidades.

Finalmente, cabe considerar que no se identificaron casos en los que hubiera somnolencia, astenia o fatiga como EA's siendo que estas corresponden a los síntomas más comunes registrados en la literatura (13), los que se explican principalmente por un mecanismo depresor de SNC propio del LEV (19). Lo anteriormente mencionado puede ser producto de una falta de pesquisa en los controles médicos, ya sea por parte del médico que no lo considera, paciente que no lo estima como hecho relevante para relatar o este no se consigna en la ficha.

Por otro lado, los efectos adversos más comunes, agrupados por dosis, son somnolencia, nerviosismo, irritabilidad y mareos en dosis de 1000mg/día, somnolencia en dosis 2000 mg/día y los 4 anteriores en dosis de 3000 mg/día. No se encontraron relaciones dosis dependiente significativas para los efectos antes mencionados (12)

Dentro de las limitaciones de este estudio podemos mencionar el tamaño y heterogeneidad de la muestra debido al modo de almacenamiento de la información en el servicio de salud, ya que al realizarse mediante fichas clínicas se requiere de un mayor tiempo para poder abarcar una muestras más grande, así mismo el uso de fichas clínicas está sometido a la legibilidad de esta.

Otra de las grandes complicaciones que presentó el estudio es la identificación de los efectos adversos ya que muchas veces estos no se consignan en la ficha, debido a que el médico lo considera parte de otra patología o el paciente lo considera irrelevante durante su entrevista.

En conclusión, el Levetiracetam en este grupo poblacional, a pesar del buen nivel de tolerancia mostrado por los pacientes a este fármaco, existe una variedad de

efectos adversos que generan un impacto en la calidad de vida sin ser de una magnitud que los lleve a abandonar el tratamiento, ya que un 21.2% continuó el manejo de su síndrome epiléptico con este medicamento. Sin embargo, es necesario continuar con estudios similares o mayores en diferentes poblaciones a fin de comprobar si este hecho es un fenómeno puntual o generalizado.

REFERENCIAS

1. NICE Clinical Guideline 137. Epilepsies: diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care [Internet]. Inglaterra. National Institute for Health and Care Excellence; 2012. Disponible en: www.guidance.nice.org.uk/CG137 [consultado el 15 de noviembre del 2018].
2. Organización Mundial de la Salud. Trastornos neurológicos: desafíos para la salud pública [Internet]. Ginebra, Suiza: OMS; 2006 [consultado el 21 de noviembre del 2018]. Disponible en: http://new.paho.org/hq/dmdocuments/2008/Trastornos_Neurológicos.pdf.
3. World Health Organization-International League against Epilepsy - International Bureau for Epilepsy. Atlas: Epilepsy Care in the World [Internet]. Ginebra, (Suiza) WHO.NICE. National Institute for Clinical Excellence; 2005 [consultado el 21 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://www.who.int/mental_health/neurology/Epilepsy_atlas_r1.pdf
4. Deshpande LS, DeLorenzo RJ. [Mechanisms of levetiracetam in the control of status epilepticus and epilepsy]. Front Neurol. 5:11 2014. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2014.00011/full>
5. MINSAL. Programa de Epilepsia en Chile. Orientaciones técnicas. Consultoría en salud mental. [Internet] Santiago: MINSAL; 2016 [consultado el 21 de noviembre del 2018]. Disponible en: http://www.redcronicas.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2014/04/PROGRAMA-DE-EPILEPSIA-EN-CHILE-2016.pdf
6. Sirsi D, Safdieh JE. The safety of levetiracetam. [Internet] Expert Opin Drug Saf 2007;6(3):241-50. [consultado el 15 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.6.3.241>
7. Perucca P, Gilliam FG Adverse effects of antiepileptic drugs. [Internet] Lancet Neurol 2012;11:792-802. [consultado el 15 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1474442212701539>
8. Briggs DE, French JA. Levetiracetam safety profiles and tolerability in epilepsy patients. [Internet] Expert Opin Drug Saf 2004;3(5):415-24. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1517/14740338.3.5.415>
9. French J, Edrich P, Cramer JA. A systematic review of the safety profile of levetiracetam: a new antiepileptic drug. [Internet] Epilepsy Res [Comparative Study Research Support, Non-U.S. Gov't Review]. 2001;47(1-2):77-90. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0920121101002960>
10. Zheng, F., Du, C., & Wang, X. Levetiracetam for the treatment of status epilepticus. [Internet] Expert review of neurotherapeutics - 2015; 15 (10), 1113-1121. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/14737175.2015.1088785>
11. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta-analysis of individual participant data. [Internet] Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 6. Art. No.: CD011412. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011412.pub2/abstract>
12. Mbizvo GK, Dixon P, Hutton JL, Marson AG Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy: an updated Cochrane Review. [Internet] Cochrane database Syst Rev 9:CD001901. [consultado el 16 de noviembre del 2018]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001901.pub2/abstract/es>

13. Verrotti A, Prezioso G, Di Sabatino F, Franco V, Chiarelli F, Zaccara G. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. [Internet] *Seizure*. 2015;31:49-55. [consultado el 21 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131115001673>
14. Cramer, J. A., De Rue, K., Devinsky, O., Edrich, P., & Trimble, M. R. (2003). A systematic review of the behavioral effects of levetiracetam in adults with epilepsy, cognitive disorders, or an anxiety disorder during clinical trials. [Internet] *Epilepsy & Behavior*, 4(2), 124-132. [consultado el 17 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505003000052>
15. Gambardella, A., Labate, A., Colosimo, E., Ambrosio, R., & Quattrone, A. Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. [Internet] *Neuropsychiatric disease and treatment* 2008; 4(1), 33. [consultado el 17 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2515905/>
16. Weintraub D, Buchsbaum R, Resor SR Jr, Hirsch LJ. Psychiatric and behavioral side effects of the newer antiepileptic drugs in adults with epilepsy. [Internet] *Epilepsy behavior* 2007; 10(1):105-10 [consultado el 16 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1525505006003246>
17. Wood, H. Epilepsy: psychiatric adverse effects of levetiracetam linked to genetic variation in dopamine signalling. [Internet] *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 532 [consultado el 16 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2012.184>
18. Kang, B.S., Moon, H.J., Kim, Y.-S., Lee, S.-T., Jung, K.-H., Chu, K. et al. The long-term efficacy and safety of levetiracetam in a tertiary epilepsy centre. [Internet] *Epileptic Disord*. 2013; 15: 302-310 [consultado el 17 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1684/epd.2013.0599>
19. Zlott, D.A. and Byrne, M. Mechanisms by which pharmacologic agents ay contribute to fatigue. [Internet] *PM R*. 2010; 2: 451-455 [consultado el 21 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1934148210003382>
20. Chung, S., Ceja, H., Gawłowicz, J., McShea, C., Schiemann, J., & Lu, S. Levetiracetam extended release for the treatment of patients with partial-onset seizures: a long-term, open-label follow-up study. [Internet] *Epilepsy research*, 2016;120, 7-12. [consultado el 16 de noviembre del 2018] Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22516508/>