

Tratamiento con Levetiracetam en niños con epilepsia refractaria en hospital Luis Calvo Mackenna

Reinbach, Katya (a); Devilat, Marcelo (b); Gómez, Verónica (c); Tirado, Karina (a)

Servicio de Psiquiatría y Neurología Infantil, Hospital Luis Calvo Mackenna, Santiago, Chile

a) Médico de Postgrado Neurología Infantil, b) Médico Neurólogo Inafantil, c) Enfermera Universitaria

Resumen

Los nuevos antiepilépticos representan un recurso terapéutico importante en las epilepsias resistentes.

Material y método

Se revisaron las fichas clínicas de 17 niños tratados con LEV. Los pacientes fueron seguidos por 3 años 11 meses en promedio (3 meses - 10 años 5 meses). Todos los pacientes eran resistentes a otros antiepilépticos y presentaban como promedio 215 crisis al mes (4 - 780 mes). Dieciséis (94%) pacientes presentaron comorbilidad neurológica, de los cuales 11 (64%) tenían retardo mental.

Resultados

Se observó disminución de crisis en 12 niños (71%) y no hubo cambios en el número de crisis en 5 pacientes (29%). En 1 enfermo (6%) hubo una reducción de crisis del 100%. En 6 (35,2%), la disminución de crisis fue de 51 a 99% y en 5(29,4%), las crisis disminuyeron del 1 al 50%. El promedio total de reducción de crisis fue de 43% (0 - 100%). El tiempo promedio en reducir las crisis fue de 2,3 meses (1- 7 meses). Se presentaron efectos adversos en 5 pacientes (29%); siendo los más frecuentes somnolencia, irritabilidad, insomnio y anorexia.

Conclusión

El LEV resultó ser beneficioso para este grupo de pacientes, puesto que en 7 de 17 niños la frecuencia de crisis disminuyó entre 51 a 100%. Cinco niños presentaron efectos adversos principalmente relacionados con el ciclo sueño-vigilia.

Abstract

Objective

Evaluate efficiency and adverse effects of Levetiracetam (LEV) in children with resistant epilepsy.

Patients and Method

We reviewed the clinical histories of 17 children treated with LEV. Patients were followed for 3 years 11 months in average (0,3-10,5). All the patients had resistant epilepsy. The average of seizures per child was 215 per month(4 - 780). Sixteen(94 %) patients presented neurological comorbidities.

Results

There was a reduction of seizure in 12(71 %) children and there was no change in the number of seizure in 5(29%) patients. In 1 patient(6 %) we observed a reduction of seizure of 100 %. In 6 (35%), the decrease was from 51 to 99 % and in 5(29 %) the seizure decreased from 1 to 50 %. With LEV the seizures decreased on 43% (0-100%) in average. Five patients(29,5%) presented side effects, most reported: somnolence, irritability, insomnia and anorexia. It was necessary to withdraw LEV in one patient.

Conclusion

LEV turned out to be beneficial for this group of patients, decreasing the frequency of seizure between 51 and 100% in 7 of 17 children. Five children presented adverse effects.

Introducción

En los últimos años, múltiples nuevos fármacos han sido introducidos para el manejo de crisis epilépticas en niños y adultos. En la mayoría de los pacientes estos medicamentos logran controlar las crisis sin provocar efectos adversos intolerables, lo que es especialmente importante en niños, en que además se debe considerar que no produzcan efectos negativos en las funciones cognitivas de un cerebro en desarrollo.

Presentaremos las características relevantes del le-

vetiracetam, que es un nuevo anticonvulsivante que fue aprobado para su uso clínico en adultos en Europa y Estados Unidos el año 2002 y en Europa se autorizó el 2005 su uso en niños de 4 años y más.

Químicamente es un derivado de pirrodilona, que no presenta ninguna relación con otro anticonvulsivante existente (1). Sus mecanismos de acción no están completamente aclarados, y hasta ahora se han identificado los siguientes:

- Bloquea los canales de calcio activados por alto voltaje
- Revierte la inhibición de corrientes de cloro dependientes de GABA y de glicina
- Inhibe las corrientes de potasio de rectificación retardada
- Se liga en el cerebro a la proteína SV2 de las vesículas presinápticas, modulando la liberación de los neurotransmisores como el glutamato desde su interior (1).

El levetiracetam es el fármaco que en los metanálisis de la Cochrane Collaboration presenta el mejor equilibrio entre seguridad y eficacia (2). Entre sus ventajas destacan que presenta una absorción casi completa vía oral y una cinética lineal, independiente de las comidas y de la dosis, por lo que no se requiere monitorización de niveles plasmáticos (3).

Su unión a proteínas plasmáticas es inferior a 10%, se elimina predominantemente vía renal, sin metabolizarse en un 76% y como metabolitos inactivos en un 24%. Se metaboliza principalmente por hidrólisis enzimática, no en el hígado e independiente del citocromo P-450, sin haberse demostrado ningún tipo de inducción enzimática. Por lo anterior carece de interacciones farmacocinéticas con otros fármacos, incluidos otros anticonvulsivantes, anti-coagulantes y anticonceptivos orales.

La vida media corresponde a aproximadamente 7 horas, siendo dosis dependiente y necesitando de dosificación diaria múltiple. La eliminación del fármaco se produce en un 95% por vía urinaria, por lo que en pacientes con falla renal, su vida media se prolonga 40%. Es de rápida titulación, observándose sus efectos benéficos en 2-3 días. Se ha podido valorar el perfil farmacocinético del LEV en niños con crisis parciales y tratamiento coadyuvante (4), apreciándose una concentración plasmática máxima menor pero una semivida del fármaco similar a la observada en epilépticos adultos. En consecuencia, la dosis diaria de mantenimiento de LEV en los

niños debe ser aproximadamente de un 130-140% de la del adulto.

Levetiracetam es bien tolerado, se reportan como efectos adversos más frecuentes los siguientes: somnolencia, astenia y mareos (5), apareciendo la somnolencia más frecuentemente en dosis altas. Otros efectos menos reportados corresponden a: anorexia y diarrea, y en sistema nervioso central; amnesia, ataxia, insomnio, irritabilidad, agresividad, nerviosismo, temblor y vértigo, así como también visión doble y reacciones cutáneas.

Se describen además efectos neuroprotectores e influencia positiva en la calidad de vida con el fármaco, tales como mejoría en el estado de alerta, de las funciones cognitivas y de las conductas sociales, reducción de hiperactividad, de impulsividad, de inestabilidad emocional y de agresividad (1).

La eficacia y la tolerabilidad del levetiracetam se pusieron de manifiesto en cuatro ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (5-8), y en dos ensayos doble ciego, con placebo y con escalada de dosis, todos ellos realizados en adultos con crisis focales refractarias con y sin generalización secundaria; estos ensayos avalaron la aprobación del fármaco para su uso en politerapia en pacientes mayores de 16 años con epilepsias focales. También se observó un buen control de crisis en epilepsias generalizadas idiopáticas(9), al igual que en monoterapia (6).

Tras su comercialización, el levetiracetam se utilizó igualmente en pacientes menores de 16 años, habiéndose publicado varios estudios (10). Finalmente, se ha realizado un ensayo prospectivo, doble ciego, controlado (11), asociando levetiracetam en 101 niños con epilepsias focales refractarias y placebo en 83, cuyos excelentes resultados han motivado la aprobación y el uso del fármaco en niños mayores de 4 años de edad.

Múltiples estudios con levetiracetam en niños y adolescentes con epilepsia refractaria han demostrado eficacia en crisis parciales así como también en generalizadas. Es un fármaco muy bien tolerado, con posibilidad de inducir efectos favorables en algunos pacientes, siendo un antiepiléptico muy útil y seguro en niños, con bajas tasas de suspensión debidas a efectos adversos (8, 9,12-14).

Objetivo

En el presente trabajo se evaluará la eficacia y los efectos adversos del levetiracetam en 17 niños con epilepsia resistente a otros antiepilépticos.

Material y método

Se realizó estudio observacional, retrospectivo, de pacientes con epilepsias fármaco resistentes de la unidad de neuropediatría del hospital Luis Calvo Mackenna de Santiago, a los que se ha asociado levetiracetam a su esquema de anticonvulsivantes.

Se revisaron las fichas clínicas de 17 niños con epilepsia refractaria tratados con levetiracetam en nuestro centro.

El grupo de niños estudiado presentó una edad promedio de 8 años 3 meses (rango: 3 años – 17 años 5 meses) al momento del estudio. La edad de inicio de la epilepsia fue de 2 años 8 meses en promedio (rango 1 mes – 11 años 9 meses), iniciándose el uso de levetiracetam a la edad de 6 años 11 meses como promedio, siendo el paciente menor de 10 meses y el mayor de 14 años de edad. La distribución por sexo correspondió a 9 niñas (53%) y 8 niños (47%).

Se utilizó la información clínica descrita en las fichas para categorizar los tipos principales de crisis en parciales o generalizadas, según los criterios vigentes la ILAE. El diagnóstico resultó ser epilepsia generalizada en 3(18%) pacientes y parcial en 14(82%). Los niños que presentaron epilepsias generalizadas, 2(12%) fueron sintomáticas y una (6%) criptogénica y de las parciales 11(64%) casos fueron parciales sintomáticas y 3(18%) parciales criptogénicas. Dentro de las etiologías de los casos sintomáticos se encuentran: encefalitis, neurotoxicidad

por quimioterapia, cromosomopatía, encefalopatía hipóxica isquémica, accidente cerebrovascular, leucomalasia periventricular y quiste aracnoideal.

Los principales tipos de crisis epilépticas fueron: crisis parciales complejas sin generalización secundaria en 5 (29%) y con generalización en 10(59%) niños, crisis tónicas generalizadas en 1(6%) y crisis mioclónicas-astáticas en 1(6%) paciente.

Todos los pacientes presentaban epilepsias resistentes con un promedio de crisis al iniciar levetiracetam de 215 crisis al mes, debiendo haber tenido mínimo cuatro crisis el mes previo al inicio del fármaco (con un rango de 4-780 crisis al mes), llevando la totalidad de los pacientes un registro de sus crisis. El levetiracetam se asoció como coadyuvante en todos los casos: se agregó a un anticonvulsivante en 5(29%) casos, a dos en 7(42%) casos y a tres en 5(29%) pacientes. Los fármacos asociados fueron: clobazam (9), ácido valproico (8), carbamazepina (5), lamotrigina (4), fenobarbital (3), topiramato (3), oxcarbazepina (1) y primidona (1). Se comenzó habitualmente con dosis de levetiracetam de 10-20 mg/kg, hasta alcanzar dosis de medias de 40mg/kg, ascendiendo hasta 60 mg/kg en los casos con respuesta insuficiente. El tiempo promedio de uso de levetiracetam fue de 1 año 2 meses, con un tiempo de seguimiento que varía desde un mes a 2 años 8 meses.

No se cambió ningún fármaco antiepiléptico, ni se realizaron otras terapias antiepilépticas en el plazo desde que se inició levetiracetam hasta la reducción máxima de las crisis.

Dieciséis (94%) pacientes presentaron comorbilidad neurológica, de los cuales 11 (64%) tenían retardo mental de diversos grados. Ver tabla N° 1.

Tabla N°1
Características clínicas del grupo estudiado

		<i>Número de pacientes (%)</i>
Sexo	Femenino	9 (53%)
	Masculino	8 (47%)
Edad en años (rango)	8,25 (3-17,4)	
Clasificación de la epilepsia	Parcial	3 (18%)
	Sintomática	2 (12%)
	Criptogénica	1 (6%)
	Generalizada	14 (82%)
	Sintomática	11 (64%)
Tipos de crisis	Criptogénica	3 (18%)
	Crisis parcial compleja (CPC) sin generalización secundaria	5 (29%)
	CPC con generalización secundaria	10 (59%)
	Crisis tónica generalizada	1 (6%)
Número de crisis al mes	Crisis mioclónica- astáticas	1(6%)
	4-10	5 (29%)
	11-100	2 (12%)
	101-250	6 (35%)
	250-500	2 (12%)
Número de antiepilépticos al iniciar Levetiracetam	> 500	2 (12%)
	1	5 (29%)
	2	7 (42%)
Retardo mental	3	5 (29%)
		11(64%)

Resultados

Al introducir levetiracetam al esquema de anticonvulsivantes en los pacientes estudiados, pudimos observar una disminución de crisis en 12 niños (71%) y no hubo cambios en el número de crisis en 5 pacientes (29%). En 1 enfermo (6%) hubo una reducción de crisis del 100%, es decir quedó libre de crisis. En 6 (36%), la disminución de crisis fue de 51 a 99% y en 5(29%), las crisis disminuyeron del 1 al 50%; según la Tabla número 2. El tiempo promedio del grupo estudiado en reducir las crisis al máximo fue de 2,3 meses (rango 1– 7 meses).

El porcentaje de reducción de crisis con tratamiento con levetiracetam corresponde a 43% como promedio (rango de 0-100%). En cuanto a la disminución de la frecuencia de crisis según el tipo de epilepsia, encontramos que la reducción fue de un 59% en las epilepsias generalizadas y de un 40% en las parciales. Si analizamos la reducción de la frecuencia de

crisis según el tipo de crisis obtenemos que: en crisis parciales complejas sin generalización secundaria la disminución promedio correspondió a un 25%, en crisis parciales complejas con generalización secundaria a un 55%, en crisis tónicas generalizadas a 33% y en crisis mioclónico-astáticas a 20%. Ver Tabla número 3.

Tabla N°2
Eficacia de Levetiracetam

<i>% Reducción crisis con Levetiracetam</i>	<i>número de pacientes</i>	<i>porcentaje</i>
0 %	5	29,4 %
1-50 %	5	29,4 %
51-99 %	6	35,2 %
100 %	1	6 %
Total	17	100 %

Tabla N°3

<i>Reduccion de crisis</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje (%) de reducción crisis</i>
Según tipo de epilepsia:		
Generalizada	3	59%
Parcial	14	40%
Según tipo de crisis:		
Crisis parciales complejas		
- sin generalización secundaria	5	25%
- con generalización secundaria	10	55%
Crisis tónicas generalizadas	1	33%
Crisis mioclónico-astáticas	1	20%
Promedio del grupo		43%

En 12 (71%) pacientes no se reportaron reacciones adversas al asociar levetiracetam. No obtuvimos información respecto de efectos favorables del fármaco en ninguna de las fichas clínicas estudiadas.

Se presentaron efectos adversos en 5 pacientes (29%) al agregar levetiracetam al tratamiento; uno (6%) de ellos presentó irritabilidad e insomnio, otro (6%) presentó cansancio y mareos y 3 (18%) presentaron somnolencia. Uno de los niños que presentó somnolencia, manifestó además anorexia, ver tabla número 4. En todos los pacientes las reacciones adversas fueron tolerables, excepto en el paciente que manifestó somnolencia y anorexia. En ese caso la intolerancia al efecto adverso motivó la suspensión del levetiracetam, aunque influyó también la ineficacia del fármaco observada en aquel niño.

Tabla N° 4

<i>Efectos adversos</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Cansancio y mareos	1	6%
Somnolencia	2	12%
Somnolencia y anorexia	1	6%
Irritabilidad e insomnio	1	6%
Ninguno	12	70%
Total	17	100%

Discusión

El objetivo de introducir levetiracetam en los pacientes fue disminuir el número de crisis y mejorar la calidad de vida de los pacientes con pocos efectos secundarios. En este estudio retrospectivo pudimos observar que levetiracetam mostró ser efectivo y bien tolerado como terapia asociada en el grupo de niños con epilepsia refractaria estudiado.

Demostramos una disminución de frecuencia de crisis de más de un 50% en un 41,2% de los niños estudiados, cifra que concuerda con las reportadas en la literatura, donde se describen rangos entre 20-61% para el mismo parámetro (11-13). Obtuvimos un paciente (6%) que quedó libre de crisis luego de incorporado el levetiracetam, lo que se sitúa dentro del rango descrito en otros estudios que reportan 4,5-20% de niños libres de crisis (15), pero con una eficacia algo inferior a la de casi todos los autores, lo que pudiera explicarse porque no todos los demás estudios incluyeron niños con epilepsias refractarias.

Obtuvimos mayor eficacia en niños con epilepsias generalizadas que con parciales, lo que difiere con muchos otros estudios publicados (2, 8,10-15), posiblemente explicable por el bajo número de pacientes de nuestro grupo con epilepsia de tipo generalizada. Lo anterior hace sugerente la efectividad

del fármaco sobre crisis generalizadas, lo que denota que el levetiracetam tiene un amplio espectro terapéutico, hasta ahora solamente reconocido en fármacos tales como: ácido valproico, topiramato, lamotrigina y zonisamida (1). El amplio espectro también se ha demostrado en múltiples estudios en adultos(8,9,16) y en síndromes epilépticos con crisis predominantemente generalizadas, tales como Síndrome de West y Lennox Gastaut(12,17,18). Observamos en cuanto al tipo de crisis, mejor respuesta para las crisis parciales con generalización secundaria, siendo esto concordante con múltiples publicaciones, en que se demuestra una mayor eficacia en las crisis de tipo parcial que en las generalizadas (2, 8,10-15).

En comparación a otros estudios, encontramos un porcentaje de retardo mental algo inferior en nuestro grupo, un 64%, versus un 72-100% reportado en otros estudios(12-14, 19). No observamos diferencia significativa en la disminución de la frecuencia de crisis luego de asociar el fármaco en niños con retardo mental de aquellos sin retardo.

El levetiracetam se ha asociado a una buena tolerabilidad, tanto en adultos como en niños. Observamos una incidencia de efectos adversos en un 29% de nuestros pacientes, cifra intermedia entre las referidas en otros estudios realizados en niños, que fluctúa entre 14 y 54%(10-15%). En cuanto al tipo de efectos adversos, encontramos más frecuentemente somnolencia (18%), seguido por cansancio, irritabilidad, mareos, insomnio y anorexia, cada uno de los cuales se observó en un caso. Lo anterior concuerda con lo publicado en otros estudios en niños (10-15), donde destacan la somnolencia y los cambios conductuales como los principales efectos secundarios, seguidos por los demás señalados anteriormente. En nuestra experiencia no se reportó cefalea, efecto secundario publicado en varios otros estudios. Los efectos adversos suelen ser leves y tolerables, habiéndose suspendido el fármaco en solamente un paciente (6%), reportándose en la literatura un rango de 3-17% de supresión por efectos adversos (10-15,19).

Conclusión

El levetiracetam resultó ser beneficioso para este grupo de pacientes con epilepsia refractaria parcial y generalizada, puesto que en 41% de los niños disminuyó la frecuencia de crisis en más del 50% y un

paciente (6%) quedó libre de crisis. Además resultó ser un fármaco bien tolerado, observándose cinco niños que presentaron efectos adversos principalmente relacionados con el ciclo sueño-vigilia.

Bibliografía

1. Stefan H, Feuerstein T.J. Novel anticonvulsant drugs. *Pharmacol Ther* 2007;113:165-183.
2. Chaisewikul R, Privitera MD, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant localization related (partial) epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
3. Patsalos, P. N. Pharmacokinetic profile of Levetiracetam: Toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85(2), 77-85.
4. Pellock J, Glauser T, Bebin M, Ritter F, Shields WD, Fountain N, et al. Single dose pharmacokinetics of levetiracetam in pediatric patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40 (Suppl 2): 238-9.
5. Shorvon, S. D., Lowenthal, A., Janz, D., Bielen, E., & Loiseau, P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000; 41, 1179-1186.
6. Ben-Menachem, E., & Falter, U. (2000). Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000; 41, 1276-1283.
7. Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000; 55: 236-42.
8. Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2,000 mg daily and 4,000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-7.
9. Berkovic SF, Knowlton RC, Leroy RF, Schiekmann J, Falter U; Placebo-Controlled Study of Levetiracetam in Idiopathic Generalized Epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2008; 8(1): 16-18.
10. Mandelbaum DE, Bunch M, Kugler SL, Venkatasubramanian A, Wollack JB. Efficacy of levetiracetam at 12 months in children classified by seizure type, cognitive status, and previous

- anticonvulsant drug use. *J Child Neurol* 2006; 20: 590-4.
11. Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, Mitchell WG, Van Orman CB, Gauer LJ, et al. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology* 2006; 66: 1654-60.
 12. Lagae L, Buyse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *European Journal of Paediatric Neurology* 2003; 7: 123-128.
 13. Lagae L., Buyse G., Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure* 2005;14:66-71.
 14. Petra M.C. Callenbach, Willem Frans M. Arts, Robert ten Houten, Paul Augustijn, W. Boudewijn Gunning, et al. Add-on levetiracetam in children and adolescents with refractory epilepsy: Results of an open-label multi-centre study. *European Journal of Paediatric Neurology* 2008;12:321-327.
 15. Herranz J.L, Prats-Viñas J.M., Campistol J., Campos-Castelló J., Rufo-Campos M., et al. Eficacia y tolerabilidad del levetiracetam en 133 niños con crisis epilépticas fármaco resistentes. *Rev Neurol* 2006;43:393-397.
 16. S. Arroyo. Effectiveness and tolerability of the new antiepileptic drugs: the position of levetiracetam. *Rev Neurol* 2002;35:227-30.
 17. Lawlor KM, Devlin AM. Levetiracetam in the treatment of infantile spasms. *Eur J Paediatr Neurol.* 2005; 9(1):19-22.
 18. De Los Reyes EC, Sharp GB, Williams JP, Hale SE. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatr Neurol.* 2004; 30(4):254-6.
 19. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007;16:345-50.