

Levetiracetam

Perla David, Inés Lackington

Neuropediatría, Neuróloga Adultos, Universidad de Chile, Sociedad de Epileptología de Chile
dradavid@ctcinternet.cl

RESUMEN

Actualmente, a pesar de la disponibilidad de fármacos antiepilépticos (FAE) cada vez con mejores condiciones de eficacia y tolerabilidad, aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsias focales aún no logran el control de sus crisis en forma adecuada. El Levetiracetam (LEV) es un nuevo FAE, con amplias ventajas en pacientes con crisis inicialmente focales como tratamiento coadyuvante, en crisis secundariamente generalizadas, en epilepsias resistentes que son candidatos a la cirugía de la epilepsia, en pacientes con epilepsia que reciben nutrición enteral por su absorción sin cambios con los alimentos y en la porfiria aguda, especialmente en pacientes en edad fértil, en pacientes con epilepsia y espectro autista, en pacientes con mioclonos corticales de diverso origen y en espasmos masivos donde se ha utilizado con éxito (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10).

ABSTRACT

At present the availability of FAE each time with better conditions of efficacy and tolerability the 30% of the patient with partial epilepsy not yet achieve the control of its crisis in adequate form. The Levetiracetam (LEV) is a new one FAE with extensive advantages in patient with crisis partial initially as processing coadyuvant, in secondarily generalized seizures, in resistant epilepsy that are candidates to the surgery of the epilepsy, in patient with epilepsy that receive enteral nutrition by their absorption without changes with the food and in the porfira sharp especially, in patient in fertile age, in patient with autist spectrum, in cortical mioclonos of diverse source and in spasms massive where have been succesfully utilized (1,2,3,4,5,6,7,8,9,10).

Key words: LEV is a new one FAE, partial seizures, secondarily generalized, have been utilized succesfully.

INTRODUCCION

Para muchos pacientes los FAE siguen siendo su tratamiento fundamental. Resalta entonces lo necesario que es conocer el tipo especial de crisis que presenta el paciente y las características del Fármaco Antiepiléptico (FAE), indispensable por su trascendencia en el manejo clínico evolutivo y pronóstico del paciente. Existen FAE de primera, segunda y tercera generación. Estos últimos con menores efectos adversos y en este caso particular con aumento de eficacia. Cada paciente es único por sus características fisiológicas de rango etario, etnia, género y sus características de laboratorio clínicas y evolutivas. Depende entonces de una buena clasificación y caracterización individual que su tratamiento con FAE pueda lograr el tratamiento óptimo, además, para esto se necesita asociar el tratamiento médico en forma integral. (1,2,3,4,5,6, 7,8,9,10).

La presencia en Chile del LEV resulta ideal por tratarse de un FAE de múltiples ventajas, con estudios de FASE IV en curso a la fecha, cuyas múltiples ventajas clínico terapéuticas son destacables ya que es útil en crisis focales y secundariamente generalizadas, mioclonos corticales crónicos de diverso origen, epilepsias refractarias con eficacia y rapidez de respuesta demostrada, con acción de rápido inicio, fácil manejo, efectos adversos escasos y además de su respuesta precoz con ventajas farmacocinéticas y con reportes anecdóticos en la literatura, de efectividad en niños desde 2 días con espasmos masivos. Existen estos antecedentes de la Sociedad Americana de Epilepsia (2001) y del V Congreso de Epileptología de 2002. Con informes de efecto antiepiléptico y además mejoría del estado de alerta en pacientes con espectro autista, disminución de hiperactividad, impulsividad, disminución de la inestabilidad emocional y agresividad.

DESCRIPCION

El LEV es un enantiomero único, es-(S)-a- etiel 2oxo-1pirrolidino acetamida. Su fórmula molecular es C₈H₁₄N₂O₂ y su peso molecular 170.21. No está químicamente relacionado con ningún FAE.

FARMACOCINETICA

Absorción oral rápida y completa, no influye la ingestión de alimentos, se puede administrar con alimentos, sin ser afectada su biodisponibilidad, consta de una cinética lineal e invariable en el tiempo, con baja variabilidad interpersonal e intrapersonal. Su vida media es de 6 a 8 horas, ésta aumenta en compromiso funcional renal y especialmente en ancianos. Es rara la interacción con otros FAE. Se une a proteínas en sólo 10% y su volumen de distribución es cercano al volumen de agua intracelular más el agua extracelular.

Absorción y distribución

LEV tiene absorción rápida con máxima absorción a la hora de su absorción oral en ayunas. La comida retarda su T_{max} en 1.5 horas y disminuye su C_{max} en 20%. La biodisponibilidad es de 100%. El LEV tiene cinética lineal de 500 a 5000 mg. El equilibrio se alcanza 48 horas después de administrarlo oralmente cada 12 horas. Por ser mínima su unión a proteínas es poco probable la interacción con FAE por competencia de sitio de unión a proteínas.

Metabolismo y excreción

La metabolización más importante es la hidrólisis enzimática del grupo acetamido y 66% es excretado sin cambios por la orina al igual que los metabolitos que son inactivos y se efectúa aquí en el 24% de la dosis. El mecanismo es la filtración glomerular con reabsorción tubular. El clearance de LEV está disminuido en compromiso renal.

Interacción entre LEV y otros FAE

Estudios clínicos controlados versus placebo entre LEV con FAE demuestran que LEV no altera significativamente otros FAE y estos no alteran la farmacocinética de LEV.

Otras interacciones

Es improbable la alteración de eficacia anticonceptiva y anticonvulsivante.

Warfarina

El LEV no parece afectar la carga farmacocinética de ésta.

Probenecid

Como agente bloqueador de la secreción tubular no afecta la farmacocinética del LEV, pero disminuye el clearance renal de su metabolito principal.

POBLACIONES ESPECIALES

Ancianos

El clearance disminuye en un 38% y la vida media aumenta 2.5 horas en relación a los adultos sanos, por probable disminución de la función renal.

Niños

La seguridad y efectividad del LEV no ha sido establecida aún, aunque cada vez existen más publicaciones de casos con efectos satisfactorios.

Insuficiencia renal

El clearance de LEV disminuye en 40 % en alteración renal leve (50-80 ml/min), 50% en alteración renal moderada (30-50/ml/min) y 60% en alteración renal severa menor de 30 ml/min.

En pacientes anúricos el clearance disminuye en 70% y el 50% del LEV es removido a las 4 horas de la hemodiálisis. La dosis de LEV debe ser reducida en estos pacientes y administrar dosis suplementarias después de la diálisis.

En pacientes con insuficiencia hepática no se requiere ajuste de dosis de LEV.

ESTUDIOS CLINICOS

El desarrollo clínico del principio activo de LEV como coadyuvante en el tratamiento de crisis inicialmente focales se inició en 1990. Entre ensayos de eficacia clínica tres estudios versus placebo con diseños bien controlados demuestran seguridad y eficacia de dosis de 1000, 2000 y 3000 mg diarios en adultos.

En estos estudios (904 pacientes) el LEV como terapia agregada muestra reducción de frecuencia semanal de crisis igual o superior a 75%, 90% o incluso 100%, y se alcanzó eficacia prolongada por sobre otros estudios de epilepsia. Los pacientes que

completaron los estudios continuaron en estudios abiertos y de mayor duración. Al revisar la eficacia prolongada en pacientes con tratamientos de dos años existían reducción de frecuencia de crisis inicialmente focales.

En estos estudios clínicos, se demostró eficacia del tratamiento con la administración de dosis de 1000, 2000 y 3000 mg/día, en dosis iguales dos veces al día. La dosis de control habitual se encuentra habitualmente entre 500 y 2000 mg diarios, lo que baja el costo del tratamiento ventajosamente en adultos. En niños con 50 mg por Kg. de peso es menor a similar.

Las dosis deben ser adecuadas para pacientes con función renal alterada.

Las dosis de LEV recomendada, al iniciar el tratamiento, es de 1000 mg/día (500 mg bid). Si es necesario, se puede aumentar la dosis en 1000 mg/día adicionales en intervalos de 2 semanas, hasta un máximo de 3000 mg/día (1500 mg cada 12 horas).

Aunque en algunos estudios se observa una tendencia a una mayor respuesta con dosis superiores, no se ha demostrado junto a otros FAE. Los efectos colaterales más observados fueron somnolencia, astenia, infección y mareos. Estos efectos adversos fueron generalmente suaves a moderados. La mayoría de estos efectos adversos parecen ocurrir durante las primeras 4 semanas de tratamiento.

El 15,0% de los pacientes que recibieron LEV y el 11,6% de los pacientes que recibieron placebo abandonaron la terapia o debieron reducir las dosis a consecuencias de algún efecto adverso.

FARMACOLOGIA

Normalmente, el potencial de los nuevos FAE es ensayado en modelos animales con convulsiones agudas únicas. Sin embargo, estas pruebas no son modelos de epilepsia crónica. En ellas se utiliza un estímulo máximo y súbito para provocar la convulsión, usando el electroshock máximo (MES), o bien administrando un convulsivante químico como el feniltetrazol (PTZ), en la llamada prueba del PTZ. Cuando se reemplaza un electroshock máximo y una dosis máxima de PTZ por electroshocks y dosis de PTZ subconvulsivas y crónicas, los animales sufren

un proceso epileptogénico por sensibilización que gradualmente evoluciona hacia la expresión consistente de crisis convulsivas.

LEV tiene un perfil farmacocinético único por su potente protección contra crisis producidas por sensibilización, a pesar de su falta de actividad en las dos pruebas primarias de FAE (MES y PTZ).

El potencial antiepiléptico de LEV fue también evaluado y comparado con otras FAE en varios modelos animales de crisis epilépticas. Estos estudios demuestran que LEV ejerce una potente protección en un amplio rango de modelos animales con epilepsia crónica, incluyendo las convulsiones focales y las convulsiones primarias generalizadas.

Margen de seguridad

La baja inducción de efectos adversos, combinada con una intensa protección contra las crisis, resulta en un elevado margen de seguridad para LEV en modelos animales que reflejan epilepsia parcial y generalizada.

Mecanismo de acción

Su acción es selectiva y crónica de novo disminuye el glutamato liberado de neuronas excitatorias, actúa en segundo mensajero en los canales proteicos disminuyendo la conductancia a Ca^{++} , K^{++} y disminuye la recaptación de neurotransmisores excitatorios. suprime inhibición alostéricas (zinc) y decarboxilación del GABA, por lo que lo aumenta en las sinapsis. No actúa en neuronas normales, pero sí en neuronas con mecanismo paroxístico, por lo que no se debe utilizar como profiláctico.

INDICACIONES

FAE especial para crisis focales, sin o con generalización secundaria, en porfiria aguda, epilepsias crónicas y resistentes, en adolescentes con uso de anticonceptivos y en mujeres en edad fértil, en pacientes con epilepsia y alimentación enteral. En pacientes con espectro autista, además por su efecto beneficioso en cognición y conducta en ello. En mioclonos corticales de cualquier origen, en niños su efecto beneficioso se menciona en casos desde 2 días de vida en la literatura.

Presentaciones
KOPODEX 250, 500, 1000 mg.

Indicaciones

Dentro de las indicaciones de LEV destaca su uso en la porfiria, por ser soluble en agua, por usos por otros FAE, su absorción lineal, rápida independiente de la ingestión de comida.

La primera indicación en crisis focales, tabletas de 250, 500, 750 y 1000 mg. Iniciando dosis de 50 mg, por kilo de peso, con dosis total de 1500 a 3000 mg. En adultos la dosis promedio es de 2000mg. No debe usarse en individuos como medida profiláctica, ya que no actúan en neuronas normales. Actúa por mecanismo de vía canales de calcio, potasio, vuelva a capturar de neurotransitor receptoras y otras en sitios alostericos, descarbozilador delgada. Ayudaría en tratamientos de focos en espejos y epilepsias crónicas, crisis focales y generalmente focalizadas. No se ha detectado diferencias étnicas por sexo y edad. Se utiliza cada 12 horas y el porcentaje de absorción por saturación del sistema de e: intestinales. Más 1 a 2 horas hasta 4 horas. En la distribución une las proteínas en un 10%, por lo que atraviesa bien la Barrera Hemato Encefálica, puede aumentar los niveles de: fenitoina, ácido valproico y tiogabina.

Las evaluaciones clínicas

El nivel plástico cambia cuando existe disminución de proteína, insuficiencia renal crónica o desnutrición.

Volumen de distribución en el ámbito de grasa corporal.

Metabolización: Se elimina por riñón.

Otra metabolización es la hepática: pueden existir metabolismos tóxicos (OXCB) enfermedades, hepáticas, alteraciones enzimática hepáticas que deben ser consideradas por el riesgo.

Eliminación: vida media 7 a 10 horas.

Citocromo P450: conocer cargas cinéticas en cada paciente. Potentes inductores FNT, CBZ, CNB, disminuye warfarina, disminuye TPM y OXBX, LMT no altera el metabolismo pero induce enzimas, AB inhibe el metabolismo del LMT.

Aumenta actividad hepática.

Toxicidad se produce por falla hepática o insuficiencia renal severa.

CBZ y LEV experimenta pequeña variación. LEV no altera otros FAE sin embargo debe anticiparse la sospecha clínica ante interacciones con otros FAE y otros medicamentos por interacciones de tipo individual y/o genéticas.

REFERENCIAS

1. Ilo E Leppik Guest Editor, Robert S Fisher. Supplements Editor Pharmacological Treatment of Epilepsy: Current Trade-Offs and Role of LEV. *Epilepsia* 2001; 42 (Suppl, 4).
2. Ilo E. Leppik. Issues in the Treatment of Epilepsy. *Epilepsia* volume: 42, suplement 4, 2001-1-6.
3. Harvey Kupferberg. Animal Models Used in the Screening of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2001:42 (Suppl, 4)7-12.
4. Henrik Klitgaard. Levetiracetam: The Preclinical Profile of a New Class of Antiepileptic Drugs?, *Epilepsia* 2001:42 (Suppl, 4):13-18.
5. Edward Faught. Pharmacokinetic Considerations in Prescribing Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2001: 42 (Suppl, 4) 19-23.
6. Rodney A. Radtke. Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Epilepsia* 2001: 42 (Suppl, 4) 24-27.
7. JL Herranz. Levetiracetam en niños y adolescentes con epilepsia. *Revista de Neurología* 2003; 37 (6) 558-560.
8. Striano P, Manganelli F, Perreti A, Striano S. Levetiracetam in patients with cortical myoclonus. A clinical electroencephalographic study. *Movements disorders* 2005.
9. French J, di Nicolas S, Arrigo. Fast and sustained efficacy of Levetiracetam during titration and the fast 3 months of treatment in refractory epilepsies.
10. David P. Espectro Autista: Aspectos clínicos y Terapéuticos 2004 (4) 1; 20-25.
11. David P. Comorbilidad Psiquiátrica en epilepsia 2004 (4) 1; 40-46.
12. David P. Epilepsia y Sueño *Revista Chilena de Epilepsia* 2002: (1) 61-67
13. David P. Epilepsia: Uso de Fármacos psicotrópicos. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2002; 1:44- 49.
14. French J, Di Incola S, Arrigo C. Fast and sustained efficacy of Levetiracetam during tritration and the first 3 month of traetment in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46(8): 1304- 7.
15. Wheless JW, Ng YT. Levetiracetam in refractory pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002;17:413- 415.