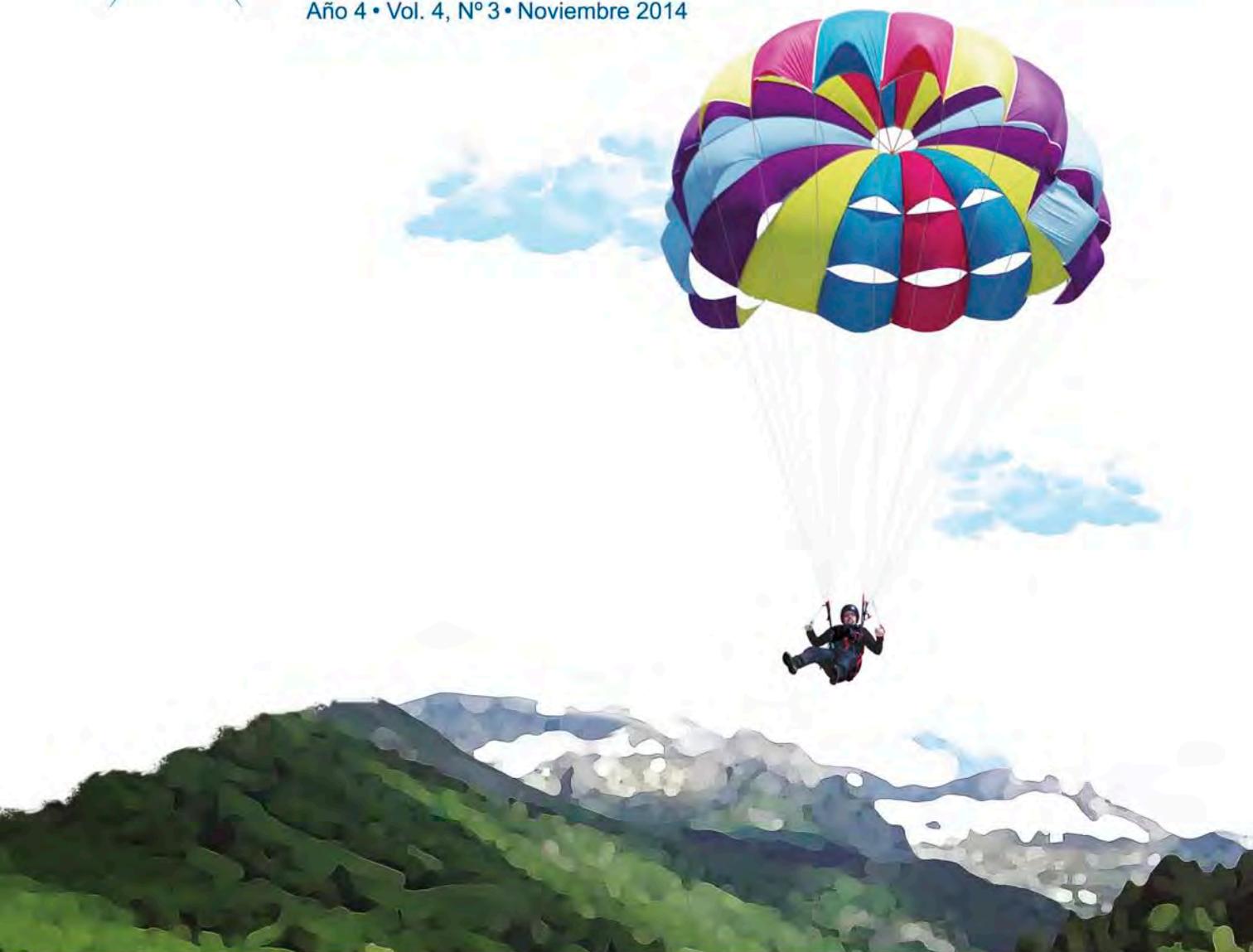


# Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 4 • Vol. 4, Nº 3 • Noviembre 2014



**El Levetiracetam Disminuye el Riesgo de Crisis Epilépticas luego de una Neurocirugía**

Asian Journal of Neurosurgery 8(4):169-173, Oct 2013. Pág. 3

**Ventajas del Levetiracetam para Prevenir las Crisis Epilépticas Posquirúrgicas**

CNS Drugs 27(9):753-759, Sep 2013. Pág. 6

**El Levetiracetam Sería Útil para Prevenir la Epilepsia Crónica Inducida por Diferentes Cuadros Neurológicos**

Frontiers in Neurology 4, Nov 2013. Pág. 9

**Beneficios del Levetiracetam sobre las Funciones Cognitivas de los Pacientes con Epilepsia**

European Neurology 70(1-2):88-94, Ago 2013. Pág. 12

**Fuente:** Asian Journal of Neurosurgery 8(4):169-173, Oct 2013  
**Autores:** Gokhale S, Khan SA, McDonagh DL y colaboradores  
**Institución:** Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.  
**Título:** Levetiracetam Seizure Prophylaxis in Craniotomy Patients at High Risk for Postoperative Seizures

# El Levetiracetam Disminuye el Riesgo de Crisis Epilépticas Luego de una Neurocirugía

El tratamiento de elección para los pacientes con tumores cerebrales resecales es el quirúrgico; no obstante, esta estrategia aumenta el riesgo de crisis epilépticas durante el período posquirúrgico. El levetiracetam es una droga de utilidad para disminuir dicho riesgo.

## Introducción y objetivos

De acuerdo con las estimaciones disponibles, entre el 30% y el 40% de los pacientes con tumores cerebrales supratentoriales presentan crisis epilépticas. Si bien el tratamiento de elección de los pacientes con tumores resecales es el quirúrgico, la cirugía incrementa el riesgo de crisis epilépticas. Entre los factores que predisponen a la disminución del umbral convulsivo durante el período posoperatorio inmediato se incluyen la irritación de la corteza cerebral, las hemorragias, la hipoxia y la acidosis cerebral. A esto se suma el estrés vinculado con el procedimiento quirúrgico, así como los cambios de la presión intracraneal y de la posición cerebral durante la cirugía. De todos modos, el riesgo de crisis epilépticas depende principalmente de las características y la localización del tumor y del abordaje quirúrgico empleado. Por ejemplo, los pacientes con meningiomas, gliomas de bajo grado o crisis epilépticas prequirúrgicas tienen riesgo más elevado de presentar crisis epilépticas durante el período posquirúrgico inmediato.

Las crisis epilépticas posquirúrgicas aumentan la morbilidad y la duración de la internación de los pacientes sometidos a una neurocirugía. No obstante, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia del tratamiento antiepiléptico preventivo en pacientes con tumores cerebrales que son abordados mediante craneotomía. Según los datos disponibles, la decisión de administrar drogas antiepilépticas dependerá de las características de los pacientes y de la opinión del profesional. Hasta el momento no existe información clara sobre la utilidad de la fenitoína en dichos ca-

sos, en tanto que el valproato y el fenobarbital no resultaron beneficiosos para prevenir las crisis epilépticas posquirúrgicas. Además, las drogas mencionadas tienen efectos adversos significativos. Si bien la oxcarbazepina resultó eficaz, no se encuentra disponible en formulaciones parenterales y su administración conlleva riesgo elevado de efectos adversos e interacciones farmacológicas.

El levetiracetam es una de las drogas antiepilépticas más nuevas y se encuentra disponible tanto en formulación oral como intravenosa. Esta droga no afecta de manera significativa la actividad del sistema enzimático citocromo P450 (CYP450), se excreta por vía renal y no interactúa con otros fármacos en forma notoria. Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia de la monoterapia con levetiracetam para prevenir las crisis posquirúrgicas en pacientes adultos sometidos a una neurocirugía supratentorial. No obstante, existen datos que indican los beneficios de la droga en dichas situaciones.

En el presente estudio se evaluó la información correspondiente a pacientes con tumores cerebrales tratados mediante craneotomía que presentaban riesgo elevado de tener crisis epilépticas durante el período posquirúrgico inmediato y recibieron monoterapia con levetiracetam con el fin de prevenir dichas crisis.

## Pacientes y métodos

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en una población de 165 pacientes adultos que fueron abordados mediante una craneotomía con el fin de reseca un tumor cerebral. El riesgo elevado de crisis epilépticas pos-

quirúrgicas tuvo lugar en presencia de crisis prequirúrgicas, meningiomas supratentoriales o gliomas supratentoriales de bajo grado. Todos los pacientes recibieron monoterapia preventiva con levetiracetam durante el período posquirúrgico inmediato durante al menos una semana. El criterio principal de valoración fue la incidencia de crisis epilépticas durante el período posquirúrgico temprano, es decir, durante los primeros 7 días desde la resección quirúrgica del tumor. En segundo lugar, se evaluó la tolerabilidad del tratamiento con levetiracetam.

## Resultados

Los pacientes evaluados tuvieron una media de edad de 52 años. El 93.3% fue sometido a una resección quirúrgica total del tumor. La mayoría de los tumores tuvo una localización frontal. En segundo lugar de frecuencia se ubicaron los tumores temporales, seguidos por los tumores de ubicación parietal y, en última instancia, occipital. También se observaron tumores de ubicación frontotemporal, parietooccipital y frontoparietal. El 55.8% de las lesiones se ubicó en el hemisferio cerebral izquierdo, el 40.6% en el hemisferio cerebral derecho y el 3.6%, en la línea media. El 59.4% de los tumores fueron gliomas, seguidos en orden decreciente de frecuencia por los meningiomas y las metástasis cerebrales de tumores pulmonares, mamarios, rectales, renales y melanomas. La mayoría de los pacientes con gliomas tuvo tumores de bajo grado. El 53.3% de los enfermos presentaba crisis epilépticas prequirúrgicas, en tanto que el 78.88% de ellos recibía levetiracetam antes de la intervención.

El 7.3% de los participantes presentó crisis epilépticas durante el período posquirúrgico temprano. La mayoría de las crisis fueron generalizadas, aunque también se observaron crisis parciales. Todos los pacientes que presentaron crisis epilépticas habían sido sometidos a una resección tumoral completa y la mayoría tenía gliomas. Además, en todos los casos, los tumores se ubicaron en los lóbulos frontal o temporal. El 75% de los individuos que presentaron crisis recibían levetiracetam desde el período prequirúrgico y en el 67% de los casos las crisis se habían diagnosticado antes de la cirugía. Todos continuaron el tratamiento durante el período perioperatorio con dosis de 1 000 a 2 000 mg/día de levetiracetam.

La evaluación de la tolerabilidad del tratamiento con levetiracetam permitió apreciar la ausencia de efectos adversos cutáneo mucoso

o gastrointestinales. No obstante, el 4.2% de los pacientes vinculó el tratamiento con la aparición de somnolencia. No se registraron casos de psicosis atribuidos al tratamiento con levetiracetam.

## Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos permiten indicar la eficacia del levetiracetam para disminuir el riesgo de crisis epilépticas durante el período perioperatorio en pacientes sometidos a una craneotomía para la resección de un tumor supratentorial. En coincidencia, en estudios previos se informó la utilidad de la monoterapia con levetiracetam para prevenir las crisis posquirúrgicas en personas con diferentes tipos de tumores cerebrales.

Los pacientes con crisis epilépticas posquirúrgicas tempranas evaluadas en el presente estudio presentaban tumores en los lóbulos frontales o temporales. Este hallazgo coincide con lo informado en estudios anteriores sobre la naturaleza epileptogénica de las lesiones ubicadas en dichas áreas cerebrales. La mayoría de las lesiones observadas en estos sujetos fueron gliomas de bajo grado o meningiomas. En consecuencia, dichos tumores pueden considerarse de alto potencial epileptogénico. El 67% de los pacientes con crisis posquirúrgicas tempranas presentaba crisis epilépticas preexistentes. Este hallazgo coincide con lo informado en otros estudios. Si bien la mayoría de las crisis posquirúrgicas fueron generalizadas, en la mayoría de los estudios anteriores al respecto se observaron crisis parciales.

El tratamiento con levetiracetam fue bien tolerado. No se observaron efectos adversos de importancia más allá de la somnolencia. Ningún paciente requirió la interrupción del tratamiento debido a la aparición de somnolencia, ya que este cuadro desapareció luego de varios días de tratamiento. Además, no se observaron otros efectos adversos conductuales y, de acuerdo con la información obtenida en otros estudios, el perfil de tolerabilidad del levetiracetam fue más favorable en comparación con el de la fenitoína.

Las crisis epilépticas durante el período posquirúrgico temprano pueden provocar hipoxia cerebral, prolongar la estadía en cuidados intensivos y dificultar la evaluación neurológica. Asimismo, puede observarse el aumento del riesgo de aspiración y de epilepsia luego de la cirugía. Estos y otros factores resultan en el incremento de la morbilidad y la mortalidad de los pacientes y del costo de la enfermedad. Lo antedicho permite apreciar la importancia

de administrar un tratamiento adecuado para controlar la aparición de crisis epilépticas durante el período posquirúrgico temprano en pacientes que fueron sometidos a la resección de un tumor cerebral. Los resultados obtenidos permiten indicar que el levetiracetam es una droga eficaz en estos casos.

Entre las limitaciones del presente estudio, los investigadores mencionan su diseño retrospectivo y la ausencia de información completa sobre determinadas covariables de interés. Además, no se contó con un grupo control. De todos modos, señalan que es posible concluir que el levetiracetam es una droga antiepiléptica eficaz para la prevención de las crisis epilépticas durante el período posquirúrgico temprano en pacientes sometidos a la resección de tumores cerebrales que presentan

riesgo elevado de crisis. Es necesario contar con un estudio aleatorizado y prospectivo que permita corroborar los hallazgos obtenidos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
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/142780](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142780)

**Fuente:** CNS Drugs  
27(9):753-759, Sep 2013  
**Autores:** Lee YJ, Kim T,  
Kim CY y colaboradores  
**Institución:** Seoul  
National University  
Bundang Hospital,  
Seongnam, Corea del Sur  
**Título:** Levetiracetam  
Compared with Valproic  
Acid for the Prevention of  
Postoperative Seizures  
After Supratentorial Tumor  
Surgery: A Retrospective  
Chart Review

# Ventajas del Levetiracetam para Prevenir las Crisis Epilépticas Posquirúrgicas

El levetiracetam es una droga anticonvulsiva cuya administración se asocia con baja incidencia de efectos adversos graves e interacciones farmacológicas, en comparación con los fármacos clásicos. Su empleo resultó útil para prevenir las crisis epilépticas posquirúrgicas en pacientes con tumores cerebrales supratentoriales.

## Introducción y objetivos

Se estima que hasta el 60% de los pacientes con tumores cerebrales presentará crisis epilépticas; de hecho, éstas son un síntoma neurológico característico de los pacientes con tumores cerebrales supratentoriales y se observan con frecuencia luego de la neurocirugía realizada con el fin de resear el tumor. En la actualidad, es frecuente el empleo de fármacos anticonvulsivos para prevenir las crisis posquirúrgicas en pacientes con tumores cerebrales. Entre las drogas empleadas se incluyen los anticonvulsivos de primera generación, como el ácido valproico, la fenitoína y la carbamazepina. No obstante, su administración se asocia con incidencia elevada de efectos adversos y complicaciones graves a largo plazo. Además, estas drogas pueden interactuar con los agentes quimioterápicos.

El ácido valproico es un anticonvulsivo de amplio espectro empleado con frecuencia para prevenir las crisis posquirúrgicas en pacientes con tumores cerebrales. Su administración genera inhibición de la histona desacetilasa y resulta beneficiosa en combinación con las drogas antitumorales. No obstante, puede generar hepatotoxicidad, trombocitopenia y coagulopatía. En consecuencia, es necesario contar con agentes alternativos que permitan controlar las crisis, pero que generen un nivel bajo de toxicidad. Esta necesidad favoreció la creación de drogas nuevas como el levetiracetam. Este agente anticonvulsivo es nuevo y potente y su administración se asocia con

baja incidencia de efectos adversos graves e interacciones farmacológicas en comparación con los fármacos clásicos.

Hasta el momento no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia y la tolerabilidad del levetiracetam y el ácido valproico para la prevención de las crisis epilépticas durante el período perioperatorio en pacientes sometidos a la resección de un tumor cerebral.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de comparar el efecto del levetiracetam y el ácido valproico en pacientes con tumores cerebrales supratentoriales tratados mediante neurocirugía. Se prestó atención al efecto de las drogas sobre la aparición de las crisis epilépticas y a la tolerabilidad del tratamiento.

## Pacientes y métodos

Los investigadores realizaron una evaluación retrospectiva de los casos correspondientes a 282 pacientes con una edad promedio de 50.9 años, con tumores supratentoriales primarios y secundarios tratados en el servicio de neurocirugía del *Seoul National University Bundang Hospital* de Corea del Sur. Sólo se incluyeron pacientes tratados con levetiracetam o ácido valproico antes de la craneotomía y que fueron evaluados durante un período de seguimiento de al menos un mes luego de la cirugía. El 36.9% y el 11.7% de los pacientes presentaban gliomas de alto y bajo grado, respectivamente. En el resto de los casos, las lesiones encontradas fueron los meningiomas y otros tipos de tumores. El 20% de los pa-

cientes presentó crisis prequirúrgicas. El período promedio de seguimiento fue de  $14.4 \pm 10.2$  meses.

La administración posquirúrgica de levetiracetam o ácido valproico tuvo lugar en 51 y 231 pacientes, respectivamente. El tratamiento se prolongó hasta la ausencia de crisis y de acuerdo con el criterio del profesional tratante. Los pacientes que presentaron crisis prequirúrgicas o posquirúrgicas fueron tratados durante un período mínimo de un año. Además, algunos sujetos no respondieron a la monoterapia y requirieron el agregado de otra droga. Los individuos que presentaron hepatotoxicidad, alteraciones hematológicas o hiperamoniemia ante la administración de ácido valproico recibieron levetiracetam. La aparición de crisis y efectos adversos se evaluó cada 2 o 3 meses.

## Resultados

El 43.1% y el 14.7% de los pacientes tratados con levetiracetam y ácido valproico, respectivamente, presentaron crisis epilépticas prequirúrgicas. La ubicación más frecuente de los tumores fue la frontal en ambos grupos. Los individuos tratados con ácido valproico presentaron tumores profundos y temporales más frecuentemente que los sujetos que recibieron levetiracetam. No obstante, no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la localización o las características de los tumores.

El 6.7% de los pacientes presentó crisis epilépticas durante el mes posterior a la cirugía. La frecuencia de crisis posquirúrgicas entre los individuos tratados con levetiracetam o ácido valproico fue 7.8% y 6.5%, respectivamente. No se observaron diferencias significativas al evaluar la frecuencia de las crisis durante los períodos posquirúrgicos temprano y tardío. La evaluación del subgrupo de pacientes con antecedente de crisis indicó que el 13.6% y el 8.8% de los que recibieron levetiracetam y ácido valproico, respectivamente, presentaron crisis posquirúrgicas. Los porcentajes hallados entre los participantes sin antecedente de crisis fueron 4.5% y 6.1%, en ese orden. No se observaron diferencias significativas entre los sujetos con antecedente de crisis o sin dicho antecedente en cuanto a la frecuencia de crisis posquirúrgicas.

La incidencia de efectos adversos en el grupo de pacientes tratados con levetiracetam o ácido valproico fue 9.8% y 26.8%, respectivamente. Dicha diferencia favoreció al levetiracetam en forma significativa. Asimismo, la

aparición de efectos adversos fue significativamente más temprana entre los pacientes que recibieron ácido valproico. Todos los efectos adversos tuvieron lugar ante la administración de la dosis de mantenimiento de las drogas. El período promedio de tratamiento también difirió significativamente entre ambos grupos. Así, dicho período fue de  $56 \pm 6$  meses y  $27 \pm 3.4$  meses ante la administración de levetiracetam y ácido valproico, en orden respectivo. Ninguna de las drogas generó complicaciones intraquirúrgicas. La incidencia de efectos adversos fue mayor en presencia de gliomas, en comparación con lo observado en caso de meningiomas.

La administración de levetiracetam se asoció con alteraciones hematológicas en el 5.9% de los sujetos, en tanto que sólo se detectó un caso de prurito y un caso de somnolencia y no se registraron efectos adversos graves. La administración de ácido valproico generó hepatotoxicidad en 10 pacientes; hiperamoniemia en 20 sujetos y alteraciones hematológicas en 10 enfermos. Otros efectos adversos registrados ante el tratamiento con ácido valproico fueron la somnolencia, el temblor leve, la toxicidad cutánea, la fiebre y los trastornos gastrointestinales. Además, un paciente presentó síndrome de Stevens-Johnson y otro tuvo insuficiencia hepática. El aumento del nivel sérico de ácido valproico tuvo lugar en pacientes con hiperamoniemia.

El 38.5% de los enfermos recibió levetiracetam en reemplazo del ácido valproico o en combinación con esta droga. Dicho cambio se debió a la falta de control de las crisis o a la aparición de efectos adversos ante la administración de ácido valproico. En cuanto al grupo tratado con levetiracetam, el 17.6% de los pacientes requirió el reemplazo o el agregado de otro anticonvulsivo. Al igual que lo observado en los individuos tratados con ácido valproico, este cambio se vinculó con la falta de control de las crisis y con la aparición de efectos adversos.

## Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la incidencia de crisis epilépticas no difirió significativamente entre los pacientes tratados con levetiracetam o ácido valproico luego de la resección de tumores cerebrales supratentoriales. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar la aparición de crisis durante el período posquirúrgico temprano o tardío. No se observaron diferencias en cuanto a la

aparición de crisis posquirúrgicas según la frecuencia de crisis prequirúrgicas.

La incidencia de efectos adversos fue significativamente inferior entre los pacientes tratados con levetiracetam, en comparación con los que recibieron ácido valproico. Además, la aparición de efectos adversos fue más temprana y los cuadros graves sólo se observaron en el grupo tratado con ácido valproico. En consecuencia, el levetiracetam puede considerarse una droga más segura que el ácido valproico para la prevención de las crisis epilépticas a largo plazo en sujetos sometidos a una craneotomía con el fin de reseca tumores cerebrales. En coincidencia, el cambio de esquema terapéutico fue más frecuente entre los pacientes que recibieron ácido valproico en comparación con los tratados con levetiracetam.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan la naturaleza retrospectiva y las diferencias entre los grupos en cuanto a la frecuencia de crisis prequirúrgicas. Además, la cantidad de individuos tratados con cada una de las drogas difirió en forma considerable. Es necesario contar con estudios adicionales, a doble ciego, prospectivos, aleatorizados y controlados, con el objetivo de obtener información adicional sobre el empleo de levetiracetam o ácido valproico para el con-

trol posquirúrgico de las crisis epilépticas en pacientes que reciben tratamiento quirúrgico debido a la presencia de tumores cerebrales.

## Conclusión

El tratamiento con ácido valproico no difirió significativamente frente al tratamiento con levetiracetam en cuanto a la eficacia para controlar las crisis epilépticas posquirúrgicas en pacientes con tumores cerebrales supratentoriales. No obstante, es preferible administrar levetiracetam, ya que tiene un perfil de seguridad más apropiado y brinda ventajas en términos de continuidad del tratamiento, en comparación con el ácido valproico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
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/142781](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/142781)

**Fuente:** Frontiers in Neurology 4, Nov 2013

**Autor:** Shetty AK

**Institución:** Texas A&M Health Science Center, Temple y otros centros participantes; EE.UU.

**Título:** Prospects of Levetiracetam as a Neuroprotective Drug against Status Epilepticus, Traumatic Brain Injury, and Stroke

# El Levetiracetam Sería Útil para Prevenir la Epilepsia Crónica Inducida por Diferentes Cuadros Neurológicos

El levetiracetam es una droga antiepiléptica y antiepileptogénica, con ventajas en comparación con otros agentes antiepilépticos, que sería de utilidad para prevenir la epilepsia crónica en pacientes que tuvieron un accidente cerebrovascular, un traumatismo cerebral o estado epiléptico.

## Introducción y objetivos

El levetiracetam es una droga antiepiléptica y antiepileptogénica que resulta útil para el tratamiento de los pacientes con crisis parciales y generalizadas. También puede emplearse en presencia de crisis postraumáticas. Entre las ventajas de este agente se incluyen las propiedades farmacocinéticas relacionadas con la biodisponibilidad, la cinética lineal, la escasa unión proteica y el período breve necesario hasta alcanzar el estado estacionario. A diferencia de los fármacos antiepilépticos clásicos, el levetiracetam tiene un mecanismo de acción particular que consiste en la inhibición de las proteínas de las vesículas sinápticas tipo 2A. Además, la droga inhibe los canales de calcio dependientes del voltaje, anula la inhibición provocada por los moduladores alostéricos negativos de las corrientes generadas por el ácido gamma aminobutírico (GABA) y la glicina y disminuye la liberación de calcio desde los depósitos intracelulares.

De acuerdo con la información disponible, el levetiracetam tiene propiedades neuroprotectoras vinculadas con el incremento de la expresión de los transportadores glutamatergicos gliales. Esto se observó en modelos de enfermedades neurodegenerativas y daño cerebral. En coincidencia, en pacientes con daño cerebral se observó el aumento de la concentración extracelular de glutamato, con la consiguiente activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) y ácido alfa amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropio-

nico (AMPA). Este mecanismo resulta en neurodegeneración. La neuroprotección provocada por el levetiracetam pudo apreciarse en presencia de daño cerebral asociado con el estado epiléptico, las crisis epilépticas agudas espontáneas, el traumatismo cerebral, las hemorragias subaracnoideas, el accidente cerebrovascular (ACV) y la isquemia cerebral. La presente revisión se llevó a cabo con el objetivo de evaluar el efecto protector del levetiracetam en pacientes con diferentes cuadros neurológicos, su utilidad para disminuir la epileptogénesis y los mecanismos responsables del efecto neuroprotector de la droga.

## Eficacia del levetiracetam para disminuir las crisis epilépticas y la neurodegeneración

Los resultados de estudios realizados con animales de experimentación indicaron los beneficios del levetiracetam para el tratamiento de los pacientes con neurodegeneración provocada por las crisis epilépticas. El efecto antiepiléptico del levetiracetam se asoció con la modulación de las corrientes neuronales de calcio de un modo dependiente de la dosis. La droga también incrementó el umbral de activación de los canales de calcio y disminuyó las corrientes a través de los canales de calcio tipo L. Otro efecto del levetiracetam fue la disminución del nivel de factor neurotrófico derivado de cerebro. El aumento de la concentración de este factor contribuye a la aparición de crisis

epilépticas. En otros estudios se observó que el tratamiento con levetiracetam disminuye la susceptibilidad para la aparición de crisis epilépticas y el daño cerebral inducido por éstas. En consecuencia, puede indicarse que el empleo de levetiracetam es de utilidad para modificar la enfermedad.

En un estudio reciente se demostró que el levetiracetam es más eficaz para prevenir la neurodegeneración inducida por las crisis epilépticas. También se informó que la monoterapia con levetiracetam es más eficaz que el tratamiento con otras drogas antiépilépticas, como el diazepam o el valproato, para prevenir la neurodegeneración provocada por el estado epiléptico a nivel del hipocampo. Es decir, el tratamiento con levetiracetam luego del estado epiléptico es beneficioso para suprimir las crisis y la neurodegeneración.

### Empleo de levetiracetam para disminuir la epileptogénesis

En estudios realizados en animales de experimentación se halló que la administración de levetiracetam luego del estado epiléptico retrasa o inhibe la aparición de epilepsia crónica. En otros estudios se informó la utilidad de este fármaco para mejorar el cuadro clínico en presencia de crisis epilépticas agudas. Asimismo, la droga tuvo un efecto modulador en presencia de un aumento progresivo de la gravedad de las crisis inducido por la estimulación cerebral reiterada, fenómeno conocido como activación propagada. La administración de levetiracetam también fue eficaz para disminuir la expresión de genes inmediatos tempranos inducida por la activación propagada. Estos genes codifican proteínas vinculadas con los procesos de plasticidad sináptica, así como factores de crecimiento y neurotróficos y proteínas que regulan el remodelado sináptico. Puede sugerirse que el levetiracetam puede inhibir las alteraciones inducidas por la activación propagada a nivel celular y molecular.

En un estudio realizado en un modelo de estado epiléptico se evaluaron los efectos a largo plazo del tratamiento con levetiracetam. En este caso, la droga disminuyó la duración promedio de las crisis espontáneas posteriores al estado epiléptico. También se observó que el levetiracetam disminuyó la migración neuronal anormal inducida por el estado epiléptico que contribuye a la epileptogénesis. Otro efecto de la droga fue la disminución de la inflamación y de la gliosis cortical y del hipocampo. Es decir, el efecto inhibitorio del

levetiracetam sobre la epileptogénesis estaría mediado en cierta medida por la modulación de la inflamación en regiones cerebrales vinculadas con la epileptogénesis.

Los datos disponibles permiten indicar que la administración de levetiracetam a largo plazo es eficaz para inhibir las consecuencias del daño cerebral generado por el estado epiléptico en términos de hiperexcitabilidad del hipocampo y epilepsia crónica. No obstante, hasta el momento no existe consenso en cuanto al efecto antiepileptogénico del levetiracetam en modelos de estado epiléptico. Finalmente, la información disponible sobre la neuroprotección mediada por el levetiracetam no es suficiente para indicar la prevención de la disfunción cognitiva inducida por el estado epiléptico.

### Neuroprotección generada por el levetiracetam ante el traumatismo cerebral

En estudios realizados con animales de experimentación se observó que el levetiracetam tiene un efecto neuroprotector en presencia de daño cerebral caracterizado por la mejoría de la evolución histológica y funcional. En presencia de hemorragia subaracnoidea, el levetiracetam mejoró el desempeño y disminuyó el vasoespasmo. En consecuencia, los autores sugirieron que el levetiracetam puede ser una alternativa terapéutica apropiada para prevenir las crisis epilépticas en pacientes que tuvieron un traumatismo cerebral. Los resultados de otros estudios realizados en animales de experimentación indicaron que el tratamiento diario con levetiracetam en presencia de un traumatismo cerebral tiene efectos neurológicos favorables. Dichos beneficios se observaron al evaluar componentes estructurales, moleculares y conductuales y estarían mediados por la modulación de la neuroinflamación y de la excitabilidad neuronal.

En diferentes estudios clínicos se halló que el levetiracetam es una droga eficaz para prevenir las crisis o la epilepsia luego de un traumatismo cerebral. De acuerdo con las recomendaciones elaboradas por la *Brain Trauma Foundation* y la *American Academy of Neurology*, el tratamiento con drogas antiépilépticas para prevenir las crisis posteriores a un traumatismo cerebral sólo debe administrarse durante los primeros 7 días posteriores a dicho traumatismo. Si bien la fenitoína es la droga más evaluada en estos casos, el levetiracetam parece eficaz para disminuir las crisis epilépticas en pacientes que tuvieron un traumatismo cerebral.

Según el análisis de la información disponible, el autor considera que el tratamiento con levetiracetam resulta tan útil como la administración de fenitoína para disminuir el riesgo de crisis epilépticas luego de un traumatismo cerebral. Además, el empleo de levetiracetam brinda ventajas en términos de tolerabilidad y necesidad de controles clínicos, aunque los resultados de estudios electroencefalográficos indican que se asociaría con el aumento de la predisposición para tener crisis. Por este motivo, la *Brain Trauma Foundation* recomienda utilizar fenitoína para la prevención temprana de las crisis epilépticas en pacientes que tuvieron un traumatismo cerebral.

### Efecto neuroprotector del levetiracetam en caso de ACV

Se estima que aproximadamente el 10% de los pacientes que tiene un ACV presentan crisis epilépticas con posterioridad. La aparición de crisis depende de factores de riesgo vinculados con las características, la ubicación y la gravedad del ACV; no obstante, en la población de pacientes mayores de 65 años, el ACV es la causa del 50% de las crisis epilépticas. El empleo de drogas antiepilépticas es recomendable para prevenir las crisis recurrentes posteriores a un ACV. En este contexto, el levetiracetam podría ser un agente de primera línea debido a su perfil de seguridad y eficacia. Según lo hallado en diferentes estudios, la monoterapia con levetiracetam es eficaz y bien tolerada por los pacientes ancianos con crisis posteriores a un ACV. Su perfil de efectos adversos fue favorable en comparación con lo observado ante la administración de

carbamazepina. No obstante, es necesario contar con estudios adicionales para definir la utilidad del levetiracetam como agente neuroprotector y para la prevención de las crisis en pacientes que tuvieron un ACV. Además, resultaría útil contar con estudios que permitan comprender el efecto de la droga en términos de neuroprotección y prevención de la epileptogénesis y de las crisis epilépticas luego de un ACV.

### Conclusión

El tratamiento con levetiracetam parece de utilidad para prevenir la epilepsia crónica inducida por el estado epiléptico, el traumatismo cerebral y el ACV. Es necesario contar con estudios adicionales con el fin de conocer los mecanismos involucrados en la acción del levetiracetam y las características del tratamiento en términos de dosis, duración y momento más oportuno de administración.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
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/142783](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/142783)

**Fuente:** European Neurology 70(1-2):88-94, Ago 2013

**Autores:** Koo DL, Hwang KJ, Hong SB y colaboradores

**Institución:** Sungkyunkwan University School of Medicine, Seúl, Corea del Sur

**Título:** Effects of Levetiracetam Monotherapy on the Cognitive Function of Epilepsy Patients

# Beneficios del Levetiracetam sobre las Funciones Cognitivas de los Pacientes con Epilepsia

El levetiracetam es una droga antiepiléptica de las más nuevas, cuya administración resulta beneficiosa en pacientes con diferentes tipos de epilepsia. Entre los beneficios brindados por este agente se incluye la mejoría de las funciones cognitivas.

## Introducción y objetivos

Las personas con epilepsia presentan una mayor frecuencia de disfunción cognitiva y conductual en comparación con los individuos sanos. El déficit neuropsicológico observado en los pacientes epilépticos se relaciona con factores como las crisis frecuentes, la etiología criptogénica o sintomática y el empleo de fármacos antiepilépticos. Si bien estas drogas pueden ser de utilidad para controlar las crisis, su acción molecular puede generar efectos adversos sobre el desempeño cognitivo, la conducta y el estado de ánimo. De acuerdo con la información disponible, el levetiracetam tiene un perfil favorable de tolerabilidad y de actividad sobre el funcionamiento neuropsicológico. La droga no parece generar cambios significativos en el desempeño cognitivo. Su administración en individuos ancianos generó una alteración leve del recuerdo diferido. Además, se observó una asociación entre el tratamiento con levetiracetam y el nerviosismo, la ansiedad y la agresividad. No obstante, en otro estudio se halló que la administración de levetiracetam, como complemento del tratamiento antiepiléptico, no afecta el estado de ánimo. De todos modos, no se cuenta con información suficiente acerca del efecto del levetiracetam sobre el desempeño cognitivo y el estado de ánimo de los pacientes sin antecedente de tratamiento con otros fármacos antiepilépticos.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los resultados de la monote-

rapia con levetiracetam sobre el desempeño cognitivo y el estado de ánimo de los pacientes con epilepsia.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron 55 pacientes ambulatorios que habían recibido el diagnóstico de epilepsia en forma reciente, no tenían antecedentes de tratamiento con drogas antiepilépticas y fueron atendidos en el *Samsung Medical Center* entre 2006 y 2011. Los pacientes presentaban crisis parciales con generalización secundaria o sin ella, crisis generalizadas o ambas. El grupo control estuvo integrado por hombres sanos. Durante el tratamiento con levetiracetam, los pacientes fueron evaluados desde el punto de vista neurológico, neuropsicológico y electroencefalográfico. Además, se efectuaron análisis de laboratorio.

La dosis inicial de levetiracetam fue de 500 a 1 000 mg/día. Ante la persistencia de las crisis, la dosis fue aumentada hasta un máximo de 3 000 mg/día. Los pacientes fueron evaluados antes del tratamiento y después de éste mediante pruebas neuropsicológicas y de inteligencia. El grupo de referencia recibió la misma evaluación en una sola oportunidad. Los parámetros neuropsicológicos de interés incluyeron la evaluación de la memoria, el lenguaje, la función del lóbulo frontal y el estado de ánimo.

## Resultados

La administración de levetiracetam como única droga se asoció con el control ade-

cuado de las crisis epilépticas. De hecho, el 83.6% de los pacientes logró la ausencia completa de crisis, en tanto que en el 7.3% de los casos se observó una disminución del 50% de la frecuencia de las crisis. El 5.5% de los pacientes no presentó cambios de la frecuencia de las crisis ante la administración de levetiracetam, en tanto que en el 3.6% de los casos se observó el empeoramiento del cuadro clínico. La disminución de la frecuencia de las crisis ante la administración de levetiracetam fue significativa tanto en los pacientes con epilepsia parcial como en presencia de epilepsia generalizada idiopática. Ningún enfermo presentó efectos adversos graves, en tanto que se observaron efectos adversos leves asociados con el tratamiento con levetiracetam, como los trastornos gastrointestinales, la fatiga, las cefaleas, la inestabilidad del estado de ánimo, la somnolencia y los mareos.

Los pacientes epilépticos presentaron desempeño cognitivo desfavorable, en comparación con el grupo control, ante la evaluación de la atención, la memoria de trabajo y las funciones cognitivas frontales. Los resultados de las pruebas neuropsicológicas indicaron una mejoría significativa asociada con la administración de levetiracetam. No se observaron diferencias significativas de desempeño neuropsicológico según el tipo de epilepsia. En total, 4 pacientes presentaron cambios subjetivos del estado de ánimo luego de recibir tratamiento con levetiracetam. Dichos cuadros incluyeron la irritabilidad, la ansiedad y la depresión. Un paciente presentó un aumento en el puntaje del *Beck Anxiety Inventory* (BAI) luego del tratamiento con levetiracetam. No obstante, en los 3 individuos restantes no se observaron modificaciones significativas del puntaje del BAI o en el *Beck Depression Inventory* (BDI). Finalmente, 3 pacientes sin síntomas subjetivos de depresión presentaron un incremento del puntaje en el BDI. En consecuencia, puede indicarse que dichos sujetos presentaban un estado de ánimo depresivo.

## Discusión

El levetiracetam es una droga antiepiléptica con un mecanismo de acción neuronal que incluye la unión a las proteínas de las vesículas sinápticas 2A. Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que las personas con epilepsia que reciben monoterapia con levetiracetam presentan

una mejoría del desempeño cognitivo. A diferencia de otros estudios, en el presente trabajo se incluyeron únicamente pacientes sin antecedente de tratamiento con drogas antiepilépticas. Esto representa una ventaja, ya que en los estudios en los cuales se empleó levetiracetam como complemento del tratamiento antiepiléptico no fue posible evaluar el efecto específico de la droga sobre el desempeño cognitivo.

Según lo informado por otros investigadores, la monoterapia con levetiracetam se asocia con la mejoría del desempeño cognitivo. En coincidencia, los autores del presente estudio observaron una mejoría cognitiva ante la evaluación de diferentes dominios. Concretamente, el tratamiento con levetiracetam se asoció con la mejoría de las funciones vinculadas con el lóbulo frontal; éstas incluyen la velocidad de procesamiento psicomotor, la atención, la flexibilidad mental, la fluidez verbal y el desempeño ejecutivo. Dichos hallazgos coincidieron con lo informado en investigaciones anteriores. Asimismo, el tratamiento con levetiracetam mejoró la función mnémica visual y verbal. A diferencia de lo informado en estudios previos, el tratamiento con levetiracetam no mejoró la función verbal en forma significativa.

En el presente trabajo se halló una incidencia inferior de depresión y ansiedad ante la administración de levetiracetam en comparación con lo informado en estudios previos. Esto parece vincularse con la inclusión de pacientes sin antecedentes de tratamiento con fármacos antiepilépticos y con la administración de dosis bajas de mantenimiento de levetiracetam.

En ensayos realizados con animales de experimentación se observó que el levetiracetam mejora el desempeño vinculado con la memoria espacial y la cognición. En este último caso, la droga tuvo un efecto cognitivo positivo vinculado con la disminución de la necrosis neuronal y el mantenimiento de la potenciación de largo plazo en el hipocampo. En consecuencia, puede sugerirse que el levetiracetam mejora el aprendizaje y la memoria.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron que la duración del tratamiento fue demasiado breve para definir los efectos del levetiracetam a medida que transcurre el tiempo. En segundo lugar, el trabajo no fue aleatorizado y controlado con placebo. Además, a diferencia

de los pacientes con epilepsia, los integrantes del grupo control sólo fueron evaluados en una oportunidad. De todos modos, los autores consideran que la mejoría de la fluidez verbal, la generación de palabras, la atención, la velocidad de procesamiento psicomotor y el desempeño ejecutivo fueron un efecto positivo del tratamiento con levetiracetam.

### Conclusión

La monoterapia con levetiracetam en pacientes con epilepsia, sin antecedentes de tratamiento con drogas antiepilépticas, se asoció con efectos positivos sobre ciertos

dominios del desempeño cognitivo y con la disminución de la frecuencia de las crisis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2014  
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/142950

**Investigación+Documentación S.A.**  
Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430  
(C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 4342 4901  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

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

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

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.