



Baliarda en NEUROLOGIA

Año 6 • Vol. 6, Nº 2 • Julio 2016



Eficacia y Seguridad del Levetiracetam y la Fenitoína en Pacientes con Tumores Cerebrales Sometidos a Craneotomía

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 86(10):1158-1162, Oct 2015. Pág. 3

Lacosamida y Levetiracetam en las Convulsiones sin Control Adecuado

Clinical Neuropharmacology 39(3):128-131, May-Jun 2016. Pág. 7

Levetiracetam en los Pacientes con Tumores Cerebrales y Convulsiones

Journal of Neuro-Oncology, May 2016. Pág. 10

Tratamiento a Largo Plazo con Levetiracetam en las Convulsiones Parciales

Epilepsy Research 120:7-12, Feb 2016. Pág. 14

Levetiracetam como Profilaxis en la Cirugía de los Tumores Cerebrales

British Journal of Clinical Pharmacology 82(1):315-325, Jul 2016. Pág. 16

Fuente: Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 86(10):1158-1162, Oct 2015
Autores: Iuchi T, Kuwabara K, Sakaida T y colaboradores
Institución: Chiba Cancer Centre, Chiba, Japón
Título: Levetiracetam versus Phenytoin for Seizure Prophylaxis during and Early After Craniotomy for Brain Tumours: A Phase II Prospective, Randomised Study

Eficacia y Seguridad del Levetiracetam y la Fenitoína en Pacientes con Tumores Cerebrales Sometidos a Craneotomía

En los pacientes con tumores cerebrales sometidos a una craneotomía, el uso de levetiracetam como profilaxis es más seguro que el de la fenitoína y se asocia con una reducción significativa de la incidencia de convulsiones en el período perioperatorio.

Introducción

Hasta el 78% de los pacientes con tumores cerebrales presenta convulsiones en el transcurso de la enfermedad; el tipo histológico es uno de los factores que influyen en la aparición de esta complicación. Cuatro estudios aleatorizados y 6 trabajos de cohorte señalaron que los antiepilépticos no son eficaces para evitar las convulsiones en los enfermos con tumores cerebrales de diagnóstico reciente. Por lo tanto, la *American Academy of Neurology* recomienda no utilizarlos sistemáticamente como profilaxis anticonvulsiva en estos pacientes.

La incidencia de convulsiones en los pacientes con tumores supratentoriales sometidos a cirugía es elevada; en un estudio, la fenitoína (PHT) redujo el riesgo de convulsiones posquirúrgicas. Dado que la PHT es el único antiepiléptico disponible en el Japón para uso por vía intravenosa, se lo utiliza de rutina, durante la craneotomía y después de ésta, en la mayoría de los hospitales de ese país. Sin embargo, el uso de PHT se ha asociado con trastornos de la comunicación, en el contexto de la craneotomía con sedación, sin anestesia, por lo que no sería la mejor estrategia de prevención.

El objetivo del presente ensayo fue comparar la eficacia y la seguridad del levetiracetam (LEV), respecto de la PHT, para la profilaxis de las convulsiones en el período perioperatorio, es decir, en el transcurso de la semana posterior a la craneotomía.

Pacientes y métodos

La investigación, de diseño aleatorizado, prospectivo y abierto, se llevó a cabo en una única institución. Se evaluaron pacientes con tumores intracerebrales diagnosticados mediante resonancia magnética (RMN), que fueron asignados a la profilaxis anticonvulsiva con LEV o con PHT. El criterio principal de valoración fue la frecuencia de las convulsiones; los efectos adversos, durante la craneotomía y poco después de ésta, fueron un criterio secundario de valoración.

Los enfermos seleccionados tenían 16 años o más, presentaban tumores supratentoriales que requerían cirugía, y debían tener función hepática y renal normal. Aunque no se consideró el antecedente de convulsiones antes de la intervención, los enfermos con antecedente de convulsiones refractarias al tratamiento con LEV o con PHT fueron excluidos del estudio.

En los pacientes con antecedentes de convulsiones antes de la craneotomía y tratados con antiepilépticos, este tratamiento se mantuvo hasta el día anterior a la intervención. Los sujetos del grupo de LEV recibieron 500 mg de la droga después de la inducción de la anestesia general; la terapia se mantuvo por vía rectal cada 12 horas hasta que el enfermo pudiera recibir el agente por vía oral. El tratamiento con LEV por vía oral se mantuvo hasta el séptimo día después de la cirugía. En el grupo de PHT, los pacientes recibieron fosfenitoína (FOS) por vía intra-

venosa en dosis de 15 a 18 mg/kg luego de la inducción de la anestesia general; la infusión se mantuvo en dosis de 5 a 7.5 mg/kg/día; posteriormente, recibieron PHT por vía oral en dosis de 250 mg por día, hasta el séptimo día. En todos los casos se determinaron los niveles séricos de los antiepilépticos 2 horas después de la primera dosis.

En todos los enfermos se realizó una RMN en el transcurso de las 48 horas que siguieron a la cirugía; se registraron los episodios de convulsiones hasta la semana después de la intervención, período durante el cual los pacientes permanecieron internados. Se tuvieron en cuenta las convulsiones de cualquier tipo (de inicio parcial, complejas, tónico clónicas y psicomotoras), con independencia de su duración y gravedad. Se tomaron muestras de sangre para controlar las funciones hepática y renal el día posterior a la cirugía y en el sexto día. La toxicidad hematológica y no hematológica se valoró con el *Common Terminology Criteria for Adverse Events*.

Los índices de convulsiones en los dos grupos de tratamiento se compararon con pruebas de Fisher, en relación con la edad (< 60 años y 60 años o más), el sexo, el tipo de tumor (gliomas u otros), la localización de los tumores, el tipo de anestesia y la duración de la cirugía (< 3 horas en comparación con 3 horas o más). Se aplicaron modelos de regresión logística de variables únicas y múltiples. En un subanálisis se estimó la diferencia en la incidencia de convulsiones en relación con el tratamiento con LEV o PHT en los enfermos sin antecedentes de haberlas tenido.

Resultados

Entre abril de 2013 y abril de 2014 se incorporaron al estudio 147 enfermos sometidos a craneotomía: 74 fueron asignados al grupo de LEV y 73, al grupo de PHT.

En 23 pacientes, las convulsiones fueron el primer síntoma (11 en el grupo de LEV y 12 en el grupo de PHT); otros 13 sujetos las presentaron antes de la intervención (10 en el grupo de LEV y 3 en el grupo de PHT). Un total de 112 enfermos no recibieron antiepilépticos antes de la cirugía.

En los 36 pacientes con antecedentes de convulsiones, los episodios se controlaron con antiepilépticos antes de la cirugía en 27 casos; los 9 enfermos restantes permanecieron sintomáticos.

Según el estado de las convulsiones en el momento de la cirugía, se establecieron tres

grupos de enfermos: sin convulsiones, con antecedente de convulsiones, pero con control sintomático mediante antiepilépticos, y con convulsiones refractarias a pesar de la terapia con antiepilépticos.

Profilaxis de las convulsiones

Los niveles plasmáticos promedio a las 2 horas de la primera dosis de LEV fueron de 9.4 ± 3.7 $\mu\text{g/ml}$, y los de PHT, de 9.9 ± 2.9 $\mu\text{g/ml}$. Ningún enfermo (incluso entre los 18 individuos sometidos a craneotomía sin anestesia) tuvo convulsiones durante la cirugía. Luego de la intervención, 12 pacientes las presentaron: 6, el día de la cirugía; 2, el día posterior a la intervención; 2, a los 2 días de la craneotomía; uno, 5 días después, y otro, 6 días más tarde.

La incidencia de convulsiones fue del 1.4% en el grupo de LEV y de 15.1% en el grupo de PHT ($p = 0.005$). El uso de PHT se asoció con un riesgo significativamente más alto de convulsiones posquirúrgicas en comparación con el tratamiento con LEV (*odds ratio* [OR]: 12.77; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.39 a 236.71; $p = 0.001$). Cinco pacientes (todos del grupo de PHT; 6.9%) tuvieron convulsiones tónico clónicas y 7, convulsiones parciales. La utilización de PHT aumentó el riesgo de aparición de convulsiones tónico-clónicas después de la cirugía (OR: 2.06×10^9 ; IC 95%: 2.24-no alcanzado; $p = 0.008$).

El antecedente de convulsiones antes de la craneotomía no se asoció con la aparición de éstas luego de la intervención (OR: 1.02; IC 95%: 0.22 a 3.65; $p = 0.977$). El índice más bajo de convulsiones, en el grupo asignado a tratamiento con LEV, se observó en los sujetos sin antecedentes de ese trastorno. Un total de 52 y 58 enfermos con estas características fue tratado con LEV y PHT, respectivamente. En estos grupos, la incidencia de convulsiones fue de 1.9% en el grupo de LEV y de 13.8% en el grupo de PHT ($p = 0.034$). El OR para el efecto de profilaxis del LEV, respecto de la PHT, fue de 8.16 (IC 95%: 1.42 a 154.19; $p = 0.015$).

En los pacientes con antecedentes de convulsiones antes de la craneotomía, la incidencia de episodios convulsivos también fue más baja en el grupo de LEV respecto del grupo de PHT (0% y 20%, respectivamente). La utilización de PHT aumentó el riesgo de aparición de convulsiones en comparación con la terapia con LEV (OR: 9.66×10^7 ; IC 95%: 1.78-no alcanzado; $p = 0.018$). Cinco en-

fermos del grupo de LEV y 1 del grupo de PHT presentaron convulsiones refractarias al tratamiento; ningún enfermo del primer grupo, en comparación con la mitad de los del segundo grupo, tuvo convulsiones en el transcurso de la primera semana posterior a la cirugía.

Efectos adversos

Se comprobó disfunción hepática de grado 3 en 3 pacientes del grupo de LEV (4.1%) y en 2 del grupo de PHT (2.7%); sólo 2 enfermos del grupo de PHT (2.7%) presentaron hiponatremia de grado 3.

Si bien no se observaron diferencias en la frecuencia de toxicidad hematológica entre los grupos, un enfermo tratado con PHT presentó disfunción hepática de grado 3 que motivó la interrupción del tratamiento al sexto día de la cirugía. Otros 4 pacientes que recibieron PHT debieron abandonar la terapia por toxicidad cutánea de grado 2 ($n = 2$, en los días 3 y 6 después de la cirugía) y fibrilación auricular de grado 2 ($n = 2$, al día posterior a la intervención).

La terapia con PHT debió interrumpirse en 5 pacientes del grupo de PHT (6.8%), en tanto que esto no sucedió con el LEV ($p = 0.058$).

Discusión y conclusiones

Se ha registrado una importante variación en la frecuencia de las convulsiones en el período perioperatorio en los pacientes con tumores cerebrales según los estudios. En uno de ellos, sólo el 3% de los enfermos con gliomas las presentaron en la primera semana que siguió a la cirugía; en otra investigación, la incidencia de convulsiones después de la resección del meningioma fue de sólo el 1.9%. En cambio, en algunos trabajos se refirieron frecuencias del 7.5% al 31.7%; es posible que las diferencias se deban, en parte, al diseño retrospectivo de los estudios.

En los pacientes con tumores cerebrales, las convulsiones se asocian con el agravamiento del deterioro neurológico y la prolongación de la internación; por lo tanto, la profilaxis con antiepilépticos suele indicarse de rutina, aun cuando la información no avala fuertemente esta conducta.

La PHT es el antiepiléptico más utilizado en este escenario; en diversos estudios, su administración como profilaxis redujo la incidencia de convulsiones luego de la craneotomía. En uno de esos trabajos también se incluyeron enfermos con aneurisma cerebral y traumatismo cerebral; la diferencia signifi-

cativa asociada con el uso de PHT desapareció cuando se excluyeron los sujetos con traumatismo cerebral. Asimismo, en 2 ensayos más recientes, el fármaco no tuvo efectos sustanciales sobre la incidencia de convulsiones en pacientes con tumores cerebrales intraparenquimatosos. La PHT es un fuerte inductor del sistema enzimático hepático citocromo P450 (CYP) 3A4, situación que complica en gran medida el tratamiento de los enfermos con tumores cerebrales por las interacciones farmacológicas con otros agentes que se metabolizan por la misma vía.

El LEV es un anticonvulsivo de amplio espectro, ampliamente usado en los pacientes con epilepsia parcial y generalizada. No se metaboliza en el hígado, se elimina con la orina y casi no se asocia con interacciones farmacológicas. En un estudio retrospectivo, la profilaxis con LEV se asoció con menor incidencia de convulsiones perioperatorias en los pacientes con tumores cerebrales en comparación con la profilaxis con PHT (2.5% y 4.5%, respectivamente), pero la diferencia no fue significativa. En otro estudio con pacientes con riesgo alto de tener convulsiones se comprobó baja incidencia de episodios convulsivos con el uso de LEV. La información sugiere que este último fármaco podría ser una alternativa válida para la prevención de las convulsiones en el período posoperatorio.

En este estudio se utilizó LEV por vía rectal porque en Japón no se comercializa la formulación para uso intravenoso; la concentración plasmática de LEV a las 2 horas estuvo en el espectro de los niveles séricos referidos previamente en pacientes japoneses tratados por vía oral. En esta serie prospectiva de pacientes, la profilaxis con LEV se asoció con menor incidencia de convulsiones (1.4%) en comparación con la profilaxis con PHT (15.1%). Además, el fármaco fue seguro y el tratamiento pudo completarse en todos los casos, mientras que la PHT debió interrumpirse en el 6.8% de los pacientes por efectos adversos.

La investigación tuvo algunas limitaciones. La primera se vincula con su realización en un único centro, hecho que pudo asociarse con un sesgo temporal, incluso, cuando las características basales de los enfermos de los dos grupos fueron similares. Además, se incluyó un número escaso de pacientes con tumores cerebrales benignos. La dosis de FOS, de 15 a 18 mg/kg, es la recomendada para la profilaxis, pero la concentración

plasmática estuvo en el límite inferior del espectro terapéutico, de manera que la dosis pudo haber sido insuficiente para evitar la aparición de convulsiones. Aunque no se observaron diferencias importantes en los niveles séricos de PHT entre los enfermos que presentaron convulsiones y aquellos que no tuvieron esta complicación, se requieren más estudios para establecer conclusiones definitivas.

En este trabajo no se identificaron factores clínicos o tumorales asociados con mayor riesgo de convulsiones; dado que la aparición de éstas no puede predecirse correctamente antes de la cirugía, se recomienda la profilaxis con LEV por su eficacia y seguridad. No obstante, se necesitan estudios multicéntricos, con mayor número de enfermos,

para poder determinar mejor la eficacia y la seguridad de este fármaco en el tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales sometidos a una craneotomía.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
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/152239

Fuente: Clinical Neuropharmacology 39(3):128-131, May-Jun 2016
Autores: Lee JW, Alam J, Pennel PB y colaboradores
Institución: Harvard Medical School y otros centros participantes; Boston, EE.UU.
Título: Open Label Trial of Add on Lacosamide versus High Dose Levetiracetam Monotherapy in Patients with Breakthrough Seizures

Lacosamida y Levetiracetam en las Convulsiones sin Control Adecuado

La combinación de levetiracetam y lacosamida es eficaz y bien tolerada en pacientes en los que fracasó la monoterapia con dosis bajas de levetiracetam para el control adecuado de las convulsiones, y podría asociarse con menos efectos adversos en comparación con el aumento de la dosis de un único compuesto.

Introducción

Las convulsiones de aparición reciente suelen tratarse con monoterapia con anticonvulsivos en dosis bajas, pero cuando siguen sucediéndose los episodios a pesar de esta estrategia, las dosis se aumentan hasta que logran el control adecuado del cuadro, hasta alcanzar los máximos niveles terapéuticos plasmáticos o hasta que el paciente presente efectos adversos intolerables.

Si las convulsiones son refractarias al tratamiento se suele repetir este modelo con la monoterapia con otros fármacos, antes de considerar el tratamiento combinado, pero esta conducta podría no ser adecuada cuando las convulsiones no ceden luego del uso de dosis bajas de levetiracetam.

La curva de dosis y eficacia de este fármaco es poco marcada y se ha probado que es seguro para usar en combinación con otros anticonvulsivos, por lo que el agregado de dosis bajas de otro agente de este grupo parece una alternativa adecuada al incremento de las dosis de levetiracetam en casos refractarios.

El objetivo del presente estudio abierto fue evaluar la seguridad, la tolerabilidad y la eficacia del agregado de dosis bajas de lacosamida al levetiracetam (también usado en dosis bajas) en comparación con el empleo de dosis mayores de levetiracetam en pacientes con convulsiones mal controladas, en tratamiento únicamente con dosis bajas de levetiracetam.

Métodos

En el grupo de tratamiento combinado se incluyeron pacientes mayores de 18 años, con epilepsia (diagnosticada por especialistas por la presencia de 2 crisis focales o más, o una única crisis con datos clínicos o de métodos complementarios con alto riesgo de recurrencia), en quienes fracasó la monoterapia estable con levetiracetam en dosis bajas (≤ 1500 mg diarios por al menos 2 semanas). El fracaso se estableció ante la aparición de convulsiones a pesar del tratamiento.

Fueron excluidos los individuos con diagnóstico presuntivo de convulsiones psicógenas, las embarazadas o las mujeres en período de lactancia, los pacientes con contraindicaciones para el uso de lacosamida, el antecedente de tratamiento con múltiples fármacos o el fracaso del uso previo de compuestos de este grupo; los individuos con psicosis o riesgo de suicidio, los pacientes expuestos a estimuladores del nervio vago, los individuos con lesiones cerebrales progresivas, epilepsia generalizada primaria, inestabilidad de la presión arterial, niveles de depuración de creatinina < 50 ml/minuto o con antecedentes de reacciones anafilácticas o eritema relacionado con anticonvulsivos, y los pacientes con convulsiones atribuibles a factores desencadenantes determinados.

La información se tomó de registros electrónicos. Como cohorte de comparación se tomaron pacientes en los que se había aumentado la dosis de levetiracetam en al menos 500 mg diarios con respecto a los niveles

iniciales y aquellos que habían sido seguidos por al menos 6 meses. Los pacientes del primer grupo recibieron 50 mg de lacosamida dos veces por día, durante una semana, y, luego, el doble de la dosis, sumado al esquema habitual de levetiracetam. Los pacientes fueron evaluados después de 6 semanas de la titulación; luego, una vez por mes, por teléfono, y, personalmente, luego de 6 meses. En ambos grupos se registraron los efectos adversos y las dosis diarias definidas al finalizar el estudio.

El criterio principal de valoración fue la proporción de pacientes que logró la ausencia de convulsiones dentro de los 6 meses.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado y la de Fisher y el método de regresión de Cox.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes en el grupo expuesto a la combinación de fármacos (uno se perdió en el seguimiento y fue excluido del análisis, y otro abandonó por problemas personales) y el grupo de monoterapia estuvo conformado por 81 sujetos (22 fueron excluidos por intolerancia al fármaco, 11 por falta de eficacia, 7 por el uso inicial de dosis altas de levetiracetam y 5, por el inicio del tratamiento con la combinación de fármacos ante el fracaso de la monoterapia). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la edad, el sexo, el tipo de convulsiones o la etiología de la epilepsia. En 9 de los 19 pacientes del grupo de la combinación de anticonvulsivos no se detectaron convulsiones después de 6 meses, en comparación con 15 de los 36 de la otra cohorte (*hazard ratio*: 0.76; intervalo de confianza del 95%: 0.35 a 1.65; $p = 0.49$, a favor del tratamiento con la combinación), es decir que el tratamiento combinado no fue significativamente más eficaz que la monoterapia con dosis elevadas de levetiracetam. Once y 26 sujetos de ambos grupos informaron efectos adversos; en el grupo tratado con monoterapia, la incidencia de irritabilidad o depresión fue significativamente mayor (33.3% en comparación con 5.9% en los sujetos tratados con la combinación de anticonvulsivos; $p = 0.048$).

La media de la dosis inicial de levetiracetam fue de 1316 ± 247 mg/día en los pacientes que recibieron ambos compuestos y de 1179 ± 418 mg/día en los asignados sólo a levetiracetam, en tanto que la dosis en el grupo de monoterapia, al finalizar el estudio,

fue de 1986 ± 715 mg diarios. Diez sujetos expuestos al tratamiento combinado decidieron continuar con este esquema luego del final del estudio, 4 cambiaron a otros esquemas de múltiples fármacos, 3 requirieron el aumento de la dosis de alguno de los compuestos, 1 pasó a monoterapia con otro anticonvulsivo y 1 cambió de lacosamida a otro fármaco, por causas económicas.

Discusión

En el presente ensayo clínico abierto se evaluó la viabilidad y el efecto del uso de lacosamida en dosis bajas como adyuvante, en comparación con el aumento de la dosis del levetiracetam, en pacientes en los que no era eficaz la monoterapia con dosis bajas de este último fármaco para controlar las convulsiones. La combinación de anticonvulsivos fue bien tolerada y tan eficaz como la monoterapia con levetiracetam, por lo que la primera podría representar una alternativa adecuada para evitar el uso de dosis mayores de este compuesto.

El uso de fármacos con distinto mecanismo de acción podría evitar efectos adversos relacionados con efectos aditivos, y es posible que exista sinergia entre distintos anticonvulsivos. La combinación de fármacos no se asoció con mayor eficacia, posiblemente por la gran dificultad para el control de las convulsiones en la presente cohorte, y los efectos adversos asociados con esta estrategia fueron, en general, leves. Más de la mitad de los pacientes decidió continuar con este esquema luego del final de la investigación. Uno de los beneficios del uso de dosis bajas de levetiracetam es la menor incidencia de irritabilidad o depresión, efectos adversos asociados con las dosis mayores de este fármaco.

Algunas de las limitaciones de este estudio fueron el uso de una cohorte histórica que empleó monoterapia en dosis altas, en la que la información clínica se obtuvo de la historia clínica electrónica (por lo que sería necesario incluir controles prospectivos), el menor nivel de detalle sobre los efectos adversos en este grupo, la falta de medición de la frecuencia basal de convulsiones (necesaria para el cálculo de la reducción en el número de convulsiones y la respuesta en cuanto a la menor frecuencia de las crisis), la posibilidad de que ciertos pacientes expuestos a la combinación de fármacos puedan haber respondido a la lacosamida más que a la combinación y la falta de capacidad de

generalizar los resultados a otras combinaciones de anticonvulsivos.

Conclusión

Los autores concluyen que la combinación de levetiracetam y lacosamida es eficaz y bien tolerada en pacientes en los que fracasó la monoterapia con dosis bajas de levetiracetam para controlar adecuadamente las convulsiones. El tratamiento con múltiples anticonvulsivos en dosis bajas parece adecuado en estos casos y podría asociarse potencialmente con menos efectos adversos en comparación con el aumento de la dosis de un único compuesto. En el presente estudio se halló que la combinación es similar a las dosis altas de levetiracetam en cuanto a la

eficacia, pero causa menor riesgo de exacerbación de los trastornos del estado de ánimo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
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/150240

Fuente: Journal of Neuro-Oncology, May 2016
Autores: Nasr ZG, Paravattil B, Wilby KJ
Institución: Qatar University, Doha, Qatar
Título: Levetiracetam for Seizure Prevention in Brain Tumor Patients: A Systematic Review

Levetiracetam en los Pacientes con Tumores Cerebrales y Convulsiones

El levetiracetam es una opción farmacológica eficaz y segura en los enfermos con tumores cerebrales primarios o metastásicos, sometidos o no a una craneotomía, para reducir la frecuencia de los episodios convulsivos, y podría considerarse la opción terapéutica de primera línea.

Introducción

Los tumores cerebrales –gliomas, astrocitos, meningiomas y metástasis cerebrales de tumores en otras localizaciones– ocasionan morbilidad grave y costos sustanciales para los sistemas de salud. En las lesiones cerebrales malignas, las convulsiones son la complicación que genera mayor incapacidad; aparecen con una frecuencia del 20% al 45% y motivan morbilidad grave. Además, se asocian con deterioro pronunciado de la calidad de vida. En este contexto, la profilaxis de las convulsiones representa un objetivo principal en el tratamiento de los pacientes con tumores cerebrales.

La craneotomía, destinada a la extirpación del tumor o a la reducción de su tamaño, es uno de los principales factores que determinan la utilización de antiepilépticos; se estima que la frecuencia de las convulsiones en los sujetos sometidos a una craneotomía supratentorial no traumática es del 15% al 20%. La magnitud de la resección tumoral (completa o parcial), el antecedente de convulsiones, la localización de los tumores y el índice de crecimiento tumoral son otros factores que influyen en la aparición de las convulsiones y en la selección del antiepiléptico. Por el momento, no se dispone de normas específicas acerca de la utilización de los antiepilépticos en los enfermos con tumores cerebrales, pero se considera que los más nuevos representan la opción farmacológica de primera línea. De hecho, los de primera generación, como la fenitoína, se relacionan con más efectos adversos y con riesgo más

alto de interacciones farmacológicas. El levetiracetam (LEV) es un nuevo antiepiléptico que puede modular la liberación sináptica de los neurotransmisores mediante su unión a la proteína de la vesícula sináptica SV2A en el cerebro. En comparación con otros antiepilépticos, se metaboliza poco en el hígado, tiene mejor tolerabilidad y ejerce menos interacciones con otros fármacos, ventajas que explican su amplio uso en todo el mundo. Hasta la fecha no se conoce con precisión su papel en los enfermos con tumores cerebrales. En una revisión anterior se aplicaron criterios de inclusión muy estrictos y sólo se analizaron los datos de un trabajo clínico; en otra revisión, aunque abarcó más estudios, no se tuvo en cuenta la calidad de las investigaciones ni se efectuó una valoración crítica de los resultados. Sin embargo, dado que el LEV es cada vez más utilizado como alternativa de primera línea en los pacientes con tumores cerebrales, es necesaria una nueva revisión total y crítica.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la información acerca de la eficacia y la seguridad del LEV en la prevención de las convulsiones en los enfermos con tumores cerebrales sometidos a una craneotomía, programada o no.

Métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda en PubMed (hasta 2015), Embase (hasta 2015), *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Google Scholar*. Sólo se consideraron los estudios publicados en inglés y realizados en seres humanos. Se aplicaron criterios específicos para la inclusión de los

trabajos: estudios clínicos aleatorizados y controlados (ECAC) o ensayos de observación (prospectivos o retrospectivos) que refirieron la frecuencia de las convulsiones en relación con el uso de LEV, como monoterapia o en combinación con otros antiepilépticos, en pacientes con tumores cerebrales primarios o metastásicos. Se tuvo en cuenta el diseño del estudio, la población analizada, las intervenciones o procedimientos realizados, la evolución y los hallazgos vinculados con el criterio principal de valoración, es decir, la frecuencia de las convulsiones. También se consideró el riesgo de sesgo según las pautas de la *Cochrane Collaboration*.

Resultados

La búsqueda original identificó 2300 artículos, 21 de los cuales reunieron los criterios de inclusión para la presente revisión (3 ECAC, 7 estudios prospectivos de observación y 11 trabajos retrospectivos de observación).

El riesgo de sesgo fue alto en todos los estudios (cualquier trabajo con riesgo alto de sesgo en una categoría se consideró con riesgo alto de sesgo) debido a la metodología aplicada. Los estudios prospectivos de observación también presentaron riesgo alto de sesgo; los estudios prospectivos tuvieron, por lo general, riesgo alto de sesgo por abandono. Los restantes factores de sesgo fueron, habitualmente, dudosos en los estudios prospectivos y retrospectivos como consecuencia de la consideración inadecuada de los diversos factores de confusión. Los estudios de observación pueden estar sesgados por factores de confusión inherentes a las intervenciones tumorales, como la reducción o la resección de las lesiones, o por la declinación característica de la actividad convulsiva en el transcurso del tiempo después de la craneotomía.

Resultados de los ECAC identificados

En 2009, Lim y col. publicaron un estudio piloto en fase II en el que se determinó la facilidad de cambiar el tratamiento con fenitoína (PHT) por LEV, luego de la craneotomía, en pacientes con gliomas y convulsiones. El estudio incluyó a 29 enfermos tratados con LEV o con PHT (2:1) seguidos durante 6 meses. Se dispuso de datos para el seguimiento sólo para 15 de 20 pacientes en el grupo que recibió LEV y de 8 de 9 sujetos en el grupo tratado con PHT. Trece de 15 pacientes tratados con LEV (87%) y 6 de 8 enfermos asignados a PHT (75%) permanecieron sin convulsiones a los 6 meses.

Aunque la frecuencia de efectos adversos fue similar en los dos grupos, los problemas de coordinación fueron más comunes en los pacientes que recibieron PHT.

En el trabajo de Iuchi y col., de 2015, se comparó la eficacia y la seguridad de la PHT y del LEV, durante la craneotomía y después de ésta, en pacientes con gliomas, meningiomas, metástasis cerebrales u otros tumores. Setenta y cuatro pacientes fueron asignados a la terapia con LEV y 73, al tratamiento con PHT hasta el séptimo día después de la cirugía. El criterio principal de valoración fue la frecuencia de las convulsiones. Durante el procedimiento, ningún enfermo tuvo convulsiones, pero 12 las presentaron en el posoperatorio (1.4% en el grupo de LEV y 15.1% en el grupo de PHT; $p = 0.005$). Sin embargo, el riesgo de convulsiones posquirúrgicas con el LEV respecto de la PHT (*odds ratio* [OR]: 12.77; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 2.39 a 236.71) fue difícil de interpretar por el tamaño reducido de la muestra y la frecuencia baja de convulsiones. El tratamiento debió interrumpirse por efectos adversos en 5 pacientes tratados con PHT (6.8%), pero en ninguno de los asignados a LEV.

El tercer ECAC, de Rossetti y col., se publicó en 2014. En el estudio se comparó la evolución de los pacientes con gliomas tratados con LEV ($n = 25$) o con pregabalina ($n = 27$) en monoterapia. Los pacientes debían tener antecedentes de convulsiones. El criterio principal de valoración fue la supervivencia sin eventos definitorios del parámetro integrado de análisis: estado epiléptico, 2 convulsiones con alteración de la conciencia, necesidad de un segundo antiepiléptico o de interrumpir el tratamiento. Al año de seguimiento, los índices de fracaso terapéutico fueron del 36% (9 de 25) en los enfermos tratados con LEV y del 44% (12 de 27) en los que recibieron pregabalina. El factor de mayor contribución a la falta de eficacia fue la necesidad de interrumpir la terapia (7 de 9 en el grupo de LEV y 7 de 12 en el grupo de pregabalina), esencialmente como consecuencia de los efectos adversos.

Resultados de los estudios prospectivos de observación

Siete estudios señalaron la frecuencia de las convulsiones como criterio de evolución de la terapia con LEV. En 6 estudios se comparó la frecuencia al principio y durante el seguimiento en hasta 30 enfermos; en un trabajo se evaluaron 176 pacientes.

Estudios prospectivos de observación que refirieron la evolución antes de la cirugía o después de ésta

En un ensayo se incluyeron 30 enfermos con tumores cerebrales y al menos una convulsión que serían sometidos a una neurocirugía programada (resección o biopsia). Los enfermos fueron tratados con LEV por vía oral desde 4 semanas antes de la intervención y, luego de ésta, con LEV por vía intravenosa hasta 4 semanas después de la cirugía. Se pudo evaluar a 25 sujetos; ninguno tuvo convulsiones en la fase prequirúrgica, 88% no las presentaron en las 48 horas posteriores a la cirugía, en tanto que 84% no las tuvieron entre las 48 horas y las 4 semanas que siguieron a la intervención.

En un trabajo se incluyeron 17 enfermos con tumores cerebrales operables y antecedentes de, al menos, una convulsión. Los pacientes continuaron o comenzaron la terapia con LEV (en algunos casos, en reemplazo del antiepiléptico usado antes) en el transcurso de las 6 horas posteriores a la cirugía y durante 48 horas como mínimo. Antes de la craneotomía, los participantes referían 3.5 convulsiones en promedio (1 a 22). El 94.1% de los pacientes (16 de 17) no tuvo convulsiones durante la internación y el 91.7% (11 de 12) no las presentó después del alta.

En una investigación se analizaron 176 sujetos con gliomas sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos; 82 tenían diagnóstico de epilepsia de 13 meses a 4.2 años de evolución. Tras un seguimiento de 13.1 meses en promedio (10 meses a 2.9 años), el 91% de los enfermos (75 de 82) estuvo sin convulsiones; 73 de ellos recibían LEV. En los pacientes con convulsiones recurrentes, la dosis de LEV se incrementó con el fin de lograr la remisión; sólo 4 pacientes refirieron somnolencia transitoria.

Estudios prospectivos de observación que refirieron la evolución sin precisión acerca de las intervenciones quirúrgicas en todos los casos

En un estudio se evaluaron 29 pacientes con tumores cerebrales derivados a un centro especializado en el tratamiento de las convulsiones secundarias a tumores. Los enfermos referían, al menos, 2 convulsiones por mes. Todos comenzaron tratamiento con LEV (como primer antiepiléptico o en reemplazo de otro) y fueron seguidos durante 12 meses. Al año, de los 15 pacientes evaluados, 14 (93.3%) no tuvieron convulsiones, en tanto que el restante presentó una reducción del

50% o más de su frecuencia. En la población por intención de tratar (n = 29; seguimiento promedio de 8.6 meses), 21 pacientes (72.4%) no tuvieron convulsiones; 7 (24.1%) presentaron una disminución del 50% o más en la frecuencia y, en 1 (3.5%), los episodios convulsivos persistieron con la misma frecuencia. Un enfermo debió interrumpir la terapia con LEV por irritabilidad.

En otro trabajo se incluyeron 19 enfermos con tumores cerebrales y convulsiones; al inicio, los participantes referían convulsiones con una frecuencia diaria a mensual. En todos los casos, el LEV se agregó a la terapia de base con otros antiepilépticos; el seguimiento tuvo una mediana de 20 meses (7 a 50 meses). Al final del período de observación, 9 enfermos estaban sin convulsiones (47.4%) y 5 (25%) señalaron una reducción de la frecuencia de los episodios convulsivos (de aparición diaria a aparición semanal). En 4 individuos (21%), la frecuencia de las convulsiones no se modificó, en tanto que, en un caso, se incrementó. No hubo efectos adversos vinculados con la terapia con LEV.

En un estudio se incluyeron 26 pacientes con tumores cerebrales primarios y convulsiones persistentes, efectos adversos relacionados con otros antiepilépticos o interacciones farmacológicas en vinculación con el uso de otros antiepilépticos; 25 enfermos recibieron LEV en combinación con antiepilépticos de base. Trece (65%) de los 20 enfermos con convulsiones persistentes refirieron una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones en el transcurso de los 11.8 meses de seguimiento, en promedio. En 4 de ellos, remitieron por completo. Otros 6 pacientes, en quienes el LEV se indicó por la presencia de efectos adversos o interacciones farmacológicas en asociación con otros antiepilépticos, estuvieron sin convulsiones al final del seguimiento. Se registraron efectos adversos en 9 pacientes (35%); los más comunes fueron la fatiga, la somnolencia y los mareos.

Estudios prospectivos de observación en pacientes con metástasis cerebrales

Treinta de los 48 enfermos con convulsiones secundarias a metástasis cerebrales pudieron ser controlados luego del comienzo del tratamiento con LEV (n = 6), oxcarbazepina (n = 16) o topiramato (n = 8); el seguimiento se mantuvo hasta el fallecimiento (6.1 meses en promedio).

La frecuencia basal de convulsiones, en los

enfermos tratados con LEV, fue de 12.2 (± 21.73) y se redujo a 5.33 con el tratamiento (± 12.1) en el momento del último control, antes de la muerte ($p = 0.027$). El uso de topiramato u oxcarbazepina también se asoció con la reducción de la frecuencia de las convulsiones. Un paciente tratado con LEV presentó exantema y otro manifestó inquietud.

Estudios retrospectivos de observación

Once trabajos retrospectivos de observación se refirieron a la frecuencia de las convulsiones en asociación con la terapia con LEV. Ésta es la terapia de primera línea en los pacientes sometidos a la resección quirúrgica del tumor o a una biopsia, y se relaciona con evolución favorable. Siete investigaciones se refirieron a la evolución posquirúrgica. En 2 trabajos no se encontraron diferencias entre el LEV y la PHT en la frecuencia de los episodios de convulsiones luego de la cirugía; en un ensayo, la frecuencia de las convulsiones fue similar en los enfermos tratados con LEV y en los que recibieron ácido valproico; en otra investigación, la combinación de ambos fármacos se asoció con evolución muy favorable. En un ensayo, en los enfermos de alto riesgo (antecedentes de convulsiones, meningiomas supratentoriales y gliomas supratentoriales de bajo grado) sometidos a cirugía y tratados con LEV, el índice de convulsiones al séptimo día de la cirugía fue del 7.3%. En otros 2 estudios en pacientes sin neurocirugía programada se comprobó una reducción significativa del índice de convulsiones luego del inicio del tratamiento con LEV.

En un trabajo, la frecuencia de efectos adversos fue mucho más baja en los pacientes que recibieron LEV que en los tratados con ácido valproico; en otra investigación, los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos fueron más bajos en los enfermos que recibieron LEV respecto de los tratados con PHT. En 2 investigaciones, la somnolencia, casi siempre leve, fue el efecto adverso más común en los enfermos que recibieron LEV (23% a 37% de los casos).

Discusión

En la presente revisión se incluyeron 21 estudios que analizaron la incidencia de convulsiones en pacientes con tumores cerebrales tratados con LEV. Si bien los datos de los ECAC fueron alentadores, deben inter-

pretarse con precaución. Por ejemplo, en el estudio de Iuchi y col., la administración de LEV redujo considerablemente la frecuencia de las convulsiones hasta 7 días después de la craneotomía, en comparación con el uso preventivo de PHT. Sin embargo, se evaluó a un número reducido de pacientes y los resultados son difíciles de interpretar, ya que el índice de confianza del 95% fue sumamente amplio. En los estudios futuros se debe incluir un período más prolongado de seguimiento (6 meses a un año) para conocer la eficacia y la seguridad del LEV a largo plazo. Los resultados de los otros 2 ECAC sólo pueden considerarse preliminares, en función de la heterogeneidad considerable de las poblaciones analizadas y de los diseños aplicados. El efecto adverso más frecuente asociado con el uso de LEV fue la somnolencia, por lo general de intensidad leve. Los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos fueron bajos, sobre todo si se los compara con los referidos con la PHT y el ácido valproico. A pesar de las limitaciones, los resultados de la presente revisión podrían ser de gran utilidad al momento de decidir la mejor profilaxis anticonvulsiva en los pacientes con tumores cerebrales sometidos a una craneotomía.

Conclusiones

La información en conjunto sugiere que el LEV es una alternativa terapéutica válida de primera línea en los enfermos con tumores cerebrales y convulsiones. Los datos sobre la seguridad también lo favorecieron en comparación con otros antiepilépticos. Sin embargo, se requieren ECAC o trabajos prospectivos de observación de buen diseño para establecer conclusiones definitivas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
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/152242

Fuente: Epilepsy Research 120:7-12, Feb 2016

Autores: Chung S, Ceja H, Lu S y colaboradores

Institución: Banner University Medical Center, Phoenix, EE.UU.; Hospital Civil de Guadalajara, Guadalajara, México y otros centros participantes

Título: Levetiracetam Extended Release for the Treatment of Patients with Partial-Onset Seizures: A Long-Term, Open-Label Follow-up Study

Tratamiento a Largo Plazo con Levetiracetam en las Convulsiones Parciales

La formulación de liberación prolongada de levetiracetam es bien tolerada a largo plazo como monoterapia o en combinación con otros anticonvulsivos en pacientes con convulsiones parciales, sin control adecuado de las crisis. En algunos casos, la monoterapia fue eficaz para controlar las convulsiones durante un tiempo extendido.

Introducción

El levetiracetam es un anticonvulsivo de segunda generación. Recientemente, se diseñó una formulación de liberación prolongada para una sola toma diaria del compuesto, y en voluntarios sanos se informó que la dosis de 1000 mg en ayunas es bioequivalente a dos dosis de 500 mg de levetiracetam de liberación inmediata, separadas por 12 horas.

En un ensayo clínico, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, que analizó la formulación de liberación prolongada de levetiracetam en pacientes de 12 a 70 años como terapia adyuvante de las convulsiones parciales, refractarias a tratamientos previos, se observó que ésta fue eficaz y bien tolerada. Es por esto que fue aprobada en EE.UU. como terapia adyuvante en pacientes de 16 años o más con convulsiones parciales. En una investigación reciente los individuos con estas convulsiones, sin control adecuado de los episodios luego del uso de uno o dos anticonvulsivos, recibieron monoterapia con levetiracetam de liberación prolongada, en dosis de 1000 mg o 2000 mg, una vez por día. La tasa de abandono asociada con el uso de la segunda dosis fue significativamente menor cuando se realizó una comparación histórica, por lo que se concluyó que el tratamiento fue eficaz. Se ofreció a los participantes que completaron el estudio que continuaran en una fase abierta de seguimiento, diseñada para evaluar la seguridad a largo plazo de esta intervención. El objetivo del presente artículo fue informar los resultados del estudio de la fase de continuación.

Métodos y resultados

Se realizó un seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en un ensayo clínico aleatorizado y a doble ciego, con controles históricos, sin control adecuado de las convulsiones parciales. Los participantes recibieron 1000 mg o 2000 mg de levetiracetam una vez por día. Luego de 8 semanas, en las que el fármaco se tituló y los otros anticonvulsivos fueron eliminados progresivamente del esquema, los participantes recibieron monoterapia con levetiracetam por 10 semanas y se les ofreció la posibilidad de continuar la fase de seguimiento prolongado o bien abandonar el estudio, luego de una semana de reducción progresiva de la dosis. El tratamiento se interrumpió en todos los individuos con *status epilepticus* o prolongación o empeoramiento de la duración o la frecuencia de las convulsiones.

Todos los participantes incluidos en la fase de seguimiento a largo plazo recibieron 2000 mg diarios de levetiracetam de liberación prolongada, pero si ésta era mal tolerada, se permitió su reducción, y fue posible, de ser necesario, el agregado de otros anticonvulsivos, excepto por felbamato o compuestos herbales.

Todos los pacientes incluidos en la fase de seguimiento a largo plazo cumplieron los criterios de inclusión y exclusión de la fase previa. En cada consulta se registraron los efectos adversos totales y graves, los embarazos, los signos vitales de los participantes, los informes de electrocardiograma y laboratorio clínico y los resultados del examen físico y neurológico.

En la fase de seguimiento se incluyeron 190 individuos, y en 189 se contó con información sobre seguridad y eficacia; 166 sujetos completa-

ron esta fase. El tratamiento se interrumpió en 5 individuos por efectos adversos, y nadie abandonó el estudio por falta de eficacia o se perdió en el seguimiento. El 99.5%, 94.7%, 76.3%, 51.6%, 26.3%, 10.5% y 1.1% de los pacientes recibieron tratamiento con la formulación de levetiracetam de liberación prolongada durante 0.5, 3.5, 6.5, 9.5, 12.5, 18.5 y 24.5 meses, en ese orden.

La media de edad de los participantes fue de 33.4 años; 58.4% eran mujeres; el 79.4% era caucásico y el 61.6% requirió un anticonvulsivo en forma concomitante, de manera permanente o como tratamiento de rescate: carbamazepina, ácido valproico o lamotrigina en el 21.1%, 20.0% y 15.3% de los casos, respectivamente.

Al finalizar el estudio, el 40.0% de los participantes informó que utilizaba levetiracetam de liberación prolongada como monoterapia o tratamiento adyuvante. La media de la dosis de este compuesto durante el período de seguimiento fue de 2131 mg diarios, en tanto que el 65.6% de los individuos recibió entre 2000 mg y 3000 mg diarios.

Ciento veintiséis pacientes informaron un efecto adverso o más durante el tratamiento, especialmente cefalea (13.8% de los individuos); en general, de gravedad leve a moderada. Cinco pacientes comunicaron 6 efectos adversos que provocaron el abandono del tratamiento: convulsiones, psicosis, ahogo, embarazo, embarazo con endoceptivo liberador y aborto inducido. Cincuenta y ocho sujetos manifestaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, mientras que sólo la somnolencia se observó en $\geq 5\%$ de los participantes. El 11.6% de los participantes informó efectos adversos graves; las convulsiones fueron el más frecuente (2.1%). Sólo 4 participantes informaron efectos adversos graves relacionados con la droga en estudio. Se produjo un fallecimiento por ahogo durante el estudio, pero se consideró no relacionado con el tratamiento, y dos pacientes informaron embarazo. El 13.8% de los participantes informó, en total, 35 efectos adversos psiquiátricos, especialmente insomnio, depresión y ansiedad, que en general fueron leves y se resolvieron antes de la finalización del estudio.

La mediana de la normalización de la frecuencia de las convulsiones parciales al inicio del estudio a corto plazo fue de 1.38 cada 7 días, en tanto que en la primera consulta de seguimiento a largo plazo fue de 0.50 (entre 0.00 y 0.36). Ciento setenta y un pacientes comenzaron la fase de seguimiento con monoterapia con levetiracetam de liberación prolongada; dos tercios continuaron con este esquema por 12 meses, y

la mitad, por 18 meses. En el 19.4% de los participantes no se detectaron convulsiones después de 6 meses y, en el 16.3% y 5.9% de los casos no se observaron crisis luego de 12 y 18 meses, respectivamente, aun en monoterapia con levetiracetam. La media del porcentaje de días sin convulsiones en los pacientes que recibieron levetiracetam entre la primera consulta y la segunda fue del 85.7%, y la media del porcentaje de días sin convulsiones fue del 89.6% al 100.0% en todos los otros intervalos entre consultas. No hubo ausencia completa de crisis, durante todo el período de tratamiento.

Discusión y conclusiones

En el presente estudio se observó que después de 5.5 a 24.6 meses del uso de una formulación de liberación prolongada de levetiracetam en pacientes sin control adecuado de las convulsiones parciales mediante otros anticonvulsivos, luego de la monoterapia con este fármaco a corto plazo, la tolerancia al levetiracetam como monoterapia o en combinación con otros anticonvulsivos era buena, con un perfil de efectos adversos similar al informado previamente. La tasa de abandono por efectos adversos fue del 2.6% y los efectos adversos psiquiátricos más comunes fueron el insomnio y la depresión, pero no se hallaron alteraciones en el examen neurológico relacionadas con el tratamiento.

Según los investigadores, la monoterapia parece útil no sólo por la eficacia sino porque se asoció con mejor adhesión terapéutica y mayor calidad de vida, menos efectos adversos, mayor facilidad de uso y evitación de interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas potencialmente perjudiciales.

Los autores concluyen que la formulación de liberación prolongada de levetiracetam es bien tolerada a largo plazo como monoterapia o en tratamiento combinado con otros anticonvulsivos en pacientes sin control adecuado de las convulsiones parciales. En algunos casos, la monoterapia fue eficaz para controlar las convulsiones durante un tiempo extendido.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
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/152265

Fuente: British Journal of Clinical Pharmacology 82(1):315-325, Jul 2016

Autores: Pourzitaki C, Tsaousi G, Amaniti E y colaboradores

Institución: Aristotle University of Thessaloniki, Tesalónica, Grecia

Título: Efficacy and Safety of Prophylactic Levetiracetam in Supratentorial Brain Tumour Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis

Levetiracetam como Profilaxis en la Cirugía de los Tumores Cerebrales

El levetiracetam parece ser eficaz y seguro para prevenir las convulsiones posoperatorias en pacientes con tumores cerebrales, intervenidos quirúrgicamente por craneotomía supratentorial.

Introducción y objetivos

La cirugía de los tumores cerebrales puede asociarse con convulsiones, tanto precoces como tardías. Las primeras aparecen dentro de la primera semana del posoperatorio y se atribuyen al efecto postraumático inmediato del procedimiento quirúrgico, que produce edema, inflamación y estrés oxidativo, en tanto que las convulsiones que se presentan después de la primera semana del posoperatorio constituyen epilepsia. La epilepsia posoperatoria, después de una craneotomía supratentorial para la extirpación de un tumor cerebral o para su biopsia, impacta de manera adversa sobre la evolución clínica y el pronóstico neurológico, así como sobre los costos de internación y la rehabilitación. Según consideran los autores, el control de las convulsiones posoperatorias es de máxima importancia para optimizar el pronóstico de estos pacientes.

Sin embargo, aún se debate sobre el uso de anticonvulsivos como profilaxis para disminuir el riesgo posoperatorio de convulsiones debido a los efectos adversos potenciales. La inducción enzimática hepática, principalmente del sistema enzimático citocromo P450, es un efecto colateral común de los anticonvulsivos clásicos, como la difenilhidantoína (DFH), la carbamazepina y el fenobarbital, en tanto que los principales efectos adversos del valproato son la hepatotoxicidad y la trombocitopenia. A pesar de los numerosos informes de posibles efectos adversos, la DFH aún es el anticonvulsivo de elección en muchos pacientes.

Los anticonvulsivos de nueva generación parecen tener mejores perfiles de seguridad.

La oxcarbazepina ejerce un efecto moderado sobre la inducción del citocromo P450, pero puede asociarse con hiponatremia y reacciones dermatológicas. El levetiracetam ha ganado aceptación, debido principalmente a sus características únicas en términos de su mecanismo de acción, farmacocinética y metabolismo. Los datos surgidos de estudios clínicos señalan la eficacia y la seguridad de este agente, en comparación con otros anticonvulsivos, en distintos contextos clínicos, pero aún no se cuenta con experiencia suficiente acerca de la utilización del levetiracetam como fármaco único para la profilaxis anticonvulsiva en el período perioperatorio de los tumores cerebrales.

Los autores realizaron una revisión sistemática y un metanálisis para investigar la eficacia y la seguridad del levetiracetam como tratamiento anticonvulsivo de profilaxis en el período perioperatorio.

Métodos

Inicialmente se seleccionaron todo tipo de estudios, sin restricciones, para la inclusión. Los trabajos debían incluir pacientes mayores de 18 años, con tumores cerebrales sometidos a craneotomía supratentorial, para resección o biopsia, tratados con levetiracetam en el período perioperatorio, como profilaxis anticonvulsiva. Fueron excluidos los estudios con pacientes menores de 18 años, embarazadas, mujeres en período de lactancia, individuos con comorbilidades graves y sometidos a craneotomías por motivos diferentes al tumor cerebral.

Los criterios principales de valoración fueron la eficacia (reducción de la incidencia de

convulsiones posoperatorias) y la seguridad (tasa de efectos colaterales) del levetiracetam; como criterio secundario se analizó la tolerabilidad.

Para efectuar la revisión sistemática y el metanálisis, los autores siguieron las recomendaciones PRISMA. La búsqueda sistemática se realizó en las bases de datos Medline, Embase, Scopus/Elsevier, *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *The International Web of Sciences*, hasta marzo de 2015. Dos de los autores, en forma independiente, revisaron los estudios para decidir su inclusión. En caso de desacuerdo, la decisión fue consultada con un tercer autor. En cada estudio se evaluó el diseño, la duración, los riesgos de sesgos, el número de participantes, los criterios diagnósticos de las convulsiones, la edad, el sexo, el tipo de tumor, la localización, las características de las intervenciones farmacológicas, la incidencia de efectos colaterales y de convulsiones, tanto preoperatorias como en el posoperatorio. El período preoperatorio se definió como el tiempo entre el comienzo del tratamiento y la intervención quirúrgica, en tanto que el período posoperatorio se dividió en posoperatorio temprano (primeras 48 horas posquirúrgicas), posoperatorio tardío (desde las 48 horas posoperatorias hasta 4 semanas después) y período de observación tardío (desde las 4 semanas del posoperatorio hasta el final del estudio).

El tamaño del efecto se expresó en *odds ratio* (OR), con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para las variables categóricas. Se utilizaron diagramas de bosque para desplegar los resultados de los metanálisis y un modelo de efecto aleatorio para combinar los resultados de los estudios. También se empleó el método de Mantel-Haenszel para analizar los presupuestos del modelo, según el grado de heterogeneidad de los estudios. La heterogeneidad entre los distintos trabajos se analizó con la prueba de la *Q* Cochrane, con una función de *chi* al cuadrado. Cuando no hubo heterogeneidad estadísticamente significativa, se usó preferentemente la estimación de efecto fijo como medida de resultado. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la contribución de cada estudio a la estimación combinada de los OR. Para cada estudio seleccionado se estimó el riesgo de sesgos en sus distintos aspectos metodológicos y se otorgó una calificación de riesgo de sesgo bajo, alto o incierto. Los sesgos informados se analizaron mediante un diagrama en embudo.

Resultados

En la búsqueda sistemática se hallaron 1006 estudios. Luego de la selección y de las exclusiones, 12 ensayos cumplieron los criterios fijados y fueron analizados. Los datos de 3 artículos se incluyeron en el metanálisis. Los estudios incluyeron un total de 1148 pacientes: 533 recibieron levetiracetam como monoterapia, 200 pacientes fueron tratados con DFH, 267 participantes fueron asignados a valproato y 48 sujetos no recibieron fármaco alguno.

El período de estudio varió entre 7 días y 12 meses. Sólo un estudio informó datos del período posoperatorio temprano, en tanto que 8 trabajos comunicaron los datos del período posoperatorio tardío. El período de observación tardío abarcó hasta los 3 meses en un estudio, hasta los 6 meses en 3 ensayos y hasta los 12 meses en 2 trabajos.

Los datos sobre la incidencia de convulsiones en el período posoperatorio temprano pudieron extraerse sólo de un estudio: 3 de 25 pacientes tratados con levetiracetam presentaron convulsiones en ese momento. La incidencia combinada de convulsiones en el período posoperatorio tardío fue de 7.69% (41/533) para el grupo de levetiracetam, de 11.5% (22/192) para el grupo de DFH y de 9.73% (26/267) para el grupo de valproato. No se observaron convulsiones (0/48) en el grupo control (sin tratamiento), en el único estudio que informó este dato. En el período de observación tardío, 25 de 168 (14.9%) pacientes tratados con levetiracetam tuvieron convulsiones, en comparación con 26 de 52 (50%) de sujetos asignados a DFH y de 6 de 48 (12.5%) participantes que no recibieron tratamiento. Los resultados combinados de los 3 estudios incluidos en el metanálisis mostraron que la administración de levetiracetam tuvo una incidencia significativamente menor de convulsiones posoperatorias, en comparación con la DFH (OR: 0.12; IC 95%: 0.03 a 0.42).

La incidencia combinada de efectos colaterales fue de 10.3% (55/533) para los pacientes tratados con levetiracetam, de 22.5% (45/200) para los sujetos que recibieron DFH y de 23.2% (62/267) para los participantes asignados a valproato. Los efectos colaterales fueron significativamente menos frecuentes con el levetiracetam ($p < 0.05$).

Discusión y conclusiones

Dada la escasez de estudios controlados y aleatorizados que evaluaron la administra-

ción perioperatoria de levetiracetam en pacientes con tumores cerebrales, los autores decidieron incluir estudios no aleatorizados, prospectivos y retrospectivos en la revisión sistemática. Las revisiones sistemáticas y los metanálisis publicados hasta la fecha, sobre el uso de anticonvulsivos luego de una craneotomía, incluyeron estudios con gran heterogeneidad y la utilización de diferentes dosis de los fármacos, lo que limitó su análisis e hizo que la aplicabilidad clínica de los resultados fuera reducida. Los autores afirman que este estudio fue el primero en combinar una revisión sistemática con un metanálisis, y que examinó tanto la eficacia como la seguridad de la administración de levetiracetam en pacientes con tumores cerebrales. Las incidencias relativamente bajas de convulsiones (5.9% a 25%) y de efectos colaterales (3.8% a 35.3%), informadas en los estudios incluidos, deben tomarse con precaución, debido a la calidad metodológica (media) de los ensayos. Los autores hallaron que la profilaxis con levetiracetam no fue un factor significativo de protección para la aparición de convulsiones, aunque la incidencia a los 30 días fue muy baja (2.4% para el grupo de levetiracetam y 0% para el grupo control, sin tratamiento), lo mismo que la incidencia de efectos colaterales (un caso de ataxia). Los estudios que compararon la administración de levetiracetam con la de valproato mostraron una incidencia si-

milar de convulsiones con ambos fármacos, aunque la tasa de complicaciones fue mayor con el valproato. El metanálisis de los estudios que compararon el levetiracetam con la DFH indicó que el primero fue superior en la prevención de las convulsiones.

En conclusión, los estudios incluidos en esta revisión sistemática y metanálisis indicaron que el levetiracetam fue eficaz y seguro para prevenir las convulsiones posoperatorias en pacientes con tumores cerebrales, intervenidos quirúrgicamente por una craneotomía supratentorial. Los autores reconocen que los estudios tenían un riesgo alto de sesgos y calidad metodológica moderada, por lo que sugieren nuevos estudios prospectivos, con mejor diseño metodológico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
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/152241

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

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).
Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

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

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

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.