



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 7 • Vol. 7, Nº 2 • Septiembre 2017



Beneficios del Levetiracetam a Largo Plazo en Niños

Journal of Child Neurology 27(1): 80-89, Ene 2012. Pág. 3

Ausencia de Alteración Cognitiva Significativa en Pacientes que Reciben Levetiracetam

Epilepsia 50(11): 2377-2389, Nov 2009. Pág. 6

Levetiracetam en Pacientes con Epilepsia Sintomática

Brain & Development 39(3): 231-235, Mar 2017. Pág. 9

Eficacia del Levetiracetam en Niños con Epilepsia Resistente al Tratamiento

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 20(12): 2689-2694, Jun 2016. Pág. 12

Seguridad del Levetiracetam en la Población Pediátrica

Neuropsychiatric Disease and Treatment 9: 295-306, Feb 2013. Pág. 15

Fuente: Journal of Child Neurology 27(1):80-89, Ene 2012

Autores: Schiemann-Delgado J, Yang H, Mintz M y colaboradores

Institución: The Center for Neurological and Neurodevelopmental Health and the Clinical Research Center of New Jersey, Gibbsboro, EE.UU.

Título: A Long-Term Open-Label Extension Study Assessing Cognition and Behavior, Tolerability, Safety, and Efficacy of Adjunctive Levetiracetam in Children Aged 4 to 16 Years with Partial-Onset Seizures

Beneficios del Levetiracetam a Largo Plazo en Niños

El tratamiento complementario a largo plazo con levetiracetam en pacientes epilépticos con crisis de inicio parcial se asoció con un funcionamiento cognitivo estable y con cierta mejoría del funcionamiento emocional y conductual. La droga fue bien tolerada y permitió el control sostenido de las crisis.

Introducción y objetivos

El tratamiento de los niños y adolescentes con epilepsia no resulta sencillo. Entre las cuestiones a considerar a la hora de administrar una droga antiepiléptica a este grupo etario se incluye la posibilidad de observar efectos adversos significativos. Entre éstos se incluye la afectación potencial de la maduración cerebral y el funcionamiento neuropsicológico.

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico nuevo que actúa mediante la unión a la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A). De acuerdo con la información disponible, su administración como complemento del tratamiento con otras drogas antiepilépticas resulta eficaz en pacientes con diferentes tipos de epilepsia sin control adecuado. Según los resultados de diferentes estudios, el uso de levetiracetam también es útil en niños con crisis de inicio parcial. La administración de este fármaco no fue inferior, en comparación con el placebo, al considerar sus efectos sobre la memoria y la atención. No obstante, se informó cierto empeoramiento de la conducta agresiva, aunque sin alteración de las habilidades sociales, el desempeño académico y otras actividades.

Algunos pacientes que completaron el estudio de no inferioridad mencionado fueron incluidos en una extensión del ensayo, abierto, destinado a evaluar la eficacia y

seguridad a largo plazo del tratamiento complementario con levetiracetam en pacientes de 1 mes a 16 años. En la presente investigación se informaron los resultados correspondientes a la subpoblación de pacientes de 4 a 16 años. Se prestó especial atención al funcionamiento cognitivo y la conducta, evaluados mediante la *Leiter-R International Performance Scale* y la *Child Behavior Checklist*, respectivamente.

Pacientes y métodos

El estudio fue abierto, multicéntrico y de 48 semanas de duración. Los participantes considerados en el presente ensayo tenían entre 4 y 16 años, presentaban crisis de inicio parcial y eran atendidos en centros ubicados en Canadá, India, Sudáfrica, Reino Unido y Estados Unidos. Todos recibían tratamiento con 1 o 2 fármacos antiepilépticos y habían presentado al menos una crisis de inicio parcial durante las últimas 4 semanas. Sólo se incluyeron pacientes con un cociente intelectual de al menos 65. Durante un primer período de estudio tuvo lugar la titulación de la dosis de levetiracetam o el reemplazo del placebo por la droga. Luego se aplicó un período de terapia de mantenimiento con levetiracetam. La dosis inicial del fármaco fue de 20 mg/kg/día y se permitió su incremento hasta un máximo de 100 mg/kg/día. Las evaluaciones tuvieron lugar en forma

periódica hasta cumplirse las 48 semanas de mantenimiento.

Las escalas *Leiter-R* y la *Child Behavior Checklist* fueron aplicadas con el fin de evaluar el funcionamiento cognitivo y la conducta, respectivamente. Además, el funcionamiento cognitivo fue evaluado mediante la *Attention and Memory Battery (AM)* y la *Leiter International Performance Scale Revised (Leiter R)*. Los cambios del funcionamiento conductual y emocional fueron evaluados mediante la *Achenbach Child Behavior Checklist*. La *Child Behavior Checklist* fue completada por los padres o los cuidadores de los pacientes al inicio del estudio y luego de 24 y 48 semanas de seguimiento. Las otras herramientas fueron administradas por personal entrenado.

La seguridad del tratamiento se evaluó según la gravedad de los eventos adversos y su asociación con la droga administrada o la necesidad de discontinuar el tratamiento debido a su presencia.

También se evaluaron los cambios de los parámetros de laboratorio, los signos vitales y la evaluación mediante electroencefalograma (EEG).

La eficacia del tratamiento fue evaluada según la información aportada por los pacientes y sus cuidadores respecto de la frecuencia de las crisis. La variable principal considerada fue el porcentaje de reducción de la frecuencia semanal de las crisis de inicio parcial durante el período de mantenimiento.

En segundo lugar, se evaluó el índice de respuesta, definido ante una disminución de la frecuencia de las crisis mayor o igual al 50%, el porcentaje de días libres de crisis y la ausencia completa de crisis. Los cambios de la gravedad de la epilepsia fueron evaluados según la apreciación de los investigadores, los pacientes de 8 años en adelante y sus cuidadores.

Los resultados incluidos en el presente estudio corresponden a la población con intención de tratar, es decir, los pacientes que recibieron al menos una dosis de levetiracetam.

Los datos correspondientes a la seguridad, la eficacia, las variables demográficas y las variables evaluadas al inicio del estudio fueron analizados mediante estadísticas descriptivas. La modificación del resultado de la *Child Behavior Checklist* fueron analizados según los valores de *p* obtenidos mediante la prueba de Wilcoxon.

Resultados

La población evaluada incluyó un total de 103 pacientes, en su mayoría de sexo masculino (59.2%), el 77.7% de los cuales había participado del estudio controlado N0110320. El 80.6% de los participantes completó el estudio. La mayoría de los abandonos se debieron a la ausencia o a la pérdida de la eficacia del tratamiento, aunque también se registraron interrupciones relacionadas con la aparición de eventos adversos, con la imposibilidad de seguimiento, con la falta de consentimiento o con la violación del protocolo, entre otras causas.

En la mayoría de los casos no se conocía la etiología de la epilepsia (68%) y el 60.2% de los pacientes recibían sólo un fármaco antiepiléptico diferente del levetiracetam. Los cuadros comórbidos observados con mayor frecuencia fueron las cefaleas (15.5%), los trastornos del aprendizaje (11.7%) y el retraso madurativo (10.7%), en tanto que el 40.8% de los pacientes tenía antecedentes de trastornos neurológicos. La dosis media de levetiracetam durante el período de mantenimiento fue de 50.2 mg/kg/día. La exposición al levetiracetam tuvo lugar durante un período promedio de 1.8 y 9.2 meses durante las etapas de titulación y de mantenimiento, respectivamente.

El puntaje de la *Leiter-RAM Memory Screen* indicó la estabilidad del funcionamiento cognitivo a largo plazo. En coincidencia, el puntaje medio de la escala *Leiter-R Examiner's* correspondiente al funcionamiento cognitivo y social y a la regulación de las emociones presentó estabilidad a largo plazo. En cuanto a la aplicación de la escala *Child Behavior Checklist*, los resultados obtenidos en las diferentes oportunidades de evaluación indicaron una mejoría clínica y estable a largo plazo.

El 91.3% de los pacientes refirió al menos un evento adverso durante las 48 semanas de seguimiento. La mayoría de los cuadros fueron leves a moderados. Los eventos adversos más frecuentes incluyeron las cefaleas, la fiebre y las infecciones del tracto respiratorio superior. Los cuadros relacionados con la droga administrada tuvieron lugar en el 45.6% de los pacientes e incluyeron cefaleas, irritabilidad, agresividad, fatiga, convulsiones y conducta anormal. El 3.9% de los pacientes refirió eventos

adversos graves y el 2.9% presentó cuadros graves relacionados con el fármaco administrado, como convulsiones y neutropenia. La interrupción del tratamiento causada por la aparición de eventos adversos tuvo lugar en el 4.9% de los casos y se debió a la presencia de neutropenia, trastornos de conversión, reflejos anormales, irritabilidad, fatiga y trastornos conductuales, entre otros cuadros. En general, no se observaron cambios significativos de los parámetros de laboratorio, los signos vitales y el trazado obtenido mediante el EEG.

Durante la terapia de mantenimiento, la frecuencia media semanal de las crisis de inicio parcial disminuyó desde 1.2 hasta 0.1. El porcentaje promedio de disminución de la frecuencia media semanal de las crisis de inicio parcial fue 86.4%. El índice de respuesta alcanzó el 69.1%. Las mejorías mencionadas se mantuvieron durante todo el período de mantenimiento. El porcentaje promedio de días libres de crisis durante el estudio fue del 84.7% (mediana de 97.3%), en tanto que el porcentaje de pacientes que presentaron ausencia completa de crisis de todo tipo durante al menos 12, 24 y 48 semanas fue del 33.4%, 28% y 24.7%, respectivamente. Puede indicarse que la gravedad de la enfermedad mejoró durante el estudio en la mayoría de los pacientes. Este resultado tuvo lugar al evaluar los puntos de vista de diferentes informantes (investigador, padre o encargado y paciente).

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, la administración complementaria de levetiracetam durante un período de seguimiento prologado produjo una mejoría clínica en pacientes epilépticos de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial. El funcionamiento cognitivo fue estable, en tanto que el funcionamiento conductual y emocional mejoró levemente. La tolerabilidad del tratamiento fue adecuada, en tanto que el control de las crisis fue significativo. La ausencia de afectación cognitiva y conductual frente al empleo de levetiracetam fue demostrada en el estudio controlado efectuado en primera instancia. Se obtuvo este resultado, aun cuando la población evaluada estaba compuesta por muchos pacientes vulnerables desde el punto de vista neurológico.

Los resultados de la escala *Leiter-RAM* indicaron una mejoría estadísticamente significativa del funcionamiento cognitivo luego de 24 y 48 semanas. El estudio a doble ciego, la modificación del puntaje de la *Child Behavior Checklist* indicó una mejoría, aun al evaluar la conducta agresiva. La mejoría fue significativa, con excepción del puntaje correspondiente a la obediencia, obtenido en la semana 48. La proporción de pacientes que presentaron una mejoría de la conducta y el funcionamiento emocional ante la aplicación de la *Child Behavior Checklist* fue mayor, en comparación con la proporción de individuos que presentaron un empeoramiento conductual. Este resultado coincide con lo informado en estudios anteriores.

Es posible que las diferencias conductuales observadas entre los estudios a corto y largo plazo se relacionen con el efecto negativo inicial sobre la agresividad y su modificación mediante el ajuste posterior de la dosis.

Debido a cuestiones metodológicas, no es posible comparar los resultados frente a lo observado en otras investigaciones. En consecuencia, es importante contar con estudios en los cuales se apliquen herramientas específicas de evaluación como las utilizadas en el presente trabajo.

Los autores concluyen que el tratamiento complementario a largo plazo con levetiracetam en pacientes epilépticos de 4 a 16 años con crisis de inicio parcial resistentes, se asoció con un funcionamiento cognitivo estable y con cierta mejoría del funcionamiento emocional y conductual. El fármaco fue bien tolerado y permitió el control sostenido de las crisis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
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/155465

Fuente: Epilepsia
50(11):2377-2389,
Nov 2009

Autores: Levisohn
P, Mintz M, Jones J y
colaboradores

Institución: Children's
Hospital, Denver; Center
for Neurological and
Neurodevelopmental
Health, Voorhees; UCB
Inc., Smyrna, EE.UU.

Título: Neurocognitive
Effects of Adjunctive
Levetiracetam in Children
with Partial-Onset
Seizures: A Randomized,
Double-Blind, Placebo-
Controlled, Noninferiority
Trial

Ausencia de Alteración Cognitiva Significativa en Pacientes que Reciben Levetiracetam

La conservación de la capacidad para aprender resulta importante a la hora de tratar a los niños con epilepsia, sin importar el nivel intelectual. El uso de levetiracetam sería beneficioso ya que no se asoció con efectos adversos cognitivos significativos.

Introducción y objetivos

Es sabido que existe una asociación entre la epilepsia y la afectación de la maduración cognitiva en niños. La conservación de la capacidad para aprender resulta importante a la hora de tratar a los niños con epilepsia sin importar el nivel intelectual. Si bien los fármacos antiepilépticos pueden disminuir las consecuencias negativas de las crisis epilépticas, también pueden afectar la función cognitiva.

En general, los antiepilépticos más nuevos no afectarían la función cognitiva en niños, aunque no se cuenta con estudios adecuados al respecto. Según lo informado, el levetiracetam es eficaz y bien tolerado cuando se emplea como complemento del tratamiento de los niños con crisis de inicio parcial de difícil manejo. En diferentes estudios se halló que el levetiracetam no afecta la función cognitiva significativamente. De todos modos, no se cuenta con investigaciones sistemáticas al respecto efectuadas en niños. El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar los efectos neurocognitivos del tratamiento complementario con levetiracetam en niños con crisis de inicio parcial que no respondían en forma adecuada a la terapia.

Pacientes y métodos

El estudio fue aleatorizado, a doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo y de no inferioridad. Participaron niños epilépticos de 4 a 16 años. Los pacientes fueron

distribuidos para recibir levetiracetam o placebo. La dosis inicial fue de 20 mg/kg/día, administrados en dos comprimidos diarios o en solución oral al 10%. La dosis fue titulada hasta alcanzar la dosis máxima tolerada o 60 mg/kg/día. Todos los pacientes o sus cuidadores completaron registros diarios sobre las crisis y el tratamiento recibido.

Los participantes debían presentar un diagnóstico de epilepsia con crisis de inicio parcial de acuerdo con los criterios de la *International League Against Epilepsy* (ILAE). Todos debían tener el antecedente de al menos una crisis de inicio parcial durante las últimas 4 semanas en presencia de tratamiento con 1 o 2 fármacos antiepilépticos. La evaluación neurocognitiva fue realizada mediante la batería *Leiter International Performance Scale-Revised Attention and Memory* (Leiter-RAM) y la *Wide Range Assessment of Memory and Learning-2* (WRAML-2). La *Leiter-R Examiner's Rating Scale* fue completada por los evaluadores.

El parámetro principal de evaluación neurocognitiva fue el cambio del puntaje de la escala *Leiter-RAM*. En segundo lugar, se evaluaron los resultados de las escalas *WRAML-2* y *Leiter-R Examiner's Rating Scale*. Además, en cada evaluación se definieron las crisis y se estimó la frecuencia de éstas y la eficacia del tratamiento según la disminución de la frecuencia de las crisis y el índice de respuesta y de ausencia completa de crisis. La tolerabilidad del tratamiento fue evaluada de acuerdo con la aparición

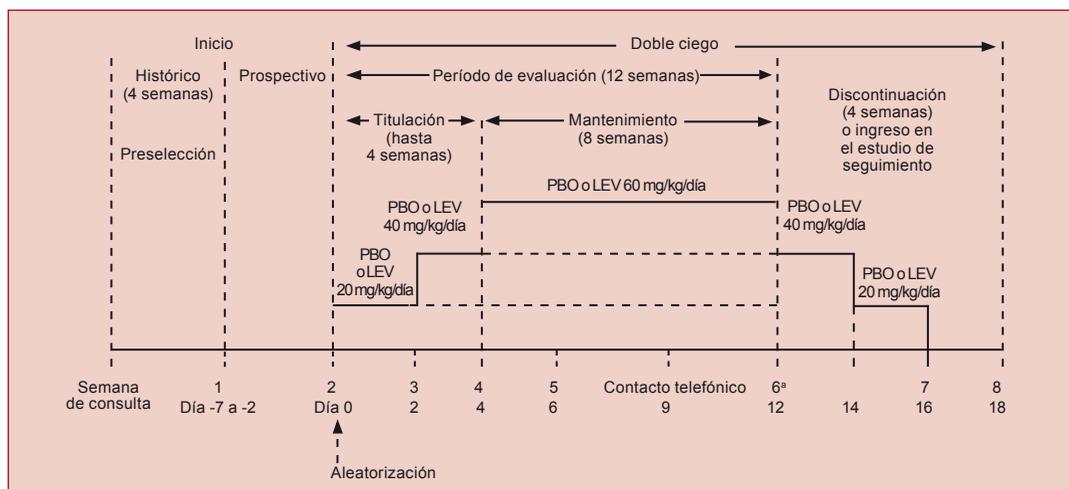


Figura 1. Diseño del estudio.

*Los participantes podían ingresar en un estudio abierto, a largo plazo, de seguimiento (N01148) en la sexta consulta o discontinuar el tratamiento antes de completar el estudio (consulta 8). Los participantes que abandonaron el estudio antes de la consulta 6 discontinuaron el tratamiento durante un período de 4 semanas y concurrieron a una consulta de seguimiento para evaluar la seguridad del estudio luego de 2 semanas de la última dosis.

LEV, levetiracetam; PBO, placebo.

de eventos adversos, la modificación de los parámetros de laboratorio, la evaluación física y neurológica y el resultado del electrocardiograma (ECG).

El análisis neurocognitivo principal fue de no inferioridad. Los resultados fueron analizados mediante un análisis de covarianza, en el cual el tratamiento fue la variable principal y el puntaje inicial de la escala *Leiter-RAM* fue la covariable. Los pacientes fueron evaluados según sus características, incluida la presencia de trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). La realización de un análisis de covarianza tuvo lugar mediante la consideración del subgrupo y la interacción de éste con el tratamiento. Los parámetros relacionados con la tolerabilidad de la terapia se analizaron mediante un abordaje descriptivo (Figura 1).

Resultados

Se evaluaron 98 pacientes de una media de 10.5 años, 64 tratados con levetiracetam y 34 incluidos en el grupo placebo. No obstante, el análisis por protocolo tuvo lugar en 73 pacientes, de los cuales 46 recibieron levetiracetam y 27, placebo. Ninguno de los participantes interrumpió el tratamiento debido a trastornos mentales o cognitivos. El 99% tenía antecedentes de crisis parciales y recibía 1 o 2 fármacos antiepilépticos como oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico y carbamazepina. La frecuencia media semanal de crisis de inicio parcial fue 0.9 en el grupo tratado con levetiracetam y 1.4 en el grupo que recibió placebo. No se observaron diferencias significativas entre ambos

grupos en cuanto a las características demográficas. La dosis media de levetiracetam durante el período de mantenimiento fue de 53.6 mg/kg/día.

La aplicación de la escala *Leiter-RAM* destinada a la evaluación de la memoria indicó un aumento del puntaje entre las semanas 8 y 12 de tratamiento. Es decir, se observó un cambio positivo de la memoria y la atención. El levetiracetam no fue inferior en comparación con el placebo ante esta evaluación. Los pacientes con TDAH manifestaron una mejoría significativamente menor del resultado de la escala *Leiter-RAM* en comparación con aquellos sin TDAH. Además, los individuos con TDAH que recibieron levetiracetam obtuvieron un puntaje menor, en comparación con el grupo placebo. La interacción entre el diagnóstico de TDAH y el tratamiento fue significativa.

Si bien el resultado de la escala WRAM L-2 mejoró, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con levetiracetam o placebo al evaluar dicho puntaje. En cuanto a la *Leiter-R Examiner's Rating Scale*, ambos grupos presentaron una mejoría similar del resultado.

La disminución de la frecuencia semanal de las crisis de inicio parcial fue del 91.5% en el grupo tratado con levetiracetam y del 26.5% en el grupo placebo. Los índices de respuesta fueron del 62.5% y 41.2% ante la administración de levetiracetam o placebo, respectivamente. La ausencia completa de crisis se observó en el 46.9% y el 8.8% de los casos, en el mismo orden. El 89.1% de los pacientes presentó al menos un evento adverso durante

el tratamiento con levetiracetam. Esto se observó en el 85.3% de los niños que recibieron placebo. Las cefaleas, el dolor abdominal alto, la nasofaringitis, la fatiga, los vómitos, la somnolencia y la agresividad fueron observados con una frecuencia mayor del 10% ante la administración del levetiracetam. Los eventos adversos asociados con los tratamientos administrados fueron más frecuentes entre los pacientes que recibieron levetiracetam, e incluyeron somnolencia, agresividad, fatiga, cefaleas, dolor abdominal, insomnio y afectación del estado de ánimo.

La incidencia de eventos adversos psiquiátricos fue mayor en el grupo que recibió levetiracetam. Los cuadros más frecuentes fueron los trastornos conductuales no psicóticos como la agresividad y la conducta anormal. Los trastornos del estado de ánimo no psicóticos tuvieron lugar en el 14.1% de los pacientes tratados con levetiracetam y en el 2.9% de los que recibieron placebo. La afectación de la cognición o de la agudeza mental también fue más frecuente entre los niños tratados con levetiracetam, en tanto que la amnesia, el TDAH, los trastornos cognitivos, los trastornos de la atención, la disfunción mental y el retardo psicomotor tuvieron lugar sólo en 1 paciente tratado con levetiracetam. El 3.1% de los sujetos que recibieron levetiracetam presentaron estados de confusión. Esto no se observó en ningún paciente que recibió placebo.

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Los eventos adversos graves se observaron en el 7.8% y 5.9% de los pacientes que recibieron levetiracetam y placebo, respectivamente. En cuanto a los eventos adversos serios, no los hubo entre los tratados con levetiracetam, y se registró uno (neumonitis) en un paciente que recibió placebo. De todos modos, no se halló una asociación entre el tratamiento y la aparición de eventos adversos serios. La discontinuación del tratamiento debido a la presencia de eventos adversos tuvo lugar en el 10.9% de los niños que recibieron levetiracetam y en el 5.9% de aquellos que recibieron placebo. No se registraron cambios significativos de los parámetros de laboratorio, los signos vitales, los parámetros neurológicos o los resultados del ECG relacionados con el tratamiento.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la administración de levetiracetam no fue inferior en comparación con el placebo al

evaluar sus efectos sobre la memoria y la atención. Tampoco se observaron diferencias entre ambos grupos ante la evaluación de la memoria, la concentración, la atención, el funcionamiento cognitivo y social y la regulación de las emociones. Es decir, el agregado de levetiracetam al tratamiento con otros fármacos antiepilépticos no afectó el funcionamiento cognitivo de los niños con crisis de inicio parcial evaluados en el presente estudio.

Es posible que la mejoría del funcionamiento cognitivo observada en ambos grupos se vincule con el aprendizaje ante la repetición de una misma evaluación. De todos modos, los pacientes que ingresaron en el período de estudio a largo plazo serán evaluados luego de 6 y 12 meses de seguimiento, lo cual permitirá conocer la permanencia de los efectos observados en el marco de la presente investigación.

Los hallazgos obtenidos coinciden con lo informado por otros autores sobre la ausencia de afectación neurocognitiva adicional en pacientes con epilepsia que reciben tratamiento con levetiracetam. De hecho, se sugirió que el uso de la droga mejora ciertas funciones cognitivas, a diferencia del topiramato. También se halló un perfil de alteración cognitiva favorable ante el uso de levetiracetam, en comparación con la administración de carbamazepina. Según los resultados de diversos estudios, los efectos del levetiracetam incluyen la mejoría del funcionamiento cognitivo y conductual en niños.

En conclusión, el empleo complementario de levetiracetam en niños epilépticos con crisis de inicio parcial resistentes al tratamiento no se asoció con una afectación cognitiva significativa.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
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/155463

Fuente: Brain & Development 39(3):231-235, Mar 2017

Autores: Muramatsu K, Sawaura N, Arakawa H y colaboradores

Institución: Gunma University Graduate School of Medicine, Gunma, Japón

Título: Efficacy and Tolerability of Levetiracetam for Pediatric Refractory Epilepsy

Levetiracetam en Pacientes con Epilepsia Sintomática

El tratamiento con levetiracetam resultó eficaz y bien tolerado en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. El fármaco también fue eficaz en sujetos con cuadros de epilepsia intratable y lesiones cerebrales o discapacidad intelectual.

Introducción y objetivos

De acuerdo con los resultados de un estudio reciente, la monoterapia con levetiracetam se asoció con una disminución mayor o igual al 50% de las crisis en pacientes con epilepsia con ausencias de la infancia de inicio reciente. También se informó la eficacia potencial del levetiracetam en individuos con espigas y ondas continuas durante el sueño.

El mecanismo de acción del levetiracetam se asocia con la modulación de la proteína 2A de la vesícula sináptica presente en forma generalizada en el sistema nervioso central. Si bien se desconoce la farmacocinética exacta de la droga, puede indicarse que posee una cinética lineal, un perfil favorable de seguridad, interacciones farmacológicas escasas y un nivel elevado de biodisponibilidad y de tolerabilidad. Dichas características resultan favorables a la hora de utilizar este fármaco en niños o adultos.

Los efectos adversos más frecuentes del levetiracetam ante su combinación con otras drogas antiepilépticas incluyen la somnolencia, la astenia, las infecciones y los mareos. También se observan síntomas conductuales como agitación, ansiedad, apatía, hostilidad, depresión y labilidad emocional. Tanto la somnolencia como la astenia, las cefaleas, las infecciones y los mareos fueron los efectos adversos más frecuentes del levetiracetam. Hasta el momento no se cuenta con datos sobre la eficacia del levetiracetam en individuos con discapacidad intelectual (DI) y lesiones en la exploración mediante resonancia magnética nuclear (RMN). En este

tipo de paciente es más frecuente observar epilepsia resistente al tratamiento.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento con levetiracetam en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. Los autores prestaron especial atención a los resultados en pacientes con lesiones cerebrales evaluadas mediante RMN y con DI.

Pacientes y métodos

El estudio fue abierto y retrospectivo y se llevó a cabo en pacientes epilépticos menores de 20 años, ambulatorios, con cuadros resistentes al tratamiento con fármacos antiepilépticos de primera línea durante un mínimo de 2 años, que recibieron tratamiento con levetiracetam durante un período mínimo de 6 meses. Se evaluaron las características clínicas, la fisiopatología de la enfermedad, la eficacia y la seguridad del tratamiento con levetiracetam en 49 pacientes. La dosis diaria inicial del fármaco fue de 10 mg/kg y fue aumentada hasta alcanzar los 3000 mg diarios como máximo en función de la respuesta obtenida.

Los autores analizaron la relación entre la eficacia del levetiracetam y las anomalías cerebrales evaluadas mediante RMN, la DI, o ambas. La DI se definió en presencia de un cociente intelectual menor de 70 ante la aplicación de pruebas de inteligencia. En ausencia de aplicación de dichas pruebas, la DI fue evaluada según el rendimiento escolar. La realización de dichas evaluaciones permitió clasificar a los pacientes según

la presencia o la ausencia de lesiones en la RMN, DI, o ambas. Como resultado se conformaron los grupos RMN+/DI+, RMN-/DI-, RMN+/DI- y RMN-/DI+.

Todos los pacientes fueron evaluados mediante RMN. La evaluación clínica incluyó el registro de las características de las crisis. La eficacia del tratamiento se evaluó de acuerdo con el índice de respuesta y la disminución de la frecuencia de las crisis. La respuesta se consideró favorable ante una disminución de la frecuencia de las crisis mayor o igual al 50%, en tanto que el agravamiento clínico fue definido en presencia de un aumento mayor o igual al 50% de la frecuencia de las crisis.

Resultados

Los 49 pacientes evaluados tenían una media de 10.6 ± 5 años. El 37% de los participantes presentó una disminución de la frecuencia de las crisis mayor o igual al 50%. El 27% alcanzó la ausencia completa de crisis y el 18% presentó una disminución menor del 50% de la frecuencia de las crisis. En cambio, el 41% de los pacientes no respondió al tratamiento y el 4% tuvo un agravamiento del cuadro clínico.

En la mayoría de los casos se observó más de un tipo de crisis. El cuadro más frecuente fueron las crisis parciales complejas, seguidas por las crisis parciales simples, las crisis generalizadas secundarias, las crisis tónicas y las crisis atónicas (32, 9, 8, 7 y 2 pacientes, respectivamente). El 82% de los pacientes presentó un cuadro de epilepsia relacionado con una localización determinada, en tanto que el 93% de estos tuvo un cuadro sintomático o criptogénico. Las anomalías paroxísticas e verificaron en el 82% de los pacientes ante la evaluación electroencefalográfica (EEG). El 14% de los pacientes presentó cuadros de epilepsia generalizada, como el síndrome de Lennox-Gastaut.

La dosis media y efectiva de levetiracetam fue de 38 y 29 mg/kg/día, respectivamente. Mientras que algunos pacientes alcanzaron la ausencia completa de crisis mediante el tratamiento con dosis bajas de la droga, otros pacientes requirieron dosis elevadas. El 78% de los participantes no manifestó efectos adversos notorios. Los mareos y la irritabilidad tuvieron lugar en el 14% y 2% de los casos, en tanto que el 4% discontinuó el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos o al agravamiento del cuadro clínico. De acuerdo con los datos recabados, el 45% de

los pacientes había recibido tratamiento con más de 7 fármacos antiepilépticos antes de iniciar el tratamiento con levetiracetam. La media de fármacos antiepilépticos usados previamente fue de 6.3 ± 3.2 .

Un total de 18 pacientes presentaron una disminución mayor o igual al 50% de la frecuencia de las crisis. De ellos, 13 no mostraron lesiones en la RMN. La disminución de la frecuencia de las crisis menor del 50% tuvo lugar en 31 pacientes, de los cuales 6 no presentaban lesiones en la RMN. Las anomalías observadas mediante RMN incluyeron la atrofia cerebral y la epilepsia sintomática. También se detectaron malformaciones congénitas, leucoencefalopatía y displasia cortical focal. Las lesiones registradas mediante RMN afectaron la eficacia del tratamiento con levetiracetam.

La DI tuvo lugar en 36 pacientes que presentaron un CI menor de 70 o una disfunción académica. Nueve de los 18 participantes que presentaron una disminución mayor o igual al 50% de la frecuencia de las crisis padecían una DI. En cambio, sólo 4 de los 31 pacientes con una disminución menor del 50% de la frecuencia de las crisis no tuvieron DI. La DI se asoció con la presencia de esclerosis tuberosa, antecedente de encefalopatía, eventos perinatales, malformaciones congénitas y trastornos del espectro autista, entre otros cuadros. La DI no influyó sobre la eficacia del tratamiento con levetiracetam.

Discusión y conclusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, la droga fue bien tolerada en comparación con otras drogas antiepilépticas a pesar de la titulación rápida de la dosis. Además, la eficacia del levetiracetam se observó en pacientes con anomalías en la resonancia magnética nuclear, discapacidad intelectual, o ambas, y ante el antecedente de tratamiento con numerosas drogas antiepilépticas. La respuesta bifásica ante la administración de dosis bajas o elevadas de levetiracetam coincidió con lo informado en estudios anteriores y podría relacionarse con cuestiones farmacocinéticas.

La eficacia del levetiracetam difirió significativamente según los hallazgos obtenidos mediante la RMN. Concretamente, la presencia de lesiones se asoció con una disminución de la eficacia, aunque no es posible obtener conclusiones claras al respecto debido a la variabilidad notoria de las lesiones observadas en los diferentes pacientes. La DI no in-

fluyó en forma significativa sobre la eficacia del levetiracetam, aunque la proporción de participantes que no respondieron en forma óptima al tratamiento fue mayor entre los que manifestaron DI. Es probable que la fisiopatología subyacente del cuadro que genera la DI haya influido sobre los resultados, aunque no es posible obtener conclusiones definitivas al respecto.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacaron su diseño retrospectivo. En segundo lugar, el levetiracetam fue el único fármaco evaluado. Finalmente, los participantes tenían diferentes tipos de crisis y síndromes epilépticos.

Los autores concluyen que el tratamiento con levetiracetam resultó eficaz y bien tolerado en pacientes pediátricos con epilepsia refractaria. El fármaco también fue eficaz en

niños con cuadros de epilepsia intratable y lesiones cerebrales o DI.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
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/155466

Fuente: European Review for Medical and Pharmacological Sciences 20(12):2689-2694, Jun 2016

Autores: Chen J, Liu X, Yue X, Chen S

Institución: Xuzhou Children's Hospital, Jiangsu, China

Título: The Clinical Efficacy and Safety of Levetiracetam Add-on Therapy for Child Refractory Epilepsy

Eficacia del Levetiracetam en Niños con Epilepsia Resistente al Tratamiento

El levetiracetam es un fármaco adecuado para el tratamiento de los niños con epilepsia refractaria. Su empleo como complemento del tratamiento con otras drogas se asoció con una eficacia rápida y escasas reacciones adversas.

Introducción y objetivos

De acuerdo con lo estimado, hasta el 30% de los niños epilépticos no responden en forma adecuada al tratamiento con anticonvulsivos. En el caso de los niños es importante que el tratamiento sea eficaz y bien tolerado y que genere la menor cantidad posible de eventos adversos.

El presente estudio fue prospectivo y se llevó a cabo con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento complementario con levetiracetam en niños con epilepsia refractaria.

Pacientes y métodos

Participaron 65 pacientes de 3.16 ± 0.4 años, en su mayoría de sexo masculino, con diagnóstico de epilepsia refractaria atendidos en el *Xuzhou Children's Hospital*. Los pacientes habían recibido 2 tipos de fármacos antiepilépticos con un perfil aceptable de tolerabilidad, en dosis adecuadas durante un período de 1 a 2 meses. No obstante, no habían logrado la recuperación y la ausencia de crisis. También se incluyeron pacientes con epilepsia refractaria y con síndromes epilépticos. En total, 29 niños presentaban crisis generalizadas, 34 participantes tenían crisis parciales y 2 pacientes, espasmos epilépticos. La evaluación electroencefalográfica (EEG) indicó la presencia de ondas agudas, puntas-ondas y complejos espiga-onda lenta. Las ondas anormales se observaron especialmente entre los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal o frontal. También se registró un caso de hipsarritmia, así como trazados normales. La evaluación mediante

resonancia magnética (RMN) indicó anomalías parenquimatosas cerebrales en 9 pacientes.

El tratamiento complementario con levetiracetam se instauró en modificar el esquema terapéutico original, aunque se permitió la modificación de la dosis ante variaciones del peso corporal o modificaciones de la concentración plasmática. La dosis inicial fue de 10 mg/kg/día divididos en 2 tomas. Dicha dosis fue incrementada en forma paulatina hasta llegar a 60 mg/kg/día o lograr la ausencia de crisis. Los pacientes fueron evaluados mediante EEG antes del inicio del tratamiento y luego de 3, 6 y 12 meses de seguimiento.

La eficacia del tratamiento fue evaluada según la disminución de la frecuencia de las crisis. La ausencia de crisis durante el período de seguimiento se interpretó como un control completo. El tratamiento fue definido como eficaz ante la disminución de la frecuencia de las crisis, mayor o igual al 50%. De no alcanzarse dicho nivel de disminución, el tratamiento fue considerado ineficaz. También se tuvieron en cuenta las descargas epileptiformes ante la realización del EEG, lo cual permitió estimar la disminución de la actividad epiléptica. La mejoría completa se definió en ausencia de descargas, en tanto que la mejoría acentuada se correspondió con la disminución de al menos el 50% de las crisis, y la ausencia de mejoría fue definida en presencia de una disminución menor del 50%.

La información fue procesada mediante el programa SPSS 16.0. La normalidad esta-

Tabla 1. Correlación entre la eficacia clínica y la mejora del electroencefalograma (EEG) (%).

Mejoría completa en el EEG	Mejoría pronunciada en el EEG	Mejoría marcada en el EEG	Ninguna mejoría en el EEG	Total
Control completo	3 (5.2)	3 (5.2)	0	6 (10.3)
Eficacia marcada	4 (6.9)	17 (29.3)	7(12.1)	28 (48.3)
Sin eficacia	1 (1.7)	10 (17.2)	13 (22.4)	24 (41.4)
Total	8 (13.8)	30 (51.7)	20 (34.5)	58 (100)

dística se analizó mediante el método de Kolmogorov-Smirnov, en tanto que la comparación entre los índices de eficacia durante el período de seguimiento tuvo lugar mediante la prueba de Friedman. La prueba de Kruskal-Wallis permitió comparar los índices de crisis entre los grupos, mientras que la correlación de Spearman fue utilizada para detectar el efecto de factores relevantes como la edad de inicio de la enfermedad y el sexo.

Resultados

Participaron 58 pacientes, 30 de los cuales eran varones. El período de seguimiento tuvo una duración mayor de 12 meses. El control completo a los 3, 6 y 12 meses fue del 6.9%, 10.3% y 3.4%, respectivamente. Los índices de eficacia (considerados como la suma de los casos con control completo y aquellos con mejoría acentuada) obtenidos en dichas instancias de evaluación fueron del 44.8%, 58.6% y 39.6%, respectivamente. Los 3 índices difirieron en forma notoria entre sí. El mayor índice de eficacia tuvo lugar a los 6 meses de tratamiento, momento en el cual el 10.3% de los pacientes no presentaba crisis, el 48.3% tenía una mejoría acentuada y el 41.1% no había logrado mejoría alguna.

Los pacientes que presentaron mejoría tenían una media de 2.3 ± 0.5 años, en tanto que aquellos que no mejoraron tenían 3.7 ± 0.6 años. De todos modos, las diferencias al respecto no resultaron significativas. La eficacia del levetiracetam tuvo lugar en el 62% y 51.8% de los pacientes con crisis parciales y generalizadas, respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. La eficacia del tratamiento, evaluada a los 6 meses de seguimiento, no estuvo influenciada por el sexo, la edad de inicio o el curso de la enfermedad.

Dos pacientes presentaron hipsarritmia al inicio del estudio ante la evaluación mediante EEG. En el resto de los pacientes evaluados mediante EEG se observaron patrones anormales con ondas agudas, complejos punta-onda y espiga onda lenta, principalmente en los lóbulos temporal y frontal.

Luego de 6 meses de tratamiento complementario con levetiracetam, el 13.8% de los pacientes no manifestó un patrón epileptiforme en el EEG, en tanto que el 51.7% presentó disminución y mejoría notorias. De hecho, la mejoría observada mediante el EEG se correlacionó con la eficacia clínica. Los índices de permanencia en el tratamiento a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento fueron del 97%, 90.7% y 89%, respectivamente. Dos de los pacientes abandonaron el tratamiento luego de 6 meses debido a la falta de eficacia, en tanto que otros 2 participantes debieron interrumpirlo debido a la aparición de trastornos mentales y en un caso se suspendió por cuestiones económicas. Al final del período de 12 meses de seguimiento, el 11% de los pacientes había discontinuado el tratamiento con levetiracetam (Tabla 1).

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, el levetiracetam es un fármaco antiepileptico con características farmacológicas que permiten considerarlo ideal como opción de segunda línea. Los índices de eficacia asociados con la administración de la droga fueron del 44.8%, 58.6% y 39.6% luego de 3, 6 y 12 meses de seguimiento, respectivamente. La eficacia máxima tuvo lugar a los 6 meses. Los autores sugieren que el uso complementario de levetiracetam es eficaz en niños con epilepsia refractaria, aunque los resultados obtenidos en otros estudios indicaron índices mayores de eficacia en comparación con los hallados en la presente investigación. Esto podría deberse a la edad de los participantes. La edad se correlacionó en forma negativa con el índice de eliminación del levetiracetam. Los autores destacaron que la dosis empleada en el presente estudio fue relativamente baja, lo cual podría haber favorecido la obtención de índices bajos de cumplimiento y eficacia terapéutica. Según lo informado por otros autores, el levetiracetam tiene un nivel mayor de eficacia en pacientes con crisis generalizadas, en comparación con aquellos con crisis parciales. En coincidencia, en el presente trabajo se ob-

servó una diferencia significativa de eficacia entre ambos tipos de crisis. También puede indicarse que el tratamiento con levetiracetam es eficaz en niños con espasmos epilépticos, en coincidencia con lo informado por otros investigadores. Ante la ausencia de respuesta adecuada a la monoterapia, existen fundamentos para considerar el agregado de levetiracetam al esquema terapéutico.

La eficacia del levetiracetam en niños con cuadros de epilepsia resistentes al tratamiento se observó en forma rápida. A los 6 meses se verificó un nivel aparentemente superior de eficacia en comparación con lo observado a los 12 meses. También se halló una disminución de las descargas epileptiformes que, a su vez, se correlacionaron con la mejoría clínica. Los resultados obtenidos coinciden con lo hallado en otro estudio en el cual se observaron cuadros de agitación y trastornos mentales en pacientes que recibieron levetiracetam. Dichos cuadros disminuyeron en forma considerable con la reducción de la dosis de la droga. De todos modos, los índices de cumplimiento del tratamiento fueron elevados.

Conclusión

El levetiracetam es un fármaco adecuado para el tratamiento de los niños con epilepsia refractaria. Su empleo como complemento del tratamiento con otras drogas antiepilépticas se asoció con una eficacia rápida y escasas reacciones adversas. Más allá de controlar las crisis epilépticas, el levetiracetam permitió disminuir las descargas epileptiformes observadas mediante el uso de EEG.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
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/155462

Fuente: Neuropsychiatric Disease and Treatment 9:295-306, Feb 2013

Autores: Cormier J, Chu C

Institución: Massachusetts General Hospital, Boston, EE.UU.
Título: Safety and Efficacy of Levetiracetam for the Treatment of Partial Onset Seizures in Children from One Month of Age

Seguridad del Levetiracetam en la Población Pediátrica

El empleo de levetiracetam resulta eficaz y bien tolerado en la población pediátrica con crisis de inicio parcial. De todos modos, es necesario contar con datos que permitan obtener conclusiones definitivas al respecto.

Introducción y objetivos

La epilepsia es una enfermedad neurológica frecuente en la población pediátrica cuyo tratamiento principal consiste en la administración de fármacos anticonvulsivos. No obstante, no se cuenta con información suficiente sobre la eficacia y la seguridad de dicho tratamiento en pediatría. En la actualidad existen sólo 13 drogas anticonvulsivas aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su utilización en pediatría, 3 de las cuales están aprobadas para su uso en menores de 2 años. Es importante conocer las opciones más seguras y eficaces, especialmente en los niños más pequeños.

En el presente estudio se evaluaron las características farmacológicas, la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del levetiracetam en la población pediátrica. La aprobación del uso de levetiracetam en niños de 4 años en adelante, con crisis de inicio parcial, tuvo lugar en 2004, en tanto que en 2012 se aprobó su empleo complementario para las crisis parciales en pacientes epilépticos de 1 mes de edad en adelante.

Farmacología del levetiracetam

El levetiracetam se une a la proteína 2A de la vesícula sináptica (SV2A) implicada en la exocitosis dependiente de calcio. Aunque se desconoce el papel de la SV2A, se verificó su asociación con la neurotransmisión gabaérgica. También se informó una disminución de la expresión cerebral de SV2A en pacientes epilépticos. En la actualidad se dispone de formulaciones orales de le-

tiracetam de liberación inmediata y prolongada. También existen formulaciones para su administración como solución oral o por vía intravenosa. La dosis diaria final oscila entre 21 mg/kg en niños menores de 6 meses y 30 mg/kg en niños de hasta 16 años. La formulación intravenosa no se encuentra aprobada en niños. De todos modos, se señaló una eficacia y tolerabilidad adecuadas en niños de 3 semanas a 10 años tratados con la formulación intravenosa.

El perfil farmacocinético del levetiracetam es favorable e incluye absorción rápida, cinética lineal, obtención rápida de un estado estacionario y biodisponibilidad oral del 95%.

La excreción de la droga tiene lugar por vía renal. El 66% de la dosis se excreta sin modificaciones, en tanto que el resto es excretado como metabolito inactivo luego de su hidrólisis en el torrente sanguíneo. En niños se observó un índice más eleva-

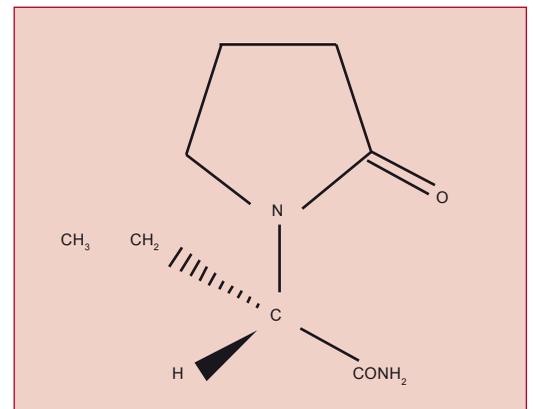


Figura 1. Estructura química del levetiracetam.

do de eliminación, en comparación con los adultos, así como una vida media más corta. Dado que el levetiracetam se une a las proteínas plasmáticas en una proporción menor del 10% y no es metabolizado por el sistema enzimático citocromo P450, no existen interacciones farmacológicas significativas para la droga. No obstante, la coadministración con inductores enzimáticos podría aumentar la eliminación en niños (Figura 1).

Eficacia del levetiracetam

Tratamiento combinado

De acuerdo con la información disponible, el levetiracetam es eficaz y bien tolerado en niños de 1 mes a 16 años que presentan crisis parciales. Hasta el 62% y el 47% de los pacientes alcanzaron una disminución del 50% o mayor de la frecuencia de las crisis y la ausencia total de crisis, respectivamente. Los índices de respuesta a largo plazo fueron similares. Otros autores informaron que, al utilizarse en dosis de 60 mg/kg/día, el levetiracetam es más eficaz que el placebo para lograr el control de las crisis parciales en niños de 4 a 16 años. Estos resultados coincidieron con lo comunicado en estudios adicionales. Puede indicarse, además, que el levetiracetam es más eficaz que el gabapentín y tiene un perfil comparable frente a la lamotrigina, el topiramato y la oxcarbazepina en niños con epilepsia parcial.

Tratamiento intravenoso

La información sobre la eficacia del levetiracetam por vía intravenosa es escasa. La droga fue útil en pacientes con crisis parciales migratorias y estado epiléptico resistentes a otros tratamientos y en niños con crisis parciales complejas repetitivas. Si bien el tratamiento no se asoció con efectos adversos graves, en un estudio se informó la aparición de agresividad en pacientes con crisis agudas repetitivas.

Monoterapia

El levetiracetam no se encuentra aprobado para ser utilizado como monodroga. Sin embargo, en diferentes estudios se informó su eficacia y tolerabilidad adecuadas en adultos.

En cuanto a la población pediátrica, también se informó su eficacia en presencia de crisis de inicio parcial. Es necesario contar con estudios adicionales al respecto.

Poblaciones especiales

El levetiracetam podría ser eficaz en pacientes con epilepsia benigna con espigas centro-temporales (EBEC). Su uso se asoció con una ausencia completa de crisis más frecuente en comparación con la administración de carbamazepina.

Los pacientes con complejo esclerosis tuberosa presentan crisis epilépticas de diferente tipo que pueden ser resistentes al tratamiento. En pacientes pediátricos con dicha enfermedad se halló que la administración complementaria de levetiracetam disminuyó la frecuencia de las crisis.

La encefalopatía epiléptica con actividad punta-onda continua durante el sueño de ondas lentas es infrecuente y difícil de tratar. Según los resultados obtenidos en diferentes estudios realizados en niños con este cuadro clínico, la administración complementaria de levetiracetam disminuye las crisis, mejora el funcionamiento psicomotor y normaliza del trazado electroencefalográfico.

El uso de levetiracetam no está indicado en neonatos con crisis epilépticas, aunque es cada vez más frecuente con resultados preliminares favorables. La administración intravenosa de levetiracetam en neonatos con crisis parciales y generalizadas se asoció con la ausencia de crisis. La somnolencia fue el único efecto adverso observado. No obstante, algunos neonatos requirieron fenobarbital debido a la recurrencia de las crisis. También se informó la eficacia del levetiracetam por vía oral en neonatos. Los resultados obtenidos en ensayos retrospectivos fueron heterogéneos. Hasta el momento no se cuenta con ensayos clínicos aleatorizados y controlados que permitan obtener conclusiones más fiables sobre el uso de levetiracetam en neonatos.

Seguridad y tolerabilidad

La exposición a los anticonvulsivos durante el neurodesarrollo puede tener efectos adversos, lo cual constituye una limitación de importancia. Si bien es necesario efectuar más investigaciones, el levetiracetam no generaría muerte neuronal. Además, este fármaco no interrumpió la maduración sináptica durante el período posnatal, a diferencia de otras drogas.

El levetiracetam resultó eficaz y bien tolerado en pacientes pediátricos con crisis de inicio parcial. La mayoría de sus efectos adversos fueron leves a moderados y dismi-

nuyeron mediante el ajuste de la dosis. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron somnolencia y cambios conductuales como agresividad e irritabilidad. En pacientes menores de 16 años, el uso de levetiracetam se asoció con cambios conductuales y disminución de la lucidez y de la concentración, aunque también se señalaron mejorías en dichas áreas. Otros autores informaron un empeoramiento de la conducta en pacientes tratados con levetiracetam, aunque a largo plazo el resultado del tratamiento fue positivo.

En un estudio realizado en pacientes de 4 a 16 años con crisis parciales tratados con levetiracetam no se observaron diferencias cognitivas significativas frente al placebo. Tampoco se verificaron efectos negativos sobre el funcionamiento psicomotor o conductual. Entre los efectos adversos más frecuentes del levetiracetam se incluyen los trastornos del sueño, la anorexia, las náuseas y las cefaleas. Los efectos adversos potencialmente graves son infrecuentes e incluyen los trastornos psiquiátricos, la coreoatetosis y la colitis hemorrágica. Los trastornos psiquiátricos descritos ante la administración de levetiracetam fueron la psicosis, la depresión y la tendencia suicida. En los casos descritos, los cuadros desaparecieron con la interrupción del tratamiento.

Los casos de psicosis inducida por el levetiracetam en la población pediátrica son infrecuentes. Según los datos disponibles, algunos pacientes presentan síntomas psicóticos reversibles luego de iniciar el tratamiento con levetiracetam, generalmente ante la titulación rápida de la droga y en sujetos con antecedentes de trastornos cognitivos o conductuales. Los síntomas psicóticos desaparecieron frente a la discontinuación del tratamiento. En cuanto a la depresión, se informó el caso de un paciente de 5 años que presentó un episodio de depresión mayor luego de iniciar el tratamiento con levetiracetam.

La interrupción del tratamiento se asoció con la desaparición del cuadro depresivo. No queda claro si los efectos adversos del levetiracetam son dependientes de la dosis.

En algunos casos se informó la mejoría de la tolerabilidad al levetiracetam ante la administración de vitamina B6, aunque los datos disponibles al respecto son limitados. Según lo hallado con efectos adversos con-

ductuales asociados con el uso de levetiracetam, la administración de vitamina B6 mejoró significativamente la conducta en el 41% de los casos. Es necesario contar con estudios controlados con placebo que permitan evaluar este hallazgo con mayor profundidad.

Discusión

Lograr la maduración cerebral normal del niño en crecimiento es el objetivo a alcanzar por el neurólogo pediatra. No obstante, este objetivo puede ser difícil de lograr si se desconocen los riesgos y beneficios asociados con la administración de determinados fármacos. Existe preocupación acerca de la toxicidad potencial de ciertos anticonvulsivos. Además, en estudios recientes se informó que determinados anticonvulsivos pueden ser ineficaces o favorecer las crisis al ser administrados durante el desarrollo cerebral. Si bien durante las últimas décadas aumentó la cantidad de anticonvulsivos aprobados para su uso en pediatría, la información sobre la eficacia y la seguridad de dichos fármacos aún es limitada. Además, es claro que los datos obtenidos en la población adulta no pueden aplicarse a la población pediátrica. No obstante, las investigaciones efectuadas recientemente en el campo de la epilepsia pediátrica resultan alentadoras. Esto se debe a la aplicación de diseños que reflejan la heterogeneidad de la población pediátrica. Asimismo, existen iniciativas por parte de la FDA que favorecen la realización de investigaciones adecuadas en la población pediátrica y la aprobación de fármacos apropiados para el tratamiento de la epilepsia en niños.

Los autores consideran que la información disponible en la actualidad resulta alentadora en cuanto a la aprobación del uso de levetiracetam en niños con crisis de inicio parcial. De hecho, la droga sería segura y eficaz en niños que presentan crisis de etiologías diversas. Estos hallazgos fueron observados en diferentes grupos etarios. De todos modos, es necesario contar con más investigaciones con el fin de evaluar con mayor profundidad los efectos del levetiracetam en niños con crisis parciales. En este sentido, existen 3 estudios aleatorizados y controlados realizados en niños menores de 4 años, muy pocos de los cuales tenían entre 1 y 6 meses de vida. Esto indica la necesidad de contar con ensayos clínicos adicionales que permitan obtener conclu-

siones definitivas sobre la eficacia del levetiracetam en niños de diferentes edades. La evaluación sistemática de las consecuencias del tratamiento con levetiracetam en niños debe efectuarse a corto y largo plazo. Los datos existentes hasta el momento indican que el uso de levetiracetam no se asocia con una probabilidad elevada de generar déficit cognitivo, aunque sólo se cuenta con un estudio sobre este tema realizado en pacientes de corta edad. Debido a que el cerebro en proceso de maduración presenta cambios anatómicos y fisiológicos dinámicos, la evaluación de los efectos del levetiracetam y otros fármacos anticonvulsivos en presencia de diferentes instancias de maduración cerebral no resulta simple. De todos modos, los resultados disponibles hasta el momento permiten sugerir que es posible

identificar opciones terapéuticas seguras y eficaces para los niños que sufren epilepsia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2017
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/155460

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.