

Nahuel Pereira de Silva

Características farmacológicas del Levetiracetam

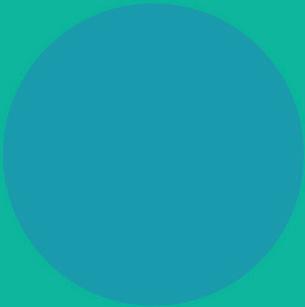
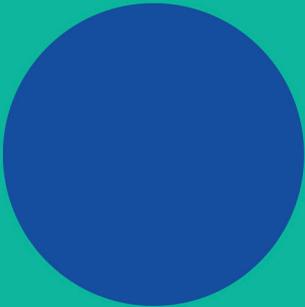
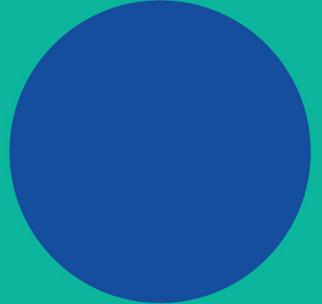
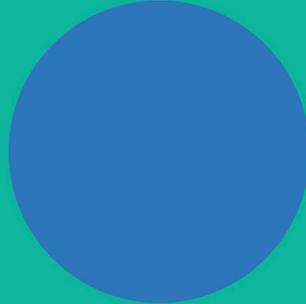
Utilización e indicaciones
en los diversos cuadros clínicos



Gador

etabyx[®]

LEVETIRACETAM



EL CONTROL ES POSIBLE

Con **ETABYX[®]** su paciente cuenta con toda la **eficacia¹** de Levetiracetam, con **calidad Gador**.

1. Sills GJ, et al. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. Neuropharmacology 2020;168:107966.



Para más información sobre ETABYX[®] visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud, prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos sin autorización de Gador S.A.

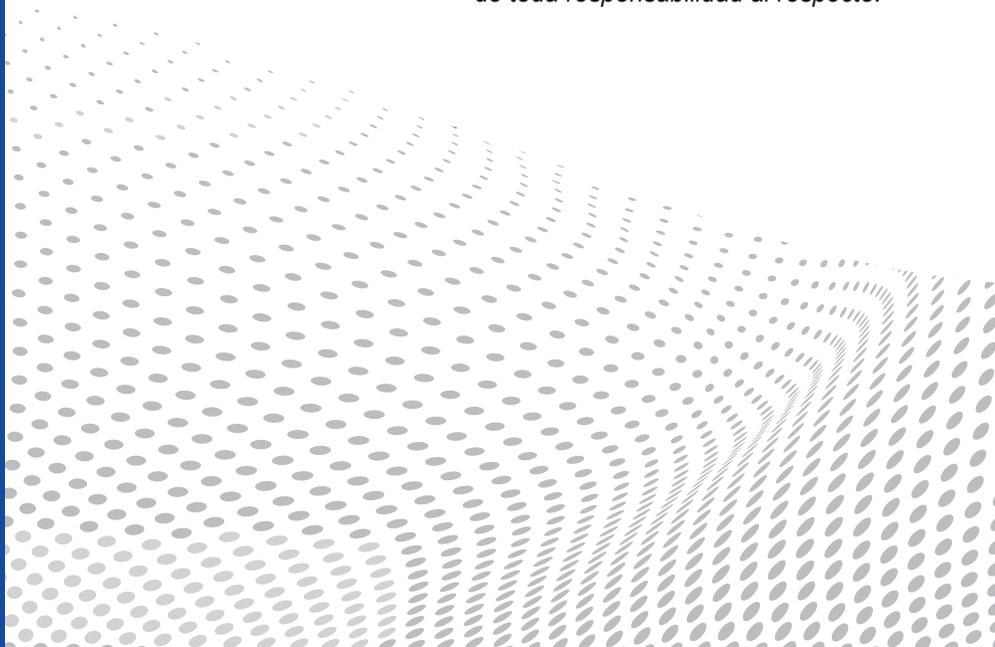


CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL LEVETIRACETAM Y SU UTILIZACIÓN E INDICACIONES EN LOS DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

Nahuel Pereira de Silva

Médico neurólogo, Sección Epilepsia, División Neurología,
Hospital de Agudos “Dr. José María Ramos Mejía”.
Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional
“Arturo Jauretche” (UNAJ).
Servicio de Neurofisiología, Sección Neurología,
Sanatorio de la Trinidad Mitre.

*Los textos que en esta publicación se editan expresan
la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los
artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A.
de toda responsabilidad al respecto.*



CONTENIDO

| | |
|--|----|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS | 3 |
| MECANISMO DE ACCIÓN | 4 |
| FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA | 4 |
| INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS | 5 |
| COMPUESTO FARMACOLÓGICO Y MODO DE USO | 5 |
| EFICACIA | 6 |
| SEGURIDAD | 10 |
| PRECAUCIONES | 11 |
| EFFECTOS ADVERSOS | 11 |
| EMBARAZO Y LACTANCIA | 12 |
| COGNICIÓN | 12 |
| EVENTOS PSIQUIÁTRICOS Y COMPORTAMIENTO SUICIDA | 14 |
| CALIDAD DE VIDA | 15 |
| STATUS EPILEPTICUS | 15 |
| OTRAS INDICACIONES | 16 |
| CONCLUSIONES | 17 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 17 |

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL LEVETIRACETAM Y SU UTILIZACIÓN E INDICACIONES EN LOS DIVERSOS CUADROS CLÍNICOS

Nahuel Pereira de Silva

Introducción

La epilepsia es una de las enfermedades neurológicas más frecuentes (1) con una incidencia anual de 50/100.000. Se estima que 3,5 millones de personas desarrollan epilepsia por año.

Se caracteriza por la presencia de crisis comiciales recurrentes (1) y constituye un gran número de etiologías y síndromes. A grandes rasgos se las puede clasificar en epilepsias focales, epilepsias generalizadas y epilepsias con ambos tipos de crisis. Las crisis focales son las que inician debido a una actividad eléctrica excesiva en una región particular del cerebro y presentan síntomas específicos de esa región. Las crisis generalizadas son aquellas en que la actividad eléctrica excesiva inicia seguramente en algún punto, pero, rápidamente, comprometen redes que involucran gran parte del cerebro.

El tratamiento principal para la epilepsia continúa siendo el farmacológico. Durante décadas se han desarrollado gran cantidad de medicaciones anticrisis (MAC). La elección de la MAC entre los muchos fármacos disponibles requiere considerar la compleja naturaleza de la epilepsia, la eficacia y tolerabilidad de la MAC y las características del paciente. Las opciones de tratamiento incluyen (1) las MAC más antiguas, llamadas de *primera generación* (carbamazepina, etosuximida, fenitoína, fenobarbital, primidona y ácido valproico), las de *segunda generación* (levetiracetam, felbamato, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, rufinamida, tiagabina, topiramato, vigabatrina y zoni-

samida) y actualmente las de *tercera generación* (eslicarbazepina, perampanel, brivaracetam).

La MAC ideal debe tener una alta biodisponibilidad, concentraciones plasmáticas proporcionales a la dosis, exposición predecible, unión mínima o nula a las proteínas plasmáticas y ausencia de interacciones con otros fármacos.

Una de las MAC más difundidas y utilizadas en los últimos años es el levetiracetam.

El levetiracetam fue aprobado para su uso en epilepsia por la FDA en 1999 (2), en Europa (3) y en nuestro país (ANMAT) en el 2000. Es una MAC de segunda generación, de amplio espectro, que se puede utilizar en monoterapia en pacientes a partir de los 16 años con epilepsia de reciente diagnóstico, para el tratamiento de crisis de inicio focal con o sin compromiso bilateral. También como terapia concomitante en pacientes a partir de los 4 años (ANMAT, en la Unión Europea se puede utilizar a partir de 1 mes de vida) para el tratamiento de crisis de inicio focal con o sin compromiso bilateral. La más reciente indicación es la terapia concomitante en pacientes a partir de los 12 años de crisis mioclónicas y tónico clónicas generalizadas (4, 5, 6).

Propiedades farmacológicas

Su síntesis se realizó a principios de la década de 1980 (3). Tiene una configuración molecular casi idéntica al piracetam. Sin embargo, las mínimas diferencias que presentan resultan en propiedades totalmente diferentes para el levetiracetam (7).

El levetiracetam es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de α -etil-2-oxo-1-pirrolidina ace-

tamida) (1, 6), C₈H₁₄N₂O₂ (ver Figura 1), con un peso molecular de 170,21. Es un polvo con olor ligero, sabor amargo, muy soluble en agua (104g/100 ml), cloroformo (65,3g/100 ml) y metanol (53,5g/100 ml), y menos soluble en etanol (16,5g/100 ml) (7, 8).

Mecanismo de acción

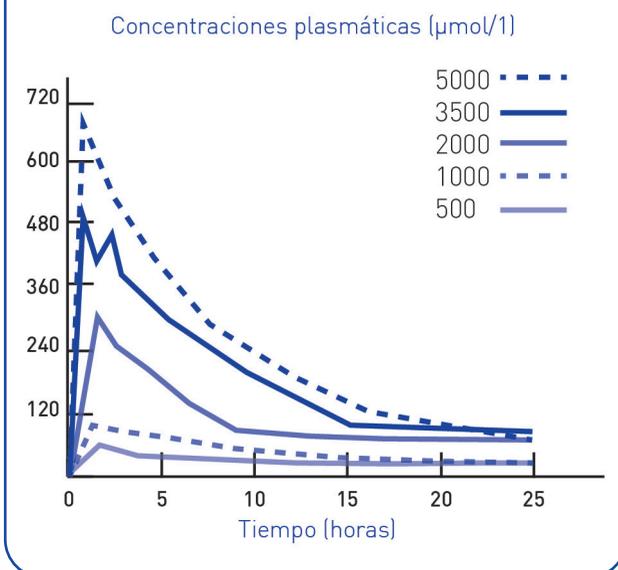
El mecanismo de acción del levetiracetam difiere del de otras MAC habitualmente usadas.

El levetiracetam inhibe parcialmente los canales de Ca²⁺ tipo N y reduce la liberación de Ca²⁺ intraneuronal; invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina, inducidas por zinc y β-carbolinas; estabiliza los receptores GABA_A alterados en el cerebro con epilepsia (1) e inhibe las corrientes de K⁺ retardadas (7).

El punto de unión específico del levetiracetam es la proteína 2A de las vesículas sinápticas (SV2A), la cual parece estar involucrada en la fusión de vesículas y en la exocitosis de neurotransmisores, con la consecuente inhibición directa de la liberación de neurotransmisores presinápticos (1, 4, 6). El levetiracetam inhibe la descarga ictal sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hipersincronización de la descarga ictal y la propagación de la actividad comicial (9) y así estabilizar la actividad eléctrica en el cerebro (5).

Además, el levetiracetam poseería propiedades neuroprotectoras a través de su capacidad para regular hacia arriba la expresión de los transportadores EAAT1/GLAST y EAAT2/GLT-1 de glutamato glial. También tendría un efecto antihiperálgico a través de la activación indirecta de las

Figura 2. Concentraciones plasmáticas de levetiracetam en voluntarios sanos



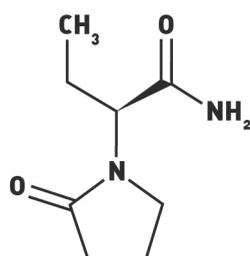
Modificado de Patsalos, 2004 (8).

vías GABA centrales y/o periféricas mediante el aumento de la neurotransmisión GABAérgica, la disminución de los niveles de noradrenalina a través de su acción adrenérgica α-2, así como la modulación de los niveles de 5-HT. De forma alternativa podría influir en los receptores opioides μ. (3)

Farmacocinética y farmacodinamia

El levetiracetam es un fármaco muy soluble y permeable, que alcanza una biodisponibilidad del 100%. Su absorción no se afecta por los alimentos (6). Después de la ingesta de una dosis única por parte de voluntarios sanos en ayunas, los valores de C_{máx} y el área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) en plasma, muestran una linealidad de dosis en el rango terapéutico de levetiracetam 500-5000 mg (ver Figura 2) y, como es lineal, no se requiere monitorización de los niveles plasmáticos. La C_{máx} es de 31-43 μg/ml y se alcanza a las 1,3 horas de su administración; el estado estable se logra en dos días. Se une en menos de un 10% a proteínas plasmáticas. El 24% de la dosis sufre la hidrólisis del grupo acetamida no dependiente del citocro-

Figura 1. Estructura química del levetiracetam



mo P450 (9). El sitio principal para esta hidrólisis parece ser la sangre (8). El metabolito primario, ácido carboxílico (1, 9), es inactivo (4).

En ratas, el levetiracetam atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y entra en el líquido cefalorraquídeo de forma lineal y dependiente de la dosis (1). Su vida media en LCR es 3 veces más larga que la del plasma (10) siendo la $t_{máx}$ de 3 a 5 horas (8).

Su captación es independiente de los transportadores de múltiples fármacos como la glicoproteína P (Pgp) o la familia MRP1 y MRP2. En equilibrio, la relación de concentración de levetiracetam LCR/suero refleja la fracción libre de levetiracetam en suero. La salida del levetiracetam tanto del líquido extracelular como del líquido cefalorraquídeo está restringida, con valores de $t_{1/2\beta}$ 50% y 100% más prolongados, respectivamente, que los observados en la sangre (8).

El levetiracetam provoca una leve inducción del citocromo CYP2B6 y CYP3A4, pero no tiene efecto significativo, así como no interfiere en la función de otras isoformas de citocromos ni otros caminos metabólicos. Las alteraciones hepáticas no interfieren en su metabolismo (4). Por esto no se esperan interacciones farmacológicas importantes con otras MAC (1, 4, 6).

Su eliminación también es lineal, con una vida media plasmática de 7 +/- 1 hora. En niños la vida media fue de 5 a 6 hs. El levetiracetam se excreta por filtración glomerular con subsiguiente reabsorción tisular y más del 95% se elimina por vía urinaria, el 66% de forma inalterada por riñón (9) (la excreción por vía fecal representa solo el 0,3% de la dosis) (6). El clearance de creatinina se relaciona con la eliminación del levetiracetam (1, 4).

Por consiguiente, la disminución de la función renal en pacientes de edad avanzada aumenta la vida media un 40% (10-11 horas). En pacientes con insuficiencia renal moderada o severa se recomienda ajustar la dosis al clearance de creatinina. En pacientes con patología renal anúrica la vida media fue de 25 hs. La vida media inter e intradiálisis fue de 3,1 hs, eliminándose hasta un 51% durante la diálisis (4).

Interacciones farmacológicas

La administración concomitante de levetiracetam y metotrexato disminuye el clearance de este último. Puede conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas de metotrexato a niveles potencialmente tóxicos (4, 6).

En un análisis combinado (11) de ensayos controlados con placebo en pacientes adultos con crisis de inicio focal que recibieron levetiracetam adyuvante (12-14), no hubo evidencia de interacciones farmacocinéticas entre el levetiracetam y las MAC concomitantes (1).

Así, no tuvo efecto significativo sobre las concentraciones plasmáticas de carbamazepina, ácido valproico, topiramato o lamotrigina. Tampoco de fenitoína, fenobarbital, gabapentin, primidona, clobazam, clonazepam, diazepam, oxcarbazepina y vigabatrina. A su vez estas MAC no interfieren en las concentraciones de levetiracetam (1, 4, 6, 9).

No se registraron interacciones entre levetiracetam y anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), hormona luteinizante y progesterona, anticoagulantes orales (warfarina) y digoxina (4, 6, 9).

Compuesto farmacológico y modo de uso

Las tabletas de levetiracetam contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de levetiracetam (15), con un máximo de impurezas permitidos por la entidad reguladora local (ANMAT) del 2% (*ver Tabla 1*) (16).

La dosis general con un peso de 50 kg o superior es entre 1000 y 3000 mg al día. La dosis general con un peso inferior a 50 kg es entre 10 y 30 mg por kg de peso corporal al día. Se debe tomar dos veces al día; para las dosis recomendadas (*ver Tabla 2*) (4).

El levetiracetam puede administrarse en forma subcutánea dos veces al día, diluido en 100 ml de cloruro de sodio al 0,9% e infundido durante 30 minutos. La dosis es la misma tanto por vía oral, como intravenosa o subcutánea (10).

Luego de diálisis se recomienda una dosis suplementaria de 250-500 mg o 5-10 mg/kg (4). En insuficiencia renal se recomienda ajustar la dosis al clearance de creatinina (*ver Tabla 3*).

Tabla 1. Porcentajes de impurezas en una cápsula/comprimido de levetiracetam

| Nombre | Tiempo de retención relativo | Criterios de aceptación (no más de %) |
|--|------------------------------|---------------------------------------|
| Compuesto relacionado B de levetiracetam | 0,40 | - |
| Levetiracetam ácido | 1,30 | 0,30 |
| Compuesto relacionado A de levetiracetam | 1,90 | - |
| Productos degradación no especificados | - | 0,10 |
| Impurezas totales | - | 1,0 |

Modificado de Boletín de Revisión Oficial. The United States Pharmacopeial Convention. 2018 (15).

Tabla 2. Dosis recomendadas por peso del paciente

| Peso | Dosis inicial 0,2 ml/kg/día | Dosis máxima 0,6 ml/kg/día |
|-------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 15 kg | 3 ml | 9 ml |
| 20 kg | 4 ml | 12 ml |
| 25 kg | 5 ml | 15 ml |
| A partir de 50 kg | 10 ml | 30 ml |

Vademécum Nacional de Medicamentos. ANMAT (4).

Tabla 3. Dosis de levetiracetam ajustada a clearance de creatinina

| Clearance de creatinina (ml/min/1,73m ²) | Dosis y frecuencia (mg/día) | Dosis y frecuencia (mg/kg/día) |
|--|-----------------------------|--------------------------------|
| >80 | 1000 a 3000 | 20 a 60 |
| 50-79 | 1000 a 2000 | 20 a 40 |
| 30-49 | 500 a 1500 | 10 a 30 |
| <30 | 500 a 1000 | 10 a 20 |

Modificado de Vademécum Nacional de Medicamentos. ANMAT y Ficha técnica o resumen de las características del producto (EMA) (4, 6).

En caso de tener que suspender el levetiracetam se recomienda retirarlo de forma gradual. En pacientes que pesen más de 50 kg se recomienda una reducción de 500 mg dos veces al día, cada dos a cuatro semanas. En pacientes que pesen menos de 50 kg se recomienda que la reducción no exceda de los 10 mg/kg dos veces al día, cada dos semanas (6).

Eficacia

En adultos, la eficacia del levetiracetam como terapia concomitante ha sido demostrada en 4 estudios doble ciego (ver Tabla 4), controlados con placebo, a dosis de 1000, 2000, 3000 mg/día, con una duración de tratamiento de 18 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 27,7%, 31,6% y 41,3% respectivamente. Para placebo fue de 12,6% (6,1-13,7) (1, 4-6).

También fue eficaz en la práctica clínica en grandes ensayos abiertos, multicéntricos, a dosis de 1000, 2000, 3000 mg/día, con una duración de tratamiento de 16 semanas. Los estudios incluyeron pacientes en toda Europa, Australia, Argentina, México, EE. UU. y en seis países asiáticos. El porcentaje de pacientes que alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 43,6-57,9%. Entre el 16,2 y el 20,0% estuvieron libres de crisis y el 77,0 al 86,9% continuaban con el tratamiento al final del período de prueba (1).

El levetiracetam como terapia concomitante tuvo un efecto rápido en el control de las crisis. Se observaron diferencias significativas entre levetiracetam y placebo en la frecuencia de crisis semanales ya en las primeras 2 semanas del período de titulación de dosis de 4 semanas, y se mantuvieron a lo largo de los períodos de titulación y evaluación.

La eficacia del levetiracetam en monoterapia ha sido demostrada en un estudio doble ciego, de grupos paralelos, de no inferioridad frente a carbamazepina de liberación controlada. Los pacientes fueron aleatorizados a carbamazepina de liberación controlada de 40 a 1200 mg/día o a levetiracetam de 1000 a 3000 mg/día, con

Tabla 4. Eficacia de levetiracetam. Estudios controlados doble ciego

| Estudio | Régimen (n pacientes) | Número basal de crisis | Porcentaje de reducción de crisis | Respuesta ≥50% (porcentaje de pacientes) | Respuesta ≥75% (porcentaje de pacientes) | Respuesta 100% (porcentaje de pacientes) |
|----------------------------|--------------------------------|------------------------|-----------------------------------|--|--|--|
| Ben-Menachem 18 semanas | Levetiracetam 3000 mg (181) | 1,69 | 39,9 | 42,1 | - | 8,2 |
| | Placebo (105) | 1,75 | 7,2 | 16,7 | - | 1,0 |
| Cereghino 18 semanas | Levetiracetam 1000 mg (94) | 2,53 | 32,5 | 33,0 | 12,8 | 3,2 |
| | Levetiracetam 3000 mg (98) | 2,08 | 37,1 | 39,8 | 20,4 | 8,2 |
| | Placebo (93) | 1,77 | 6,8 | 10,8 | 1,1 | 0 |
| Shorvon 16 semanas | Levetiracetam 1000 mg (101) | 2,82 | 17,7 | 22,8 | 10,9 | 5,0 |
| | Levetiracetam 2000 mg (95) | 2,58 | 26,5 | 31,6 | 16,8 | 2,0 |
| | Placebo (106) | 2,50 | 6,1 | 10,4 | 3,7 | 0,9 |
| Wu 16 semanas | Levetiracetam 3000 mg (102) | 1,81 | 55,9 | 55,9 | - | 10,8 |
| | Placebo (100) | 1,75 | 13,7 | 26,0 | - | 2,0 |

Modificado de Katherine A. Lyseng-Williamson (1).

una duración de tratamiento de hasta 121 semanas. El porcentaje de pacientes que estuvo libre de crisis de 6 meses fue del 73,0% con levetiracetam y 72,8% con carbamazepina; con una diferencia absoluta ajustada de 0,2% (95% IC - 7.8-8.2) (4, 5). A largo plazo estuvieron libres de crisis por un año el 56,6% de los pacientes tratados con levetiracetam y el 58,5% de los que recibieron carbamazepina (1, 4, 6).

En población pediátrica, la eficacia del levetiracetam como terapia concomitante ha sido demostrada en un estudio doble ciego, controlado con placebo, a dosis de 60 mg/kg/día, con una duración de tratamiento de 14 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 44,6%. Para placebo fue de 19,6%. A largo plazo el 11,4% estuvo libre de crisis por 6 meses y el 7,2% por un año.

En niños de entre 1 mes y 4 años, la eficacia del levetiracetam como terapia concomitante ha sido demostrada en un estudio doble ciego, controlado con placebo. Los pacientes de entre

1 y 6 meses de edad recibieron levetiracetam 20 hasta 40mg/kg/día; los pacientes de entre 6 meses y 4 años recibieron 25 hasta 50mg/kg/día, con una duración de tratamiento de 48 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 35,7-54,5%. Para placebo fue de 16-25%. A largo plazo el 11,4% estuvo libre de crisis por 6 meses y el 7,2% por un año (1).

La eficacia del levetiracetam como terapia concomitante en mioclonías ha sido demostrada en un estudio doble ciego, controlado con placebo, a dosis de 3000 mg/día con una duración de tratamiento de 16 semanas. El porcentaje de pacientes que alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 58,3%. Para placebo fue de 23,3%. (4, 5) A largo plazo el 28,6% estuvo libre de crisis por 6 meses y el 21,0% por un año (4, 6).

La eficacia en crisis tónico-clónicas generalizadas ha sido demostrada en un estudio doble ciego, controlado con placebo, en adultos y niños, a dosis de 3000 mg/día en adultos y 60 mg/kg/día en niños, con una duración de tratamiento de 24 semanas. El porcentaje de pacientes que

·etabyx®

LEVETIRACETAM

INDICACIONES²

Monoterapia:

- Tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Terapia concomitante:

- Tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños con epilepsia.
- Tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- Tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.



2. Prospecto Etabyx® FUR ANMAT; Jul. 2021.



Para más información
sobre ETABYX®
visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.



etabyx®

LEVETIRACETAM

EL CONTROL ES POSIBLE

**Etabyx® 500 mg
comprimidos x 30**



**Etabyx® 500 mg
comprimidos x 60**



**Etabyx® 1000 mg
comprimidos x 30**



Para más información
sobre ETABYX®
visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

alcanzó al menos un 50% de reducción en la frecuencia de crisis fue del 72,2%. Para placebo fue de 45,2%. A largo plazo el 47,4% estuvo libre de crisis por 6 meses y el 31,5% por un año.

En un reciente metaanálisis (17) que revisó los efectos del levetiracetam como terapia concomitante en pacientes con epilepsia refractaria generalizada o de inicio focal, se incluyeron 17 estudios controlados, randomizados. Todos los estudios mostraron una reducción del 50% en las crisis desde el inicio del tratamiento. De forma agrupada los pacientes tratados con levetiracetam tenían una tasa de respuesta sustancialmente más alta que el placebo (RR=2,17, IC del 95%: 1,93–2,43, $P<0,05$).

El análisis de los subgrupos mostró que, en cinco estudios, 2000 mg/día poseía la eficacia óptima dentro de los respondedores (RR=2,68, IC del 95%: 1,99-3,61). Para otras dosis de 1000 y 3000 mg/día y 60 mg/kg/día, la eficacia fue comparable (RR=2,00 IC del 95%: 1,56-2,57; RR=2,18 IC del 95%: 1,84-2,58; y RR=2,00 IC del 95%: 1,50-2,67, respectivamente).

En el análisis de subgrupos por edad (<16 años y >16 años) los pacientes adultos tratados con levetiracetam tenían una tasa de respuesta levemente mejor que los niños (RR=2,08, IC del 95%: 1,83-2,34 y RR=1,94, IC del 95%: 1,46-2,57). Según el tipo de epilepsia (generalizada y focal) el levetiracetam tuvo una mejor eficacia en la tasa de respuesta en epilepsias focales (epilepsia focal, RR=2,14; epilepsia generalizada, RR=1,75). Sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa (17).

Todos los estudios demostraron que levetiracetam se comportó considerablemente mejor que el placebo en general (RR=4,68, IC del 95%: 3,19-6,85) sobre la ausencia de crisis. En el análisis de subgrupos por dosis, la dosis de 1000 mg/día tuvo la mejor eficacia en comparación con el placebo (RR=5,84, IC del 95%: 2,28-14,97, $P<0,05$), seguida de las dosis de 2000 y 3000 mg/día y 60 mg/kg/día (RR=4,55, IC del 95%: 1,75-11,87; RR=4,57, IC del 95%: 2,50-8,35; y RR=4,52, IC del 95%: 2,09-9,77, respectivamente). Sin embargo, una dosis de 4000 mg/día, un valor de RR de 2,05 (IC 95%: 0,19-21,71) muestra que la eficacia de esta dosis no es sustancial ($P=0,55$).

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre adultos (RR=4,14, IC 95%: 2,65-6,48) y niños (RR=4,31, IC 95%: 1,99-9,32) ni según el tipo de epilepsia (focal RR=4,44, generalizada RR=3,11).

Asimismo, otro metaanálisis de la eficacia comparativa de levetiracetam y otras MAC más nuevas como terapia concomitante en ensayos clínicos a corto plazo en pacientes con crisis de inicio focal resistentes al tratamiento farmacológico, sugirió que el levetiracetam tuvo tasas de respuesta favorables en comparación con gabapentin y lamotrigina, y una eficacia similar y tasas de retiro favorables (por cualquier motivo, incluidos los eventos adversos o la falta de eficacia) en comparación con topiramato y oxcarbazepina (1).

También el levetiracetam parece mantener la eficacia a largo plazo, no produce tolerancia. En un estudio (18) de 1.422 pacientes de 5 a 78 años incluidos en ensayos en politerapia y en estudios abiertos desde 1991 a 1999, el 60% de los pacientes seguían tomando levetiracetam después de un año, el 37% durante tres años y el 32% durante cinco años, sin desarrollo de tolerancia en ningún caso.

Las crisis son la emergencia neurológica más común en el período neonatal. Sería resultado de una mayor excitabilidad de las neuronas inmaduras en el cerebro en desarrollo. El fenobarbital es la MAC más utilizada para las crisis neonatales. El levetiracetam se utiliza cada vez más fuera de etiqueta para esta situación. Una revisión (19) y metaanálisis muestra que el levetiracetam y el fenobarbital tienen una eficacia comparable para lograr el control de crisis (RR 0,60, IC del 95%: 0,30-1,20). El único estudio que utilizó EEG indicó que el levetiracetam fue menos efectivo que el fenobarbital. El levetiracetam se asoció con menor riesgo de eventos adversos que el fenobarbital (RR 0,24, IC del 95%: 0,06-0,92). No hay diferencias significativas en la mortalidad entre levetiracetam y fenobarbital.

Seguridad

Está contraindicado en casos de alergia a levetiracetam o derivados de pirrolidona (4, 6).

Se debe tener presente la aparición aguda de debilidad, mareo o dificultad para respirar, hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, como manifestación de una reacción anafiláctica grave (4).

Otros síntomas a tener en cuenta sobre todo al inicio del tratamiento son gripe, erupción de la cara seguido de erupción prolongada con temperatura elevada, niveles de enzimas hepáticas elevadas, aumento de glóbulos blancos, eosinófilos, adenopatías (DRESS); erupción cutánea con ampollas con dianas o puntos centrales oscuros (eritema multiforme); erupción generalizada con descamación y ampollas, especialmente alrededor de boca, nariz, ojos y genitales (síndrome de Steven Johnson y necrosis tóxica epidérmica).

También la presencia de bajo volumen de orina, cansancio, náuseas, vómitos, confusión e hinchazón de piernas, brazos o pies como signo de disminución súbita de la función renal; y cambios mentales graves como confusión, somnolencia, amnesia, comportamiento anormal, movimientos involuntarios, como manifestación de una encefalopatía.

Los posibles efectos adversos de una sobredosis son somnolencia, agitación, agresividad, disminución de la alerta, inhibición de la respiración y coma. Aunque la somnolencia fue el más frecuentemente reportado en los pocos casos de sobredosis reportados, con una dosis máxima ingerida de 6000 mg. (9). No hay un antídoto específico. El tratamiento será sintomático y puede incluir hemodiálisis (4).

Precauciones

Se debe indicar con precaución en caso de problemas de riñón (4).

El levetiracetam puede alterar la capacidad para conducir o manejar herramientas o maquinaria, puesto que puede producir sensación de sueño. Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis.

Puede aumentar el riesgo de pensamientos y comportamientos suicidas, síntomas psicóticos, irritabilidad y agresividad. Se recomienda pesquisar síntomas de depresión o pensamientos

y/o comportamientos suicidas en los pacientes para iniciar el tratamiento adecuado (4, 6).

En raras ocasiones, como sucede también con otras MAC, levetiracetam puede aumentar la frecuencia o la intensidad de las crisis comiciales (6).

También de forma rara se han observado casos de prolongación del intervalo QT en el ECG. Se recomienda utilizar levetiracetam con cuidado en pacientes con prolongación del intervalo QTc, tratados de forma concomitante con fármacos que afecten al intervalo QTc o con enfermedades cardíacas preexistentes.

Efectos adversos

En los ensayos clínicos pivotaes la proporción general de pacientes que recibieron levetiracetam que experimentaron al menos un evento adverso relacionado con el tratamiento fue muy similar a la de los pacientes que recibieron placebo (53–89 % frente a 53–92%) (1).

Esto es más probable al inicio del tratamiento o cuando se aumenta la dosis (4, 6) y la mayoría de los eventos fueron de gravedad leve a moderada. El levetiracetam se ha asociado con pocos efectos adversos graves relacionados con el fármaco (1). El levetiracetam fue ligeramente mejor tolerado que lamotrigina y significativamente mejor tolerado que gabapentin y topiramato en estudios donde se informó la proporción de pacientes que abandonaron el tratamiento debido a eventos adversos.

Los eventos adversos emergentes del tratamiento más comunes asociados con levetiracetam fueron astenia, somnolencia, infección y mareos en adultos, y somnolencia, lesiones accidentales, hostilidad, nerviosismo y astenia en niños.

El levetiracetam se ha relacionado con casos raros de elevaciones de aminotransferasa sérica y fosfatasa alcalina durante el tratamiento y con casos raros de enfermedad hepática clínicamente aparente inducida por fármacos (2).

El tiempo de aparición de la lesión hepática oscila entre 1 semana y 5 meses después de iniciar levetiracetam y el patrón habitual de lesión es hepatocelular. Se ha publicado al menos un caso de insuficiencia hepática aguda atribuida a levetiracetam, pero el número de casos con lesión

hepática reportados es escaso. Además, el levetiracetam generalmente se considera una terapia alternativa ante daños hepático por otras MAC.

El levetiracetam rara vez se asocia con erupciones cutáneas. Solo el 0,8% de los pacientes las han desarrollado. En los pocos casos reportados (21), la erupción cutánea se debió a levetiracetam porque no había otra causa, recurrió con la reincorporación y la puntuación de Naranjo fue sugestiva.

En la *Tabla 5* se muestran todos los eventos adversos reportados según su frecuencia.

Embarazo y lactancia

La información de varios registros muestra que más de 1800 mujeres han estado expuestas al levetiracetam durante el primer trimestre de embarazo. En general, no se sugiere un aumento sustancial en el riesgo de malformaciones congénitas graves; pero no se puede excluir totalmente el riesgo teratogénico (4). Siempre que sea posible es preferible la monoterapia (6).

En el registro de Epilepsia y Embarazo del Reino Unido, se observaron malformaciones congénitas mayores en el 2,5% de 362 lactantes expuestos a levetiracetam en el útero. Sin embargo, estos nueve casos ocurrieron en bebés expuestos a otras MAC, mientras que ninguno de los casos ocurrió en 133 bebés expuestos a la monoterapia con levetiracetam (1). Tampoco el levetiracetam está asociado a una malformación específica (22).

Se ha observado la disminución de los niveles plasmáticos de levetiracetam, hasta un 60%, sobre todo durante el tercer trimestre (4) y puede observarse un empeoramiento de las crisis durante el embarazo (23).

El levetiracetam se transfiere ampliamente a la leche materna, pero las concentraciones plasmáticas de levetiracetam en lactantes son bajas (1). La exposición en niños a levetiracetam a través de la leche materna estuvo cerca de los umbrales de seguridad y el efecto adverso más común fue somnolencia (22).

No se cuenta con información clara sobre la necesidad de la administración de suplementos de folato en dosis altas con el uso de levetiracetam.

Se sugiere no utilizar levetiracetam durante el embarazo y no se recomienda la lactancia natural durante el tratamiento a menos que sea necesario. Sin embargo, el levetiracetam se puede usar a la menor dosis posible durante el embarazo y se debe dar prioridad a la lactancia natural si la relación beneficio/riesgo es adecuada (4, 6).

Cognición

El levetiracetam no se ha asociado con efectos perjudiciales sobre la cognición (1). En un estudio cruzado de 4 semanas en 28 voluntarios sanos, levetiracetam 2000 mg/día se asoció con menos efectos adversos en una prueba cognitiva de atención y memoria que la carbamazepina. En pacientes pediátricos de 4 a 16 años con crisis focales refractarias, los efectos sobre la cognición con 20 a 60 mg/kg/día de levetiracetam no fueron diferentes a los del placebo. Además, la exposición a levetiracetam en el útero no afectó la capacidad de desarrollo general en niños menores de 2 años (1, 22).

Una revisión sistemática (24) mostró que la exposición a levetiracetam no se asoció con un aumento significativo del riesgo de retraso en el desarrollo cognitivo –medido a través de diferentes pruebas cognitivas estandarizadas para niños– en comparación con los controles en niños de 7 meses a 9 años. Las habilidades del lenguaje tampoco difieren significativamente.

No hubo diferencias en el trastorno de ansiedad, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y autismo. Sin embargo, los niños expuestos a levetiracetam tenían una mayor proporción de trastornos de conducta.

Menores de 2 años expuestos a levetiracetam lograron puntuaciones significativamente más altas (media 99,9) que los expuestos a valproato (media 87,9) en el cociente de desarrollo general ($p < 0,001$). Se observaron mejores resultados en niños expuestos a levetiracetam en comparación con valproato en habilidades verbales (media 114 Vs 100,6), velocidad de procesamiento (media 111,2 Vs 107,4) y resultados comparables en habilidades ejecutivas (media 104,4 Vs 105,3). Los problemas de conducta clínicamen-

Tabla 5. Eventos Adversos del levetiracetam

| Clasificación | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ y <1/10) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y <1/100) | Raros ($\geq 1/10000$ y <1/1000) |
|---|-----------------------------------|--|---|--|
| Infecciones | Nasofaringitis | | | Infección |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | | | Trombocitopenia, leucopenia | Pancitopenia, neutropenia, agranulocitosis |
| Trastornos del sistema inmunológico | | | | DRESS, hipersensibilidad, angioedema, anafilaxis |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | | Anorexia | Pérdida de peso, aumento de peso | Hiponatremia |
| Trastornos psiquiátricos | | Depresión, agresividad, ansiedad, insomnio, irritabilidad | Ideación e intento de suicidio, alteraciones psicóticas, comportamiento anormal, alucinaciones, cólera, confusión, ataque de pánico, inestabilidad emocional, cambios de humor, agitación | Suicidio completado, trastornos de la personalidad, delirio |
| Trastornos del sistema nervioso | Somnolencia, cefalea | Crisis, trastornos del equilibrio, mareo, letargo, temblor | Amnesia, deterioro de la memoria, ataxia, parestesias, alteración de la atención | Coreoatetosis, disquinesia, hiperquinesia, alteración de la marcha, encefalopatía, síndrome neuroléptico maligno |
| Trastornos oculares | | | Diplopía, visión borrosa | |
| Trastornos del oído y del laberinto | | Vértigo | | |
| Trastornos cardíacos | | | | Prolongación del intervalo QT |
| Trastornos respiratorios | | Tos | | |
| Trastornos gastrointestinales | | Dolor abdominal, diarrea, dispepsia, vómitos, náuseas | | Pancreatitis |
| Trastornos hepatobiliares | | | Pruebas anormales de la función hepática | Fallo hepático, hepatitis |
| Trastornos renales y urinarios | | | | Lesión renal aguda |

Tabla 5. Eventos Adversos del levetiracetam (continúa de página anterior)

| Clasificación | Muy frecuentes ($\geq 1/10$) | Frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$) | Poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$) | Raros ($\geq 1/10000$ y $< 1/1000$) |
|---|-----------------------------------|--|--|--|
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | | Rash | Alopecia, eczema, prurito | Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Steven Johnson, eritema multiforme |
| Trastornos músculo esqueléticos | | | Debilidad muscular, mialgias | Rabdomiólisis, aumento de CPK |
| Trastornos generales | | Astenia, fatiga | | |
| Lesiones traumáticas, intoxicaciones | | | Lesión | |

Modificado de Vademécum Nacional de Medicamentos. ANMAT y Ficha técnica o resumen de las características del producto (EMA) (4, 6)

te relevantes fueron menores en niños con levetiracetam (14%) que en con valproato (32%). En nuestra experiencia personal, en pacientes adultos evaluados con una evaluación neuropsicológica completa, no se alteró el rendimiento de forma significativa (datos no publicados).

Eventos psiquiátricos y comportamiento suicida

Los eventos cognitivos (falta de atención, problemas de memoria), conductuales y psiquiátricos (agresión, nerviosismo, depresión) se asociaron más estrechamente con una peor calidad de vida (25).

Las MAC habitualmente asociadas con mayor riesgo de efectos adversos conductuales son levetiracetam, perampanel y topiramato (25-27). Una explicación puede ser el antagonismo del receptor AMPA que producen estas moléculas. El levetiracetam, como ligando de SV2A, también tiene cierta actividad en las corrientes activadas por AMPA (25, 27).

Sin embargo, suelen tener un origen multifactorial. Pueden influir la presencia de antecedentes de orden psiquiátrico, déficits cognitivos, razones psicosociales, la etiología de la epilepsia, los efectos de las propias crisis –crisis frontales, ausencias y la resistencia a fármacos–, el efecto propio del levetiracetam en el SNC, factores genéticos; esto suele dificultar la determinación de la causalidad (1, 27).

Es difícil predecir en qué momento se manifestarán. Se propone un intervalo de 88 días a 3,6 meses desde el inicio del levetiracetam, aunque el intervalo podría ser mucho más corto, incluso menos de un mes (27).

En ensayos clínicos controlados con placebo en adultos con epilepsia, levetiracetam se asoció con una incidencia relativamente baja de síntomas afectivos (12,9% frente a 6,2%); los síntomas más característicos fueron depresión (3,8% frente a 2,1%), nerviosismo (3,8% frente a 1,8%), hostilidad (2,3% frente a 0,9%), ansiedad (1,8% frente a 1,1%) y labilidad emocional (1,7% vs 0,2%) (1). Otros estudios mostraron incidencias menores, e individualmente no afectaron a más del 1% de los pacientes y no fueron significativos (26).

En ensayos abiertos en pacientes con crisis de inicio focal, los eventos adversos psiquiátricos relacionados con levetiracetam fueron con mayor frecuencia hostilidad, labilidad emocional, depresión, agitación y ansiedad (1,2-1,7%) en un estudio, y depresión, agresión e irritabilidad (1,8-2,4%) en otro (1).

En pacientes pediátricos la incidencia fue más de un 4% mayor a placebo. Sin embargo, el riesgo de desarrollar tales efectos adversos no difiere entre pacientes adultos y pediátricos.

Un metaanálisis de estudios controlados con placebo, aleatorizado, con MAC, mostró un leve aumento del riesgo de pensamientos y compor-

tamientos suicidas (0,5-0,7%), aunque se desconoce su mecanismo. También puede causar síntomas psicóticos, irritabilidad y agresividad. Se recomienda pesquisar síntomas de depresión o pensamientos y/o comportamientos suicidas en los pacientes para iniciar el tratamiento adecuado (4, 6).

Una reciente revisión sistemática (25) de estudios de fase 4 retrospectivos del mundo real y estudios observacionales prospectivos, señaló la incidencia y la tasa de discontinuación de tratamiento debido a efectos adversos conductuales con brivaracetam, levetiracetam, perampanel y topiramato.

La irritabilidad ocurrió en el 3,1% (2,7-20%) de los pacientes tratados con topiramato, 5,6% (4,0-6,6%) con brivaracetam, 9,9% (1,8-26,7%) con levetiracetam y 12,3% (1,4-33,7%) con perampanel. La incidencia de ira fue del 2,0% (1,5-7,7%) con perampanel, del 2,5% (0,7-5,4%) con levetiracetam, 3,3% con brivaracetam y 0,2% con topiramato. La agresión en el 4,4% (1,0-24,5%) con perampanel, el 2,6% (1,4-20,0%) con levetiracetam, el 2,5% (1,0-12,0%) con brivaracetam y 0,5% con topiramato.

La discontinuación debido a irritabilidad ocurrió en el 2,2% (1,8-6,7%) con topiramato, el 3,0% (2,0-5,6%) con perampanel, 3,4% (0,9-15,4%) con levetiracetam y 0,8% con brivaracetam. Ningún estudio informó discontinuaciones por ira. La discontinuación por agresión fue de 2,4% (0,9-4,0%) con levetiracetam, 9,2% (1,9-20,4%) con perampanel, 0,8% con brivaracetam y 1,2% con topiramato.

Así, en resumen, las tasas de efectos conductuales fue mayor en los estudios de vida real que en los ensayos de desarrollo clínico. La irritabilidad puede ocurrir con mayor frecuencia con perampanel y levetiracetam, la agresión con perampanel y levetiracetam y la ira con brivaracetam, levetiracetam y perampanel.

Calidad de vida

Los cambios en la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL) se evaluaron utilizando el cuestionario de calidad de vida en epilepsia

QOLIE-31, que se compone de 30 elementos en siete subescalas (preocupación por crisis, calidad de vida general, bienestar emocional, energía/fatiga, funcionamiento cognitivo, efectos de la medicación y función social) y un ítem de estado de salud general (1).

En pacientes con crisis focales, los cambios comparados con el inicio en la preocupación por las crisis, las subescalas de función cognitiva y las puntuaciones totales fueron significativamente diferentes ($p < 0,04$) entre los tres grupos de tratamiento (levetiracetam 1000 o 3000 mg/día y placebo). Además, los pacientes con una reducción de $>50\%$ en la frecuencia de crisis tuvieron mejoras significativamente mayores ($p < 0,006$) en la mayoría de los parámetros QOLIE-31 que los que no respondieron (1, 13).

En pacientes con crisis generalizadas, el 88,3% de los pacientes con mioclonías que recibieron levetiracetam y el 60,4% de los que recibieron placebo informaron una mejora importante en la HR-QOL; en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas, los porcentajes fueron 38,3% y 28,6% respectivamente (1).

Status epilepticus

El status epilepticus se define como la presencia de crisis epilépticas repetidas o prolongadas que crean una condición fija y duradera en el tiempo, debido a una actividad crítica continua de al menos 5 minutos, en todo paciente que no recobre completamente las funciones neurológicas entre las crisis (28). De forma sucinta, se debe a una endocitosis de receptores GABA y a una movilización hacia la membrana de receptores NMDA (29, 30).

El status epilepticus tiene una incidencia anual de 10-41/100.000 habitantes y una mortalidad del 20%. Cuando no responde a las MAC de primera línea y se deben utilizar anestésicos se lo denomina status refractario y tiene una frecuencia de 7,2 cada 100.000 adultos/año. Si no responde o recurre con el uso de anestésicos se lo denomina super refractario, con una frecuencia de 1,2 cada 100.000 adultos/año (20).

El tratamiento se debe iniciar de forma precoz para minimizar los daños. La MAC ideal en el tratamiento del status debe tener eficacia, un rá-

vido acceso al sistema nervioso central, una duración prolongada, mínima redistribución, baja incidencia de efectos adversos y contar con la posibilidad de terapia de mantenimiento crónica. Siguiendo las guías de la Sociedad Americana de Epilepsia (AES) (31), si el status no responde a lorazepam, se puede utilizar fosfenitoína (en nuestro país fenitoína), ácido valproico o levetiracetam. El levetiracetam es una MAC de segunda línea en el status, con un nivel de evidencia indeterminado. Su dosis es de 20 a 60 mg/kg, a pasar en 5 a 15 minutos de forma endovenosa, con una dosis máxima de 4500 mg (32).

Recientemente, el estudio ESETT (33, 34) comparó fosfenitoína, ácido valproico y levetiracetam. Es un estudio controlado, financiado por el departamento de salud de Estados Unidos, el NIH (*National Institute of Health*) y la FDA, que involucró sistemas de emergencias de adultos y niños y tuvo divulgación pública y consenso por la comunidad.

En niños, adultos y adultos mayores, las curvas de respuesta se superponen entre estas tres medicaciones. La fosfenitoína (46%), el ácido valproico (49%) y el levetiracetam (47%) tienen una eficacia similar. El levetiracetam mostró una mortalidad ligeramente mayor, pero no fue significativo.

En nuestro país, las guías de la Sociedad Neurológica Argentina (35) incluyen al levetiracetam dentro de las MAC a utilizar en el tratamiento del status. Está disponible el levetiracetam endovenoso, no teniendo la aprobación por ANMAT (4) para su uso en status, siendo utilizado fuera de la etiqueta.

Otras indicaciones

Algunos estudios han propuesto que el levetiracetam posee considerables propiedades neuroprotectoras en trastornos no epilépticos y epilépticos e incluso en la epilepsia relacionada con la isquemia. La evidencia experimental sugiere que proporciona efectos antihiperalgésicos en modelos animales de dolor inflamatorio, dolor crónico y dolor neuropático (3).

Sin embargo, el levetiracetam clínicamente en humanos no es efectivo para el dolor neuropá-

tico y dolor asociado a esclerosis múltiple (3, 36-38). En el tratamiento del dolor neuropático posterior a una lesión de la médula espinal el levetiracetam no está recomendado debido a su menor seguridad y eficacia (39).

Tampoco en el trastorno de ansiedad (10, 36). Se ha informado un posible beneficio en el trastorno bipolar, pero no se ha confirmado en estudios controlados (10). Los pocos datos que hay sugieren que el levetiracetam tiene un bajo nivel de evidencia en el tratamiento de los síntomas relacionados con el pánico (40).

La migraña y la epilepsia tienen mucho en común. Se ha observado que los niños con migraña también tienen epilepsia; de igual manera, las personas con epilepsia tienen tasas más altas de migraña en relación a la población general. Ambas involucran la excitación de las células neocorticales, la depresión de la propagación cortical, la hiperexcitabilidad del glutamato y los mecanismos patológicos del dolor trigémino-vascular (41). La cefalea ictal, la migralesia y la hemicránea epiléptica, validan aún más esta asociación.

En diferentes estudios que incluyeron pacientes con migraña sin y con aura, con levetiracetam a dosis de iniciode 250 mg/día en la primera semana hasta 500 o 1000 mg/díapor 12 semanas hasta 6 meses, los pacientes tratados con levetiracetam mostraron una disminución significativa en la frecuencia (de 12,2/mes (SD 5,9) disminuyó a 8,3 (SD 4,9) al mes, a 4,1 (SD 2,6) a los tres meses y a 1,3 (SD 1,4) a los seis meses, $p < 0,0001$), en la duración media del aura (de $41,3 \pm 14,4$ min a $11,4 \pm 6,2$ min durante el tercer mes y $16 \pm 8,6$ min durante el sexto mes, $p < 0,001$) y duración de la migraña, con una tasa de respuesta ($>50\%$ de reducción en la frecuencia de la migraña) que osciló entre el 44% y 64% (3, 36, 41, 42).

Se ha explorado una variedad de intervenciones para el tratamiento de los síntomas graves del temblor cerebeloso. Faltan estudios clínicos controlados para su tratamiento y la mayoría de las opciones terapéuticas están basadas en pequeñas series de casos. Varios medicamentos, incluidos carbidopa-levodopa, levetiracetam,

trihexifenidilo, agonistas de dopamina y anticolinérgicos, se usan comúnmente. En base a esta revisión sistemática (43), aquí se propone como razonable que el trihexifenidilo, carbidopa-levodopa y levetiracetam deben considerarse como opciones de tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes (36).

Conclusiones

El levetiracetam cumple con casi todas las características de una MAC ideal. Aunque la eficacia de las diferentes MAC es similar, fármacos más nuevos, como el levetiracetam, ofrecen ventajas en cuanto a tolerabilidad (que puede mejorar la calidad de vida), menor riesgo de interacciones con otros fármacos y regímenes más simples de titulación y administración. También es una muy buena elección en el tratamiento de una urgencia como el status. Esto lo convierte en una de las primeras opciones a tener en cuenta en pacientes con diagnóstico de epilepsia.

Referencias bibliográficas

- Lyseng-Williamson, K. A. Levetiracetam: a review of its use in epilepsy. *Drugs*, 2011 Mar 5;71(4):489-514. <https://doi.org/10.2165/11204490-000000000-00000>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Levetiracetam. *Bethesda*, 2019.
- Cortes-Altamirano, J. L., Olmos-Hernández, A., Bonilla-Jaime, H., Bandala, C., González-Maciél, A., Alfaro-Rodríguez, A. Levetiracetam as an antiepileptic, neuroprotective, and hyperalgesic drug. *Neurol India*. 2016 Nov-Dec;64(6):1266-1275. <https://doi.org/10.4103/0028-3886.193801>
- Vademecum Nacional de Medicamentos. ANMAT. <http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- Levetiracetam EMA/237767/2021:<http://anmatvademecum.servicios.pami.org.ar/>
- Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keppra-epar-product-information_es.pdf
- Herranz, J.L., Argumosa, A. Características e indicaciones del levetiracetam. *Rev Neurol*, 2002; 35 (Supl 1): S110-S116. <https://doi.org/10.33588/rn.35S1.2002026>
- Patsalos, P. N. Clinical Pharmacokinetics of Levetiracetam. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43 (11): 707-724. <https://doi.org/10.2165/00003088-200443110-00002>
- Folleto de información al profesional aprobado por el ISP para el producto levetiracetam. Ref: MT1271029/19. Reg. ISP N° F-16138/17. 2017.
- Howard, P., Remi, J., Remi, C., Charlesworth, S., Whalley, H., Bhatia, R., Hitchens, M., Mihalyo, M., & Wilcock, A. (2018). Levetiracetam. *Journal of pain and symptom management*, 56(4), 645–649. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2018.07.012>
- Gidal, B.E., Baltes, E., Otoul, C., et al. Effect of levetiracetam on the pharmacokinetics of adjunctive antiepileptic drugs: a pooled analysis of data from randomized clinical trials. *Epilepsy Res*, 2005; 64 (1-2): 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2005.01.005>
- Ben-Menachem, E., Falter, U. Efficacy and tolerability of levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia*, 2000 Oct; 41 (10):1276-83. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb04605.x>
- Cereghino, J. J., Biton, V., Abou-Khalil, B., et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*, 2000 Jul 25; 55 (2): 236-42. <https://doi.org/10.1212/wnl.55.2.236>
- Shorvon, S. D., Löwenthal, A., Janz, D., Bielen, E., Loiseau, P. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia*. 2000 Sep;41(9):1179-86. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00323.x>
- The United States Pharmacopeial Convention. Levetiracetam, Tabletas de Liberación Prolongada. Boletín de Revisión Oficial, 2018.
- ANMAT. Farmacopea. Volumen 1. <http://www.anmat.gov.ar/>
- Chen, D., Bian, H., Zhang, L. A meta-analysis of levetiracetam for randomized placebo-controlled trials in patients with refractory epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Apr 11;15:905-917. <https://doi.org/10.2147/NDT.S188111>
- Krakow, K., Walker, M., Otoul, C., Sander, J.W.A.S. Long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology*, 2001; 56: 1772-4.
- Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, Satodia P, Bhulani A. Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol*, 2021 Nov;63(11):1283-1293. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14943>
- Moalong KMC, Espiritu AI, Fernandez MLL. Efficacy and tolerability of intravenous brivaracetam for status epilepticus: A systematic review. *J Neurol Sci*, 2020 Jun 15;413:116799. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116799>
- Bhoi SK, Kalita J, Misra UK. Skin rash following levetiracetam. *Seizure*, 2016 Apr;37:45-7. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2016.02.014>
- Nucera, B., Brigo, F., Trinka, E., Kalss, G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. *Ther Adv Neurol Disord*, 2022, Vol. 15: 1–31. <https://doi.org/10.1177/17562864221101687>
- European of Medicine Agency. Summary of the Risk Management Plan. Part VI: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/epar/>

24. Alsouk, B.A. Neurodevelopmental outcomes in children exposed prenatally to levetiracetam. *Ther Adv Drug Saf.* 2022 Mar 29;13:20420986221088419 <https://doi.org/10.1177/20420986221088419>
25. Steinhoff, B.J., Klein, P., Klitgaard, H., Laloyaux, C., Moseley, B.D., Ricchetti-Masterson, K., Rosenow, F., Sirven, J.I., Smith, B., Stern, J.M., Toledo, M., Zipfel, P.A., Villanueva, V. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampamel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav.* 2021 May;118:107939. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2021.107939>
26. Mbizvo, G.K., Dixon, P., Hutton, J.L., Marson, A.G. The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *Int J Neurosci.* 2014 Sep;124(9):627-34. <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.866951>
27. Hansen, C.C., Ljung, H., Brodtkorb, E., Reimers, A. Mechanisms Underlying Aggressive Behavior Induced by Antiepileptic Drugs: Focus on Topiramate, Levetiracetam, and Perampamel. *Behav Neurol.* 2018 Nov 15;2018:2064027. <https://doi.org/10.1155/2018/2064027>
28. Trinka, E., Cock, H., Hesdorffer D., Rossetti, A.O., Scheffer, I.E., Shinnar, S., Shorvon, S., Lowenstein, D. H. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia.* 2015 Oct; 56(10):1515-23. <https://doi.org/10.1111/epi.13121>
29. Lothman, E. W., & Bertram, E. H., 3rd (1993). Epileptogenic effects of status epilepticus. *Epilepsia.* 34 Suppl 1, S59-S70. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb05907.x>
30. Chen, J. W., Wasterlain, C.G. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol.* 2006 Mar;5(3):246-56. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70374-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70374-X)
31. Glauser, T., Shinnar, S., Gloss D., Alldredge, B., Arya, R., Bainbridge, J., Bare, M., Bleck, T., Dodson, W. E., Garrity, L., Jagoda, A., Lowenstein, D., Pellock, J., Rivello, J., Sloan, E., Treiman, D. M. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2016 Jan-Feb;16(1):48-61. <https://doi.org/10.5698/1535-7597-16.1.48>
32. Webb, C. A., Wanbon, R., Otto, E. D. Levetiracetam for Status Epilepticus in Adults: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm.* 2022 Winter; 75(1):46-53. <https://doi.org/10.4212/cjhp.v75i1.3254>
33. Kapur, J., Elm, J., Chamberlain, J. M., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Shinnar, S., Conwit, R., Meinzer, C., Cock, H., Fountain, N., Connor, J. T., Silbergleit, R.; NETT and PECARN Investigators. Randomized Trial of Three Anticonvulsant Medications for Status Epilepticus. *N Engl J Med.* 2019 Nov 28;381(22):2103-2113. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1905795>
34. Chamberlain, J. M., Kapur, J., Shinnar S., Elm, J., Holsti, M., Babcock, L., Rogers, A., Barsan, W., Cloyd, J., Lowenstein, D., Bleck, T. P., Conwit, R., Meinzer, C., Cock, H., Fountain, N. B., Underwood, E., Connor, J. T., Silbergleit, R. Neurological Emergencies Treatment Trials; Pediatric Emergency Care Applied Research Network investigators. Efficacy of levetiracetam, fosphenytoin, and valproate for established status epilepticus by age group (ESETT): a double-blind, responsive-adaptive, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020 Apr 11; 395(10231):1217-1224. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30611-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30611-5)
35. Bernater, R., Calle, A., Campanille, V., Martínez, O., Paoli, N., Perassolo, M., Romano, L. M., Viaggio, M. B. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas. *Neurol Arg.* 2013; 5(2):117-128.
36. Johannessen Landmark, C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs.* 2008; 22(1):27-47. <https://doi.org/10.2165/00023210-200822010-00003>
37. Pourmohammadi, A., Riahi, R., Hosseini, S. M., Adibi, I. Pharmacological treatment of tremor in multiple sclerosis: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord.* 2022 Apr;60:103722. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103722>
38. Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., Lunn, M. P. Levetiracetam for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jul 7; 2014(7):CD010943. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010943.pub2>
39. Ling, H. Q., Chen, Z. H., He, L., Feng, F., Weng, C. G., Cheng, S. J., Rong, L. M., & Xie, P. G. (2022). Comparative Efficacy and Safety of 11 Drugs as Therapies for Adults With Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Bayesian Network Analysis Based on 20 Randomized Controlled Trials. *Frontiers in neurology.* 13, 818522. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.818522>
40. Masdrakis, V. G., Baldwin, D. S. Anticonvulsant and antipsychotic medications in the pharmacotherapy of panic disorder: a structured review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2021 Mar 21;11:20451253211002320. <https://doi.org/10.1177/20451253211002320>
41. Azeem, G. M., Faheem, F., Farooq, N., Sohail, D., Rehman, A., Javed, M. U. Levetiracetam for the Prophylaxis of Migraine in Adults. *Cureus.* 2021 Jul 31;13(7):e16779. <https://doi.org/10.7759/cureus.16779>
42. Yen, P. H., Kuan, Y. C., Tam, K. W., Chung, C. C., Hong, C. T., Huang, Y. H. Efficacy of levetiracetam for migraine prophylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Formos Med Assoc.* 2021 Jan;120(1 Pt 3):755-764. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.020>
43. Hey, G., Hu, W., Wong, J., Tsuboi, T., Burns, M. R., Ramirez-Zamora, A. Evolving Concepts in Our Understanding and Treatment of Holmes Tremor, Over 100 Years in the Making. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2022 May 26;12:18. <https://doi.org/10.5334/tohm.683>

etabyx®

LEVETIRACETAM

EL CONTROL ES POSIBLE

Con **ETABYX®**
su paciente cuenta
con toda la **eficacia**¹
de Levetiracetam,
con **calidad Gador**.



INDICACIONES²

Monoterapia:

- Tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y adolescentes mayores de 16 años con un nuevo diagnóstico de epilepsia.

Terapia concomitante:

- Tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos y niños con epilepsia.
- Tratamiento de las crisis mioclónicas en adultos y adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Mioclónica Juvenil.
- Tratamiento de las crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en adultos adolescentes mayores de 12 años con Epilepsia Generalizada Idiopática.



Etabix® 500 mg comprimidos x 30



Etabix® 500 mg comprimidos x 60



Etabix® 1000 mg comprimidos x 30

Referencias: **1.** Sills GJ, et al. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. *Neuropharmacology* 2020;168:107966. **2.** Prospecto Etabix® FUR ANMAT: Jul. 2021.



Para más información
sobre ETABYX®
visite www.gador.com

Información exclusiva para profesionales de la salud,
prohibida la reproducción total o parcial de estos contenidos
sin autorización de Gador S.A.

 **Gador**

