

Uso de levetiracetam en monoterapia

A. Molins Albanell

Resumen

En el año 1997, levetiracetam (LEV) vio autorizado su uso en monoterapia en epilepsia parcial en población mayor de 16 años. Un ensayo aleatorizado y controlado comparativo con carbamazepina retardada (CBZr) confirmó las impresiones que varios autores comunicaban prescribiendo el fármaco fuera de ficha técnica. En población pediátrica, diversos estudios retrospectivos muestran su eficacia pero aún no se dispone de la confirmación en estudios de elevada fiabilidad. Fuera de su indicación autorizada, LEV está ofreciendo buenos resultados en monoterapia en pacientes con epilepsia generalizada y en determinados síndromes de epilepsias catastróficas. Su especial farmacocinética y su elevada tolerabilidad han permitido su empleo en subgrupos como ancianos, pacientes oncológicos y accidentes cerebrovasculares con elevada efectividad. Diversos estudios muestran resultados prometedores en otras enfermedades como la migraña, el dolor neuropático y dolor central, fobia social y calambres.

Palabras clave: Levetiracetam. Epilepsia. Monoterapia. Migraña.

Abstract

In 1997, levetiracetam was approved as a monotherapy treatment for partial epilepsy in patients younger than 16. A randomized-controlled trial with active drug (slow-release carbamazepine) confirmed the early communications of off-label retrospective studies. No high significance trial has showed effectivity in pediatric trials. Aside from the approved indications, some studies suggest a high effectivity in generalized idiopathic epilepsies and even in several catastrophic syndromes. Levetiracetam turned out to be one of the preferred drugs in special populations (elder, oncologic and stroke patients) due to its pharmacokinetic properties and its high tolerability. Several studies show promising results in other pathologies like migraine, neuropathic and central pain, social phobia and cramps. (Kranion. 2011;8:8-14)

Corresponding autor: Albert Molins Albanell, amolinsalbanell@yahoo.es

Key words: Levetiracetam. Epilepsy. Monotherapy. Headache.

El LEV es un S-enantiómero de la α -etil-2-oxo-1-pirrolidina, estructuralmente relacionado con el piracetam y con un mecanismo de acción relacionado con su fijación a la proteína SV2A de las vesículas presinápticas, modulando la liberación de neurotransmisores excitadores¹, mediante la inhibición parcial de los canales del calcio tipo N² y potenciando la inhibición mediada por los canales del potasio³. Su eficacia se ha demostrado en modelos animales como las crisis audiogénicas de ratones, *kindling* de ratones con *electroshock* corneal, crisis focales inducidas con pilocarpina o ácido kaínico². Fue comercializado en la Unión Europea en el año 2001 con

la indicación de epilepsia parcial como terapia añadida a otro fármaco antiepiléptico. Con el paso de los años ha ido consiguiendo su mayoría de edad merced a su eficacia en ensayos clínicos controlados^{4,5} y por su uso generalizado tanto en epileptología, urgencias, oncología, cuidados intensivos y neurocirugía. Desde el año 2007 está autorizado su uso en monoterapia con la indicación de epilepsia parcial con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 16 años. Su amplia difusión se ha debido a la combinación de una elevada eficacia, un perfil farmacocinético cercano al ideal (Tabla 1)⁶ y un perfil de seguridad aceptable con pocas reacciones inesperadas.

TABLA 1. Farmacocinética de LEV y consecuencias

Peso molecular	170,21 g/mol	Dializable
Hidrosolubilidad	Elevada: 0,104 g/ml	Dializable
Absorción	$T_{\text{máx}} = 1,3$ h	Rapidez de acción
Interacción alimentos	$C_{\text{máx}}$ no afectada Lentificación de la $T_{\text{máx}}$	Puede asociarse
Biodisponibilidad	> 95%	Absorción casi completa por vía oral
Fijación proteica	No	Menores interacciones
Distribución	0,5-0,7 l/kg	Buena difusión a SNC
Cinética	Lineal	Cálculos de dosis sin sorpresas
Tiempo hasta concentración estable	24-48 h	Rapidez de acción
Metabolismo	No hepático 24% metabolito inactivo	Uso en hepatópatas Sin interacciones
Eliminación	Renal	Dosis ajustable en insuficiencia renal
Vida media	Adultos 6-8 h Ancianos 10-11 h	Posibilidad de dos dosis al día Ajustes en ancianos en relación con el aclaramiento de creatinina
Interacciones farmacocinéticas	Ninguna	Útil en polimedicados
Interacciones farmacodinámicas	Sólo dos comunicadas, con topiramato y CBZ	Faltan datos para sacar conclusiones
Niveles plasmáticos en los ensayos (II y III)	6-10 mg/l	No hay relación clara entre niveles y efectividad
Eliminación en hemodiálisis	50% en 4 h	Dar dosis suplementaria tras diálisis
Eliminación por la leche materna	Elevada Leche/plasma: 1,05 Concentración en niño 13% de la materna	Lactancia segura si riesgo de niveles elevados en el lactante
Gestación	Niveles 3. ^{er} trimestre: 40-50% de los pregestación	Controlar niveles durante la gestación

EFICACIA

Epilepsia sin especificar síndrome

Ensayos clínicos aleatorizados en adultos

El ensayo clínico que permitió la indicación de uso de LEV en monoterapia en epilepsia parcial reclutó a 576 adultos, mayores de 16 años, con dos o más crisis parciales con o sin generalización secundaria en el año previo al diagnóstico. El diseño debía permitir definir que el LEV no era inferior a la CBZr según las exigencias de la EMEA en ensayos comparativos de dos fármacos activos. El ensayo comparó LEV con CBZr (dosis inicial de 1.000 mg/día de LEV vs 400 mg de CBZr). Durante el protocolo se permitieron ascensos de dosis hasta 3.000 mg de LEV por 1.200 mg de CBZr dependiendo de la presencia de crisis. El principal *endpoint* del ensayo fue la eficacia medida por el porcentaje de ambos grupos que consiguen libertad de crisis durante un mínimo de 6 meses. Otros datos evaluados fueron la dosis con la que se conseguía la libertad de crisis y el porcentaje de efectos adversos detectados durante la duración del mismo.

Un 73% de los pacientes con LEV y un 72,8% en CBZr estuvieron libres de crisis al menos durante 6 meses en la última dosis evaluada. El análisis estadístico consecuente demostró que LEV no era inferior a CBZr. El efecto

beneficioso, por otra parte, se demostró ya con las primeras dosis (LEV 59,1% vs CBZr 62,1% no significativo [NS]). Cuando se alargó el periodo de libertad de crisis a 1 año, LEV mostró un 86% de pacientes con cualquiera de las dosis, mientras que CBZr lo hizo en un 89,3% (NS).

El análisis secundario de tolerabilidad mostró una similitud de pacientes con al menos algún efecto adverso (LEV 79,6% vs CBZr 80,8%), la mayoría de ellos leves o moderados en intensidad. Un 14,4% de pacientes con LEV abandonaron el ensayo por efectos adversos por un 19,2% con CBZr (NS). Como fue de esperar, existieron las reacciones alérgicas y mayor aumento de peso con CBZr y mayor incidencia de insomnio y depresión con LEV⁷.

Otros estudios

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

En el año 2007 se presentó un primer estudio retrospectivo en el que se valoraba el tratamiento con LEV en monoterapia en población pediátrica⁸. De 81 pacientes 18 recibieron LEV en monoterapia (14 con crisis parciales y 4 con crisis generalizadas). Dos de ellos fueron tratados con monoterapia inicial y los 16 restantes realizaron conversión a monoterapia debido a ausencia de eficacia o a efectos adversos. Las dosis de LEV oscilaron entre 14-60 mg/kg y

el tratamiento se mantuvo durante 2-24 meses. El porcentaje de pacientes libres de crisis fue del 61% y un 6% tuvo una reducción superior al 50% de las crisis. LEV tuvo que abandonarse en siete casos, y cuatro pacientes presentaron trastornos de comportamiento.

Posteriormente, un estudio retrospectivo comparó a 66 pacientes menores de 16 años con 20 pacientes tratados con carbamacepina (CBZ), todos ellos afectados de epilepsia parcial y seguidos durante un mínimo de 6 meses. El porcentaje de pacientes libres de crisis durante 6 o más meses fue del 73% con LEV y 65% con CBZ. Un 70% de pacientes con CBZ frente al 45% con LEV presentaron al menos un efecto adverso ($p = 0,07$)⁹. La ausencia de ensayos controlados y aleatorizados en esta población no ha permitido, a pesar de estos prometedores resultados, su aprobación por las autoridades sanitarias.

Gao, en un estudio abierto¹⁰ con 21 niños tratados con una dosis media de 35 mg/kg/día, comunica una tasa de respondedores del 80,6%, 70,9% libres de crisis, y una tasa de abandonos del 16,1% por mal control de las crisis. Ningún paciente abandonó por efectos adversos y todos ellos se corrigieron con descenso de dosis. A reseñar que un 19,4% presentó trastornos de comportamiento transitorios.

POBLACIÓN ADULTA

Diversos estudios retrospectivos han mostrado la eficacia y excelente tolerabilidad del fármaco en población adulta con epilepsia parcial. Alsaadi, en 2005¹¹, revisó 46 pacientes tratados con LEV en monoterapia (24% de inicio) seguidos durante 1 año, con una dosis media de 2.476 mg/día. Se registró un 82% de retención al fármaco al cabo de 1 año y un 54% de libertad de crisis con unos abandonos por efectos adversos del 6,5%. La incidencia de efectos adversos psiquiátricos fue de un 13% de sus pacientes.

Molins y Villanueva exponen, en 2007, la experiencia de dos centros con 62 pacientes adultos (54% como terapia inicial) con un seguimiento medio de 12,4 meses¹². La dosis media de tratamiento fue de 1.314 mg/día, y se encontró un porcentaje de respondedores (> 50% de reducción de crisis) del 93% con un 71% de ellos libres de crisis. Los efectos detectados (30%) motivaron abandono del fármaco en un 8%. Los efectos adversos más frecuentes fueron la somnolencia (9,7%) y el mareo (4,8%). Efectos adversos de índole psiquiátrico se recogieron en tan sólo un 3,2%, hecho probablemente atribuido a la menor dosis media recibida por su población.

Usos en síndromes especiales*

Epilepsias parciales benignas de la infancia

Coppola¹³ comparó la eficacia de LEV y oxcarbazepina (OXC) en 21 niños con epilepsia parcial con puntas

centrotemporales. LEV se administró en dosis crecientes hasta 20-30 mg/kg/día y OXC a 20-35 mg/kg/día. Tras un periodo de seguimiento medio de 18,5 meses, 90,5% de los pacientes con LEV y 72,2% con OXC no habían experimentado nuevas crisis. Los porcentajes adversos con LEV (14,3%) más relevantes fueron la cefalea y la pérdida de apetito, y con OXC (11,1%) fueron la cefalea y la sedación. Los resultados de este ensayo abierto sugerían la efectividad de ambos fármacos y su buena tolerabilidad, sin diferencias significativas entre ellos.

Verrotti¹⁴ administró LEV en monoterapia a 12 niños afectados de epilepsia parcial occipital tipo Gastaut, y a los 6 meses un 91,6% estaba libre de crisis, y el encefalograma (EEG) se normalizó en un 54,5% de los casos. A los 12 meses, el 100% de los niños estaban libres de crisis y un 72,8% normalizó el trazado electroencefalográfico. A los 18 meses el EEG se normalizó en un 83,3% de los casos.

García¹⁵ describió la eficacia de LEV en una pequeña población de tres niños de entre 8-12 años, afectados de una epilepsia parcial occipital tipo Panayiotopoulos, que se mostraron resistentes al tratamiento inicial con valproato (VP). Se les administró LEV en terapia añadida, y posteriormente se les pasó a monoterapia con dosis entre 1.000-2.000 mg/día. Todos los pacientes se mantuvieron libres de crisis durante un mínimo de 2 años.

Síndrome de Landau-Kleffner

Kossov¹⁶ comunica un caso de una paciente de 5 años con una afasia adquirida, resistente al tratamiento con CBZ y VP, a quien la administración de LEV a dosis de 60 mg/kg/día permitió la mejoría del lenguaje, el control de las crisis y la posterior retirada de CBZ y VP para persistir en monoterapia.

Síndrome de West

Gümüş¹⁷ administró LEV en monoterapia a 5 niños afectados de síndrome de West criptogénico. La dosis de 30 mg/kg se administró por sonda nasogástrica (SNG). Dos pacientes quedaron sin crisis, dos redujeron las mismas en más del 50% y uno persistió estable. En aquellos pacientes que quedaron sin crisis no se objetivaron recaídas en los 6 meses siguientes.

Epilepsias generalizadas*

Los primeros resultados comunicados de eficacia de LEV en monoterapia fueron los de Cohen¹⁸ en tres pacientes con distintos síndromes de epilepsia generalizada (EG), farmacorresistentes a un mínimo de tres fármacos distintos. Tras administrarse LEV en monoterapia entre 1.250-3.000 mg/día, los tres se mantuvieron libres de crisis en al menos 6 meses.

En una serie posterior más extensa de 19 pacientes con EG¹⁹, 11 pacientes recibieron LEV en monoterapia y ocho en terapia añadida. La dosis media fue de 2.300 mg/día.

*Usos de LEV en indicaciones no aprobadas en España.

Tan sólo un paciente del grupo en monoterapia no experimentó cambios en el número de crisis, mientras que el resto quedó libre de crisis al cabo de entre 1 semana y 2 meses. Ningún paciente mostró efectos adversos con una titulación lenta. La nula respuesta la experimentó un paciente con síndrome de Jeavons, y la eficacia completa la experimentaron cinco pacientes con ausencias infantiles, tres con ausencias juveniles, uno con epilepsia mioclónica juvenil y uno con ausencias mioclónicas.

Striano²⁰ comunicó la experiencia multicéntrica italiana de LEV en 34 niños con síndrome de Jeavons. El porcentaje de respondedores tras un seguimiento de $23,9 \pm 18,5$ meses en todo el grupo fue del 80%. Un 26% del total de respondedores estaban en monoterapia. A recalcar la práctica desaparición de las anomalías paroxísticas en un 58% de los niños.

Verrotti²¹ lideró otro estudio multicéntrico italiano en población afecta de ausencias infantiles y juveniles. Se incluyeron 21 pacientes y fueron seguidos durante 6-12 meses. A los 6 meses, el 44% estaba libre de crisis y un 4% mostró una reducción superior al 50%. A los 12 meses, un 83% de los evaluados ($n = 12$) estaban sin crisis y sin anomalías eléctricas, y los otros dos estaban libres de crisis aunque persistían las anomalías eléctricas. A destacar un efecto beneficioso tardío en dos casos. El fármaco fue excelentemente tolerado.

Sharpe²² comunicó su experiencia con LEV en monoterapia o conversión a monoterapia en 30 pacientes con epilepsia mioclónica juvenil. Un 80% de los pacientes con LEV quedaron libres de crisis y un 6,6% mejoró el número de crisis. Las dosis finales administradas oscilaron entre 12-50 mg/kg/día. El fracaso terapéutico con VP no justificó un posterior fracaso con LEV.

Uso en poblaciones especiales*

Tras los primeros pasos del uso de LEV y con el conocimiento más preciso de su farmacocinética, empezó a plantearse su idoneidad para el tratamiento de epilepsias en poblaciones con comorbilidad (ancianos, polimedicados, oncología). El amplio reconocimiento actual de este liderazgo tiene sus bases en pequeños estudios de los últimos 7 años.

Ancianos

Alsaadi²³ analizó retrospectivamente un grupo de 14 ancianos tratados con LEV en monoterapia ($n = 5$) o en conversión desde politerapia ($n = 9$). Trece pacientes se mantenían a los 6 meses en monoterapia y un paciente se perdió en el seguimiento. Un 61,5% estaba libre de crisis (la mitad inicialmente en monoterapia), un 30,7% experimentó una reducción superior al 50% de crisis, y tan sólo un paciente no mostró cambios. La dosis media administrada fue de 1.839,2 mg/día. El fármaco fue muy bien tolerado.

En los estatus epilépticos de población anciana (media 78 años)²⁴, LEV endovenoso fue considerado como de primera elección por el riesgo de los tratamientos habituales en nueve pacientes (cinco con estatus convulsivo y cuatro no convulsivo). Tras administrar 1.500 mg durante 15 min con dosis de mantenimiento de 2.500 mg/día y control mediante vídeo-EEG, el tratamiento fue efectivo en todos los pacientes menos en uno en el que, no obstante, se detectó un descenso de la actividad epileptiforme. No hubo recaídas tardías ni efectos adversos.

Hematooncología

Un estudio de Ledet²⁵ comunicó la eficacia de LEV en monoterapia en un caso de leucemia aguda linfoblástica neonatal, tras plantearse la conveniencia de eliminar el fenobarbital por probables interacciones con los quimioterápicos. La dosis inicial fue de 40 mg/kg/día, y el paciente se mantiene libre de crisis tras 8 meses en monoterapia.

La seguridad en el paso de fenitoína (PHT) a LEV en monoterapia en pacientes con crisis relacionadas con un glioma cerebral fue estudiada en un estudio piloto aleatorizado²⁶. Se incluyeron 29 casos, y la ratio del tratamiento LEV:PHT fue de 2:1. Tras la cirugía los pacientes se mantenían con PHT o se cambiaban a LEV. En el grupo con LEV, un 87% estaba libre de crisis a los 6 meses, por un 75% en el grupo con PHT. En cuanto a efectos adversos, destacó PHT con mareo, ataxia y pérdida de energía, y en el grupo con LEV los cambios de humor.

Dinapoli²⁷ va más allá, y analiza la respuesta del número de crisis y la calidad de vida de 18 pacientes con tumores cerebrales seguidos durante 6 meses. Un 88,9% estaba libre de crisis, un 11,1% redujo las crisis más del 50%. Tras la administración de LEV, se apreció una mejoría en las escalas de estrés provocado por las crisis y por efectos de medicación. Como era previsible, por el empeoramiento tumoral el índice de Karnofsky se redujo.

Cirugía supratentorial

El uso de fármacos antiepilepticos, tras craneotomía, de forma preventiva, es habitual, a pesar de la ausencia de evidencias científicas sobre su utilidad²⁸. Durante largo tiempo, el fármaco más empleado fue la PHT. Milligan²⁹ comparó dos grupos de pacientes tratados con PHT o LEV en monoterapia tras craneotomía. Menos de un 1% de pacientes con LEV y cerca de un 5% de pacientes con PHT experimentaron crisis dentro de los 7 días posteriores a la craneotomía ($p = 0,17$). No obstante, la proporción de efectos adversos que precisaron el cambio de fármaco fueron significativamente superiores en el grupo con PHT (1 vs 18%; $p < 0,001$). En el seguimiento a largo plazo, el 64% seguía con LEV, mientras que tan sólo el 26% se mantenía con PHT. Ambos fármacos aportaban un bajo riesgo de crisis posquirúrgico, aunque los efectos adversos fueron notablemente inferiores con LEV.

*Usos de LEV en indicaciones no aprobadas en España.

Traumatismo craneal

Habitualmente, los pacientes con traumatismo craneal grave son tratados profilácticamente con PHT para disminuir el riesgo de crisis precoces. Las ventajas posibles del LEV respecto a la PHT se evaluaron mediante un estudio prospectivo comparando 32 pacientes tratados durante los primeros 7 días con LEV con un grupo control histórico de 41 pacientes tratados con PHT³⁰. Ambos grupos mostraron similares tasas de crisis epilépticas ($p = 0,556$), mientras que el grupo tratado con LEV mostró una mayor incidencia de anomalías registradas en monitorización EEG de 1 h.

Enfermedad cerebrovascular

Múltiples estudios han evaluado la eficacia de LEV en el tratamiento de crisis epilépticas tardías tras ictus. García-Escrivá³¹ analizó la utilidad de LEV en población anciana (> 60 años) con crisis tardías. Un 89,5% se mantenía libre de crisis a los 6 meses, mientras que los efectos adversos, presentes en un 28%, fueron bien tolerados y no motivaron suspensión del tratamiento. Análogamente, Kutlu³² analizó la respuesta de 34 pacientes mayores de 60 años con crisis tardías con un seguimiento cercano a los 3 años de media. Un 82,4% se mantenía libre de crisis y un 20,6% presentó efectos adversos. Tan sólo un paciente dejó el tratamiento por somnolencia excesiva. En un estudio prospectivo sin límite de edad inferior³³, 35 pacientes con crisis tardías mostraron una libertad de crisis al año del 77,1%, un 54,3% con dosis de 1.000 mg/día. Cuatro pacientes (11,4%) abandonaron el tratamiento; uno por somnolencia y ataxia y tres por alteraciones del comportamiento.

Demencia

En un estudio observacional³⁴, Belcastro investigó la utilidad de LEV en monoterapia en el tratamiento de las crisis en la enfermedad de Alzheimer. Veinticinco pacientes tratados con dosis entre 1.000-1.500 mg/día experimentaron una respuesta positiva con libertad de crisis en un 72% al cabo de 1 año y unos abandonos del 16% por ausencia de tolerabilidad, provocada por efectos sobre el sistema nervioso central (SNC).

Otras enfermedades

Comunicaciones puntuales revelan la eficacia de LEV en el tratamiento de crisis epilépticas en el contexto de rechazo de trasplante hepático³⁵, o en casos de porfiria cutánea tarda y epilepsia idiopática generalizada³⁶.

TOLERABILIDAD

El uso de LEV en monoterapia ha permitido perfilar la verdadera trascendencia del fármaco como responsable

de los diversos efectos adversos descritos en los ensayos en terapia añadida. En el único ensayo aleatorizado y controlado con CBZr, se describen como principales efectos adversos de LEV: la cefalea (20,7%), fatiga (16,5%), somnolencia (11,2%), mareo (10,9%), depresión (6,3%) e insomnio (6%). Tan sólo la depresión y el insomnio fueron significativamente superiores que en el grupo con CBZr. Por contrapartida, el aumento de peso y el rash cutáneo fueron raros con LEV en comparación con CBZr⁷. A pesar de considerarse el LEV como un fármaco neutro en el efecto sobre el peso, se ha comunicado la aparición de pérdida grave de peso (hasta un 28% del peso) en 19 pacientes. En 12 de ellos (9 mujeres) no existían otros factores potencialmente responsables de la pérdida de peso. Un porcentaje importante refería una menor ingesta alimentaria por una disminución del placer que provoca la ingesta de los mismos. Las mujeres parecen estar en mayor riesgo, y el peso inicial no supone un factor de riesgo para experimentar pérdida grave de peso³⁷.

Con posterioridad, se han comunicado casos puntuales de efectos adversos extremadamente raros como el incremento de la γ -glutamyl transferasa³⁸, la neumonitis intersticial³⁹, hiponatremia⁴⁰, panhipogammaglobulinemia⁴¹, nefritis intersticial⁴², pancitopenia⁴³, trombocitopenia⁴⁴, síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*)⁴⁵ y un caso de dudosa relación de hepatitis fulminante⁴⁶. En los ensayos clínicos fue extremadamente raro el agravamiento de las crisis epilépticas –también llamado efecto paradójico–, que, no obstante, se ha detectado, especialmente en el grupo de pacientes con retraso mental, con un máximo en las primeras semanas de tratamiento. Hasta un 14% de estos pacientes podrían aumentar el número o la intensidad o gravedad de las crisis⁴⁷. Existen, asimismo, notificaciones puntuales de aumento de crisis asociado a presencia de punta onda continua en el sueño lento⁴⁸ y un caso de estatus mioclónico en un paciente con epilepsia mioclonicoastática⁴⁹.

Un aspecto importante en el empleo de los nuevos fármacos antiepilépticos es el eventual efecto sobre la cognición. Con el uso en monoterapia se ha podido ver que la administración de LEV en monoterapia mejora la mayoría de funciones cognitivas cuando se compara con el grupo tratado con CBZ^{50,51}. En cuanto a los trastornos conductuales, éstos son más prevalentes que con CBZr, habitualmente relacionados con dosis elevadas y siempre reversibles.

LEVETIRACETAM Y EMBARAZO

En el año 2007, un 18% de las gestantes con epilepsia recibían LEV en monoterapia; existen pocos datos sobre el riesgo de teratogenicidad en monoterapia. El riesgo global de LEV parece ser bajo^{52,53}, pero la escasez de datos recogidos en las grandes series, en el momento actual, impide sacar conclusiones claras. Se recomienda el uso concomitante de ácido fólico, el control de los niveles de LEV trimestrales para cuantificar el habitual descenso en el tercer trimestre⁵⁴. Los elevados niveles de

TABLA 2. Otros usos de LEV*

Migraña pediátrica ⁵⁶	Estudio abierto N = 20 Reducción de crisis: 18/20 Mínimos efectos conductuales
Migraña con aura, profilaxis ⁵⁷	Estudio abierto N = 16 Dosis: 1.000 mg/6 meses Reducción crisis: 1. ^{er} mes vs basal: $p < 0,001$ 2. ^o mes vs 1. ^{er} mes: $p < 0,001$ 3. ^{er} mes vs 2. ^o mes: $p < 0,001$ Persistencia 6 meses mareo y nerviosismo leves
Fobia social ⁵⁸	Aleatorizado/doble ciego N = 18 Dosis 500-3.000 mg Reducción en escala de fobia social LEV vs placebo (PBO) (NS) <i>Clinical impression</i> : LEV vs PBO: 22 vs 14 (NS)
Abstinencia alcohólica ⁵⁹	Estudio abierto N = 131 Dosis: 500-4.000 mg (flexible) Adherencia a los 5 días - 6 meses A los 5 días completan el tratamiento 93,1% A los 6 meses 43,5% siguen abstinentes
Disforia premenstrual ⁶⁰	Estudio abierto N = 7 Dosis: 250-1.500 mg <i>Clinical global impression</i> 6/7 mejoría de la escala de problemas diarios; 1/7 ausencia de eficacia
Dolor neuropático pos trauma medular ⁶¹	Aleatorizado-controlado N = 36 Dosis: 500-1.500 mg <i>Pain Score</i> LEV vs PBO: $p = 0,46$ Fármaco bien tolerado pero no efectivo
Radiculopatía lumbar ⁶²	Estudio abierto N = 26 Dosis: 3.000 mg <i>Pain inventory + Clinical global impression</i> Descenso significativo del dolor en semana 12; $p < 0,001$ Somnolencia 46%
Neuralgia trigeminal ⁶³	Estudio abierto N = 10 Dosis: 2.000-4.000 mg Escala de dolor diario Mejoría en cuatro pacientes con dosis de 4.000 mg (50-90%)
Temblo esencial ⁶⁴	Estudio abierto N = 14 Dosis: 1.000-3.000 mg <i>Tremor rating scale</i> Descenso mínimo de intensidad y amplitud del temblor
Dolor central en esclerosis múltiple ⁶⁵	Aleatorizado-controlado N = 20 Escala de dolor y calidad de vida Mejoría de LEV vs PBO en todas las escalas estadísticamente significativa
Discinesia tardía ⁶⁶	Aleatorizado-controlado N = 50 Dosis: 500-3.000 mg Escala de movimientos involuntarios Descenso con LEV vs PBO: 43,5 vs 18,7%; $p = 0,022$
Calambres y espasticidad en ELA ⁶⁷	Estudio abierto N = 20 Dosis: 1.000-3.000 mg <i>Cramp and spasticity scores</i> Mejoría inicial con LEV que se mantiene 12 meses

*Usos de LEV en indicaciones no aprobadas en España.

LEV en la leche no se correlacionan con niveles elevados séricos en el lactante, probablemente por una elevada eliminación renal⁵⁵.

OTROS USOS DE LEVETIRACETAM

Un resumen de los resultados existentes en la literatura se muestra en la tabla 2.

BIBLIOGRAFÍA

- Lynch BA, Lambeng N, Nocka K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101(26):9861-6.
- Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol*. 1998;353(2-3):191-206.
- Madeja M, Margineanu DG, Gorji A, et al. Reduction of voltage-operated potassium currents by levetiracetam: a novel antiepileptic mechanism of action? *Neuropharmacology*. 2003;45(5):661-71.
- Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, Dreifuss F, Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology*. 2000;55(2):236-42.
- Glauser TA, Ayala R, Elterman RD, et al.; N159 Study Group. Double-blind placebo-controlled trial of adjunctive levetiracetam in pediatric partial seizures. *Neurology*. 2006;66(11):1654-60.
- Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43(11):707-24.
- Brodie MJ, Perucca E, Rylvlin P, Ben-Menachem E, Meencke HJ; Levetiracetam Monotherapy Study Group. Comparison of levetiracetam and controlled-release carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2007;68(6):402-8.
- Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007;36(4):227-30.
- Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol*. 2008;23(5):515-9.
- Gao ZJ, Jiang YW. Follow-up study on levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2008;10(6):711-4.
- Alsaadi TM, Shatzel A, Márquez AV, Jorgensen J, Farias S. Clinical experience of levetiracetam monotherapy for adults with epilepsy: 1-year follow-up study. *Seizure*. 2005;14(2):139-42.
- Molins A, Villanueva VE. Levetiracetam in the treatment of epilepsy in adults. Experience with monotherapy. *Rev Neurol*. 2007;45(6):331-3.
- Coppola G, Franzoni E, Verrotti A, et al. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy in newly diagnosed benign epilepsy of childhood with centrotemporal spikes (BECTS): an open-label, parallel group trial. *Brain Dev*. 2007;29(5):281-4.
- Verrotti A, Parisi P, Loiacono G, et al. Levetiracetam monotherapy for childhood occipital epilepsy of Gastaut. *Acta Neurol Scand*. 2009;120(5):342-6.
- García C, Rubio G. Efficacy and safety of levetiracetam in the treatment of Panayiotopoulos syndrome. *Epilepsy Res*. 2009;85(2-3):318-20.
- Kossoff EH, Boatman D, Freeman JM. Landau-Kleffner syndrome responsive to levetiracetam. *Epilepsy Behav*. 2003;4(5):571-5.
- Gümüş H, Kumandaş S, Per H. Levetiracetam monotherapy in newly diagnosed cryptogenic West syndrome. *Pediatr Neurol*. 2007;37(5):350-3.
- Cohen J. Levetiracetam monotherapy for primary generalised epilepsy. *Seizure*. 2003; 12(3):150-3.
- Di Bonaventura C, Fattouch J, Mari F, et al. Clinical experience with levetiracetam in idiopathic generalized epilepsy according to different syndrome subtypes. *Epileptic Disord*. 2005;7(3):231-5.
- Striano P, Sofia V, Capovilla G, et al. A pilot trial of levetiracetam in eyelid myoclonia with absences (Jeavons syndrome). *Epilepsia*. 2008;49(3):425-30.
- Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, et al. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008;50(11):850-3.
- Sharpe DV, Patel AD, Abou-Khalil B, Fenichel GM. Levetiracetam monotherapy in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2008;17(1):64-8.
- Alsaadi TM, Koopmans S, Apperson M, Farias S. Levetiracetam monotherapy for elderly patients with epilepsy. *Seizure*. 2004;13(1):58-60.
- Fattouch J, Di Bonaventura C, Casciato S, et al. Intravenous levetiracetam as first-line treatment of status epilepticus in the elderly. *Acta Neurol Scand*. 2010;121(6):418-21.
- Ledet DS, Wheless JW, Rubnitz JE, Brannon Morris E. Levetiracetam as monotherapy for seizures in a neonate with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(1):78-9.
- Lim DA, Tarapore P, Chang E, et al. Safety and feasibility of switching from phenytoin to levetiracetam monotherapy for glioma-related seizure control following craniotomy: a randomized phase II pilot study. *J Neurooncol*. 2009;93(3):349-54.
- Dinapoli L, Maschio M, Jandolo B, et al. Quality of life and seizure control in patients with brain tumor-related epilepsy treated with levetiracetam monotherapy: preliminary data of an open-label study. *Neurol Sci*. 2009 May 5. [Epub ahead of print].
- Liu KC, Bhardwaj A. Use of prophylactic anticonvulsants in neurologic critical care: a critical appraisal. *Neurocrit Care*. 2007;7(2):175-84.
- Sethi NK, Milligan TA, Hurwitz S, Bromfield EB. Efficacy and tolerability of levetiracetam versus phenytoin after supratentorial neurosurgery. *Neurology*. 2009;73(2):159.
- Jones KE, Puccio AM, Harshman KJ, et al. Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*. 2008;25(4):E3.
- García-Escrivá A, López-Hernández N. The use of levetiracetam in monotherapy in post-stroke seizures in the elderly population. *Rev Neurol*. 2007;45(9):523-5.
- Kutlu G, Gomceli YB, Unal Y, Inan LE. Levetiracetam monotherapy for late poststroke seizures in the elderly. *Epilepsy Behav*. 2008;13(3):542-4.
- Belcastro V, Costa C, Galletti F, et al. Levetiracetam in newly diagnosed late-onset post-stroke seizures: a prospective observational study. *Epilepsy Res*. 2008;82(2-3):223-6.
- Belcastro V, Costa C, Galletti F, Pisani F, Calabresi P, Parnetti L. Levetiracetam monotherapy in Alzheimer patients with late-onset seizures: a prospective observational study. *Eur J Neurol*. 2007;14(10):1176-8.
- Chabolla DR, Harnois DM, Meschia JF. Levetiracetam monotherapy for liver transplant patients with seizures. *Transplant Proc*. 2003;35(4):1480-1.
- Bilo L, Meo R, Fulvia de Leva M. Levetiracetam in idiopathic generalised epilepsy and porphyria cutanea tarda. *Clin Drug Investig*. 2006;26(6):357-9.
- Gelisse P, Juntas-Morales R, Genton P, et al. Dramatic weight loss with levetiracetam. *Epilepsia*. 2008;49(2):308-15.
- Brolin M, Provini F, Naldi I, et al. Unexpected gamma glutamyltransferase rise increase during levetiracetam monotherapy. *Epileptic Disord*. 2010;12(1):81-2.
- Newsome SD, Xue LY, Jennings T, Castaneda GY. Levetiracetam-induced diffuse interstitial lung disease. *J Child Neurol*. 2007;22(5):628-30.
- Belcastro V, Costa C, Striano P. Levetiracetam-associated hyponatremia. *Seizure*. 2008;17(4):389-90.
- Azar AE, Ballas ZK. Reversible pancytopenia associated with the antiepileptic agent levetiracetam. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(1):108-9.
- Hurwitz KA, Ingulli EG, Krous HF. Levetiracetam induced interstitial nephritis and renal failure. *Pediatr Neurol*. 2009;41(1):57-8.
- Gallerani M, Mari E, Boari B, Carletti R, Marra A, Cavallo M. Pancytopenia associated with levetiracetam treatment. *Clin Drug Investig*. 2009;29(11):747-51.
- Peer Mohamed B, Prabhakar P. Thrombocytopenia as an adverse effect of levetiracetam therapy in a child. *Neuropediatrics*. 2009;40(5):243-4.
- Lens S, Crespo G, Carrión J, Miquel R, Navasa M. Severe acute hepatitis in the DRESS syndrome: report of two cases. *Ann Hepatol*. 2010;9(2):198-201.
- Tan TC, De Boer BW, Mitchell A, et al. Levetiracetam as a possible cause of fulminant liver failure. *Neurology*. 2008;71(9):685-6.
- Szucs A, Clemens Z, Jakus R, et al. The risk of paradoxical levetiracetam effect is increased in mentally retarded patients. *Epilepsia*. 2008;49(7):1174-9.
- Caraballo RH, Cersósimo R, De los Santos C. Levetiracetam-induced seizure aggravation associated with continuous spikes and waves during slow sleep in children with refractory epilepsies. *Epileptic Disord*. 2010;12(2):146-50.
- Kröll-Seeger J, Mothersill IW, Novak S, Sälke-Kellermann RA, Krämer G. Levetiracetam-induced myoclonic status epilepticus in myoclonic-astatic epilepsy: a case report. *Epileptic Disord*. 2006;8(3):213-8.
- Meador KJ, Gevins A, Loring DW, et al. Neuropsychological and neurophysiologic effects of carbamazepine and levetiracetam. *Neurology*. 2007;69(22):2076-84.
- Helmstaedt C, Witt JA. Cognitive outcome of antiepileptic treatment with levetiracetam versus carbamazepine monotherapy: a non-interventional surveillance trial. *Epilepsy Behav*. 2010;18(1-2):74-80.
- Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav*. 2003;4(4):447-8.
- Longo B, Forinash AB, Murphy JA. Levetiracetam use in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 2009;43(10):1692-5.
- Tomson T, Palm R, Källén K, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia*. 2007;48(6):1111-6.
- Johannessen SI, Helde G, Brodtkorb E. Levetiracetam concentrations in serum and in breast milk at birth and during lactation. *Epilepsia*. 2005;46(5):775-7.
- Pakalnis A, Kring D, Meier L. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Headache*. 2007;47:427-30.
- Brighina F, Palermo A, Aloisio A, Francolini M, Giglia G, Fierro B. Levetiracetam in the prophylaxis of migraine with aura: a 6-month open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2006;29(6):338-42.
- Zhang W, Connor KM, Davidson JR. Levetiracetam in social phobia: a placebo controlled study. *J Psychopharmacol*. 2005;19(5):551-3.
- Müller CA, Schäfer M, Schneider S, et al. Efficacy and safety of levetiracetam for outpatient alcohol detoxification. *Pharmacopsychiatry*. 2010;43(5):184-9.
- Kayatekin ZE, Sabo AN, Halbreich U. Levetiracetam for treatment of premenstrual dysphoric disorder: a pilot, open-label study. *Arch Womens Ment Health*. 2008; 11(3):207-11.
- Finnerup NB, Grydehøj J, Bing J, et al. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord*. 2009;47:861-7.
- Hamza MS, Anderson DG, Snyder JW, Deschner S, Cifu DX. Effectiveness of levetiracetam in the treatment of lumbar radiculopathy: an open-label prospective cohort study. *PMR*. 2009;1(4):335-9.
- Jorns TP, Johnston A, Zakrzewska JM. Pilot study to evaluate the efficacy and tolerability of levetiracetam (Keppra) in treatment of patients with trigeminal neuralgia. *Eur J Neurol*. 2000;16(6):740-4.
- Sanz-Cartagena P, Fossas P, Floriach-Robert M, Serra-Prat M, Cano A, Palomeras E. Effectiveness and safety of levetiracetam in patients with essential tremor: data from an open 11-week follow-up trial. *Rev Neurol*. 2007;45(3):134-6.
- Rossi S, Mataluni G, Codeca C, et al. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis: results of a pilot, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Neurol*. 2009;16(3):360-6.
- Woods SW, Saksa JR, Baker CB, Cohen SJ, Tek C. Effects of levetiracetam on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(4):546-54.
- Bedlack RS, Pastula DM, Hawes J, Heydt D. Open-label pilot trial of levetiracetam for cramps and spasticity in patients with motor neuron disease. *Am J Neurol*. 2009;10(4):210-5.