

# Uso de Levetiracetam como anticonvulsivante en pacientes bajo anticoagulación como medida de prevención secundaria en Ataque Cerebro Vascular Isquémico

**Resumen:** La prescripción de medicamentos antiepilépticos conlleva a dificultades en el manejo de pacientes con diagnóstico de epilepsia y sus comorbilidades...

**Autor:** Carlos Javier Perdomo Rivera, Juan Diego Vargas, Carlos R. Tolosa Gaviria

## Introducción

La prescripción de medicamentos antiepilépticos conlleva a dificultades en el manejo de pacientes con diagnóstico de epilepsia y sus comorbilidades.

Una de las principales limitaciones son las interacciones de los antiepilépticos de primera generación o línea, como la Carbamazepina, Fenitoina, Acido Valproico, con los anticoagulantes Cumarínicos como Warfarina.

El uso concomitante de estos medicamentos hace que los efectos anticoagulantes se modifiquen, siendo necesaria la evaluación médica estricta, paraclínicos periódicos y ajustes de los esquemas de manejo, lo que conlleva al uso de antiepilépticos de segunda generación para optimizar manejo y reducir interacciones.

## Desarrollo

La Epilepsia es una enfermedad neurológica, crónica, común y discapacitante<sup>1</sup>.

La liga internacional contra la epilepsia (ILAE) propuso una clasificación de epilepsia y síndromes epilépticos (1981-1989). La mayoría de los pacientes epilépticos se clasifican en 2 tipos de epilepsia: generalizada y parcial o focal: relacionada con localización de lesión cerebral.<sup>1,2</sup>

Es la tercera alteración neurológica mas diagnosticada a nivel mundial y en los Estados Unidos aproximadamente existen 2.5 millones de pacientes que la padecen y la Incidencia es 70.000 a 128.000 por año. <sup>3</sup>

En el estudio Neuroepidemiológico Nacional Colombiano realizado en 1996, la prevalencia de Epilepsia fue de 10.3 por cada 1000 habitantes, ocupando el quinto lugar dentro de las Enfermedades Neurológicas. <sup>4</sup>

La incidencia de las crisis convulsivas es superior en adultos mayores comparado con poblaciones jóvenes, y en los pacientes que superan los 75 años se incrementa de 2-3 veces. <sup>5</sup>

Dos tercios de las epilepsias de inicio a esta edad serán sintomáticas o relacionadas con lesión focal,<sup>6</sup>

En estudio cohorte con muestra 72,358 pacientes previo al diagnostico de epilepsia, presentaban bajo sus principales diagnósticos: 57% con diagnostico de ataque cerebro vascular, 25 % tenían diagnostico de demencia, 5 % con tumores cerebrales.<sup>7</sup> Siendo la patología cerebrovascular la causa más frecuente de estas. <sup>6</sup> Se sabe que dentro de su etiología que en un 80% de los casos son de tipo isquémico, y el 20% de estos son de tipo cardiogénico (Embólico).<sup>8</sup> Las mayores fuentes embolígenas son la Fibrilación Auricular, Infarto Miocardio, Estenosis Mitrales, Prótesis Valvular y el Mixoma Auricular siendo indicado el manejo con anticoagulacion.<sup>8</sup>

Así mismo, esta establecido el síndrome antifosfolípidos entre otros estados de hipercoagulabilidad como factores de riesgo para accidente cerebro vascular en adulto joven.<sup>9,10</sup>

Los eventos trombóticos mas comunes en estos pacientes son accidentes cerebro vasculares seguidos de infartos agudos del miocardio y tromboembolismo pulmonar, esto sugiere un papel importante de síndrome antifosfolípidos en paciente con eventos trombóticos recurrentes. <sup>9,10</sup>

Las crisis convulsivas pueden ocurrir al inicio del evento cerebrovascular o presentarse posteriormente. Las crisis convulsivas, se considera están en relación con disfunción bioquímica celular y daño neuronal secundario, en el caso de las crisis de aparición tardía estas guardan relación con la gliosis y desarrollo

de cicatriz meningocerebral.<sup>11</sup>

La terapia anticoagulante fue asociada con una reducción del riesgo relativo (RR) de 68% promedio para los accidentes cerebrovasculares de origen tromboembólico, alcanzando una reducción hasta de 83% cuando se obtienen niveles de INR (Internacional Normalized Ratio) entre 2 y 3. <sup>12</sup>

El tratamiento con anticoagulantes orales ha demostrado una prevención definitiva de los eventos tromboembólicos. En Estados Unidos la Warfarina es el medicamento más utilizado en estos casos, el aumento en la población geriátrica y las enfermedades cardiovasculares concomitantes, han incrementan el uso de Warfarina.<sup>13.</sup>

Warfarina interfiere con la conversión cíclica de la vitamina K y vitamina K epóxido, es cofactor de la carboxilación de los residuos de glutamato de las proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K, inhibiendo la Vitamina K epóxido reductasa.<sup>14</sup> Las terapias con Warfarina requieren una supervisión estricta. <sup>14</sup>

La meta ha sido el monitoreo del INR mínimo cada cuatro semanas en pacientes estables. <sup>15</sup>

El INR, fue implementado alrededor de 1980, para luego estandarizarlo a nivel mundial en los años 1980, buscando reducir la variabilidad en las diferentes pruebas de coagulación.<sup>15</sup> El efecto terapéutico y de la dosis de Warfarina es impredecible y puede cambiar en la evolución por factores tales como la dieta y medicación concomitante. <sup>15</sup>

Los anticoagulantes tienen una ventana terapéutica estrecha y las interacciones en su farmacocinética y farmacodinamia pueden resultar en serias complicaciones. Evidencia indica que los antiepilépticos de primera generación con inducción enzimática mayoritariamente barbitúricos y carbamazepina estimulan el metabolismo de la warfarina y otros fármacos cumarínicos incrementado las dosis o requerimientos de los mismos. <sup>16</sup> El ajuste en la dosis de anticoagulante varía de un individuo a otro así como rangos en niveles de anticoagulación desde casi nulos hasta duplicarse hasta 10 veces, de ahí que las el control repetido con INR sea necesario para mejor titulación y ajuste dosis de acuerdo a requerimiento individuales, <sup>16</sup> una situación mas peligrosa sobreviene cuando se descontinúan los antiepilépticos como carbamazepina o barbitúricos o sustituidos por otros fármacos antiepilépticos desprovistos de propiedades inductoras enzimáticas sobre estas circunstancias el metabolismo de los anticoagulantes podría enlentecerse y si las dosis no son reducidas hay riesgo severo de hemorragias masivas.<sup>16</sup>

Las interacciones con la fentoina y warfarina son mas complejas e impredecibles y podrían involucrar una disminución o incremento en la actividad anticoagulante o respuestas bifásicas. Como resultado de esto mantener niveles estables de anticoagulación pueden ser difíciles cuando se combina la warfarina y fenioina. El ácido Valproico también pueden incrementar concentraciones séricas de warfarina, facilitando las hemorragias e interfiriendo directamente sobre la función plaquetaria y los procesos de coagulación.<sup>16</sup>

Sobre los nuevos antiepilépticos, oxcarbazepina 900 mg al día no se ha encontrado que altere el efecto anticoagulante de la warfarina pero la posibilidad de interacción con dosis superiores no ha sido demostrada.

Levetiracetam 2000 mg al día y tiagabina 12 mg al día no han sido reportados interferencia con el efecto anticoagulante o la farmacocinética de la warfarina. Además las nuevas generaciones de fármacos antiepilépticos con bajo potencial de interacciones parecen ser la opción preferida en pacientes bajo administración de anticoagulantes orales. En todos los casos el monitoreo cuidadoso del INR es recomendado siempre que exista cambio en medicación de estos pacientes.<sup>16</sup>

En los últimos años se han aprobado el uso de 8 nuevos medicamentos como Gabapentin, Lamotrigina, Topiramato, Tiagabine, Oxcarbazepina, Levetiracetam, Felbamate y Zonisamida, el mayor beneficio de estos radican en la tolerabilidad y seguridad con eficacia similar a los medicamentos antiguos. <sup>1</sup>

El principio activo, levetiracetam, es un derivado de la pirrolidona (S-enantiómero de  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida), no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes, es comercializado desde el año 2000 en los Estados Unidos y se encuentra aprobado en Colombia desde el año 2003. <sup>17,18</sup>

El mecanismo de acción de levetiracetam está todavía por dilucidar, pero parece ser diferente de los mecanismos de acción de los antiepilépticos actuales. Los estudios in vivo e in vitro sugieren que levetiracetam no altera la neurotransmisión normal y las características básicas de la célula. Estudios in vitro muestran que levetiracetam afecta los niveles intraneuronales de  $Ca^{2+}$  mediante inhibición parcial de las corrientes de  $Ca^{2+}$  tipo N, y reduciendo la liberación de  $Ca^{2+}$  de la reserva intraneuronal. Además, invierte parcialmente la reducción de corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por zinc y  $\beta$ -carbolinas. Levetiracetam y sus análogos han mostrado un orden de afinidad por la unión a la proteína 2A de las vesículas sinápticas que se correlaciona con la potencia de la protección contra los ataques

epilépticos en el modelo audiogénico de epilepsia en ratón. Este hallazgo sugiere que la interacción entre levetiracetam y la proteína 2A de las vesículas sinápticas parece en el mecanismo de acción del fármaco como antiepiléptico 18,19,20

Las propiedades farmacocinéticas del levetiracetam ha sido probada en paciente epilépticos con insuficiencia hepática y renal.

LEV es altamente soluble en agua. Presentaciones clínicas 250-, 500-, and 1000-mg. Rapidamente absorbida después de administración oral, con concentraciones pico una hora después, concentraciones plasmáticas estables 48 horas después de inicio de manejo, escasa unión a proteínas plasmáticas.18

LEV es eliminado a través de excreción renal primariamente sin modificación, no está sujeto a metabolismo hepático. Siendo una buena opción en paciente con epilepsia y enfermedad hepática concomitante.21

El aclaramiento es rápido al cabo de 48 horas aproximadamente el 98% de la dosis oral se la eliminado. La dosis recomendada de administración 2 veces al día 500–1500 mg, para una dosis total de 1000 mg a 3000 mg, con lo cual se ha demostrado efectividad clínica en control de crisis convulsivas.LEV dado su farmacocinética ventajosa no presenta interacción con otros anticonvulsivantes. 18

El perfil farmacocinético no esta influenciado por fenitoina, fenobarbital, primidona, carbamazepina, acido valproico, lamotrigina, gabapentin, digoxina, anticonceptivos orales y warfarina. 18

Los pacientes reciben efectos beneficiosos de la sustitución de antiepilépticos convencionales con levetiracetam, con respecto a control de crisis convulsivas control, y mejoría en función renal.21 Levetiracetam ha mostrado efectividad en control de epilepsia relacionado con la localización. 22,23

La eficacia en el control de epilepsia en el adulto mayor fue evaluado en el estudio KEEPER en paciente mayores de 65 años, 76.9% respondieron satisfactoriamente y 40 % libre de crisis a las 16 semanas del estudio.2

### **Bibliografía**

1. Nadkarni S. Current Treatment of epilepsy. Neurology 2005; 64.
2. Abou-Khalil B. Levetiracetam in the treatment of epilepsy Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008;4(3) 507–523.
3. Kohrman M. What is Epilepsy? Clinical perspectives in the diagnosis and treatment. Journal clinical Neurophysiology. 2007; 24:87-95.
4. Revista Panamerica de Salud Publica.2003 14(2)
5. Mapes G., Cavazos J. Epilepsy en elderly. Seminars in Neurology vol. 28, 3, 2008, 336-337.
6. Pozza J. Epilepsia en ancianos. Revista de Neurologia. 2006;42(1)42-46.
7. Pugh V. Trends in antiepileptic drug prescribing for older patients with new-onset epilepsy: 2000–2004 Neurology 70 May 27, 2008.
8. Katayoun Vaedi, Pierr Amarenco. Current treatment options in neurology. 2000, 2: 305-317.
9. Robin L. brey. Neurologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus and Antiphospholipid Antibody Syndrome. Neurol 2008;14(1):94–119.
10. Brey RL. Antiphospholipid antibodies in young adults with stroke.J Thromb Thrombolysis 2005;20(2):105–112.
11. Camilo O., Goldstein L.Seizures and Epilepsy After Ischemic Stroke. Stroke. 2004;35:1769-1775
12. Cila C. heart disease and stroke. Current neurology neuroscience reports. 2006, 6: 23-27.
13. Rieder M. Pharmacogenetics of Warfarine treatment for potential clinical application. Current Cardiovascular Risk Report. 2007, 1: 420-426.
14. Erban S. Initiation of warfarine therapy Recommendation in clinical pears. Journal of thrombosis and thrombolysis 1999. 7: 145-148.
15. Jacobson A. Warfarina monitoring: point of care INR Testing limitations and interpretations of the prothrombine time. J. Thrombosis and thrombolysis. 2008, 25: 10-11.
16. Perucca E. British Journal of Clinical Pharmacology Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. 61:3 246–255, 2005
17. www.invima.gov.vo.
18. Gambardella A. Monotherapy for partial epilepsy: focus on levetiracetam. Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008;4(1) 33–38
19. Bassel Abou-Khalil Department of Neurology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee, USA Levetiracetam in the treatment of epilepsy Neuropsychiatric Disease and Treatment 2008;4(3) 507–523
20. www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/keppra/H-277-PI-es.pdf
21. Bilo L. Levetiracetam in Patients With Epilepsy and Chronic Liver Disease: Observations ina Case Series, Clin Neuropharmacol 2008;31:221-225.
22. Koubeissi M, Amina S., Tolerability and efficacy of oral loading of levetiracetam Neurology 70 May 27,

2008.

23. Gauer LJ, Leppik I. Levetiracetam for partial seizures: results of a double-blind, randomized clinical trial. *Neurology* 2000;55:236–242.

**Artículos relacionados:**