

# Fallo terapéutico y eventos adversos asociados al uso de Levetiracetam genérico: un reporte de 4 casos

---

## *Therapeutic failure and adverse events associated to generic levetiracetam use: a 4 cases report*

---

Alexander Granados

### RESUMEN

El levetiracetam es un antiepiléptico derivado de las pirrolidonas, altera los niveles de calcio intraneuronal reduciendo su liberación de los depósitos intracelulares, inhibe parcialmente los canales de calcio tipo N, y revierte parcialmente la reducción en las corrientes de GABA y glicina inducidas por el Zinc y las  $\beta$ -carbolinas, posee un perfil farmacocinético y de seguridad favorable que lo han convertido en un medicamento de utilidad en el manejo adyuvante de crisis parciales no controladas. Se presentan 4 casos de pacientes manejados con levetiracetam innovador, que presentaron eventos adversos intolerables y fallo terapéutico al cambiar a levetiracetam genérico, se concluye que se necesitan estudios locales adicionales para corroborar que cambio hacia el levetiracetam genérico pueden afectar la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes y generar situaciones potencialmente fatales como estado epiléptico.

**PALABRAS CLAVES.** Colombia, Neurología, Pirrolidinonas.

*(Alexander Granados. Fallo terapéutico y eventos adversos asociados al uso de levetiracetam genérico: un reporte de 4 casos. Acta Neurol Colomb 2011;27:129-133).*

### SUMMARY

Levetiracetam an antiepileptic drug derived from pyrrolidones, alters intraneuronal calcium levels by reducing its release from intracellular stores, partially inhibits N-type calcium channels and partially reversed the reduction in GABA and glycine currents induced by Zinc and  $\beta$ -carbolines. Levetiracetam has favorable pharmacokinetic and safety profiles that have made it a useful drug in the adjuvant management of uncontrolled partial seizures. This paper report 4 cases of patients managed with levetiracetam innovative, who presented intolerable adverse events and therapeutic failure by switching to generic levetiracetam, it is concluded that further local studies are required to corroborate the consequences of shift to generic levetiracetam that may affect treatment adherence and generate life-threatening situations such as status epilepticus.

**KEY WORDS.** Colombia, Neurology, Pyrrolidinones.

*(Alexander Granados. Therapeutic failure and adverse events associated to generic levetiracetam use: a 4 cases report. Acta Neurol Colomb 2011;27:129-133).*

---

Recibido: 10/12/10. Revisado: 10/12/10. Aceptado: 31/03/11.

Alexander Granados MD, Neurólogo. Departamento de Neurología, Hospital de Yopal ESE.

Correo electrónico: alexgranados78@gmail.com

---

---

## INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un desorden caracterizado por convulsiones recurrentes no provocadas. Una convulsión es la alteración transitoria de la función cerebral debida a una descarga neuronal paroxística anormal en el cerebro (1). En Colombia la prevalencia de la epilepsia se ha estimado en 11.3 por 1.000, siendo la población infantil una de las más afectadas (2).

El Levetiracetam es un antiepiléptico derivado de las pirrolidonas aprobado por la FDA en 1999, posee diferentes mecanismos de acción; altera los niveles de calcio intraneuronal reduciendo su liberación de depósitos intracelulares e inhibe parcialmente los canales de calcio tipo  $N^3$ , adicionalmente revierte la reducción en las corrientes de GABA y glicina inducidas por el Zinc y las  $\beta$ -carbolinas (3,4), además se une a la proteína de vesículas sinápticas SV2A modificando la exocitosis vesicular (4). Su perfil farmacocinético lo favorable, gracias a una buena biodisponibilidad, a su capacidad de alcanzar rápidamente concentraciones estables, a su cinética lineal independiente del tiempo y a su mínima unión a proteínas y bajo metabolismo (5). Además el levetiracetam es bien tolerado por los pacientes (6) y presenta un bajo riesgo de interacciones farmacológicas (7). Todas estas características han contribuido a posicionarlo como un medicamento seguro y eficaz como terapia adyuvante en crisis parciales no controladas (8).

En Colombia el levetiracetam innovador comenzó a comercializarse en el año 2004 bajo el nombre de Keppra®, desde el año 2010 se comenzó a comercializar levetiracetam en denominación genérica. Este escrito tiene como objetivo divulgar 4 casos de falla terapéutica y eventos adversos asociados a la utilización del levetiracetam genérico. Previo consentimiento informado firmado por parte los pacientes, se procedió a extraer datos de sus historias clínicas que se presentan a continuación.

### Caso 1

Paciente de 25 años, masculino, con diagnóstico de epilepsia focal sintomática y segundo año de postoperatorio de lobectomía temporal izquierda. Manejado con carbamazepina 2 gr/día, levetiracetam

innovador 3 gr/día y lamotrigina 400 mg/día. El paciente presentaba aceptable control de crisis con este régimen terapéutico. Paciente cambia a levetiracetam genérico, posterior al cambio presenta crisis parciales complejas de automatismos manuales sin atonía, al examen físico no se encuentran alteraciones, se tomó electroencefalograma durante la utilización de medicamento genérico que mostró descargas casi continuas de POL de 2hz hemisféricas izquierdas, contrasta con EEG tomado durante el manejo con levetiracetam innovador que mostró una única descarga focal izquierda de 4 segundos (Figura 1).

### Caso 2

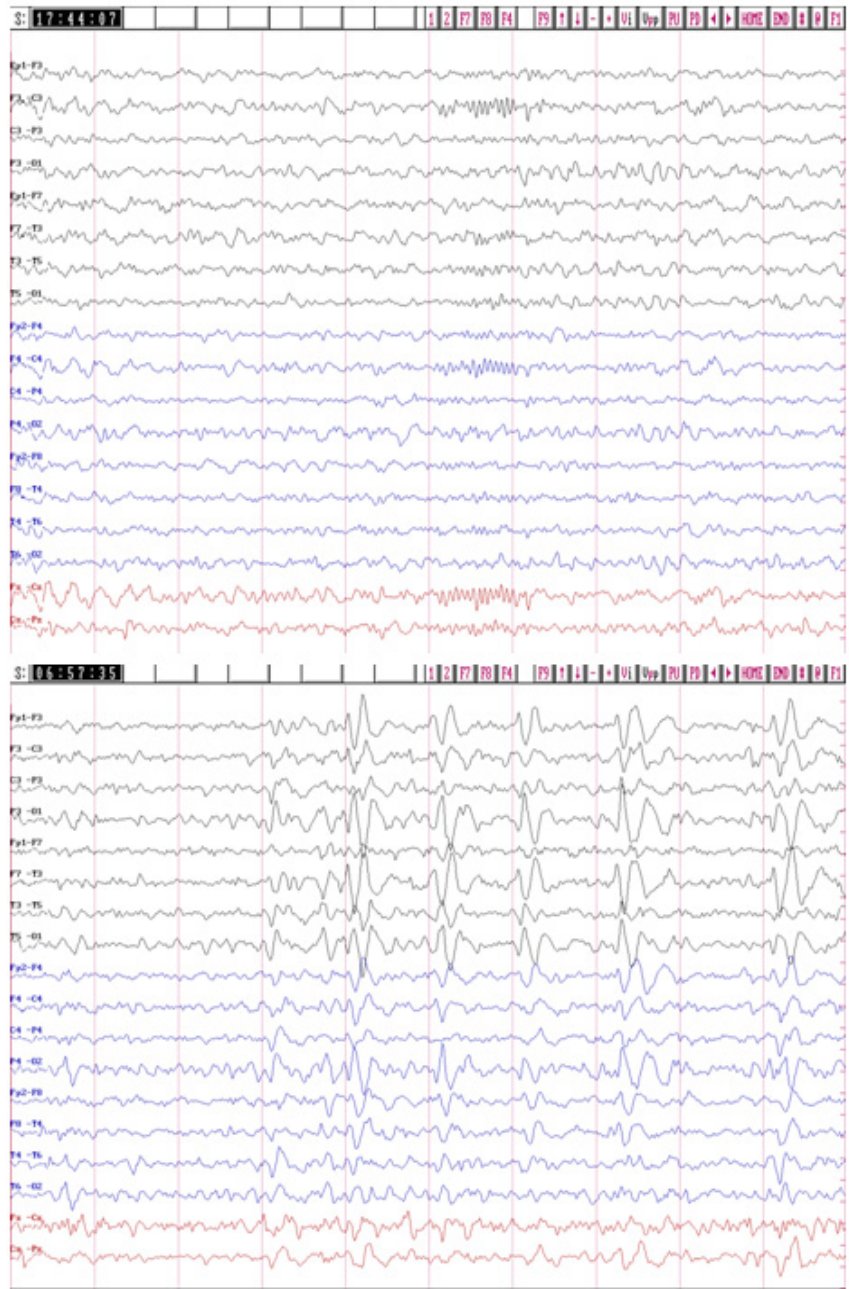
Paciente de 21 años, masculino, con diagnóstico de epilepsia focal sintomática refractaria, manejado con levetiracetam innovador 3 gr/día, desde el inicio del tratamiento no ha presentado crisis, inició tratamiento con levetiracetam genérico y presentó náusea severa recurrente que ocasionó abandono de la terapia. Examen físico y neurológico sin alteraciones.

### Caso 3

Paciente de 41 años, masculino, con diagnóstico de epilepsia focal sintomática refractaria, manejado con levetiracetam innovador 3 gr/día y Fenitoína 300 mg/día. Paciente asintomático durante 9 meses, posteriormente inició levetiracetam genérico, en 3 meses de tratamiento ha presentado 5 crisis. Al examen físico no presenta alteraciones. Un EEG tomado mientras se utilizaba el medicamento innovador se encontró dentro de límites normales, un EEG tomado mientras se utilizaba el medicamento genérico mostró mala modulación de ritmos de fondo con frecuentes descargas punta-onda-aguda fronto-temporales derechas.

### Caso 4

Paciente de 27 años femenino, con diagnósticos de epilepsia focal criptogénica desde los 13 años, esclerosis mesial hipocampal y estatus epiléptico previo. Había respondido favorablemente al manejo con carbamazepina y levetiracetam innovador, se realizó cambio a levetiracetam genérico presentando



**FIGURA 1**

REGISTRO ELECTRO-ENCEFALOGRÁFICO CORRESPONDIENTE AL PACIENTE DEL CASO #1 A. MIENTRAS UTILIZABA LEVETIRACETAM INNOVADOR B. MIENTRAS UTILIZABA LEVETIRACETAM GENÉRICO.

---

somnolencia extrema, actualmente manejada con Carbamazepina 600 mg/día, al EEG no se observan alteraciones. Por estar bien controlada continúa con su medicación de base, pero se suspende levetiracetam genérico por eventos adversos intolerables.

Se muestran dos pacientes con epilepsia bien controlada mientras utilizaban levetiracetam innovador, pero con recaída clínica y alteraciones en el EEG desde que comenzaron a utilizar el genérico. Se presentan además 2 pacientes quienes al comenzar a utilizar levetiracetam genérico presentaron intolerancia al tratamiento con náuseas y somnolencia que comprometieron su adherencia al tratamiento.

## DISCUSIÓN

La necesidad de disminuir costos en la atención de las enfermedades ha estimulado a los constructores de políticas en salud a considerar la sustitución de medicamentos innovadores por genéricos para así disminuir costos, en el mundo esta sustitución es promovida en casos en que los genéricos demuestran ser bioequivalentes con sus respectivos innovadores, sin embargo la literatura reporta que en el caso de los anticonvulsivantes debería ser necesario también demostrar la equivalencia terapéutica de los medicamentos genéricos con sus respectivos innovadores (9, 10). La evidencia disponible no es lo suficientemente fuerte como para afirmar que la implementación masiva de antiepilépticos genéricos se pueda realizar sin consideraciones cuidadosas (11). La evidencia anecdótica, los reportes de casos, las revisiones de bases de datos y los estudios retrospectivos han sugerido que el cambio hacia antiepilépticos genéricos está asociado a pobres resultados clínicos (10-14), entre estos mayor riesgo de presentar crisis convulsivas (10,12-14), y aumento en la frecuencia de eventos adversos (10,13,14); estas situaciones alteran de manera considerable la calidad del vida del paciente (12). Lo anterior se ha reflejado en porcentajes de cambio de medicamentos genéricos a innovadores más altos con los antiepilépticos que con otros grupos terapéuticos (11), con tasas de cambio de hasta el 20% (10).

También se ha informado que esta estrategia originada en la necesidad de controlar costos ha resultado en un aumento de los costos asociados a la atención de la epilepsia (15-17), argumento basado

en el echo de que al cambiar de antiepilépticos innovadores a genéricos se presentó un aumento del consumo de recursos en salud (15-17), dado principalmente por aumento de hospitalizaciones y consultas médicas asociado al uso de anticonvulsivantes genéricos (15,16).

El INVIMA al igual que la FDA y la EMA tienen estándares definidos para la aprobación de antiepilépticos genéricos, sin embargo los estudios de bioequivalencia requeridos para esto se realizan en pequeños números de voluntarios sanos lo cual no puede ser generalizable a los pacientes con epilepsia (11), más aun el rango terapéutico de los anticonvulsivantes es estrecho, se deben mantener concentraciones en un rango pequeño para que sean efectivas, las variaciones en este margen así sean pequeñas pueden aumentar el riesgo de presentar resultados clínicos poco favorables (12), además también existen pacientes más susceptibles a las variaciones en concentraciones plasmáticas de los medicamentos (11); a pesar de exigir la bioequivalencia con los innovadores es de tener en cuenta que para ser bioequivalente el genérico debe tener un rango de variabilidad en parámetros farmacocinéticos con respecto al innovador (11-13), mientras las variaciones de los genéricos en este rango permitido pueden no ser clínicamente relevantes en otros grupos terapéuticos, si son de gran importancia en anticonvulsivantes por las razones antes citadas.

En el caso del cambio de levetiracetam innovador a genérico la literatura internacional ya ha reportado casos de falla terapéutica asociado al cambio (9,18), se ha observado que la tasa de cambio de levetiracetam genérico a innovador después de haber utilizado el genérico es de casi 42% (18), además el cambio a levetiracetam genérico se asocio a un aumento en la frecuencia de crisis de 19,6% en comparación con 1,6% asociado al innovador (18), también se ha descrito que los pacientes presentan mejoría clínica al volver a utilizar levetiracetam innovador (9).

En nuestro medio también se están presentando casos de falla terapéutica asociado a la utilización de levetiracetam genérico, sin embargo la evidencia es muy débil, una falencia que también presenta la literatura internacional, por lo que sería de gran utilidad realizar un estudio local prospectivo que compare el uso de los dos medicamentos en dos cohortes, para confirmar los hallazgos sugeridos por estos reportes.

---

Es importante tener claridad de conceptos y evidencia científica que sustente que los medicamentos genéricos, en particular los anticonvulsivantes sean equivalentes terapéuticos a sus respectivos innovadores<sup>10,11</sup>, esto para poder garantizar el adecuado tratamiento y evitar situaciones potencialmente fatales, según las recomendaciones internacionales hasta no contar con datos de buena calidad de estudios prospectivos, no se aconseja que un paciente que haya alcanzado control de crisis cambie de formulaciones innovadoras a genéricas (12,13).

#### REFERENCIAS:

1. AMINOFF M. Nervous System Disorders. In: McPhee SJ, Ed. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 49 Ed. New York: Mc GrawHill; 2010: 878-884.
2. VELEZ A, ESLAVA-COBOS J. Epilepsy in Colombia: epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia* 2006; 47:193-201
3. SHORVON SD, RIJCKEVORSEL K. A new antiepileptic drug. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:426-428.
4. LYNCH BA, LAMBENG N, NOCKA K, ET AL. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug Levetiracetam. *PNAS* 2004; 101:9861-9866.
5. PATSALOS PN. Pharmacokinetic profile of Levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacology & Therapeutics* 2000; 85:77-85.
6. FRENCH J, EDRICH P, CRAMER JA. A systematic review of the safety profile of Levetiracetam: a new antiepileptic drug. *Epilepsy Research* 2001; 47: 77-90.
7. NICOLAS JM, COLLART P, GERIN B, ET AL. In vitro evaluation of potential drug interactions with Levetiracetam, A new antiepileptic agent. *Drug Metabolism and Disposition* 1999;27:250-254.
8. KWAN P, LIM SH, CHINVARUN Y, ET AL. Efficacy and safety of Levetiracetam as adjunctive therapy in adult patients with uncontrolled partial epilepsy. *Epilepsy and Behavior* 2010; 18:100-105.
9. ARMSTRONG TS, CHOI S, WALKER J, GILBERT MR. Seizure risk in brain tumor patients with conversion to generic Levetiracetam. *Journal of Neuro Oncology* 2010; 98: 137-41.
10. PRIVITERA MD. Generic Antiepileptic Drugs: Current Controversies and Future Directions. *Epilepsy Currents* 2008; 8: 113-117.
11. Antiepileptic drugs: the drawbacks of generic substitution [editorial]. *Lancet Neurology* 2010;9:227.
12. GÓMEZ J, KANNER A, HERRANZ JL, MOLINS A, GIL-NAGEL A. Risks and Benefits of Generic Antiepileptic Drugs. *The Neurologist* 2008;14 (Suppl) s66-s72.
13. GAUTHIER-LEWIS M, RILEY T. Generic substitution of antiepileptic medications in patients with epilepsy: Is this a potential problem?. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66: 1903-1904.
14. BERG MJ, GROSS RA, TOMASZEWSKI KJ, ZINGARO WM, HASKINS LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy. *Neurology* 2008;71:525-530.
15. LABINER DM, PARADIS PE, MANJUNATH R, DUH MS, ET AL. Generic antiepileptic drugs and associated medical resource utilization in the United States. *Neurology* 2010;74:1566-1574.
16. DUH MS, CAHIL KE, PARADIS PE, CREMIEUX PY, GREENBERG PE. The economic implications of generic substitution of antiepileptic drugs: a review of recent evidence. *Expert Opinion Pharmacotherapy* 2009;10:2317-2328.
17. HELMERS SL, PARADIS PE, MANJUNATH R, DUH MS, LAFEUILLE MH, LATREMOUILLE-VIAU D, LEFEBVRE P, LABINER DM. Economic burden associated with the use of generic antiepileptic drugs in the United States. *Epilepsy & Behavior* 2010; 18: 437-444.
18. CHALUVADI S, CHIANG S, TRAN L, GOLD-SMITH CE, FRIEDMAN DE. Clinical experience with generic levetiracetam in people with epilepsy. *Epilepsia* 2011 DOI: 10.1111/j.1528-1167.2011.03025.x