



Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud Carrera de Medicina

**Año 2023
Trabajo Final de Carrera (Tesis)**

Tendencia suicida asociada a Levetiracetam: una revisión sistemática

Alumno:

Polo Restrepo Daniel Alberto

Danielalberto.poloestrepo@alumnos.uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6812-4358>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Marcelo Adrián Estrin

marceloadrian.estrin@uai.edu.ar

ORCID: <https://orcid.org/0000-00025748-3109>

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud - Universidad Abierta Interamericana

Resumen

Introducción: La conducta suicida asociada con el medicamento antiepiléptico levetiracetam aumenta el riesgo de pensamientos o tendencias suicidas, estos pacientes deben de ser monitoreados para detectar la aparición o el empeoramiento de factores tales como, depresión, ideación suicida o cambios inusuales al comportamiento. **Objetivos:** Poner al día la información disponible en la literatura médica sobre el efecto adverso poco conocido que es la ideación o tendencia suicida por el medicamento levetiracetam. **Material y métodos:** En el presente estudio, se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura, en la cual se analizaron los datos de los estudios publicados, desde el año 2000 hasta la presente fecha, en el contexto del tema investigado. **resultados** Una vez seleccionados los artículos tras la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron de esta forma 21 los que fueron útiles para llevar a cabo esta investigación, encontrando en ellos que si la tendencia suicida está relacionada con el uso del medicamento Levetiracetam como tratamiento antiepiléptico.

Conclusión *luego de examinar los estudios existentes, se observa la relación de causalidad del levetiracetam sobre la tendencia suicida en pacientes que padecen epilepsia.*

Palabras Clave: Levetiracetam [Mesh Terms]; anticonvulsants [MeSH Terms]; suicide [MeSH Terms]; suicidal ideation [MeSH Terms], epilepsy [Mesh Terms].

Abstract

Background Suicidal behavior associated with the antiepileptic drug levetiracetam increases the risk of suicidal thoughts or tendencies, these patients should be monitored to detect the appearance or worsening of factors such as depression, suicidal ideation or unusual changes in behavior. **Objectives:** To put at risk. day the information available in the medical literature about the little-known adverse effect of suicidal ideation or tendency due to the drug levetiracetam. **Material and methods:** In the present study, a systematic review of the literature was carried out, in which the data of the studies published, from the year 2000 to the present date, were analyzed in the context of the topic investigated. **Results** Once the articles have been selected after application of inclusion and exclusion criteria, 21 were selected in this way that were useful to carry out this research, finding that suicidal tendency is related to the use of the drug Levetiracetam as antiepileptic treatment.

conclusion *After examining the existing studies, the causal relationship of levetiracetam on suicidality in patients suffering from epilepsy is observed.*

Keywords: Levetiracetam [Mesh Terms]; anticonvulsants [MeSH Terms]; suicide [MeSH Terms]; suicidal ideation [MeSH Terms], epilepsy [Mesh Terms].

INTRODUCCION

Los intentos de investigar las causas del suicidio siempre enfrentan varias barreras; Entre las cuales se cuentan las siguientes: Los estudios prospectivos acerca del suicidio son problemáticos, ya que ocurren con poca frecuencia. Se han utilizado dos estrategias principales para tratar de superar tales barreras. En primer lugar, los estudios retrospectivos han reconstruido las circunstancias que rodean a los suicidios mediante el examen de registros y entrevistas a conocidos de los fallecidos. En segundo lugar, se han estudiado las asociaciones entre factores y tasas de suicidio en diferentes poblaciones en diferentes momentos. Cada enfoque tiene problemas metodológicos; el primer enfoque, sin embargo, ha ayudado a identificar los factores que preceden al suicidio, mientras que el segundo ha informado nuestra comprensión de las circunstancias sociales que pueden dar lugar a mayores tasas de suicidio. (1)

La comorbilidad psiquiátrica representa un factor de riesgo importante para el suicidio en la epilepsia, pero parece evidente que el espectro de trastornos psiquiátricos que impulsa esta tendencia al suicidio es diferente del que se da en la población general. ((1))

El Levetiracetam (LEV) es un nuevo fármaco antiepiléptico que ha demostrado ser eficaz como

tratamiento adyuvante para los pacientes que presentan convulsiones parciales no controladas.(2) cuyo uso se ha incrementado en los últimos años por parte de epileptólogos, neurólogos, médicos de urgencias, neuro intensivistas y neurocirujanos, debido a su facilidad de uso, farmacocinética lineal y falta de interacciones con otros medicamentos (3); este mismo fue el primer antiepiléptico de nueva generación disponible para administración intravenosa(4) El mecanismo de acción de levetiracetam (LEV) difiere de los fármacos antiepilépticos (FAE) actualmente disponibles y parece estar mediado por la proteína de la vesícula sináptica SV2A, lo que da como resultado una inhibición de la liberación de neurotransmisores (5)que está implicada en la liberación de glutamato y GABA, y en los canales de calcio de tipo N (6)

En el tratamiento del SE(estado epiléptico) establecido, la eficacia y seguridad de levetiracetam son comparables a las de otros fármacos antiepilépticos recomendados(7)

La vida media (vida media) es de 6-8 horas; Se pueden realizar determinaciones de los niveles séricos para evitar la acumulación, pero existen incertidumbres sobre el rango objetivo (6-20 µg/ml sugeridos)(8) Las principales ventajas del

levetiracetam son la falta de metabolismo hepático y la falta de interacción con otros fármacos (4)(9).

En el caso de la administración oral, el LEV se absorbe rápido y casi completamente (<95%) alcanzando una concentración plasmática máxima (Cmax) en aproximadamente 1 a 1,5h después de la administración LEV no se une a la proteína plasmática y su volumen de distribución (V) oscila entre 0,5 y 0,71 l/kg, aproximadamente el 66% del LEV se excreta sin cambios por el riñón ;por lo tanto ,los pacientes con insuficiencia renal pueden necesitar ajustes de dosis(10)

Las dosis más efectivas fueron las de 1000 mg a 3000 mg de levetiracetam. Por cada aumento de 1000 mg en la dosis, las posibilidades de que el levetiracetam redujera las convulsiones (ataques) parecieron mejorar en un 40 %.(11)

Aunque se lo considera un fármaco seguro; se ha demostrado en varios estudios que LEV tiene efectos psicotrópicos negativos, que incluyen irritabilidad, agresividad, tendencias suicidas y trastornos del estado de ánimo. Investigamos el impacto de LEV adyuvante en los síntomas psiquiátricos y la calidad de vida (QOL) en pacientes con epilepsia refractaria a medicamentos (DRE) y determinamos los factores de riesgo que provocan eventos adversos psiquiátricos(2)

El impacto de los problemas psiquiátricos en personas con epilepsia (PWE) se ha descuidado durante mucho tiempo. Sin embargo, estudios

recientes han demostrado que los trastornos psiquiátricos comórbidos, y especialmente la depresión, pueden afectar la calidad de vida (QOL), aumentar el riesgo de suicidio y afectar el costo y el uso de los servicios médicos(12)

Los factores de riesgo para el desarrollo de eventos adversos psiquiátricos fueron control deficiente de las convulsiones, retraso mental, psico síndrome orgánico, impulsividad, antecedentes psiquiátricos o convulsivos febriles y predisposición familiar.(13) (14); estos síntomas a veces pueden precipitar a los pacientes hacia un comportamiento suicida.(15)

Estudios previos reportan que los pacientes con epilepsia tienen una tasa de mortalidad 2-3 veces mayor que la de la población general (17) Además, el suicidio es una de las principales causas de mortalidad prematura entre las personas con epilepsia.(16)

Materiales y métodos

Diseño del estudio

El presente estudio se configura como una revisión sistemática de la literatura, la cual busca responder, si la tendencia suicida está relacionada con el uso del medicamento Levetiracetam como tratamiento antiepiléptico

Población de estudio

La población de estudio son aquellos pacientes que padecen de epilepsia, sin restricción en sexo y edad,

que se encuentren utilizando monoterapia con levetiracetam, como tratamiento de esta enfermedad.

Criterios de Inclusión

Consideramos artículos elegibles para nuestra revisión sistemática si cumplían con las siguientes condiciones:

- 1) artículos originales
- 2) publicados en inglés
- 3) investigados con relación al suicidio o ideación suicida provocada por levetiracetam
- 4) informados exclusivamente sobre humanos
- 5) estudios de casos clínicos tanto retrospectivos como prospectivos

Criterios de Exclusión

- 1) Pacientes que se encuentren en tratamiento por otra patología
- 2) Pacientes que presentan otras enfermedades asociadas
- 3) Artículos en los que se trate otro efecto adverso

Ámbito del estudio

Entorno universitario, en la Universidad Abierta Interamericana.

Plan de Análisis de los Datos

El análisis de los datos se obtuvieron a partir de una búsqueda en PubMed con términos Mesh sobre Levetiracetam AND suicide, en primer lugar se comenzó optando por aquellos artículos que presentaban un título que era atinente a los objetivos del estudio y acorde al tema, luego se efectuó una lectura más detallada de los artículos y una vez seleccionados los mismos se aplicaron los criterios de

inclusión y exclusión, obteniendo de esta forma los que eran útiles para llevar a cabo esta revisión sistemática.

RESULTADOS

Para esta revisión sistemática se ha hecho una búsqueda exhaustiva en el buscador PubMed, usando filtros con la temática de Levetiracetam y tendencia suicida, para estos filtros se usaron los términos Mesh. Los filtros que se aplicaron en todos los términos Mesh, fueron Clinical Trial y Randomized Controlled Trial, con filtros de no mayor a 13 años y sin restricción de idioma, de la totalidad de las búsquedas se han seleccionado un total de 21 artículos posterior a una lectura exhaustiva de los abstracts y consecutivamente de todo el artículo, con la aplicación de los criterios tanto de inclusión como exclusión.

Los resultados obtenidos son los siguientes:

Lee JJ, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP. Psychiatric symptoms and quality of life in patients with drug-refractory epilepsy receiving adjunctive levetiracetam therapy. J Clin Neurol.

FECHA :2011 Sep;7

Se realizó un estudio prospectivo abierto con 71 pacientes con la duración de 24 semanas para evaluar el efecto psicotrópico de Levetiracetam (LEV) en pacientes con epilepsia refractaria medicamentosa. Titulamos LEV de la siguiente manera: 250 mg dos veces al día durante las primeras 2 semanas y 500 mg dos veces al día (una

dosis objetivo inicial) durante la tercera y cuarta semanas. Posteriormente, los regímenes de dosis se ajustaron individualmente según el juicio clínico del investigador con respecto a la respuesta clínica y tolerabilidad del paciente, para obtener el mejor control y tolerabilidad de las convulsiones. La dosis de LEV se tituló hasta 3,000 mg/día si los ataques no han cedido. Dos pacientes sintieron ideación suicida incontrolable e intentaron suicidarse con una ingesta de LEV de 500 y 1000 mg/día respectivamente, y un paciente solo sintió ideación suicida con una ingesta de LEV de 1000 mg/día. Todos tenían antecedentes de enfermedades psiquiátricas, y especialmente depresión, pero solo tuvo una experiencia menor e intermitente de ideación suicida; nunca habían intentado suicidarse antes de ser medicados con LEV. Después de la retirada de LEV, la ideación suicida de estos pacientes disminuyó en 1 semana.

(2)

Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav.*

FECHA :2007 AUG;11

De una población de 517 pacientes, 13 (2,5%) desarrollaron un trastorno afectivo y 4 (0,7%) ideación suicida; las diferencias entre los grupos se revelaron al comparar pacientes con trastorno afectivo sin ideación suicida, con pacientes con trastorno afectivo con ideación suicida tratados con levetiracetam desarrollaron tendencias suicidas.

Todos los casos ocurrieron en el contexto de un trastorno del estado de ánimo que se presentó temprano durante la terapia LEV; las características psicopatológicas de la ideación suicida fueron consistentes en todos los sujetos y similares a algunas características que se describen como típicas del llamado trastorno disfórico interictal de la epilepsia (17)

Lin M, Chen J, Li S, Qin Y, Wang X, Liu Y, Abdulaziz ATA, Liu W, Zhou D, Li J. Risk factors for suicidal tendency in people with epilepsy in China: a case-control study. *Sci Rep.*

FECHA:2021 Feb 2

En China se realizó un estudio donde se invitó a participar un total de 2087 pacientes que visitaron la clínica de epilepsia del Hospital West China entre octubre de 2014 y abril de 2019. En el seguimiento 2018-2019, 1879 pacientes aceptaron continuar participando en este estudio. Entre ellos, 6 pacientes tenían una discapacidad física y 10 una discapacidad intelectual importante; por lo tanto, fueron excluidos y solo 1863 pacientes completaron el estudio. (18)

Un total de 42 personas tenían tendencias suicidas (según puntuación MINI), de las cuales 40 tenían pensamientos suicidas claros en el último mes, 8 habían intentado suicidarse y 13 tenían planes suicidas. De los 8 pacientes que habían intentado suicidarse, 6 tenían pensamientos suicidas claros en el último mes (18)

Park SJ, Lee HB, Ahn MH, et al. Identifying clinical correlates for suicide among epilepsy patients in South Korea: A case-control study. *Epilepsia*.

FECHA: DESDE 1994 HASTA 2011

En Corea del Sur se realizó un estudio de casos y controles emparejado basado en un registro de casos clínicos de pacientes con epilepsia (n=35,638) tratados entre enero de 1994 y diciembre de 2011 en un centro médico terciario académico en Seúl, Corea. Cada paciente con epilepsia en el grupo suicida (n=74) se emparejó con tres pacientes con epilepsia en el grupo sin suicidio (n=222) por edad, sexo y tiempo aproximado en el primer tratamiento, de los cuales usaron levetiracetam con tendencia suicida fueron 5 el total (19)

Bektaş G, Tekin U, Özkan MU, et al. The influence of levetiracetam on psychosocial and behavioral functioning in children: A case-control and follow-up study. *Epilepsy Behav*

FECHA: 2016 ENTRE MARZO Y SEPTIEMBRE

En un estudio prospectivo se reclutaron en la clínica Pediátrica clínica de neurología en la facultad de medicina de Estambul. Se analizaron un total de 101 pacientes niños consecutivos de 6 a 16 años con enfermedad parcial de inicio reciente de convulsiones; 32 pacientes en levetiracetam grupo uno, 19 pacientes en el grupo dos de ácido valproico y 50 controles sanos grupo tres, allí no hubo

diferencias significativas en términos de edad, sexo, y nivel socioeconómico. La ideación suicida y depresión surgió solo en una niña (n=32) de 15 años en el grupo 1 que tenía una puntuación CDI de 18 sin ideación suicida al inicio, pero exhibió ideación suicida en el seguimiento de 1 mes, la puntuación total de CDI aumentó a 40. Esta misma fue excluida del grupo 1 al mes de haber iniciado levetiracetam (20)

Schneebaum-Sender N, Goldberg-Stern H, Fattal-Valevski A, Kramer U. Does a normalizing electroencephalogram in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes abort attention deficit hyperactivity disorder?. *Pediatr Neurol*.

FECHA: 2012 Abril 4

Un estudio retrospectivo delineó la eficacia de los fármacos antiepilépticos para prevenir la necesidad de metilfenidato en pacientes con epilepsia infantil benigna con picos centro temporales y trastornos por déficit de atención con hiperactividad. 17 pacientes fueron identificados de los cuales un paciente tratado con levetiracetam tuvo que ser discontinuado debido a los efectos secundarios relacionados con las intenciones suicidas, por lo que la cuestión de si este efecto habría persistido a largo plazo sigue sin respuesta (21)

DISCUSIÓN

Los hallazgos de importancia en la presente revisión sistemática consisten en que los resultados de los estudios elegibles analizados muestran que el tratamiento con Levetiracetam como antiepiléptico, trae aparejado como efecto adverso la tendencia suicida, en quienes lo utilizan ya sea en población adulta o pediátrica, independiente de su sexo.

La terapia complementaria con levetiracetam en estos pacientes no solo controla eficazmente sus convulsiones, sino que también contribuyó a mejorar sus síntomas psiquiátricos y su calidad de vida. La terapia con levetiracetam se suspendió en varios estudios por los efectos adversos graves, tales como la tendencia suicida, siendo el factor de riesgo el padecer previamente de enfermedades psiquiátricas.

Los médicos al momento de medicar a sus pacientes con levetiracetam deben estar seguros del historial psiquiátrico de sus pacientes antes de administrarlo. Es relevante que el médico seleccione adecuadamente a que pacientes indicar el tratamiento, y comunicarles antes de comenzar con la terapia sobre el efecto adverso que produce.

Conclusión

Luego de examinar los estudios existentes, se observa la relación de causalidad del levetiracetam sobre la tendencia suicida en pacientes que padecen epilepsia. La presente revisión sistemática permitirá aportar nuevos conocimientos sobre el tema, los resultados sugieren que los efectos psicosociales y conductuales del tratamiento con levetiracetam no son frecuentes y

no ocurren comúnmente en dosis bajas o altas, sino que constituyen casos extremos.

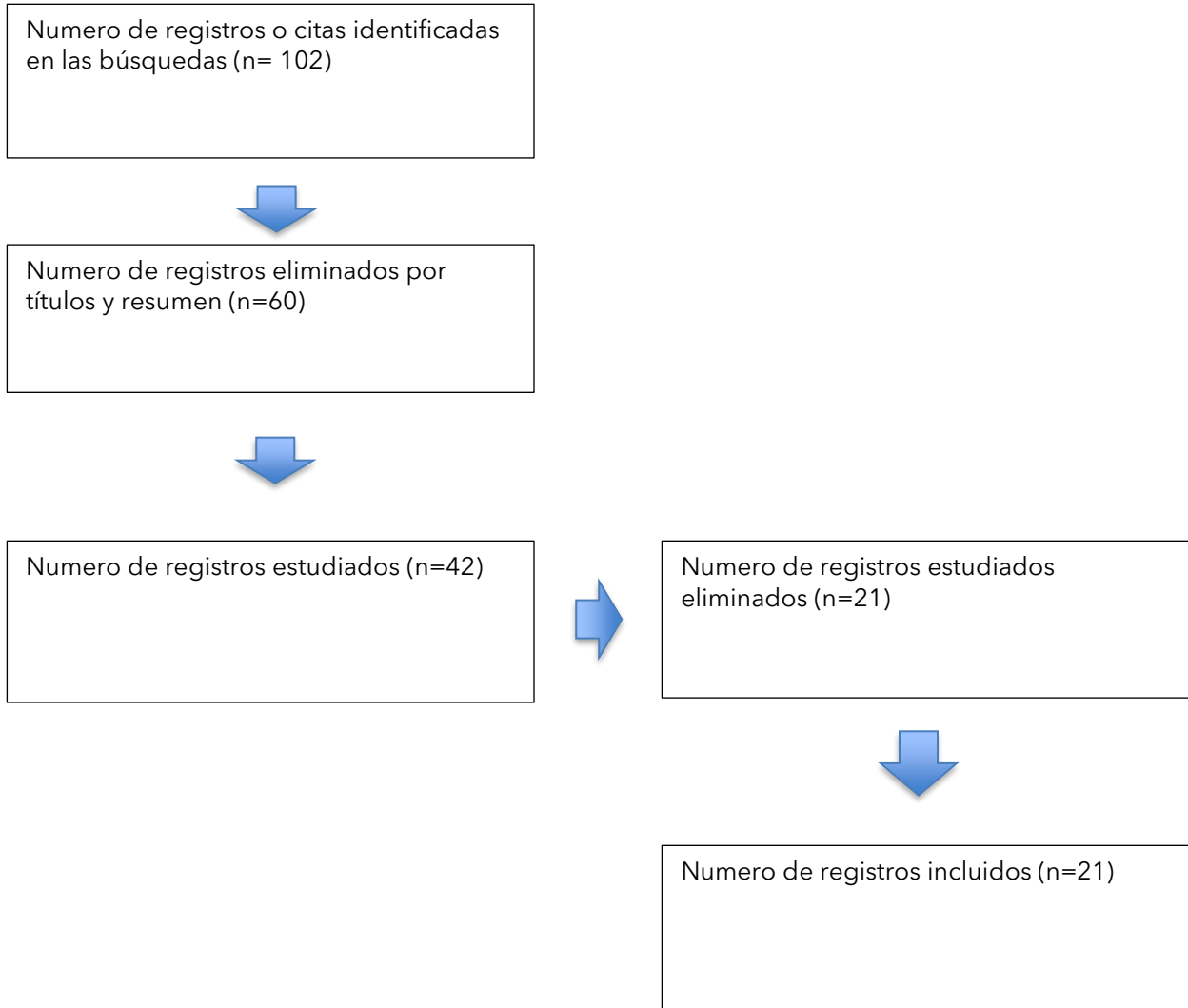
CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Tabla 1 – Estudios Tendencia suicida relacionada con levetiracetam

Estudio/Año	No. de pacientes	Dosis	Eficacia	Ideación suicida
Lee et al.,2011(2)	71	250mg/día 500mg/día 1000mg/día 3000mg/día	Los criterios de valoración de eficacia se basaron en la frecuencia de las convulsiones durante las últimas 12 semanas de tratamiento en comparación con el período inicial de 12 semanas.	2 pacientes
Mula y Sander et al.,2007(17)	517	Sin datos	Los síntomas se describieron como repentinos e inesperados por los pacientes (media de 46 días, rango de 18 a 120 días)	4 pacientes
Lin et al.,2021(18)	2087	Sin datos	En el ultimo mes tuvieron mayor índice, sintomatología, pensamientos suicidas	42 pacientes
Park et al .,2015(19)	35638	Sin datos	la epilepsia del lóbulo temporal se asoció significativamente con un mayor OR de suicidio en comparación con la epilepsia no focal.	5 pacientes
Bektaş et al ., 2017(20)	101	10mg/dia	Solo tuvieron una mínima alteración	1 paciente
Schneebaum-Sender N et al .,2012 (21)	17	Sin datos	El levetiracetam fue eficaz como fármaco de cuarta línea en un caso, precedido por sultiamo, clobazam y ácido valproico, y como fármaco de quinta línea en otro caso,	1 paciente

Diagrama de flujo revisión sistemática



Bibliografía

1. Mula M, Bell GS, Sander JW. Suicidality in Epilepsy and Possible Effects of Antiepileptic Drugs. *Curr Neurol Neurosci Rep.* julio de 2010;10(4):327-32.
2. Lee JJ, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Park SP. Psychiatric Symptoms and Quality of Life in Patients with Drug-Refractory Epilepsy Receiving Adjunctive Levetiracetam Therapy. *J Clin Neurol Seoul Korea.* septiembre de 2011;7(3):128-36.
3. Koubeissi MZ. Monotherapy in Newly Diagnosed Epilepsy: Levetiracetam Versus Standard Anticonvulsants. *Epilepsy Curr.* 2014;14(5):255-6.
4. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mayo de 2008;79(5):588-9.
5. Mula M, Agrawal N, Mustafa Z, Mohanalingham K, Cock HR, Lozsadi DA, et al. Self-reported aggressiveness during treatment with levetiracetam correlates with depression. *Epilepsy Behav.* 1 de abril de 2015;45:64-7.
6. Bruton - Las bases farmacológicas de la Terapéutica.pdf [Internet]. [citado 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://oncouasd.files.wordpress.com/2015/06/goodman-farmacologia.pdf>
7. Brigo F, Bragazzi N, Nardone R, Trinka E. Direct and indirect comparison meta-analysis of levetiracetam versus phenytoin or valproate for convulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* noviembre de 2016;64(Pt A):110-5.
8. Patsalos PN. Clinical pharmacokinetics of levetiracetam. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(11):707-24.
9. Minicucci F, Ferlisi M, Brigo F, Mecarelli O, Meletti S, Aguglia U, et al. Management of status epilepticus in adults. Position paper of the Italian League against Epilepsy. *Epilepsy Behav.* enero de 2020;102:106675.
10. Li Z ran, Wang C yu, Zhu X, Jiao Z. Population Pharmacokinetics of Levetiracetam: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet.* marzo de 2021;60(3):305-18.
11. Mbizvo GK, Chandrasekar B, Nevitt SJ, Dixon P, Hutton JL, Marson AG. Levetiracetam add-on for drug-resistant focal epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de junio de 2020;2020(6):CD001901.
12. Park SP, Song HS, Hwang YH, Lee HW, Suh CK, Kwon SH. Differential effects of seizure control and affective symptoms on quality of life in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* agosto de 2010;18(4):455-9.
13. Mula M, Trimble MR, Sander JW. Are Psychiatric Adverse Events of Antiepileptic Drugs a Unique Entity? A Study on Topiramate and Levetiracetam. *Epilepsia.* 2007;48(12):2322-6.
14. Helmstaedter C, Fritz NE, Kockelmann E, Kosanetzky N, Elger

- CE. Positive and negative psychotropic effects of levetiracetam. *Epilepsy Behav.* octubre de 2008;13(3):535-41.
15. Rafnsson V, Ólafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause-Specific Mortality in Adults with Unprovoked Seizures. *Neuroepidemiology.* 2001;20(4):232-6.
16. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 16 de noviembre de 2013;382(9905):1646-54.
17. Mula M, Sander JW. Suicidal ideation in epilepsy and levetiracetam therapy. *Epilepsy Behav.* agosto de 2007;11(1):130-2.
18. Lin M, Chen J, Li S, Qin Y, Wang X, Liu Y, et al. Risk factors for suicidal tendency in people with epilepsy in China: a case-control study. *Sci Rep.* 2 de febrero de 2021;11:2742.
19. Park SJ, Lee HB, Ahn MH, Park S, Choi EJ, Lee HJ, et al. Identifying clinical correlates for suicide among epilepsy patients in South Korea: A case-control study. *Epilepsia.* 2015;56(12):1966-72.
20. Bektaş G, Tekin U, Özkan MU, Yıldız EP, Çalışkan M, Özmen M, et al. The influence of levetiracetam on psychosocial and behavioral functioning in children: A case-control and follow-up study. *Epilepsy Behav EB.* julio de 2017;72:39-42.
21. Schneebaum-Sender N, Goldberg-Stern H, Fattal-Valevski A, Kramer U. Does a normalizing electroencephalogram in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes abort attention deficit hyperactivity disorder? *Pediatr Neurol.* octubre de 2012;47(4):279-83.