

Uso de Levetiracetam en Epilepsia Estructural Canina Secundaria a Tumores Intracraneales. Calidad de Vida

Use of Levetiracetam in Canine Structural Epilepsy Secondary to Intracranial Tumors. Quality of Life

Héctor Gil, África Morcuende, Lucía Soria y Beatriz Villa

Tutora:

Miriam Portero

Universidad Complutense de Madrid

Resumen

La incidencia de crisis convulsivas en tumores intracraneales (TIC) es variable, dependiendo del tipo y grado tumoral. Si están presente, este hecho, junto con los efectos secundarios derivados de los fármacos antiepilépticos convencionales y el tratamiento glucocorticoide supone una degradación en la calidad de vida del paciente. Se exponen ocho casos de perros con epilepsia estructural canina secundaria a TIC. El tratamiento médico instaurado en todos los casos fue una combinación de levetiracetam (LEV) y corticoides. En cuatro pacientes se sumó, además, tratamiento quimioterápico. El LEV es un fármaco antiepiléptico eficaz y sin efectos secundarios en el tratamiento de TIC caninos, puesto que disminuyó el número de convulsiones en todos los pacientes sin interferir o alterar la funcionalidad de otros fármacos empleados en el tratamiento, y produciendo por tanto una considerable mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: epilepsia, tumor intracraneal, levetiracetam, calidad de vida.

Abstract

The incidence of structural epilepsy in intracranial tumors (IT) varies depending on the type and degree of the tumor. If seizures are present, combined with the side effects derived from conventional antiepileptic drugs and glucocorticoid treatment, they are linked to the degradation of the patient's quality of life. Eight cases of dogs with epilepsy secondary to IT are exposed. The established medical treatment was, in every case, a combination of levetiracetam (LEV) and corticoids. In four of the patients, chemotherapy treatment was also added. LEV is an effective antiepileptic drug that has no side effects in the treatment of canine IT as it reduced the number of seizures in all patients without interfering or disturbing the functionality of other drugs used in the treatment and, thus, producing a significant improvement on the patient's quality of life..

Keywords: epilepsy, intracranial tumor, levetiracetam, quality of life.

Introducción

La incidencia de epilepsia estructural en tumores intracraniales (TIC) en perros varía en función del tipo de tumor y existe una relación inversa entre el grado del tumor y la probabilidad de aparición de convulsiones (Piotrowski y Blakeley 2015). Los mecanismos implicados en la aparición de las convulsiones dependen de la localización del tumor, su diagnóstico histopatológico, su perfil neuroquímico, los cambios que puedan producir en la neurotransmisión y la expresión de receptores. La mayoría de los ataques epilépticos debidos a tumores intracraniales aparecen antes del diagnóstico del tumor, o en las primeras fases tras el diagnóstico.

El tratamiento ideal de los TIC en perros es su extirpación quirúrgica, si es posible, o la radioterapia. Habitualmente estas opciones suelen ser complicadas bien por la localización del tumor, edad del paciente (geriátricos), patologías concurrentes o por motivos económicos del propietario. La alternativa a estos tratamientos es el tratamiento médico basado en fármacos antiepilépticos, corticoides y quimioterapia. El tratamiento y prevención de los ataques con antiepilépticos en perros con TIC, generalmente es menos efectivo que en otros casos de epilepsia estructural. Además, algunos fármacos antiepilépticos (p.ej. fenobarbital) producen inducción del citocromo p450 incrementando el metabolismo hepático de los fármacos quimioterápicos y reduciendo su efectividad.

El principal problema a la hora del manejo médico de perros con TIC radica en los efectos secundarios que producen la mayoría de los fármacos antiepilépticos como el fenobarbital y el bromuro potásico (KBr). Aunque estos dos fármacos son de los más efectivos en el control de las crisis, sus efectos secundarios entre los que se incluyen sedación, polidipsia (PD) poliuria (PU) y polifagia (PF) merman la calidad de vida del paciente (Plumb, 2008). La sedación es un efecto secundario esperable en ambos fármacos y está directamente relacionada con la dosis, aunque suele disminuir en el curso de las tres primeras semanas. Sin embargo, en el caso de perros con TIC, donde la disminución del nivel de consciencia es uno de los signos clínicos frecuentes, esta sedación supone un descenso muy notable en la actividad del animal y por tanto una disminución de la calidad de vida en opinión de los propietarios. La PU/PD/PF son otros efectos secundarios que tienen una repercusión preponderante en la calidad de vida, y son además crónicos y permanentes mientras se mantenga el tratamiento. La PF produce ansiedad en los perros percibida en los propietarios como descenso de la calidad de vida y predispone a la aparición de obesidad, lo que dificulta aún más el control de las convulsiones ya que ciertos fármacos, como el fenobarbital, se distribuyen en la grasa requiriendo una dosis mayor e incrementando los efectos secundarios. La PU/PD provoca un aumento de la frecuencia de la micción, originando escapes de orina en casa, lo cual produce frustración en los dueños llegando a ser causa de eutanasia en casos extremos.

No podemos olvidar, que en la mayoría de estos pacientes se emplean corticoides como parte del tratamiento del TIC para reducir, entre otros, el edema asociado. El tratamiento con corticoides exagera la PU/PD/PF que ya presentan con los tratamientos antiepilépticos convencionales. Además, los corticoides presentan efectos secundarios adicionales como jadeo, pelo mate, ganancia de peso, vómitos, diarrea o aumento de las enzimas hepáticas (Plumb, 2008).

Para un dueño, los eventos que rodean el final de la vida de su mascota son muy significativos. La calidad de vida se define como la respuesta emocional del individuo a sus circunstancias y la capacidad de satisfacer sus expectativas (Bishop et al., 2016). La calidad de vida en pequeños animales se basa en: aspectos físicos (capacidad del animal de llevar a cabo actividades de la vida diaria como moverse, comer y dormir), fisiológicos (funciones cognitivas, nivel de consciencia...) y sociales (interacciones con los propietarios, relaciones con otras mascotas, integración del animal en la familia...) (Shanan, Shearer, y Pierce, 2017; Packer y Volk, 2015).

El levetiracetam (LEV) es una gran alternativa para conseguir este fin en perros con convulsiones por TIC. El mecanismo de acción del LEV es desconocido. Algunos estudios sugieren que no está relacionado con los mecanismos de otros fármacos antiepilépticos ya que no altera las características celulares básicas ni la neurotransmisión normal. Se piensa que inhibe la liberación de calcio del almacenamiento neuronal, oponiéndose a moduladores negativos de la actividad GABA. Comparando el LEV con otros antiepilépticos, su eficacia es similar en el control de crisis epilépticas tempranas y mayor en el caso de crisis tardías asociadas a TIC. Además, a nivel cinético el LEV, habitualmente, no interfiere con el resto de los fármacos empleados. (Bennett et al., 2013).

Presentación de casos

En el presente trabajo se exponen 8 perros con TIC tratados con LEV, corticoides +/- quimioterapia con el fin de mejorar la calidad de vida de los mismos. Los pacientes presentaron edades comprendidas entre los 6 y los 17 años. Las razas incluidas en el estudio fueron mestizos (5/8), Cocker Spaniel (1/8), Labrador retriever (1/8) y Bichón maltés (1/8). El diagnóstico de TIC se realizó mediante estudio de resonancia magnética (RM) o TAC en todos los casos menos en uno en el que el diagnóstico de TIC es presuntivo por la sintomatología y la presencia de una neoplasia intraabdominal maligna. Los tumores más frecuentemente encontrados fueron meningiomas (3/8) y metastásicos (3/8) seguidos de sarcoma/linfoma (1/8) y glioma (1/8). (Figura 1)

Ninguno de los pacientes se sometió a tratamiento quirúrgico ni radioterapia. Tres de los ocho pacientes estaban en tratamiento previo con fenobarbital mostrando efectos secundarios severos (sedación, ¿ansiedad?, PU/PD/PF) que

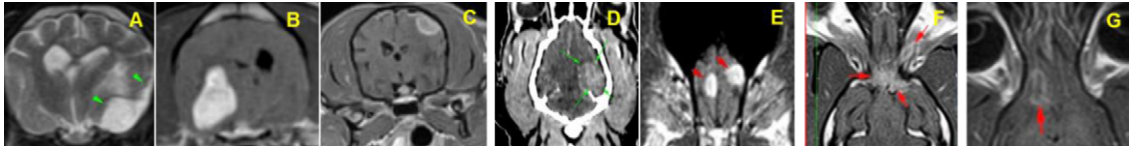


Figura 1. A, B y C: meningioma; D, E: metástasis; F: sarcoma/linfoma; G: glioma.

desaparecieron o se redujeron al iniciar terapia con LEV. El tratamiento médico vía oral instaurado fue: LEV (10-20 mg/kg/8-12h), prednisona (0.25-1 mg/kg/24h) y famotidina u omeprazol (1 mg/kg/24h). Además, dependiendo del tipo de tumor sugerido por la RM o TAC se completó el tratamiento con lomustina (60-80 mg/m²) en los dos pacientes con sospecha de glioma y sarcoma/linfoma e hidroxiurea (50 mg/kg tres veces por semana) en dos pacientes con sospecha de meningioma.

En seis de los ocho casos, hubo un excelente control de las crisis, con uno o ningún ataque tras el inicio del tratamiento. En los dos casos restantes, el control de las crisis no fue tan satisfactorio persistiendo las crisis tras el inicio del tratamiento pero reduciendo su número. Sólo en un caso remitieron las alteraciones de la exploración neurológica mientras que en el resto de casos se observó una persistencia o incluso empeoramiento de las alteraciones de la exploración neurológica, pero siempre manteniendo la calidad de vida hasta el momento de la eutanasia.

Respecto a los efectos secundarios del tratamiento, 6 de los 8 pacientes no mostraron ningún efecto secundario de la medicación. En solo un caso, hubo un cuadro de PU/PD de intensidad leve a moderada y en otro PU/PD/PF leve. En todos los pacientes la calidad de vida observada por el propietario fue buena-excelente hasta el momento de la eutanasia humanitaria. El tiempo de supervivencia de los pacientes osciló entre 15 y 970 días. Uno de los pacientes permanece vivo a fecha de redacción de este trabajo.

Discusión

La toma de decisiones y cuidados relacionados con el estado terminal del paciente suponen un reto médico, emocional y ético para todos los involucrados. Uno de los principales problemas a la hora de tratar las convulsiones en pacientes con TIC es mantener un nivel de calidad de vida adecuado. La calidad de vida en estos pacientes se ve comprometida no solo por el propio TIC, si no también, por el tratamiento médico instaurado. Habitualmente los propietarios de pacientes con TIC, prefieren que sus mascotas tengan una buena calidad de vida frente a un mayor tiempo de supervivencia.

Este tipo de propietarios demandan mascotas “normales” en periodos postictales, buscando los 3 factores bási-

cos de calidad de vida (físicos, fisiológicos y sociales). En los 8 casos descritos el LEV permitió conseguir este propósito ya que no tiene efectos secundarios relevantes, no afecta a la farmacocinética de los quimioterápicos, y es eficaz en el control de las crisis epilépticas tardías asociadas a TIC, evitando los efectos secundarios de la asociación de los fármacos antiepilépticos típicos (fenobarbital y Kbr) con los glucocorticoides.

Conclusiones

- El LEV es un fármaco antiepiléptico efectivo en el tratamiento de las convulsiones asociadas a TIC caninos.
- Su uso mejora la calidad de vida de los pacientes en comparación con otros fármacos (fenobarbital y KBr) minimizando efectos secundarios en el paciente.

Referencias

- Bernett, A., Phenis, R., Fonkem, E., Aceves, J., Kirmani, B., & Cruz-Laureano, D. (2013). Neurobehavioral effects of levetiracetam in brain tumor related epilepsy. *Frontiers in Neurology*, 4, article 99. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00099>
- Bishop, G., Cooney, K., Cox, S., Downing, R., Mitchener, K., Shanahan, A., ... Wynn, T. (2016). AAHA/IAAHPC End-of-life care guidelines. *Journal of the American Animal Hospital Association*, 52, No. 6 pp. 341–356. <http://doi.org/10.5326/JAAHA-MS-6637>
- Packer, R. M. A., & Volk, H. A. (2015). Epilepsy beyond seizures: A review of the impact of epilepsy and its comorbidities on health-related quality of life in dogs. *Veterinary Record*, 177, 306-315. <http://doi.org/10.1136/vr.103360>
- Piotrowski, A. F., & Blakeley, J. (2015). Clinical management of seizures in patients with low-grade glioma. *Seminars in Radiation Oncology*, 25, 219-224. <http://doi.org/10.1016/j.semradonc.2015.02.009>
- Plumb, D. (2008) *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. Blackwell Publishing.
- Shanahan, A., Shearer, T., & Pierce J. (2017). *Hospice and palliative care for companion animals. Principles and practise*. Hoboken, NJ: Wiley Blackwell.