



NOTA CLÍNICA

Tolerabilidad y efectividad de levetiracetam y midazolam en infusión continua subcutánea: caso clínico

Miguel Ángel Sancho Zamora¹, Noelia Espadas Hervás^{*2}, Genoveva López Castellano³ e Isabel Cañada Millas¹

¹Equipo de Soporte Hospitalario de Cuidados Paliativos, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ²Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España. ³Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

Recibido el 19 de septiembre de 2018

Aceptado el 8 de noviembre de 2018

PALABRAS CLAVE

Levetiracetam, cuidados paliativos, convulsiones, infusión subcutánea, enfermedad de Parkinson.

Resumen

La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurológico crónico caracterizado por síntomas motores y no motores. Su asociación con epilepsia ha sido objeto de estudio desde hace mucho tiempo. En fases avanzadas es frecuente el deterioro cognitivo y la pérdida de la deglución, lo que obliga a la administración parenteral de medicamentos.

Levetiracetam ha sido utilizado en infusión subcutánea con buenos resultados y sin efectos secundarios relevantes, aunque la posibilidad de infusión combinada junto a otros medicamentos de uso frecuente en Cuidados Paliativos es poco conocida.

Presentamos el caso de una paciente con enfermedad de Parkinson en fase terminal y crisis comiciales en la que, al perder la vía oral y los accesos venosos para su tratamiento, se utilizó levetiracetam en infusión continua subcutánea combinada con midazolam. Esta mantuvo el control de síntomas alcanzado previamente por vía venosa, sin efectos adversos locales. La administración conjunta con midazolam no alteró la estabilidad ni la efectividad del anticonvulsivante.

*Autor para correspondencia:

Noelia Espadas Hervás

Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Ctra. De Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034, Madrid, España

Correo electrónico: noelia.espadas@salud.madrid.org

DOI: [10.20986/medpal.2019.1068/2019](https://doi.org/10.20986/medpal.2019.1068/2019)

KEYWORDS

Cevetiracetam, palliative care, seizures, infusion, subcutaneous, Parkinson disease.

Abstract

Parkinson's disease is a chronic neurological disorder characterized by motor and non-motor symptoms. Its association with epilepsy has been studied for a long time.

In advanced stages, cognitive deterioration and loss of swallowing are common. This requires the parenteral administration of medicines.

Levetiracetam has been used in subcutaneous infusion with good results and without relevant side effects, although the possibility of combined infusion together with other medications frequently used in palliative care is not well known.

We report the case of a patient with Parkinson's disease in the terminal phase and seizures in which, after losing the oral route and venous access for treatment, levetiracetam was used in continuous subcutaneous infusion combined with midazolam. Symptom control remained the same as previously achieved using the venous route, without local adverse effects. Co-administration with midazolam did not alter the stability or effectiveness of the anticonvulsant.

Sancho Zamora MA, Espadas Hervás N, López Castellano G, Cañada Millas I. Tolerabilidad y efectividad de levetiracetam y midazolam en infusión continua subcutánea: caso clínico. *Med Paliat.* 2019;26(3):254-256.

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico crónico caracterizado por síntomas motores y no motores. Recientemente se ha publicado un estudio retrospectivo de cohortes en el que se ha observado un mayor riesgo de convulsiones en estos pacientes (OR 1,68)¹. En fases avanzadas de la EP es frecuente el deterioro cognitivo y la pérdida de la deglución, lo cual obliga a la administración parenteral de medicamentos. De los anticonvulsivos, solo algunos de ellos están disponibles para su administración por esta vía: fenitoína, fenobarbital, levetiracetam y lacosamida². De ellos, levetiracetam ha sido utilizado en infusión subcutánea, fuera de indicación, con buenos resultados y sin efectos secundarios relevantes³, aunque la posibilidad de infusión combinada junto a otros medicamentos de uso frecuente en Cuidados Paliativos es poco conocida. Presentamos el caso de una paciente con EP en fase terminal y crisis comiciales en la que, al perder las vías habituales de administración, se utilizó levetiracetam en infusión continua subcutánea (ICSC) combinada con midazolam, con buen control y sin efectos adversos hasta su fallecimiento.

Caso clínico

Mujer de 80 años diagnosticada de EP de larga evolución, en estadio 5 de Hoehn y Yahr, y últimamente tratada con levodopa/carbidopa/entacapona. Vivía en residencia y sufría un deterioro cognitivo y funcional muy grave (GDS-FAST 7e), con dependencia total para autocuidado (Barthel 0/100). Fue evaluada en consulta por episodios recientes de clonías de extremidad superior derecha, lateralización cefálica a la derecha y parpadeo continuo de unos minutos, sin disminución de consciencia. Con apoyo de una TAC craneal y EEG fue diagnosticada de crisis epilépticas focales hemisféricas

izquierdas y se inició tratamiento oral con levetiracetam 250 mg/12 h. En la siguiente semana las crisis aumentaron y el nivel de conciencia empeoró, lo que motivó su ingreso. En sus análisis destacaba hipernatremia moderada, leucocitosis y piuria. Se inició tratamiento empírico con amoxicilina/clavulánico y se mantuvo el anticonvulsivo. Las crisis se incrementaron. Se administró entonces levetiracetam vía intravenosa y posteriormente se incrementó hasta 1 g/12 h. A pesar de corregirse la posible infección e hipernatremia las crisis continuaron. Para tratar de controlarlas se añadió lacosamida (50 mg/12 h i.v.). Las convulsiones cesaron, pero la alimentación y la toma de medicación fueron imposibles días después por disfagia. Desnutrida, con úlceras por presión y disnea, perdió el acceso venoso y la administración de anticonvulsivantes se interrumpió. Una nueva crisis tuvo lugar. Entonces, informados sus cuidadores, se acordó limitar el esfuerzo terapéutico curativo y avisar al Equipo de Cuidados Paliativos. Considerando la literatura y tratando de evitar una sedación profunda irreversible se decidió mantener levetiracetam (misma dosis, 2 g/24 h) y administrarlo mediante ICSC (catéter venoso corto Abbocath® 22 G) con infusor elástico de silicona (Accufuser® 60 ml/2 ml/h). La dilución se realizó en suero salino fisiológico (levetiracetam 100 mg/ml) hasta 50 ml. Este tratamiento se mantuvo durante 15 días. Para mejorar la disnea, se añadió midazolam en bolos subcutáneos, y en los días siguientes se incluyó en el infusor junto a levetiracetam. La taquipnea mejoró y el nivel de conciencia se mantuvo hasta pocos días antes de fallecer. En ese tiempo solo hubo una convulsión parcial el 14º día coincidente con disminución tres días antes de levetiracetam a 1,5 g/24 h (Figura 1). La dosis de midazolam se aumentó progresivamente hasta 60 mg/24 h (Figura 2). No fue preciso cambiar la vía subcutánea por permanecer en buen uso y sin problemas locales de enrojecimiento, hematoma o infección. La estabilidad física de la mezcla se revisó diariamente sin que se apreciara turbidez, cambio de coloración o precipitación.



Figura 1. Progresión de la dosis de levetiracetam durante la administración en infusor con midazolam.

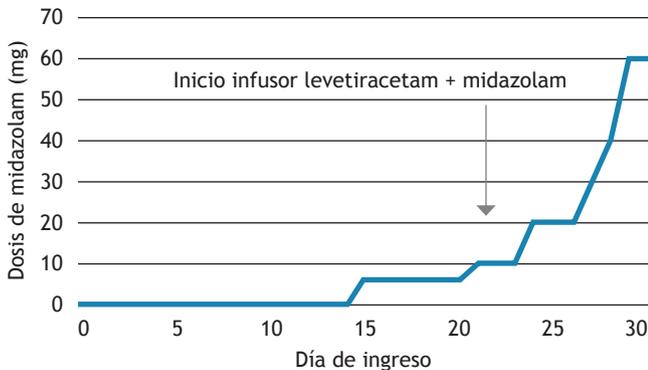


Figura 2. Progresión de la dosis de midazolam.

Discusión

Levetiracetam se encuentra autorizado para uso oral e intravenoso. Sin embargo, se ha comunicado su administración subcutánea en Unidades y por Equipos de Cuidados Paliativos cuando las vías habituales, oral e intravenosa, no están disponibles o son inadecuadas^{4,5}. En general se ha utilizado la infusión continua de 24 h, puesto que la estabilidad más allá de ese tiempo no es conocida. La mayoría de la bibliografía disponible corresponde a unos pocos casos clínicos aislados. Rémi y cols. publicaron una serie retrospectiva de 20 pacientes en la que constataban la efectividad y buena tolerancia de la ICSC de levetiracetam⁶. Recientemente, Sutherland y cols. han publicado una revisión de los casos comunicados, comparándolos con una serie propia prospectiva de 20 pacientes⁷ que parece comprobar efectividad junto a escasos efectos secundarios. Esta revisión confirma que en los casos comunicados la práctica habitual fue la de no monitorizar niveles terapéuticos plasmáticos durante la ICSC del fármaco. Tampoco ha encontrado datos publicados sobre estabilidad físico-química, habiéndose comunicado únicamente la inexistencia de cambios visualmente apreciables en los dispositivos de infusión. En la mayoría de las ocasiones la administración se realizó, como en nuestro caso, mediante infusores de 24 h (máximo 60 ml de capacidad) a pesar de la elevada osmolari-

dad. Solo en dos casos se diluyó el fármaco en 100 ml de suero salino fisiológico, según las recomendaciones del fabricante, y se administró mediante bolos cada 12 h. En relación con la infusión combinada con midazolam, 15 de los 20 pacientes de la serie de Rémi y cols. recibieron midazolam junto al anticonvulsivante hasta una dosis máxima de 40 mg/24 h, menor que en nuestro caso. De los 20 pacientes de Sutherland y cols., 6 recibieron ambos fármacos administrados conjuntamente mediante infusor. Uno de ellos llegó a 60 mg de midazolam pero con menos dosis de levetiracetam (1,5 g) que en nuestro caso. El motivo de incluir midazolam en la infusión fue para tratar de evitar nuevas crisis mientras el anticonvulsivo se absorbía por vía subcutánea y reducir la disnea. A pesar de su administración, la paciente permaneció consciente, en ausencia de aparente sufrimiento, como era el deseo de sus familiares. La dosis máxima de levetiracetam administrada en nuestro caso fue de 2 g/24 h. Aunque temporalmente se redujo a 1,5 g/24 h en ausencia de convulsiones; a las 72 h fue necesario subirla de nuevo a los 2 g/24 h por un episodio convulsivo. No hubo nuevas crisis. En conclusión, la infusión subcutánea continua de levetiracetam mantuvo la efectividad alcanzada por vía intravenosa cuando se perdió esta, sin efectos adversos locales, manteniendo nivel de conciencia sin sedación excesiva. La administración conjunta con midazolam no alteró la efectividad del anticonvulsivante.

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no contar con financiación externa ni existir conflictos de interés.

Bibliografía

1. Gruntz K, Bloechliger M, Becker C, Jick SS, Fuhr P, Meier CR, et al. Parkinson disease and the risk of epileptic seizures. *Ann Neurol*. 2018;83:363-74.
2. Portal de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [consultado 7 de junio 2018]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
3. López-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdiroz J, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45:e7-8.
4. Wells GH, Mason LD, Foreman E, Chambers J. Continuous subcutaneous levetiracetam in the management of seizures at the end of life: a case report. *Age Ageing*. 2016;45:321-2.
5. Furtado I, Gonçalves F, Gonçalves J, Neves J. Continuous subcutaneous levetiracetam in end-of-life care. *BMJ Case Rep*. 2018;2018. pii: bcr-2017-222340.
6. Rémi C, Lorenzl S, Vyhnalek B, Rastorfer K, Feddersen B. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: A retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2014;28:371-7.
7. Sutherland AE, Curtin J, Bradley V, Bush O, Presswood M, Hedges V, et al. Subcutaneous levetiracetam for the management of seizures at the end of life. *BMJ Support Palliat Care*. 2018;8:129-35.