



## NOTA CLÍNICA

# Levetiracetam en perfusión continua subcutánea en atención de final de vida

Víctor Santacruz Saura\*, Adriana G. Rondón Maldonado, Marta Ginovart Prieto, Noèlia Zagala Pla y Jèssica Monteso Serna

*Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital de la Santa Creu, Tortosa, Tarragona, España*

Recibido el 18 de mayo de 2019

Aceptado el 27 de noviembre de 2019

### PALABRAS CLAVE

Levetiracetam, tumores cerebrales, convulsiones, perfusión continua subcutánea, final de vida, cuidados paliativos.

### Resumen

Las convulsiones epilépticas ocurren con frecuencia en pacientes con tumores cerebrales primarios o secundarios en unidades de cuidados paliativos.

Con la progresión de la enfermedad y la proximidad del desenlace, algunos pacientes son incapaces de ingerir los fármacos por vía oral por lo que la administración de fármacos por otras vías es necesaria.

El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico efectivo con un bajo potencial de interacciones farmacológicas además de ser bien tolerado, lo que lo hace un fármaco idóneo en crisis epilépticas en pacientes paliativos. La formulación parenteral está autorizada solo para uso intermitente por vía intravenosa. En los últimos años, se han publicado casos clínicos y un estudio retrospectivo sobre el uso del fármaco por vía subcutánea (VSC), tanto con dosis intermitentes como en perfusión continua subcutánea (PCSC), con buenos resultados.

Presentamos nuestra experiencia en el uso de levetiracetam en PCSC en 6 pacientes en nuestra Unidad de Cuidados Paliativos. Protocolo de indicación y metodología de administración. Se recogen características clínicas y datos básicos, rotación de la vía, accesos VSC y cambios, reacciones localregionales, complicaciones clínicas o toxicidad relacionadas con el fármaco. Valoración de la efectividad de la terapia. En todos nuestros casos no hubo problemas de tolerancia local ni sistémica con buen control clínico salvo un caso que precisó asociar midazolam para controlar un estatus epiléptico.

Nuestra experiencia y los trabajos publicados hasta ahora, sugieren que el tratamiento con levetiracetam en PCSC puede tener un papel importante en el manejo de las convulsiones epilépticas al final de la vida. Se necesitan más estudios para confirmar las experiencias clínicas que vamos adquiriendo y evidenciar científicamente la indicación de levetiracetam por VSC y poder dejar de hacer un uso "off-label". El levetiracetam subcutáneo puede ofrecer la posibilidad de prevenir y controlar las convulsiones epilépticas en pacientes oncológicos que requieran cuidados paliativos.

\*Autor para correspondencia:

Víctor Santacruz Saura

Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital de la Santa Creu, Paseo Mosén Valls 1, 43590 Jesús-Tortosa, Tarragona, España

Correo electrónico: [vsantacruz@saluttortosa.cat](mailto:vsantacruz@saluttortosa.cat)

DOI: [10.20986/medpal.2020.1094/2019](https://doi.org/10.20986/medpal.2020.1094/2019)

1134-248X/© 2020 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

**KEYWORDS**

Levetiracetam, brain tumors, seizures, continuous subcutaneous infusion, dying, palliative care.

**Abstract**

Epileptic seizures occur frequently in patients with primary or secondary brain tumors in palliative care units. With the progression of the disease and the proximity of death, some patients are unable to take the drugs orally, and in these situations the administration of drugs by other routes is necessary.

Levetiracetam is an effective antiepileptic drug with a low potential for interactions that is well tolerated, which makes it an ideal drug for the treatment of epileptic seizures in palliative care patients.

The parenteral formulation is only authorized for intermittent administration through the intravenous route. In recent years some clinical cases and a retrospective study have been reported about the use of this drug in continuous and intermittent subcutaneous infusion with good results.

We report our experience in the use of levetiracetam as subcutaneous infusion in 6 patients in our Palliative Care Unit, including the protocol for indication and administration method. We collected the clinical characteristics and basic data, as well as the changes, local reactions, clinical complications, and toxicities associated with this drug. We assessed therapy effectiveness. In all our cases we had no local or systemic tolerance issues, and achieved a good clinical control except for one case that required associating midazolam to control an epileptic status event.

Our experience and the works published so far suggest that treatment with levetiracetam in subcutaneous infusion may have an important role in the management of epileptic seizures at the end of life. Nevertheless, further studies are needed to confirm our clinical experience in order to scientifically establish the indication of levetiracetam by the subcutaneous route, and discontinue the "off-label" use of this drug. Subcutaneous levetiracetam may offer an opportunity to prevent and control epileptic seizures in cancer patients requiring palliative care.

*Santacruz Saura V, Rondón Maldonado AG, Ginovart Prieto M, Zagala Pla N, Monteso Serna J. Levetiracetam en perfusión continua subcutánea en atención de final de vida. Med Paliat. 2020;27(1):58-62*

**INTRODUCCIÓN**

Las convulsiones epilépticas ocurren con frecuencia en pacientes con tumores cerebrales primarios o secundarios en unidades de cuidados paliativos.

Si bien estudios publicados en 1993 hablan de una prevalencia del 30-70 %<sup>1</sup>, la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) la define del 73 % en pacientes con tumores primarios cerebrales y del 25 % en pacientes con metástasis cerebrales<sup>2</sup>.

Las convulsiones afectan de manera importante a la calidad de vida del paciente y requieren un tratamiento crónico con fármacos antiepilépticos<sup>3</sup>. Con la progresión de la enfermedad y la proximidad del desenlace, algunos pacientes son incapaces de ingerir los fármacos por vía oral (VO) por lo que es necesaria la administración por otras vías. Solo algunos antiepilépticos están disponibles para la administración parenteral como la fenitoína, el ácido valproico, el levetiracetam, la lacosamida, el fenobarbital y las benzodiazepinas. El uso de fenitoína, fenobarbital y ácido valproico en pacientes de cuidados paliativos está limitado debido a un alto potencial de interacciones medicamentosas y efectos adversos, y tanto el fenobarbital como las benzodiazepinas tienen un efecto sedante no siempre deseado<sup>1</sup>.

La introducción de levetiracetam ha ampliado el espectro de medicamentos antiepilépticos para la prevención de

las crisis convulsivas en pacientes de cuidados paliativos. El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico efectivo para varios tipos de convulsiones. Tiene un bajo potencial de interacciones farmacológicas, en comparación con otros antiepilépticos, además de ser bien tolerado, lo que lo hace un fármaco idóneo en estas situaciones<sup>4</sup>.

La formulación parenteral de levetiracetam está autorizada solo para uso intermitente por vía intravenosa (VIV). Sin embargo, en estudios con animales se ha utilizado por vía subcutánea (VSC), siendo bien tolerado<sup>1</sup>. En los últimos años, se han publicado casos clínicos aislados sobre el uso del fármaco por VSC, tanto con dosis intermitentes<sup>5,6</sup> como en perfusión continua<sup>1,7</sup>, con buenos resultados. Tres publicaciones refieren niveles plasmáticos normales del fármaco durante el tratamiento<sup>1,5,6</sup>.

Un estudio retrospectivo, realizado en el Departamento de Medicina Paliativa de la Universidad de Múnich, sobre la utilización de levetiracetam en perfusión continua subcutánea (PCSC) en 20 pacientes en los que la VO no estaba disponible y la VIV era inadecuada (65 % de los pacientes en atención domiciliaria), demostró control de las crisis convulsivas en un 80 % de los casos con solo reacciones adversas locales en 3 pacientes<sup>1</sup>.

La oportunidad de administrar levetiracetam en PCSC ofrece un nuevo enfoque terapéutico en el tratamiento

de las crisis y del estado epiléptico en pacientes en situación de final de vida, en los que no están disponibles otras vías de administración de fármacos (pérdida de VO, VIV no accesible o no indicación, negativa del paciente a VIV, atención domiciliaria...) y no existen indicaciones para utilizar fármacos con potencial sedativo como las benzodiazepinas<sup>1,8</sup>. El uso del fármaco por esta vía siempre se ha de considerar como compasivo, dado el no reconocimiento de su utilización<sup>1</sup>.

## CASOS CLÍNICOS

Presentamos nuestra experiencia en el uso de levetiracetam en PCSC en 6 pacientes en nuestra Unidad de Cuidados Paliativos. Se diseñó un pequeño protocolo sobre la indicación y la metodología:

- Pacientes con antecedentes de crisis convulsivas y uso crónico de levetiracetam, sin indicación de sedación paliativa y con imposibilidad de administración del fármaco por VO y por VIV.
- Existe poca experiencia publicada sobre la utilización de levetiracetam por VSC. La mayoría se refiere al uso en perfusión continua y algún caso aislado de administración intermitente.

Nuestro equipo decidió usar la PCSC por 3 razones: evitar las reacciones locales relacionadas con la administración de volúmenes elevados por VSC (como sería el caso en la administración intermitente), evitar los problemas relacionados con la elevada osmolaridad del producto y su administración rápida (30 min) en las pautas intermitentes y adquirir experiencia en la perfusión continua del fármaco para extrapolar su uso en la atención domiciliaria.

- A pesar de la elevada osmolaridad del producto, existe evidencia de buena tolerancia por VSC en volumen diario de infusión < 50 ml<sup>1,8</sup>. La PCSC sería como fármaco único con la dosis diaria diluida en suero fisiológico para volumen de infusión de 2 ml/h, con preparación cada 24 h (presentación del producto en nuestro centro: 500 mg/5 ml).

- La equivalencia de dosis VO:VSC del fármaco es 1:1, dada una biodisponibilidad  $\geq 95\%$  de la VO<sup>8,9</sup>.
- En pacientes con insuficiencia renal habría que ajustar las dosis del fármaco; si existe insuficiencia hepática severa las dosis se habrían de reducir un 50 %<sup>8,9</sup>.
- Control clínico de efectividad/toxicidad del fármaco.
- El equipo de enfermería definió los accesos subcutáneos, el material y el ritmo de rotación del lugar de punción. El control de las complicaciones locales, de la estabilidad y del aspecto de la mezcla a infundir se realizaría en cada turno de enfermería.
- Se consideró como buena tolerancia: la ausencia de reacciones locales en el acceso subcutáneo, la estabilidad visual de la mezcla (fármaco con suero fisiológico) y la no aparición de efectos adversos del fármaco. Se definió terapia efectiva como la ausencia de crisis convulsivas.
- A todos los pacientes y a sus cuidadores principales se les informó sobre el procedimiento y se obtuvo su consentimiento verbal para la recogida de datos durante la administración del fármaco.

En la Tabla I mostramos las características clínicas y los datos básicos de los 6 pacientes.

En 5 de los casos, la rotación de la vía de administración del fármaco fue desde la VO ante la imposibilidad de venoclisis para tratamiento VIV o la no indicación de la misma, y en un caso desde la VIV por pérdida de la misma sin posibilidad de VO. En todos ellos, se mantuvo la misma dosis diaria previa.

El acceso de la VSC fue en zonas pectorales excepto un caso en zona deltoidea.

Los cambios de acceso se realizaron cada 3 días excepto en el caso de dosis máxima de levetiracetam, que fue cada 2 días.

No se registró ningún caso de reacción local en el punto de administración ni ningún problema con la estabilidad visual de la mezcla.

No se registró ninguna complicación clínica o toxicidad relacionadas con el fármaco.

Por lo que concierne a la efectividad de la terapia, hay que destacar que 4 pacientes no tuvieron ninguna crisis convulsiva durante la evolución y que en los 2 restantes:

Tabla I. Características clínicas y datos básicos de los casos

Caso	Sexo	Edad	Diagnóstico	Clínica	Dosis diaria	Duración PCSC
1	F	43	Astrocitoma anaplásico G3	Crisis parciales	1,5 g/24 h, incremento a 2 g/24 h	7 días
2	F	71	Astrocitoma anaplásico G3	Crisis parciales bilaterales	1 g/24 h	2 días
3	M	51	Glioblastoma multiforme	Crisis tónico-clónicas hemicuerpo	3 g/24 h	13 días
4	M	78	Glioblastoma multiforme	Crisis parciales	1,5 g/24 h	3 días
5	F	73	Glioblastoma multiforme	Crisis tónico-clónicas	1,5 g/24 h	5 días
6	F	60	CPNCP, M1 cerebrales	Crisis tónico-clónicas	1 g/24 h	4 días

CPNCP: carcinoma pulmonar no célula pequeña. F: femenino. M: masculino. M1: metástasis. PCSC: perfusión continua subcutánea.

- Caso 1: 3 crisis parciales muy leves al 5.º día de PCSC que llevan a un incremento de la dosis, requiriendo sedación paliativa posterior sin relación con nuevas crisis.
- Caso 3: cuando este paciente perdió la VO, se optó por la VSC por considerar la VIV difícil de mantener. Al 12.º día de PCSC inició crisis clónicas, entrando en estatus epiléptico por lo que se instauró una VIV para la infusión de levetiracetam, requiriendo añadir infusión de midazolam y causando defunción 10 días después.

La razón de finalizar las PCSC fue la muerte del paciente en 5 ocasiones. En el caso restante (número 3) hubo cambio de la perfusión de levetiracetam a VIV por las razones clínicas descritas.

## DISCUSIÓN

En nuestra experiencia, parece que la PCSC de levetiracetam puede ser efectiva y bien tolerada en el mantenimiento del control de convulsiones epilépticas, ya tratadas previamente.

El manejo farmacológico de la situación de últimos días de vida de los pacientes puede ser complejo, con limitación en el uso de las vías de administración (VO, VIV) pero con riesgos clínicos que afectarían a la calidad de vida y de muerte de los mismos.

Levetiracetam es un antiepiléptico muy eficaz, con un perfil aceptable de efectos adversos y con un bajo potencial de interacciones farmacológicas<sup>1,8,9</sup>.

Para evitar los problemas de la elevada osmolaridad del fármaco, la administración, concentrada pero continua, durante 24 h permite una buena tolerancia local e incluso su uso domiciliario<sup>1,8</sup>.

En nuestros casos, la tolerancia de la VSC ha sido excelente sin reacciones adversas locales y más del 80 % de los pacientes han tenido buen control sin toxicidad del fármaco. Nuestra decisión fue no mezclar el levetiracetam con otros fármacos en la PCSC debido a la inexistencia de datos de compatibilidad.

No era nuestro objetivo conocer si el fármaco adquiriría niveles plasmáticos terapéuticos, pero solo existen 3 referencias publicadas (un paciente en cada una) con nivel plasmático del fármaco<sup>1,5,6</sup> y este era adecuado. Estos datos nos hacen pensar que la farmacocinética del levetiracetam por VSC puede ser equivalente a la de la VIV.

La mayoría de los protocolos sobre el manejo de crisis y estatus epilépticos en el final de la vida se basan en el uso de benzodiazepinas, con la consecuente repercusión en el nivel de conciencia del paciente, en la relación con su entorno, en su ingesta oral..., llegando a la indicación de sedación paliativa<sup>10,11</sup>. El uso de levetiracetam por VSC puede ayudar a mantener un nivel adecuado de conciencia en la situación de final de vida del paciente. En nuestros casos, solo un paciente requirió sedación paliativa por estatus epiléptico.

## CONCLUSIONES

Nuestra experiencia y los trabajos publicados hasta ahora sugieren que el tratamiento con levetiracetam en PCSC

puede tener un papel importante en el manejo de las convulsiones epilépticas al final de la vida además de facilitar un control efectivo de las mismas durante los días previos a la defunción del paciente, cuando otras vías de administración no están disponibles o no son adecuadas.

En todos nuestros casos no hubo problemas de tolerancia local ni sistémica, con buen control clínico salvo en uno en el que fue preciso asociar midazolam para controlar un estatus epiléptico.

Se necesitan más estudios para confirmar las experiencias clínicas que vamos adquiriendo los diferentes equipos de atención y, así, evidenciar científicamente la indicación de levetiracetam por VSC, su farmacocinética, su metodología de empleo, sus resultados, y poder dejar de hacer un uso "off-label".

Con estas evidencias, el levetiracetam subcutáneo ofrece la posibilidad de prevenir y controlar las convulsiones epilépticas en pacientes oncológicos que requieran cuidados paliativos.

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos personales de pacientes.

## CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## FUENTES DE FINANCIACIÓN

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## AGRADECIMIENTOS

A todo el equipo de nuestra Unidad de Cuidados Paliativos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Remi C, Lorenzl S, Vyhnaek B, Rastorfer K, Feddersen B. Continuous subcutaneous use of levetiracetam: a retrospective review of tolerability and clinical effects. *J Pain Palliative Care Pharmacother.* 2014;28:371-7.
2. Alonso Berrocal J, Gavila J, García López JL. Tumores primarios y metástasis en el S.N.C. En: Carulla Torrent J, Casas Fdez. de Tejerina AM, Maganto VV, Camps Herrero C, González Barón

- M, editores. Guía SEOM: Uso de los fármacos antiepilépticos en oncología. Madrid: Dispublic S.L.; 2006. p.155-67.
3. Sahebjam S, McNamara M, Mason WP. Management of glioblastoma in the elderly. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2012;10:379-86.
  4. Surges R, Volynski EK, Walker CM. Is levetiracetam different from other antiepileptic drugs? Levetiracetam and its cellular mechanism of action in epilepsy revisited. *Ther Adv Neurol Disord*. 2008;1:13-24.
  5. Lopez-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdiroz L, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45:e7-8.
  6. Steigleder T, Ostgathe C. Tolerability and efficacy of subcutaneous levetiracetam in palliative care patients with symptomatic epilepsy - A case series. *Palliat Med*. 2014;28:765.
  7. 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.
  8. Dickman A, Schneider J, editores. Levetiracetam. En: *The syringe driver: continuous subcutaneous infusions in palliative care*. Oxford: Oxford University Press; 2016.
  9. Twycross R, Wilcock A, Howard P, editores. Central nervous system: levetiracetam. En: *Palliative care formulary*. Nottingham: Palliativedrugs.com Ltd; 2015.
  10. Droney J, Hall E. Status epilepticus in a hospice inpatient setting. *J Pain Symptom Manage*. 2008;36:97-105.
  11. Koekkoek JA, Postma TJ, Heimans JJ, Reijneveld JC, Taphoorn MJB. Antiepileptic drug treatment in the end-of-life phase of glioma patients: a feasibility study. *Support Care Cancer*. 2016;24:1633-8.