

Farmacocinética de levetiracetam en pacientes críticos con aclaramiento renal aumentado

Autores: Bilbao-Meseguer, I¹, Barrasa H², Martínez de Prado A³, Maynar J², Rodríguez-Gascón³ A, Solinís MA³, Isla A³

¹Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Cruces. Osakidetza. Barakaldo.

² Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Universitario Araba, Osakidetza. Vitoria-Gasteiz.

³ Grupo Farmacocinética, Nanotecnología y Terapia Génica (PharmaNanoGene), Facultad de Farmacia, Universidad del País Vasco (UPV/EHU), Vitoria-Gasteiz.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Levetiracetam es un antiepiléptico empleado en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) tanto en el tratamiento como en la profilaxis de convulsiones. Se elimina mayoritariamente por vía renal, debiéndose ajustar la dosis en pacientes con función renal comprometida. Sin embargo, no hay datos en pacientes con función renal aumentada (ARC), que puede afectar al 20-65% de pacientes críticos [1].

El objetivo de este estudio fue evaluar la farmacocinética de levetiracetam en pacientes críticos con función renal normal o aumentada y determinar la influencia del ARC en la consecución de niveles terapéuticos.

MÉTODO

Se realizó un estudio observacional con seguimiento prospectivo en el que se incluyeron pacientes ingresados en la UCI del Hospital Universitario Araba en tratamiento profiláctico con levetiracetam y con aclaramiento de creatinina medido en orina (CICr_o) mayor a 80 mL/min. El estudio obtuvo informe favorable del Comité Ético de Investigación con medicamentos de Euskadi.

Los y las pacientes se dividieron en función de la presencia de ARC, establecida como CICr_o ≥ 120 mL/min). Se administraron 500 mg/12h de levetiracetam en perfusión de 30 minutos. A tiempos previamente establecidos se obtuvieron muestras de sangre y se cuantificó la concentración del fármaco mediante una técnica de HPLC previamente validada.

Los datos concentración-tiempo se ajustaron a un modelo monocompartimental utilizando el programa Phoenix WinNonlin® 8.1. El estudio estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS® versión 26.0.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se incluyeron 15 pacientes, 8 presentaron ARC con una media de ClCr_0 142 ± 23 mL/min vs. 99 ± 13 mL/min en el grupo sin ARC.

El volumen de distribución fue similar en ambos grupos ($31,7 \pm 8,8$ L vs. $30,4 \pm 11,6$ L). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) en el aclaramiento de levetiracetam entre pacientes con y sin ARC ($4,5 \pm 2,1$ L/h vs. $3,4 \pm 0,98$ L/h). Sin embargo, el valor de C_{\min} en pacientes con ARC fue significativamente menor ($5,0 \pm 2,8$ mg/L vs. $8,2 \pm 2,2$ mg/L; $p = 0,03$).

El intervalo terapéutico propuesto por la ILAE (International League Against Epilepsy) es de 12 a 46 mg/L [2]. En todos los pacientes la C_{\max} estuvo dentro de este intervalo, pero la C_{\min} fue siempre inferior a 12 mg/L. Recientemente se ha propuesto un nuevo rango terapéutico (5-41 mg/L) [3], y en todos los pacientes con función renal normal, las concentraciones plasmáticas estuvieron dentro de este intervalo; sin embargo, la C_{\min} de 5 pacientes con ARC (63%) fue menor de 5 mg/L ($p < 0,05$).

CONCLUSIÓN

La dosis de 500mg/12h no permitió alcanzar en ningún caso $C_{\min} \geq 12$ mg/L, límite recomendado por la ILAE, por tanto, esta dosificación proporciona niveles subterapéuticos de levetiracetam en pacientes críticos con ClCr_0 mayores a 80mL/min. Asimismo, este estudio demuestra que la presencia de ARC influye de manera significativa en la farmacocinética de levetiracetam, presentando la mayoría de pacientes con ARC C_{\min} inferiores a 5mg/L.

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha sido financiado por el Departamento de Educación del Gobierno Vasco (PIBA 2019-57) y por la UPV/EHU (PPG17/65, GIU 17/32).

REFERENCIAS

- [1] Bilbao-Meseguer, I., et al. Augmented Renal Clearance in Critically Ill Patients: A Systematic Review. *Clin Pharmacokinet* 2018;57:1107-1121.
- [2] Patsalos PN, et al. Antiepileptic drug-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring, ILAE commission on therapeutic strategies. *Epilepsia* 2008;49:1239-76.
- [3] Reimers A, et al. Reference ranges for antiepileptic drugs revisited: a practical approach to establish national guidelines. *Drug Des Devel Ther.* 2018;12:271-280.