



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES**

**CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE**

**RESPUESTA CLINICA DE LEVETIRACETAM EN EL MANEJO DEL SINDROME  
DE LENNOX GASTAUT DESCOMPENSADO.**

**TESIS DE POSGRADO**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN:**

**NEUROLOGIA PEDIATRICA.**

**PRESENTA:**

**DR. OMAR GREGORIO MARQUEZ RAMIREZ.**

**NUMERO DE REGISTRO: 350.2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



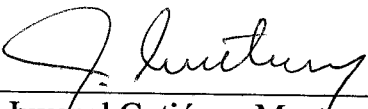
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

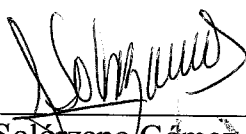
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

  
Dr. Mauricio Di Silvio López.  
Subdirector de Enseñanza.

  
Dr. Juvenal Gutiérrez Moctezuma  
Jefe del servicio de Neurología Pediátrica.  
Asesor de tesis y profesor titular



DIC 2007

  
Dra. Elsa Solórzano Gómez  
Asesor de tesis y Profesor adjunto.

  
Dr. Omar Gregorio Márquez Ramírez.

**ÍNDICE.**

**Índice..... 3**

**Resumen..... 4**

**Abstract..... 5**

**Antecedentes..... 6**

**Material y métodos..... 11**

**Resultados..... 13**

**Discusión..... 16**

**Conclusiones..... 17**

**Bibliografía..... 18**

**Anexos..... 20**

## RESUMEN

**Introducción.** El síndrome de Lennox Gastaut (SLG), es un síndrome epiléptico de difícil control, para el cual se requiere de polifarmacia para su manejo, y a pesar de ello no hay un control adecuado, por lo que uno de los fármacos que se podrían utilizar es el Levetiracetam (LVT), iniciando con dosis de 20mg/kg/día, con incrementos a 30 y 60mg/kg/día, para la reducción en el número de crisis, dicho antiepiléptico con mecanismos de acción en sitios distintos a los fármacos utilizados en este síndrome, con efectos adversos menores a las otras drogas.

**Objetivo.** Valorar la respuesta clínica del levetiracetam en el manejo del síndrome de Lennox Gastaut descompensado.

**Métodos.** Se detectaron 16 pacientes con SLG descompensado de la consulta externa de neurología pediátrica del Centro Medico Nacional “20 de noviembre”, a los cuales se les adiciono a su terapia de manejo, levetiracetam iniciando a dosis de 20mgkd, realizando incrementos de acuerdo a su respuesta clínica, llevando un calendario de crisis antes y después del inicio del medicamento durante 6 meses, realizando revisiones mensuales, vigilando los efectos adversos, realizando estudios de laboratorio al inicio y cada 3 meses.

**Resultados.** Solo 14 pacientes pudieron concluir el estudio. De los pacientes que concluyeron 7 eran del género masculino y 7 femenino, con una edad promedio 8.8 +/- 3.6 años, con diagnóstico de SLG sintomático 12 pacientes y 2 de etiología criptogénica, obteniendo en 3 pacientes el control total de las crisis posterior al agregar levetiracetam, pero en los 11 restantes existió una disminución en el 50% o más en el número de crisis. El efecto adverso más frecuente fue la irritabilidad encontrado en 11 pacientes.

**Discusión.** Se encontró que el levetiracetam es un antiepiléptico útil en los pacientes con SLG descompensado, como lo menciona el estudio de Emily, en donde 5 de los 6 pacientes presentaron disminución de más del 50% de las crisis, en los primeros 3 meses de iniciado el medicamento y a la dosis de 30mg/kg/día y con el mismo efecto adverso encontrado de irritabilidad.

**Conclusiones.** El levetiracetam parece ser una buena alternativa en los pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado, ya que disminuye el número de crisis, iniciando a dosis de 30mg/kg/día e incrementando a 60mg/kg/día a los pacientes que no responde de forma adecuada, siendo el efecto adverso más frecuente la irritabilidad pero de forma leve.

Pero también se encontró que con la adición del medicamento hay un pobre control total de las crisis.

## **ABSTRACT**

**Introduction.** The Lennox-Gastaut syndrome (SLG) is a syndrome that is difficult to control epileptic, which is required of polypharmacy for management, and although there is no proper supervision, so that one of the drugs that could be used Levetiracetam is the (LVT), starting with doses of 20mg/kg/día, with increases to 30 and 60mg/kg/día, for the reduction in the number of crises, the antiepileptic mechanisms of action at sites other than those used drugs in this syndrome, with minor adverse effects to the other drugs.

**Objective.** Evaluate the clinical response of levetiracetam in the management of Lennox-Gastaut syndrome to difficult control.

**Methods.** It detected 16 patients with SLG difficult in control of outpatient pediatric neurology National medical center "November 20", which are adiciono his therapy management, levetiracetam starting dose of 20mgkd, performing increments according to their clinical response, wearing a schedule of crises before and after the onset of the drug during 6 months, conducting monthly reviews, monitor side effects, performing laboratory studies at beginning and every 3 months.

**Results.** Only 14 patients were able to complete the study. Patients who completed 7 were of male and 7 female gender, with a mean age  $8.8 + / - 3.6$  years, with a diagnosis of SLG symptomatic 12 patients and 2 etiology cryptogenic, winning in 3 patients total control of crises after adding levetiracetam, but the remaining 11, there was a decrease by 50% or more in the number of crises. The most common side effect was the irritability found in 11 patients.

**Discussion.** It was found that levetiracetam is an antiepileptic useful in patients with difficult SLG in control, as it reduces the number of crises, with doses of 30 and 60 mg / kg / day; But with the minimum total control. With few side effects.

**Conclusions.** The levetiracetam is due to use in patients with Lennox-Gastaut syndrome difficult in control, as it reduces the number of crises, starting at doses 30mg/kg/día and increasing to 60mg/kg/día to patients who do not respond adequately , being the most common side effect irritability albeit slight.

## ANTECEDENTES:

El Síndrome de Lennox Gastaut (SLG) es uno de los síndromes epilépticos más catastróficos de la niñez<sup>1</sup>. Está incluido en la Clasificación de la ILAE (Liga Internacional contra de la Epilepsia) dentro del grupo de epilepsia y Síndromes generalizados de etiología sintomática o criptogénica. Su incidencia estimada es de 0.1/100 000 habitantes, pero su prevalencia es alta (5-10%), debido a su fármaco resistencia, representando un 1-4% de todas las epilepsias<sup>2, 3</sup>. Es edad-dependiente (aparece entre 1 y 7 años, con un pico en el segundo año de vida), con predominio en varones; sin predominio racial, habiéndose insistido en la importancia de las formas de aparición tardía, de carácter criptogénico. Desde el punto de vista etiológico la mas frecuente sintomática (30-75%), reconociéndose de ellos la asfisia perinatal, la esclerosis tuberosa, secuelas de meningoencefalitis, displasias corticales, traumatismos craneales y raramente tumores o trastornos metabólicos<sup>4</sup>.

Las manifestaciones clínicas más características para establecer el diagnostico son <sup>4, 5, 6</sup>:

1.- Crisis tónicas, las más frecuentes (17-92%), especialmente durante el sueño lento. Duran de segundos a un minuto, de expresión habitual tónico axial, pero también puede ser axorizomielicas o globales. Se acompañan de apnea y cianosis, y si aparece durante la vigilia provocan la caída al suelo si la crisis se produce en flexión. Este tipo de crisis es considerada como patognomónica del síndrome y nunca o casi nunca faltan.

2.- Crisis atónicas (26-56%), que son la causa mas frecuente, e invalidante de caída, pueden ser breves, afectando solo a la cabeza y pueden asociarse a una sacudida mioclónica en el inicio de la crisis.

3.- Ausencias atípicas (20-65%), con disminución o supresión del nivel de conciencia y cuyo inicio terminación menos bruscos que la ausencia típica, de 5 a 30 segundos de duración, y que no se inducen por la hiperventilación ni (el foto estímulo) estimulación.

Otros tipos de crisis que pueden asociarse son las crisis tónico clónicas generalizadas, parciales y espasmos.

Los hallazgos clásicos en el electroencefalograma (EEG) son complejos de punta-onda lenta difusos de 1.5 a 3.5 Hertz (Hz), de segundos a muchos minutos de duración de predominio en las regiones frontales, con frecuencia (25%).

Al considerar la evolución y pronóstico hay que insistir en que estamos ante una de las formas más severas de epilepsia en la infancia, refractaria al tratamiento y en la que la evolución hacia el retraso mental, aunque no es regla absoluta. El mecanismo a través del cual se produce el deterioro cognitivo no ha sido bien establecido, si bien podría relacionarse con la acción prolongada de la actividad bioeléctrica anormal ínter crítica sobre el normal proceso de maduración neurológica en la etapa temprana de la vida. Evidentemente el peor pronostico se sitúa dentro del grupo de SLG sintomáticos, en especial cuando previamente habían presentado Sx de West (27-54% de los casos de este síndrome evolucionan hacia un SLG), siendo marcadores electroclínicos negativos la alta frecuencia de crisis, la repetición de estados epilépticos y la presencia de un trazo de base constantemente lento. Existen varios esquemas de polifarmacia propuestos para el control farmacológico de esta forma de epilepsia, sin embargo no siempre son efectivos.

Recientemente se aprobó el uso de levetiracetam que es un nuevo fármaco antiepiléptico, el cual actúa bloqueando los canales de  $Ca^{++}$ , revierte la inhibición de corrientes de  $Cl^-$  dependientes de GABA y de Glicina e inhibe la corriente de  $K^+$ , actúa a otros niveles en relación a otras drogas antiepilépticas (DAE), con efectos adversos Somnolencia 12-24%,cefalea 12-17%, mareo 5-19%, astenia en 12-22% , nerviosismo e irritabilidad en el 10%, efectos leves y moderados en la mayoría de los casos con manejo de este medicamento. Existe un estudio realizado en la Universidad de Arkansas de Estados Unidos de Norteamérica, en el Hospital Infantil de esa población, se valoraron 6 pacientes con SLG, en donde se agrego dentro de la terapia de manejo Levetiracetam, encontrando disminución en el número de crisis clínicas y eléctricas, el 100% presento mejoría de diferentes características, siendo el efecto adverso mas frecuente la irritabilidad sobre todo al inicio del tratamiento. La dosis con la que iniciaron de levetiracetam fue 10mgkd, con incrementos de la dosis cada 1-2 semanas, encontrando una dosis con mejor respuesta de 48mgkd<sup>7</sup>.

Este síndrome epiléptico con mala evolución que en su manejo requieren de polifarmacia y que a pesar de ella el control es deficiente, por lo que el manejo a base de Levetiracetam seria una opción de tratamiento adicional a otros fármacos antiepilépticos.

En este estudio se valoraran a los pacientes con SLG con crisis de difícil control, agregando al manejo LEV, que es un fármaco recientemente comercializado y que tiene la singularidad de ser muy diferente a todos los antiepilépticos, tanto en su nivel estructural como si se considera su actividad en los animales de experimentación<sup>8</sup>.

## **LEVETIRACETAM**

### **ESTRUCTURA QUIMICA.**

LEV es un S-enantiomero de  $\alpha$ -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida, con un peso molecular de 170.21. Es un polvo blanco o blanco grisáceo, apenas oloroso con sabor amargo, muy soluble en agua (104 gramos/100ml)<sup>9</sup>.

Siendo este medicamento utilizado desde el año 2001, cuando se presento un trabajo por Krakow, donde se menciona que es útil para la prevención de las crisis parciales complejas con generalización secundaria, utilizándose posteriormente en niños, sin tener estudios con una muestra importante, en el mismo tipo de crisis<sup>17</sup>.

### **FARMACODINAMIA**

El LEV en modelos experimentales se encontró que las crisis inducidas por la administración de pilocarpina inducen crisis rebeldes, que solo han podido evitarse con dosis elevadas de valproato, carbamazepina o Fenobarbital. El LEV es eficaz en la prevención de dichas crisis, lo que se traduce en la clínica humana en un efecto favorable del fármaco en la prevención de las crisis parciales complejas con generalización secundaria, también es eficaz en modelos experimentales de crisis parciales y crisis generalizadas 1) crisis audiogénicas en ratas y ratones, 2) descargas de punta-onda en ratas de Strasbourg con epilepsia de ausencias y la supresión de descargas punta-onda inducidas por



pentilinetetrazol intraperitoneal. La intensa protección del LEV, en modelos experimentales de crisis parciales y de crisis generalizadas, se combina con una baja inducción de efectos adversos. De hecho, la relación entre la dosis de LEV que afecta el 50% de animales de crisis secundariamente generalizadas por Kindling corneal, es de 148, mientras que dicho cociente es de 2 a 17 para otros antiepilépticos, aun más llamativo es un cociente de 235 para LEV cuando el divisor es la dosis activa mínima, mientras que en los fármacos más eficaces en ausencias epilépticas hasta ahora como valproato y etosuximida, el cociente es solamente de 2 y de 5, respectivamente.

La buena tolerabilidad del LEV se ha confirmado recientemente con la ausencia de repercusión negativa del fármaco en las funciones cognitivas. Tampoco se han observado efectos adversos en la fertilidad, ni alteraciones en la reproducción en animales de experimentación, sin apreciarse efectos en la supervivencia, desarrollo y crecimiento de las crías. La administración de LEV hasta dosis de 1.800g/k/día a ratas y ratones preñadas durante el periodo de órgano génesis, no tuvo efectos en el crecimiento fetal ni en la supervivencia de las crías, no afectándose tampoco los parámetros de desarrollo perinatal ni postnatal. Tampoco se han observado efectos mutagénicos, carcinogénicos ni inmunotóxico<sup>10,11</sup>.

### **MECANISMO DE ACCION.**

1. Bloqueo de canales de  $Ca^{++}$  activados por alto voltaje<sup>11</sup>, efecto observado en las neuronas piramidales de hipocampo de rata, en las que reduce significativamente la corriente de  $Ca^{++}$  a concentraciones terapéuticas. El LEV no modula canales de  $Na^{+}$  dependientes de voltaje ni canales de  $Ca^{++}$  tipo T activados por alto voltaje.
2. Revierte la inhibición de corrientes de  $Cl^{-}$  dependientes de GABA y de Glicina inducidas por moduladores alostericos negativos<sup>12</sup>.
3. Inhibe la corriente de  $K^{+}$  de rectificación retardada<sup>13</sup>.

El LEV no participa en ninguno de los mecanismos de acción identificados en otros antiepilépticos, lo que orienta a un lugar específico de unión del fármaco, aparentemente en las membranas neuronales de hipocampo, corteza y cerebelo, no habiéndose podido identificar en tejidos periféricos de hígado, pulmón, riñón, bazo, páncreas ni corazón<sup>13</sup>.

### **FARMACOCINETICA**

El LEV se absorbe rápidamente y casi por completo (95%) tras la administración oral, con una biodisponibilidad cercana al 100% con cualquier dosis, alcanzándose la concentración máxima en plasma 1 hora tras su ingestión, con una  $C_{max}$  de 2.4mg/L tras múltiples dosis de 1mg/k de el fármaco. La toma simultánea de alimentos retrasa, pero no reduce la absorción, que tampoco se altera con la toma simultánea de antiácidos como calcio ni aluminio. Las concentraciones plasmáticas del LEV aumentan proporcionalmente con las dosis del fármaco, lo que traduce una cinética lineal o predecible, confirmada con dosis hasta 5.000mg. El LEV se une muy débilmente a las proteínas plasmáticas (<10%), lo que reduce sustancialmente el riesgo de interacciones farmacocinéticas. Por otra parte se metaboliza, eliminándose el 93% de la dosis administrada por el riñón a las 24 hrs. de la toma, el 66% sin modificar y el 27% con metabolitos

inactivos. La cantidad de LEV que se metaboliza, no lo hace en el hígado, sino mediante hidrólisis enzimático a través del grupo acetamida, en diversos tejidos incluyendo las células sanguíneas. La vida media de eliminación depende de la dosis y oscila entre 6 y 8 horas, lo que permite un régimen de administración de 2 dosis diarias, alcanzándose la concentración plasmática estable del fármaco después de tomar 2 dosis diarias durante 48 horas<sup>14</sup>.

### **EFICACIA CLINICA.**

Los estudios preclínicos y los ensayos fase II realizados indican que el LEV es un fármaco antiepiléptico con amplio espectro terapéutico y con buen margen de seguridad. Su eficacia como terapia adjunta se ha confirmado mediante 4 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, realizados en Europa y USA, con dosis de 10-50mg/kg/día<sup>15, 16</sup>.

### **EFFECTOS ADVERSOS.**

De los efectos adversos del LEV, en los estudios aleatorizados doble-cego en los que se evaluó la eficacia, se ha apreciado un buen perfil de seguridad del fármaco, al utilizarse en politerapia en un rango de dosis 1g a 3g al día, en adultos con epilepsia parciales. Los efectos adversos más frecuentes fueron los del tipo neurológico somnolencia 12-44%, cefalea 12-17%, mareo 5-19%, astenia en 12-22%, nerviosismo e irritabilidad en el 10% cuadros catarrales en 4-18%, efectos leves y moderados en la mayoría de los casos con manejo de este medicamento<sup>17</sup>.

### **DOSIS.**

En estudios clínicos efectuados en niños de 4-16 años de edad, la dosis inicial de Levetiracetam es de 10-20mg/kg/día repartida en 2 dosis al día, incrementándose 10-20mg/kg/día cada semana o cada 2 semanas, hasta un máximo de 60mg/kg/día o 3 000 mg diarios, dosis máxima<sup>18</sup>.

El manejo con Levetiracetam puede ser una opción de manejo para reducir las crisis en los pacientes con Síndrome de Lennox Gastaut, ya que además de ser un medicamento seguro en cuanto a los efectos adversos, se puede administrar en combinación con otros antiepilépticos.

De esta manera realizaremos un estudio con un mayor número de pacientes que se encuentran con Síndrome de Lennox Gastaut, diagnosticados con el espectro clínico y electroencefalográfico, adicionando al manejo antiepiléptico, Levetiracetam y evaluar su evolución en cuanto el patrón de crisis se refiere.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Es un estudio de investigación prospectivo experimental, longitudinal y abierto en el cual se detectaron 16 pacientes con el diagnóstico de síndrome de Lennox Gastaut en descontrol, seguidos en consulta externa de Neurología Pediátrica del CMN 20 de Noviembre, ISSSTE, originarios de la ciudad de México, que cumplieran con los criterios de inclusión y que aceptaran participar en el estudio.

Todos los pacientes acudían a una consulta mensual durante 6 meses después de la adición de levetiracetam, se determinó la etiología del síndrome, edad del paciente, tomamos como referencia el número de crisis que presentaban los pacientes previo al inicio del manejo con levetiracetam, cada mes se llevó un registro de la frecuencia, tiempo de duración de las crisis con datos recabados en un calendario de crisis llevado por parte de los padres, los que recibieron adiestramiento para llenar dicho calendario, la dosis al inicio de levetiracetam fue de 20mg/kg/ día dividido en 2 dosis, incrementándose a 30mg/kg/día, posteriormente 60mg kg día también dividido en 2 dosis, estos incrementos fue en relación a la respuesta clínica de cada paciente, si existían efectos adversos a que dosis y el tiempo de tratamiento en los que aparecían estos, se les realizaron estudios de laboratorio (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepático, pruebas de función renal, examen general de orina) antes del inicio del manejo y cada 3 meses.

Se tomó como mejoría importante la reducción en el número de crisis al 50% de las que presentaba al inicio del estudio.

Se utilizo hoja de recolección de datos.

El diseño estadístico fue de antes y después.

Se aplicó estadística descriptiva par analizar variables nominales (genero, etiología), variables numéricas (edad). Para analizar las diferencias de las crisis se aplicó la prueba exacta de Fisher, al igual que los resultados de acuerdo a la eficacia y seguridad del medicamento.

**Criterios de inclusión:**

- 1.- Paciente con Diagnostico de Síndrome de Lennox Gastaut, descompensado, que acuden regularmente a la consulta externa de Neurología Pediátrica.
- 2.- Edad de 12 meses a 15 años.
- 3.- Pacientes que sean residentes del Distrito Federal.
- 4.- Que acepten los padres o tutores participar en el estudio.

**Criterios de exclusión:**

- 1.- Falta de cumplimiento a sus citas como esta descrito en el protocolo.
- 2.- Abandonen del tratamiento de Levetiracetam.
- 3.- Mayor descontrol secundario al tratamiento de Levetiracetam.
- 4.- Presencia de efecto adverso grave al manejo durante el periodo de estudio.

## RESULTADOS

Se estudiaron 16 pacientes de los cuales 14 solo continuaron hasta el final del estudio, ya que uno de ellos presentó efecto adverso de irritabilidad severa, otro por haber sido dado de baja del servicio.

El promedio de edad de los pacientes al momento del inicio del estudio fue de 8.8 +/- 3.6 años, mediana de 8.5 años, con error estándar de 0.9, la edad mínima de 4.2 años, máxima de 15 años.

De acuerdo a la etiología del Síndrome de Lennox Gastaut fueron 12 sintomáticos y 2 criptogénicos.

En cuanto al género fueron 7 masculinos y 7 femeninos.

Al iniciar el manejo con levetiracetam a dosis de 20 mg/kg/día, no existió ninguna mejoría en los 14 pacientes, pero cuando se le realizó el incremento a 30mg/kg/día, la mejoría al 100% del control de las crisis fue de 2/14 pacientes, por lo que aplicando la prueba exacta de Fisher tuvo un valor de

P= 0.48, cuando se incremento la dosis a 60mg/kg/día la mejoría al 100% del número de crisis se agrego un paciente, con lo que el valor de P= 0.22.

Por lo que el número total de pacientes control total de crisis fue 3/14 pacientes al final del estudio.

Pero cuando se valoró como mejoría teniendo como referencia reducción de las crisis al 50%, teniendo que cuando la dosis fue de 30mg/kg/día, fue de 8/14 pacientes siendo con ello el valor de P= 0.002.

A los pacientes que no presentaban mejoría se incremento la dosis a 60mg/kg/día, con lo que los 6/14 pacientes restantes, disminuyeron las crisis al 50%, con lo que el valor de P= 0.01.

Por lo que los 14 pacientes presentaron una reducción de las crisis al 50%, obteniendo un valor de P= 0.000

Como efecto adverso fue la irritabilidad en 11/14 pacientes, 3/14 pacientes no presentaron efectos adversos.

De acuerdo al tiempo de inicio del levetiracetam y la aparición de la irritabilidad estos fueron a los 3 meses de iniciado 10/11 pacientes, lo cual dio como valor de

P= 0.01, a los 6 meses de 1/11 pacientes con P= 0.09.

Ningún paciente presento otro efecto adverso.

Los estudios de laboratorio antes del inicio del levetiracetam fueron normales en los 16 pacientes agregando los que no continuaron con el estudio, de los 14 que continuaron en el estudio se les realizaron 2 pruebas mas de laboratorio siendo normales en todos.

Los otros medicamentos que se encontraban tomando los pacientes fue valproato los 14/14 pacientes, topiramato 10/14, clonazepam 5/14.

Se pudo reducir la dosis de antiepilépticos en 10/14 pacientes, se suspendió un antiepiléptico en 4/14 pacientes, el cual en todos los casos fue lamotrigina.

Todos los pacientes (14), tenían de acuerdo a estudio de psicometría retraso mental severo y se encontraban en custodia.

**Tabla 2.** Control de acuerdo al tiempo de tratamiento con levetiracetam.

<b>Tiempo de tratamiento</b>	<b>Reducción de las crisis 50% o más</b>	<b>Valor de P</b>
<b>1/12 mes</b>	0	
<b>3/12 mes</b>	13	
<b>6/12 mes</b>	1+13	
<b>Total</b>	14	= 0.000

**Tabla 3.** Pacientes con efectos adversos de acuerdo al tiempo de tratamiento.

<b>Tiempo</b>	<b>No. Pacientes</b>	<b>Valor de P</b>
<b>Mes</b>	0	
<b>3/12 mes</b>	7	= 0.01
<b>6/12 mes</b>	4	= 0.09

## **DISCUSION.**

En este estudio prospectivo y experimental de 14 niños con el síndrome de Lennox Gastaut descompensado, en donde la referencia eran los mismos niños, determinando el número de crisis que presentaban 2 meses previos de iniciar el estudio.

El levetiracetam parece tener una buena respuesta como adicción al tratamiento, como se determino en el estudio de Emily C. y cols<sup>7</sup>, comentado dentro de los antecedentes, ya que se encontró disminución del 50% o más en el número de crisis con dosis de 30mg/kg/día de levetiracetam, y los que no respondían son el incremento a 60mg/kg/día, tuvieron buena respuesta.

Pero encontrando únicamente la reducción al 100% de las crisis en 3 pacientes.

El tiempo en el cual los pacientes presentaron mejor respuesta fue a los 3 meses de iniciado el manejo, ya que fueron 13 pacientes en los que se redujo el número de crisis, el paciente que no había presentado mejoría a los 6 meses esta se encontró.

De acuerdo a los efectos adversos que se describieron en los antecedentes el que presentaron 11/14 pacientes fue de irritabilidad, ya que los familiares que acompañaban a estos pacientes los referían con llanto e inquietud, siendo este el más leve de ellos, como es mencionado por Krakow<sup>17</sup> pero esta irritabilidad desapareció en un mes en todos los pacientes.

No encontramos alteraciones en los estudios de laboratorio a los 3 y 6 meses de tratamiento, manteniéndose estos con modificaciones mínimas en relación a las realizadas previas al inicio del antiepiléptico, las cuales estaban en valores normales.

Se pudo disminuir la dosis de los antiepilépticos que se encontraban administrando en 10/14 pacientes, pudiendo suspender en 4/14 lamotrigina. Con ello creemos que el Levetiracetam, puede ser un fármaco de buena elección en este tipo de pacientes, sobre todo por que requieren de polifarmacia para el control de sus crisis, y con la disminución de dosis y antiepilépticos los efectos adversos serán menores.

La etiología del síndrome mas frecuente fue la sintomática y no existió diferencia entre el número estudiado en cuanto al género.

## CONCLUSIONES.

1. En el Síndrome de Lennox Gastaut descompensado, el levetiracetam es una buena opción para reducir el número de crisis, pero su impacto es mínimo para la mejoría total.
2. La dosis inicial de levetiracetam debe ser de 30mg/kg/día, ya que con esta se observaron mejor control de las crisis y no con la de 20mg/kg/día como se mencionó en los antecedentes.
3. El efecto adverso más frecuente es la irritabilidad, pero sin un impacto clínico importante, los estudios de laboratorio no muestran alteración, por lo que el medicamento tiene un margen de seguridad importante.
4. Es recomendable continuar con el estudio, para incrementar el número de muestra y el tiempo de tratamiento, para que el uso de levetiracetam en el síndrome de Lennox Gastaut descompensado tenga un mayor peso, que ya con la muestra de este estudio la eficacia y seguridad esta plasmada.



## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Hovinga CA. Levetiracetam: a novel antiepileptic drug. *Pharmacotherapy* 2001.21: 1375-88.
2. Genton P, Van Vleymen B. Piracetam and Levetiracetam: Close structural similarities but pharmacological and clinical profiles. *Epileptic Disord* 2000. 2; 99-105.
3. Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wiulfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998.191-206.
4. Klitgaard H, Levetiracetam: the preclinical profile of a new class of antiepileptic drugs? *Epilepsia* 2001. 42; (suppl 4): S13-S8.
5. Loscher W, Honack D, Rudolf C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam (ucb L059) in the kindling model of temporal lobe epilepsy.
6. French J. Use of the levetiracetam in special populations. *Epilepsia* 2001. 42; (suppl 4): S40-S7
7. Emily C de los Reyes, Gregory B. Sharp. Levetiracetam in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Pediatric Neurology* 2004. 30; 4:472-77.
8. Aicardi J, Levy Gomes A. The Lennox-Gastaut syndrome: clinical and electroencephalographic features. *Neurol and Neurobiol* 1988;45: 25-46.
9. Chevrie JJ, Aicardi J. Childhood epileptic Encephalopathy with slow spike-wave. A statistical study of 80 patients. *Epilepsia* 1972.13: 259.
10. Duchowny M, Simon-Harvey A. Pediatric epilepsy syndromes: An update and critical review. *Epilepsia* 1996;37(Suppl. 1):S26-S40.
11. Ohtahara S, Ohtsuka Y, Yoshinaga H, et al. Lennox-Gastaut syndrome: etiological considerations *Neurol and Neurobiol* 1988; 45:47-63.
12. Rantala H, Putkonen T. Occurrence, outcome and Prognostic factors of Infantile spasms and Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1999; 40(3):286-289.
13. Roger J, Gambarelli-Dubois D. Neuropathological studies of the Lennox-Gastaut syndrome. *Neurol and Neurobiol* 1988; 45:73-93.
14. Heiskala H. Community-based study of Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia* 1997; 38(5):526-531.
15. Shorvon SD, Lowenthal A. Multicenter double-blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000; 41: 1276-83.
16. Betts T, Waegemans T. Multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam 2000 mg daily and 4 000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 80-7.

17. Krakow K, Walker M. long-term continuation of levetiracetam in patients with refractory epilepsy. *Neurology* 2001; 56:1772-4.
18. Glauser T, Bebin M. Open-label efficacy and safety of levetiracetam in pediatric patients with partial onset seizures. *Epilepsia* 1999; 40 (suppl 7): 161-2.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Se me ha informado que mi hijo \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad cursa con epilepsia de difícil control (Síndrome de Lennox Gastaut), este padecimiento se caracteriza por múltiples crisis y dado que el tratamiento actual que tiene mi hijo no ha logrado su control clínico medicamentoso, me han invitado a participar en el protocolo llamado **“Respuesta clínica de Levetiracetam en el manejo del Síndrome de Lennox Gastaut descompensado”** que se lleva a cabo en el Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE, dicho protocolo consiste en que llevaré a mi hijo para que se practique un videoelectroencefalograma al inicio del protocolo, que llevaré un calendario diario de crisis en número y tiempo y que una vez que sea elegido para el protocolo se le harán pruebas de sangre y orina consistentes en la toma de 10 ml. de sangre y 10ml de orina en determinación de 24 hrs. y si el o los investigadores consideran que es necesario le administrarán un medicamento llamado Levetiracetam en forma de tabletas que deberá darle a mi hijo de acuerdo a los horarios establecidos por mi médico tratante, se que este medicamento puede producir que mi hijo mejore en el control de sus crisis clínicas pero también se me ha explicado que puede provocar efectos como somnolencia, cefalea, mareo, nerviosismo, irritabilidad, molestias gástricas o alteraciones en las pruebas de laboratorio, para lo cual mi médico tratante estará revisando a mi hijo mensualmente. También se me ha informado que al término de los primeros 3 meses de tratamiento se le harán nuevos exámenes de laboratorio y que las complicaciones inherentes a estos estudios son dolor en el sitio donde le saquen la sangre o formación de hematoma (moretón) en el sitio de punción.

He leído y comprendido perfectamente el procedimiento y mi médico me ha explicado todas mis dudas por lo que extiendo mi consentimiento para que mi hijo sea incluido en el mismo.

México, DF a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año 2007

NOMBRE Y FIRMA  
PADRE, MADRE O TUTOR

NOMBRE Y FIRMA  
INVESTIGADOR PRINCIPAL

NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA  
TESTIGO

DR. OMAR G. MARQUEZ RAMIREZ  
RESIDENTE DE NEUROLOGIA PEDIATRICA.

# HOJA DE REGISTRO.

## PROTOCOLO MANEJO EN EL SINDROME DE LENNOX GASTAUT CON LEVETIRACETAM.

**NOMBRE DEL PACIENTE** \_\_\_\_\_

**REGISTRO** \_\_\_\_\_

**NUMERO DE PACIENTE** \_\_\_\_\_

**EDAD** \_\_\_\_\_

**SEXO** \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICO** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**FECHA DE DIAGNOSTICO** \_\_\_\_\_

**DIA DE INICIO DE TRATAMIENTO CON LEVETIRACETAM** \_\_\_\_\_

**NUMERO DE CRISIS EN LOS ULTIMOS 2 MESES (previos al Tx con Levetiracetam)**

\_\_\_\_\_

**CARACTERISITICAS DE LAS CRISIS (tipos)**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**NOMBRE DEL PACIENTE** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Mes	Numero de Crisis	Tiempo de duración de crisis (seg.)	Características de las crisis	Video EEG	Dosis de levetiracetam (mg/kg/día)
1er mes de Tx.					
2do mes de Tx.					
3er mes de Tx.					
4to mes de Tx.					
5to mes de Tx.					
6to mes de Tx.					

Mes	Biometría hemática	Pruebas de función hepática y renal	Examen de orina	Efectos adversos	Otros
1er mes de tx					
2do mes de tx					
3er mes de tx					
4to mes de tx					
5to mes de tx					
6to mes de tx					

**Otros medicamentos dosis.** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

