



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

EXPERIENCIA CLÍNICA CON LEVETIRACETAM
INTRAVENOSO EN 48 PACIENTES PEDIÁTRICOS
PARA EL MANEJO DE CRISIS CONVULSIVAS
AGUDAS Y DESCONTROL DE EPILEPSIA.

TESIS
QUE PRESENTA LA

DRA. DORA MARICELA PEÑA LANDÍN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA
TUTOR



México, D.F.

Marzo 2014



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.

**“EXPERIENCIA CLÍNICA CON LEVETIRACETAM INTRAVENOSO EN
48 PACIENTES PEDIÁTRICOS PARA EL MANEJO DE CRISIS
CONVULSIVAS AGUDAS Y DESCONTROL DE EPILEPSIA”.**

DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS

DIRECTORA DE ENSEÑANZA

DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MATILDE RUIZ GARCÍA

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE SUBESPECIALIDAD EN
NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA Y TUTOR DE TESIS**

Agradecimientos

A Dios quien me dio la fortaleza para alcanzar este anhelo que se vuelve una realidad tangible.

A mis padres, pilares fundamentales en mi vida, con todo mi cariño y mi amor para las personas que hicieron todo en la vida para que yo pudiera lograr mis sueños, por motivarme y darme la mano cuando sentía que el camino se terminaba, a ustedes por siempre mi corazón, admiración y mi agradecimiento.

A mis maestros, en especial a mi tutor de tesis Dra. Matilde Ruíz, doctores: Dávila Guillermo, Hernández Gloria, Herrera Patricia, Medina Violeta, Munive Leticia, que en este andar por la vida, influyeron con sus lecciones y experiencias en formarme como una persona preparada para los retos que pone la vida, gracias por su paciencia y enseñanza; a este instituto quien abrió sus puertas preparándome para un futuro competitivo.

Gracias a mis compañeros y amigos, enfermeras, resto del equipo del departamento de neurología, y en especial a mis pacientes y sus familias, a todas las personas importantes en mi vida, que siempre estuvieron listas para brindarme toda su ayuda, ahora me toca regresar un poquito de todo lo inmenso que me han otorgado; a todos y cada uno de ellos les dedico cada una de estas paginas de mi tesis.

CONTENIDO

1. TÍTULO	5
2. AUTORES	5
3. RESUMEN	5
4. MARCO TEÓRICO	8
5. JUSTIFICACIÓN	9
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	12
8. OBJETIVO	12
9. MATERIAL Y MÉTODOS	12
10. TAMAÑO DE MUESTRA	14
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	14
12. CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
13. RESULTADOS	15
14. DISCUSION	16
15. CONCLUSIONES	20
16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
17. TABLAS Y GRÁFICOS	26

1. TÍTULO .

Experiencia clínica con Levetiracetam intravenoso en 48 pacientes pediátricos para el manejo de crisis convulsivas agudas y descontrol de epilepsia.

2. AUTORES.

Tesista: Dra. Dora Maricela Peña Landín.

Grado a obtener: Neurología Pediátrica.

Tutor de tesis: Dra. Matilde Ruiz García.

Servicio Neurología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

3. RESUMEN.

Introducción: En el tratamiento de la epilepsia es necesario elegir fármacos con alta eficacia, tolerabilidad y mínimos efectos colaterales. El LEV posee un perfil farmacológico ideal. Aunque la vía oral es la forma habitual de administración, en ocasiones se requiere la administración intravenosa.

Objetivo: describir el perfil clínico, indicaciones , control y seguimiento de 48 pacientes pediátricos con epilepsia manejados con LEV intravenoso en monoterapia o terapia de adición. **Material y métodos:** Estudio observacional descriptivo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría entre febrero 2011 y abril 2013 en pacientes que recibieron LEV intravenoso y su seguimiento hasta

por 36 meses. **Resultados:** se incluyeron 48 pacientes, 60% de población < 2 años. La epilepsia focal sintomática se presentó en 39 pacientes (81%). Las etiologías de la epilepsia fueron encefalopatía hipóxica isquémica (EHI) (14), disgenesia cerebral (10) y trastornos metabólicos adquiridos (7). Indicaciones de manejo intravenoso: descontrol de crisis (23) y ayuno por enfermedad médica concomitante (11). 43 pacientes (90%) estuvieron libres de crisis en las primeras 24 horas. La administración intravenosa se realizó en dosis de 20mg/kg cada 12 horas, no se presentaron efectos adversos durante ésta. 35 pacientes (73%) mantuvieron tratamiento con LEV en mono o bifarmacia hasta por 36 meses (con media de 18.5 meses, DS +/- 10.5). 13 pacientes (27%) suspendieron LEV con una media de 4.1 meses, ninguno por falla terapéutica, un paciente presentó evento adverso caracterizado por agresividad en la primera semana, los demás por dificultad económica. **Conclusiones:** Esta serie muestra que el LEV es un fármaco útil y seguro que permitió un adecuado manejo de crisis agudas y control crónico de la epilepsia. Se obtuvo adherencia de un 80% de los pacientes hasta por 36 meses. El LEV es un fármaco de amplio espectro, con escasos efectos adversos y es una opción para manejo intravenoso en niños.

Palabras clave: LEV (Levetiracetam), FAE (Fármacos Anti Epilépticos), pediatría, EHI (Encefalopatía Hipóxica Isquémica).

Abstract:

Introduction: In the treatment of epilepsy is necessary to select drugs with high efficacy, tolerability and minimum side effects. The LEV has an ideal

pharmacological profile . Although the oral route is the usual form of administration, sometimes we require intravenous administration. **Objective:** To describe the clinical profile , indications, control and monitoring of 48 pediatric epileptic patients managed with intravenous LEV in monotherapy or add-on therapy. **Methods:** Descriptive observational study realized at the National Institute of Pediatrics between February 2011 and April 2013 in patients receiving intravenous LEV and followed up for 36 months. **Results :** 48 records were included, 60% of the population was <2 years. Symptomatic focal epilepsy was present in 39 patients (81%) . Most common etiology of epilepsy : Hypoxic Ischemic Encephalopathy (HIE) (14) , cerebral dysgenesis (10) and acquire metabolic disorders (7). Indications for intravenous administration: uncontrolled crises (23) and fasting for concomitant medical illness (11). 43 patients (89.5%) were seizure-free during the first 24 hours. Intravenous administration was performed with dose 20mg/kg every 12 hours, without any adverse effects. 35 patients (73%) maintained LEV treatment in mono/politherapy for up to 36 months (average 18.5 months , SD +/- 10.5). 13 patients (27%) discontinued LEV with an average of 4.1 months , none for therapeutic failure , 1 adverse reaction characterized by aggression during the first week, followed by economic hardship . **Conclusions :** This series shows that LEV is an antiepileptic drug that enabled adequate control in acute seizures and chronic management of epilepsy. Adherence was obtained in 80 % of patients up to 36 months . The LEV is a safe , broad spectrum antiepileptic , with few adverse effects and is a good option for intravenous use in children .

Keywords: LEV (Levetiracetam), HIE (Hypoxic Ischemic Encephalopathy).

4. MARCO TEÓRICO.

INTRODUCCIÓN

Las crisis convulsivas agudas constituyen la manifestación neurológica más común en la infancia; la epilepsia y las crisis convulsivas agudas son trastornos neurológicos comunes en la población pediátrica, afecta alrededor del 5% de los niños ¹, el elegir el fármaco antiepiléptico adecuado representa un reto. A pesar del uso frecuente de estos, existen pocos estudios acerca de la seguridad y eficacia de la mayoría de estos medicamentos en la población pediátrica. En el tratamiento de la epilepsia es necesario elegir un fármaco con alta eficacia, tolerabilidad y escasos efectos secundarios.^{2, 3}

La administración oral es la forma habitual de uso de los FAE, sin embargo, se requiere la vía parenteral, en pacientes epilépticos en ayuno por enfermedad médica concomitante o por cirugía, o en quienes se necesita un inicio de acción rápido como aquellos con descontrol agudo de crisis o el estado epiléptico. Durante las últimas décadas, los antiepilépticos disponibles por vía parenteral en México han sido fenitoína, ácido valproico, benzodiazepinas y recientemente se comercializó el levetiracetam (LEV) y la lacosamida.^{4,5}

El LEV es un antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en crisis parciales simples, con o sin generalización secundaria, y en crisis generalizadas (tónico clónicas generalizadas primarias y crisis mioclónicas).⁷ Es un derivado pirrolidónico, químicamente diferente a los otros agentes anticonvulsivantes. Tiene un mecanismo de acción novedoso, el cual no involucra los neurotransmisores inhibitorios o excitatorios. Se une a una glucoproteína integral de la membrana: SV2A, localizada a nivel de la vesícula sináptica, previniendo la liberación de esta lo que impide la conducción a través de la sinápsis.^{6,11} La evidencia de estudios in vitro demuestra una disminución en el potencial sináptico excitatorio en neuronas deficientes de esta proteína por medio de neuromodulación, ya que la unión específica del LEV a la proteína SV2A parece ocasionar una reducción en la tasa de liberación de vesículas presinápticas.^{1, 12, 13} También inhibe los canales de alto voltaje tipo N que activan el calcio, reduciendo la liberación intraneuronal del mismo lo que interviene en la modulación del GABA.^{2, 14}

5. JUSTIFICACIÓN.

El LEV posee características farmacocinéticas óptimas para el manejo agudo y crónico como son rápida, biodisponibilidad del 95%, cinética lineal, unión a proteínas plasmáticas <10%, eliminación renal, carece de interacciones farmacológicas, amplio margen terapéutico y efectos adversos mínimos.^{15, 25} Los estudios han demostrado que el LEV intravenoso tiene un perfil farmacocinético y de seguridad favorable.²⁷

El tratamiento con LEV intravenoso ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos para el tratamiento en terapia de adición en mayores de 16 años cuando la administración oral no es factible. Basado en los estudios en adultos, un modelo predictivo en la población pediátrica sugiere que el LEV puede ser administrado intravenoso en niños con infusiones de quince minutos dos veces al día.¹⁶ En México se encuentra disponible desde el año 2002 en presentación intravenosa. De acuerdo a la COFEPRIS (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) se tiene aprobado como FAE como terapia adjunta a partir de los 4 años de edad, y por la FDA a partir del primer mes de edad.¹⁴

Aunque no ha sido aprobado su uso como monoterapia, varios estudios muestran que es efectivo y es una opción de tratamiento bien tolerada en adultos con epilepsia parcial refractaria.^{28, 29} En un estudio retrospectivo, Brodie et al. analizaron la evolución de pacientes con LEV en monoterapia en una unidad de Epilepsia en Escocia del 2001 al 2009, concluyendo que el 49.1% de los pacientes se mantuvo libre de crisis por ≥ 1 año.⁸ Pocos son los estudios que han investigado la eficacia del LEV como monoterapia en crisis parciales en la población pediátrica. Dos series de casos encontraron que en cuatro niños con edades entre 6- 16 años (5) y en diez de catorce niños de 2- 18 años⁹ con crisis parciales respondieron con LEV en monoterapia.

Un estudio retrospectivo identificó 86 niños menores de 16 años de edad con crisis parciales tratados con LEV o carbamazepina en monoterapia durante 6 meses.¹⁰ De los 66 pacientes con LEV en monoterapia, el 73% se mantuvo libre de crisis a los 6 meses comparado con un 65% de los pacientes con carbamazepina en monoterapia y el LEV fue mejor tolerado en estos pacientes.⁸

Weinstock et al.²⁶ llevaron a cabo un estudio multicéntrico en donde evaluaron la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del LEV intravenoso en niños con epilepsia. Se incluyeron 52 pacientes con edades entre 1 mes hasta 16 años. Ningún efecto adverso significativo fue reportado y en esta población fue bien tolerado.^{6, 26.}

6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La información en cuanto a la evaluación de eficacia del uso de LEV intravenoso en niños es limitada. Cilio et al reportaron dos casos de crisis parciales migratorias en la infancia; cada paciente presentó estado epiléptico refractario incluyendo benzodiazepinas. Ambos pacientes recibieron LEV intravenoso y mostraron control a las 12 horas de administrado. Un segundo estudio retrospectivo de series de casos en pacientes pediátricos con crisis parciales complejas (edad de 2 meses a 18 años) reportaron que los 30 pacientes incluidos tuvieron una respuesta adecuada clínica y electroencefalográfica.¹

7. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la experiencia clínica con Levetiracetam intravenoso, el perfil clínico, las indicaciones del uso parenteral y control de las crisis en 48 pacientes pediátricos para el manejo de crisis convulsivas agudas y descontrol de epilepsia en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de febrero 2011 a abril 2013 ?

8. OBJETIVO.

El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico, las indicaciones , control de crisis convulsivas y seguimiento hasta por 36 meses en 48 pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría.

9. MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio. Se trata de un estudio transversal descriptivo sobre la experiencia clínica sistematizada realizado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de febrero 2011 a abril 2013.

Población. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia descontrolada y crisis convulsivas agudas que recibieron manejo farmacológico con Levetiracetam intravenoso en el periodo de Febrero 2011 a Abril del 2013.

Criterios de selección. Se incluyeron a todos los pacientes tratados con LEV intravenoso ingresados en el Instituto Nacional de Pediatría. Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva en los expedientes de 48 pacientes. Se diseñó un formato para recabar los siguientes datos: sexo, edad, tipo de epilepsia y síndromes epilépticos, etiología, indicación de LEV intravenoso, control agudo de las crisis, seguimiento con mono/politerapia, y efectos adversos asociados a la administración del LEV.

El tipo de crisis se definió de acuerdo con la Clasificación Internacional de Crisis Epilépticas y a la revisión de la terminología en el reporte de la ILAE 2005-2009.¹⁷ Según la etiología, las crisis se clasificaron en genética, estructural-metabólica y causa desconocida (ILAE, 2010).¹⁷

La dosis inicial utilizada en todos los pacientes fue 20mg/kg, diluido en solución salina 0.9% con tiempo de infusión de 15 minutos y la dosis de mantenimiento en 40-80mg/kg/día cada 12 horas. Se consideró que las crisis estaban controladas si cesaban y no reaparecían durante la hospitalización. El LEV intravenoso se empleó en aquellos pacientes en quienes la administración oral/enteral no era posible dada su situación clínica o enfermedad médica concomitante, o en aquellos que precisaban un efecto farmacológico inmediato. Respecto al control de las crisis se clasificó como: reducción <50%, 50%, 75% y control total de crisis. Los efectos adversos se obtuvieron retrospectivamente de los expedientes médicos. Los datos del estudio se analizaron de manera descriptiva.

10. TAMAÑO DE MUESTRA

Se analizarán todos los expedientes que cumplan con los criterios de selección en los registros del servicio del Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de Febrero 2011 a Abril del 2013.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizará un análisis descriptivo del perfil clínico, tipos de epilepsia, etiología, indicaciones del Levetiracetam intravenoso, control de las crisis y tratamiento antiepiléptico en mono o bifarmacia.

12. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Este estudio se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos en acuerdo con los principios y las directrices que establecen las buenas prácticas clínicas de conformidad con los principios enunciados en la declaración de Helsinki de 1964, y con el apoyo en lo previsto en la ley general de salud en material de prestación de servicios de atención médica.

13. RESULTADOS.

Se revisaron los expedientes de 48 pacientes epilépticos hospitalizados que recibieron LEV intravenoso. La edad media fue de 3.48 años (13 días – 15 años, DS +/- 4.34). El 58.3% fueron masculinos. Los datos demográficos se muestran en la *Tabla 1*. Se dividieron en 4 grupos: recién nacidos (20.8%), 1 mes - <2 años (39.5%), 2 a 6 años (14.5%) y > 6 años (25%). Los tipos de epilepsia se muestran en la *Tabla 2*. Predominó la epilepsia focal en el 81%, la etiología estructural-metabólica se presentó en el 81%, y de ésta, la encefalopatía hipóxica isquémica fue la más frecuente (29%). (*Ver gráfico 1*).

Las indicaciones del LEV intravenoso se muestran en el *gráfico 2*, la principal indicación fue el descontrol de crisis, seguido de ayuno por enfermedad médica concomitante en pacientes epilépticos (3 en estado de choque, y 8 por cirugía) y en tercer lugar por estado epiléptico (8).

La dosis utilizada en forma inicial fue de 20mg/kg en una infusión durante 15 minutos, con dosis de mantenimiento de 40mg/kg administradas cada 12 horas. No se presentaron efectos adversos durante la administración intravenosa.

En cuanto al uso crónico del fármaco, 35 (72.9%) pacientes continuaron con LEV entre 1 y 36 meses, (media 18.5 meses, DS +/- 10.5) .

El 27% (13) de los pacientes suspendieron el fármaco, la causa principal fue la económica (5), en 2 el cambio de fármaco se realizó en otra institución, 1 defunción no relacionada y 1 paciente por efecto adverso caracterizado por agresión y hostilidad durante la primera semana. El tiempo en que se suspendió fue 1 mes a 14 meses (media 4.6 meses). En ningún paciente se documentó por falta de eficacia.

De los 48 pacientes, 10 (20.8%) se mantuvieron en monoterapia con LEV, 24 (52%) requirieron politerapia. En 16 pacientes (27%) se suspendió el tratamiento una vez que se resolvió el evento de crisis agudas. El control de las crisis se obtuvo en el 89.5% (43) de los pacientes durante las primeras 24 horas del inicio del LEV (*ver gráfico 3*). En el gráfico 4 se muestra el control sobre el tipo de epilepsia.

14. DISCUSION.

La necesidad del manejo intravenoso con FAE se presenta en pacientes con crisis convulsivas agudas sintomáticas y en pacientes con epilepsia conocidos que se encuentran en descontrol o que requieren ayuno médico. En el ámbito intrahospitalario, el perfil clínico epiléptico se presenta con frecuencia en pacientes críticos con patología grave, enfermedad médica concomitante y en aquellos con polifarmacia.

El FAE intravenoso óptimo es aquel que ofrece un amplio espectro antiepiléptico, favorables características farmacocinéticas, inicio de acción rápido, disponibilidad por vía intravenosa, ausencia de interacciones, y pocos efectos adversos asociados.

En esta serie de 48 pacientes pediátricos, a los que se administró LEV intravenoso, la eficacia global del fármaco fue del 89.5%, resultado similar a lo revisado en la literatura ¹⁸. Las indicaciones de LEV intravenoso fueron descontrol de crisis y ayuno por enfermedad médica concomitante, seguido del estado epiléptico. El 60% de la población fue < 2 años. La epilepsia focal sintomática es la más frecuente. Las etiologías más comunes fueron : la EHI, disgenesia cerebral y trastornos metabólicos.

El LEV no forma parte de las guías para el manejo de estado epiléptico, pero está en valoración; existen publicaciones que apoyan su uso ¹⁹, Santos y col. reportan la eficacia del LEV del 67% con una eficacia global del 87% en población adulta. ⁵

Haberlandt et al. mostraron el uso de LEV en dos niños con estado epiléptico mioclónico. Alehan et al. contribuyeron con el reporte de caso, apoyando el uso de LEV en un paciente con estado epiléptico no convulsivo. Weber et al. mostraron la eficacia del fármaco en un paciente con síndrome de Angelman en estado epiléptico no convulsivo. ⁶

El estudio de Ahmed et al evaluó la eficacia y tolerabilidad del LEV como terapia adjunta en pacientes pediátricos con epilepsia generalizada (n=22 edad de 4-19 años) con dosis de 250-2000 mg. El 45% mostró un control de las crisis hasta por un año y en el 80% de ellos se normalizó el electroencefalograma.²⁰

Kirmani et al. revisaron de manera retrospectiva 32 pacientes pediátricos epilépticos de 2 meses a 18 años de edad, con descontrol de crisis y estado epiléptico en quienes se administró LEV intravenoso con dosis de carga 25-50mg/kg, mostrando una respuesta favorable para todos los pacientes, con control de las crisis y sin efectos adversos reportados, 15 pacientes egresaron con monoterapia con LEV y 9 en politerapia; concluyendo que el LEV es eficaz tanto para estado epiléptico como en exacerbación de las crisis.⁶

En la población de esta serie tuvimos 10 recién nacidos. En este grupo de edad, su uso se ha incrementado y se informa que es seguro y eficaz. Un estudio prospectivo de LEV intravenoso en neonatos con crisis parciales y generalizadas (n 38, edad gestacional 23-42 semanas) mostró que 30 de 38 pacientes se mantuvieron libres de crisis a la semana y 27 a las 4 semanas de tratamiento. El efecto adverso encontrado fue somnolencia.

Otro estudio prospectivo de LEV como monoterapia en seis neonatos (edad gestacional 31-41 semanas) mostró una eficacia similar, con control de crisis en los primeros 6 días de uso.

La información de estudios retrospectivos de LEV intravenoso con dosis de 10-60mg/kg/día muestra resultados variables: uno con control total de crisis en las primeras 72 hrs y otro con una reducción del 50% de las crisis.^{1, 24}

Merhar et al estudiaron la farmacocinética del LEV en 18 neonatos con crisis convulsivas. Se determinó que el LEV fue bien tolerado en esta población, ningún cambio en los signos vitales o parámetros de laboratorio se observaron.²¹

En estudios clínicos controlados los efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia, alteración en el comportamiento y astenia^{22, 23}. En esta revisión no se detectaron efectos adversos graves atribuibles a la administración del LEV intravenoso, en un paciente se suspendió el tratamiento por presentar trastorno grave de conducta en la administración durante la primer semana.

15. CONCLUSIONES.

El LEV intravenoso es un fármaco antiepiléptico seguro en la población pediátrica, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad médica concomitante y en quienes las vía oral/enteral no es factible.

Esta serie sugiere que el LEV es un fármaco eficaz en el control agudo y crónico de crisis convulsivas. A largo plazo se obtuvo adherencia en la mayoría de los pacientes hasta por 36 meses.

El LEV no generó efectos adversos atribuibles al manejo intravenoso y esta serie corrobora que el LEV es efectivo en el control de crisis agudas y es una opción para manejo intravenoso.

16. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Cormier J, Chu C. Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013;9 295–306.
2. Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol.* 2002;17 Suppl 1:S4–S17.
3. Jiahui Li, Xiao Nong, Chen Siyuan. Efficacy and tolerability of Levetiracetam in children with epilepsy. *Brain&Development* 33 (2011) 145-151.
4. Giner Bernabeu J.C, Hernández Rubio L., Sempere A., Bosacoma Ros L., Berenguer L. et al. Utilización de levetiracetam intravenoso en un hospital general. *Rev Neurol* 2009; 49 (10): 517-519.
5. Santos J, Benítez A, Castro E. Levetiracetam endovenoso en el tratamiento de la epilepsia en la sala de urgencias. *Arch med Urg Mex* 2011; 3 (1): 33-40.
6. Aceves J, Khan O, Mungall D et al. Efficacy and tolerability of intravenous levetiracetam in children. *Frontiers in Neurology.* Agosto 2013; 4 (120): 1-5.

7. Panayiotopoulos CP: *Epilepsies vade mecum: epileptic seizures, epileptic síndromes, antiepileptic drug therapy*. Oxford.2010.
8. Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy--outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure*. 2011 Sep;20(7):554-7.
9. Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2007;36(4):227–230.
10. Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol*. 2008;23(5):515–519.
11. Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Baijalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci*. 2004; 101:9861–6.
12. Yang F, Weisenfeld A, Rothman S: Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia*. 2007; 48 (10): 1861-1869.

13. Dedeurwaerdere S. et al: Neuromodulation with levetiracetam and vagus nerve stimulation in experimental animal models of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2006; 106 (2): 91-97.
14. Ruiz M, Munive L: tratamiento farmacológico. Levetiracetam en el paciente pediátrico. Capítulo 6. *Epilepsia, un enfoque actual*. Senties H. Editorial Alfil, 2012. 45-58.
15. Giner Bernabeu J.C, Hernández Rubio L., Sempere A., Bosacoma Ros L., Berenguer L. et al. Utilización de levetiracetam intravenoso en un hospital general. *REV NEUROL* 2009; 49 (10): 517-519.
16. Snoeck E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Modeling and simulation of intravenous levetiracetam pharmacokinetic profiles in children to evaluate dose adaptation rules. *Epilepsy Res.* 2007;76:140-147.
17. Bert Anne T. et al. Revised terminology and Concepts for organization of seizures and epilepsias: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4):676-685, 2010.

18. Rüegg S, Naegelin Y, Hardmeier M, Winkler DT, Marsch S, Fuhr P. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. *Epilepsy Behav* 2008; 12: 477-80.
19. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine-refractory status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 588-9.
20. Ahmed A, Rawabi K, Rawan H: Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2012; 20: 81-84.
21. Merhar S, Schibler K, Sherwin C et al: Pharmacokinetics of Levetiracetam in neonatos with seizures. *JPediatr.*2011;159 (1):152-154.
22. Abend N, Monk H, Licht D, Dlugos D. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. *Pediatr Crit Care Med.* 2009 July ; 10(4): 505–510.
23. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: Open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. *Epilepsia*, 53(1):111–119, 2012.

24. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. *Seizure*. 2005;14(1):66–71.
25. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000;85:77–85.
26. Weinstock A, Ruiz M, Gerard D, Toubland N, Stockis A, Farooq O, Dilley D, Karmon Y, Elgie M, Schiemann J. Prospective Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Studies of Intravenous Levetiracetam in Children With Epilepsy. *J Child Neurol* 00(0) 1-7. 2013.
27. Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. *Epilepsia* 2007;48:1123–7.
28. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. *Seizure* 2007;16:345–50.
29. Varelas PN, Spanaki M. Management of seizures in the critically ill. *Neurologist* 2006; 12: 127-39.

17. TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla 1. Datos demográficos

Datos Demográficos	Población (T: 48 (%))
Género	
Masculino	28 (58.3%)
Edad	
Media (rango)	3.48 (13 días – 15 a)
RN	10 (20.8%)
1 m - <2 años	19 (39.5%)
2 años - 6 años	7 (14.5%)
> 6 años	12 (25%)

Tabla 2. Tipos de la epilepsia

Clasificación Epilepsia y síndrome epiléptico	
Focal	39 (81.2%)
Generalizada	3 (6.2%)
Espasmos Infantiles	3 (6.2%)
LGS	2 (4.1%)
Dravet	1 (2.0 %)
Etiología 1 (ILAE 2010)	
Estructural – Metabólica	39 (81.2%)
Causa desconocida	8 (16.6%)
Genética	1 (2.0%)
Etiología sintomática	
EHI	14 (29.1%)
Disgenesia cerebral	10 (20.8%)
Metabólico	7 (14.5%)
Neuroinfección	4 (8.3%)
Evento Vascular Cerebral	3 (6.2%)
TCE	1 (2.0%)
Dravet	1 (2.0%)

LGS: Síndrome de Lenox Gastaut. EHI: Encefalopatía Hipóxico Isquémica. TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico.

Gráfico 1. Etiología

Etiología	Diagnóstico	Pacientes
Genética (2%)	Dravet	1
Estructural- metabólica (81.2%)	EHI	14
	Disgenesia cerebral	10
	Metabólico	7
	Neuroinfección	4
	EVC	3
	TCE	1
Desconocida (criptogénica) (16.6%)	-	8

EHI: Encefalopatía Hipóxica Isquémica. EVC: Evento Vascular Cerebral. TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico.

Gráfico 2. Indicaciones de LEV intravenoso

Indicación	Pacientes (Total: 48)
Descontrol de crisis	23
Ayuno (condición médica)	11
Estado de choque	3
Cirugía	8
<i>Gastrostomía</i>	(5)
<i>Ileostomía</i>	(1)
<i>Cirugía Epilepsia</i>	(2)
Estado Epiléptico	8
Inicio de monoterapia	4
Profilaxis Traumatismo cráneo encefálico	1
Toxicidad a otro fármaco antiepiléptico	1

Gráfico 3. Control en las primeras 24 y 72 hrs.

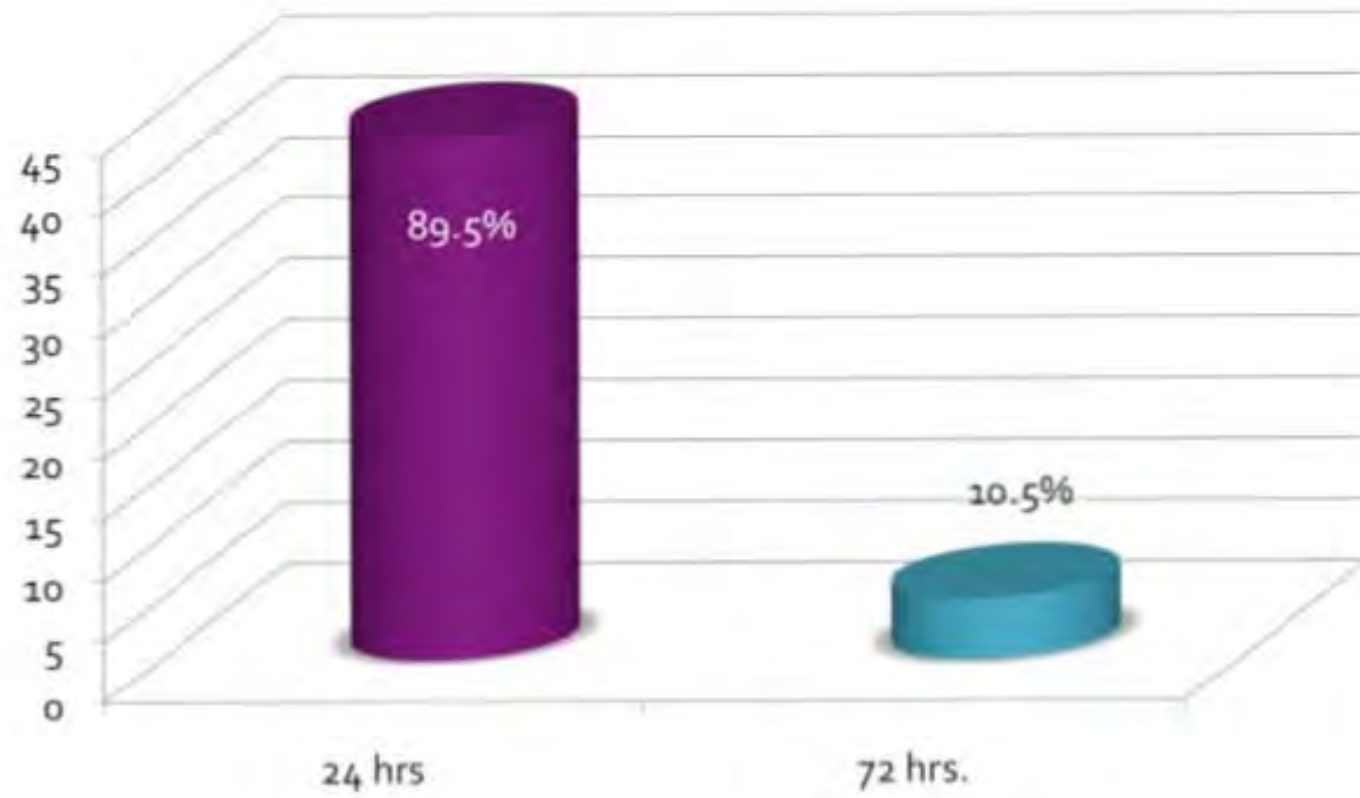


Gráfico 4. Reducción por el tipo de epilepsia.

