



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

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

**RESPUESTA CLÍNICA A LA ADMINISTRACIÓN DE  
LEVETIRACETAM A LAS 48 Y 72 HORAS EN PACIENTES  
CON EL DIAGNÓSTICO DE CRISIS CONVULSIVAS  
NEONATALES EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA**

**PRESENTA:  
DRA. ANDREA PATRICIA GONZÁLEZ SARAVIA CASTRO**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. HÉCTOR MACÍAS AVILÉS**

**ASESORES METODOLÓGICOS  
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**

**Ciudad de México, Octubre de 2018.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## ÍNDICE

1. Resumen .....	3
2. Antecedentes .....	5
3. Planteamiento del Problema.....	18
4. Justificación.....	18
3. Objetivo General y Específicos .....	19
4. Material y Métodos.....	20
5. Resultados .....	23
6. Discusión.....	32
7. Conclusión.....	34
8. Bibliografía .....	35

## **TÍTULO**

**Respuesta clínica a la administración de levetiracetam a las 48 y 72 horas en pacientes con el diagnóstico de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Pediatría.**

## **Autores**

**Autor:** Dra. Andrea Patricia González Saravia Castro. Residente de pediatría.

**Asesor de tesis:** Dr. Héctor Macías Avilés. Médico Pediatra y Neonatólogo

**Asesores Metodológicos:** Dra. Patricia Cravioto Quintana

Fís. Mat. Fernando Galván Castillo

## **RESUMEN**

Las crisis convulsivas neonatales son las que resultan de una descarga anormal y descontrolada cerebral en los primeros 28 días de vida. Estas crisis son un problema frecuente que se asocia a comorbilidades graves y a un pronóstico desfavorable en los recién nacidos que las presentan. En México la prevalencia reportada es de 0.89 por cada 1000. La evidencia reporta que sufrir convulsiones en el periodo neonatal puede alterar el desarrollo neurológico teniendo como consecuencia déficit con diversos grados de importancia. Lo anterior hace de las crisis convulsivas un problema importante; sin embargo, no existe ninguna guía para su manejo y los datos e información que se tienen sobre el tema son limitados. Los medicamentos establecidos como de primera elección se asocian a diversos efectos adversos que impactan negativamente en el neurodesarrollo de los pacientes. El levetiracetam es un fármaco relativamente nuevo que parece ofrecer una adecuada opción de manejo, pero aún no existen suficientes estudios que respalden lo anterior.

Por lo anterior, esta tesis tiene como objetivo determinar si el levetiracetam es un anticonvulsivo efectivo para suprimir las crisis convulsivas neonatales. Se realizó una revisión de expedientes de pacientes del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría que estuvieron internados dentro del periodo comprendido entre Enero de 2010 a Diciembre 2017 que contaban con el

diagnóstico de crisis convulsivas neonatales. En los resultados se observa que el levetiracetam disminuye las crisis convulsivas de los pacientes sin presentar efectos adversos, sin embargo, se necesitan más estudios para respaldar lo anterior.

## **ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO**

### **Definición crisis convulsiva en el periodo neonatal.**

Una crisis convulsiva es aquella que resulta de una descarga excesiva proveniente de la despolarización de las neuronas (4). Sin embargo, la definición anterior no es suficiente para definir las crisis presentadas en el periodo neonatal ya que estas también se definen como alteraciones paroxísticas en la función neurológica (las funciones paroxísticas pueden ser del comportamiento, motoras o autonómicas) (4). Las crisis convulsivas en el periodo neonatal generalmente son una manifestación de un problema neurológico importante y son predictoras de un desarrollo neurológico anormal en el paciente pediátrico (4). Es el signo más frecuente de disfunción neurológica en el periodo neonatal, pudiendo ser la única manifestación de daño en el Sistema Nervioso Central (1).

### **Manifestaciones clínicas**

La clínica y las manifestaciones en el electroencefalograma (EEG) de las crisis neonatales son diferentes a aquellas observadas en los niños de mayor edad. Lo anterior se explica por la presencia de un sistema nervioso central inmaduro caracterizado por una corteza cerebral aún en desarrollo y una mielinización incompleta de las conexiones interhemisféricas (4)(6). Es por lo mismo que en lugar de presentar movimientos tónico clónico generalizados, se observan principalmente manifestaciones más sutiles: Movimientos clónicos focales o multifocales que pueden involucrar estructuras axiales, en extremidades o rostro, posturas tónicas sostenidas o posiciones asimétricas del cuello y torso. Otras manifestaciones variables incluyen: Movimientos oro-linguales, movimientos oculares, movimientos estereotipados (pedaleo, nado, etc.) y disautonomías como cambios en la presión arterial y mioclonías (4).

En otra bibliografía, clásicamente se describen cuatro tipos de crisis epilépticas con manifestación clínica en los neonatos: Sutiles o automatismos, clónicas (focales o multifocales), tónicas (focales o generalizadas) y mioclónicas ( focales,

multifocales o generalizadas) (1). De las anteriores, las más comunes son las tónicas y en segundo lugar las crisis sutiles y mioclónicas. Es importante resaltar que el tipo de crisis no se correlaciona con la causa ni el pronóstico a mediano o largo plazo (1).

TIPO DE CRISIS	DESCRIPCIÓN
<b>Sutiles</b>	Más comunes en el recién nacido pretérmino con encefalopatía hipóxico-isquémica o hemorragia intracraneal. Algunos ejemplos: Succión, deglución, posturas anormales, remo, boxeo, parpadeo, apnea, entre otros.
<b>Tónicas</b>	Extensión de las extremidades. Se dividen en focales o generalizadas. Se ven más en enfermedades metabólicas, hipoxia y hemorragia en el prematuro.
<b>Clónicas</b>	Las más frecuentes en el recién nacido pretérmino. Sacudidas musculares rítmicas, lentas, focales o multifocales. Encefalopatía hipóxica, accidente vascular o enfermedad metabólica.
<b>Mioclónicas</b>	Sacudidas musculares rápidas y aisladas. Recién nacido a término con hipoxia, enfermedad metabólica o malformación cerebral.
<b>Formas de presentación de las Convulsiones Neonatales (modificado de Volpe y Zupane (14))</b>	

### Epilepsias en el Neonato

De acuerdo al artículo de Campistol (14) las convulsiones neonatales se dividen de la siguiente manera:

Convulsiones y epilepsias neonatales idiopáticas: Comprende dos entidades definidas: Convulsiones neonatales familiares benignas y Convulsiones neonatales idiopáticas benignas.

Convulsiones Neonatales Idiopáticas Benignas: Inician clínicamente con crisis convulsivas clónicas de corta duración –menor a 3 minutos- acompañadas en un 31% de los casos de apneas (14) . Por lo general no se manifiestan por más de 24

horas presentando durante este periodo numerosas crisis e incluso pueden llegar a presentar estatus epiléptico. Es regla que exista una normalidad neurológica intercrisis. No se conoce claramente la etiología. Se ha sospechado algunos casos con mutaciones de novo del gen KCNQ2 relacionado con una canalopatía relacionada al potasio. La mayoría de los pacientes presentan una evolución favorable. El riesgo para desarrollar epilepsia posteriormente es del 0.5%. Los autores aún no se ponen de acuerdo con respecto al abordaje y manejo aunque el seguimiento de los pacientes siempre es recomendado (14).

Convulsiones Neonatales Familiares Benignas: Poco frecuentes, se transmiten de forma autosómica dominante, se sospecha que tiene un origen multigénico. Estas crisis predominan en el sexo masculino y suelen aparecer en los primeros 3 días de vida, Son crisis que se presentan varias veces al día y está referido que desaparecen en la primera semana (14). Aquí también, el estado neurológico intercrisis es normal. Se refiere que como manejo se puede utilizar el ácido valproico o al levetiracetam. El riesgo de epilepsia que presentan estos pacientes es del 11% (14).

Encefalopatía Epiléptica KCNQ2: Se trata de una mutación en el gen KCNQ2 que condiciona una epilepsia severa con crisis focales refractarias y anomalías multilocales en el EEG con retraso en el desarrollo.

Encefalopatías Epilépticas con Salvas Supresión: Incluyen al síndrome de Ohtahara y la epilepsia mioclónica precoz de Aicardi. Son convulsiones asociadas a deterioro neurológico, periodos de salva-supresión en EEG y a un pronóstico sombrío (14).

## **Epidemiología**

Las crisis convulsivas ocurren en 1.8 por cada 1000 nacidos vivos en los Estados Unidos (6). Hay otros estudios en donde se reporta que pueden ocurrir aproximadamente en 1 a 3.5 por cada 1000 nacidos vivos (3). En los prematuros,



la incidencia es mayor pues puede ser de 10 a 130 por cada 1000 recién nacidos prematuros vivos (8). Lo anterior es secundario a patología cerebral, como hemorragia intraventricular e inmadurez (6). El riesgo de padecer una crisis es mayor en el primer año de vida (3). Como ya se mencionó antes, las crisis convulsivas clínicas y electroencefalográficas a menudo reflejan daño neurológico importante en los pacientes recién nacidos.

### **Epidemiología en México**

De acuerdo a un estudio realizado por el Instituto Nacional de Perinatología la prevalencia reportada es de 0.89 por cada 1000 recién nacidos vivos. La principal etiología reportada también es la asfixia perinatal (1).

Existe evidencia de que sufrir convulsiones en el periodo neonatal puede alterar el desarrollo neurológico teniendo como consecuencia déficit de aprendizaje, comportamiento y memoria (3). Las consecuencias de lo anterior y el impacto en los pacientes y en la sociedad hacen de las crisis convulsivas un problema importante; sin embargo, no existe ninguna guía para su manejo y los datos e información que se tienen sobre el tema son limitados (5).

### **Etiología**

La etapa neonata tiene una elevada predisposición para presentar crisis convulsivas por la falta de maduración cerebral y los siguiente factores de riesgo: a) Trauma al nacimiento, b) Hipoxia perinatal, c) Inmunosupresión relativa del recién nacido, d) Iatrogenia y e) Desarrollo desfasado entre sistemas inhibitorios y excitatorios (1). La etiología de las crisis convulsivas neonatales es rara vez idiopática por lo que la atención de las mismas debe ser inmediata. La causa más común es la encefalopatía hipóxico-isquémica secundaria a asfixia perinatal, ya que es la causa de hasta 2/3 de los casos(6). Otras causas comunes incluyen: Hipoglicemia, hemorragia subaracnoidea, infección intracerebral y disgenesia cerebral (4).

## **Fisiopatología**

Debido a la inmadurez del Sistema Nervioso Central en ésta etapa de la vida, la causa y la presentación de las crisis neonatales son diferentes de aquellas presentadas en niños y adultos (6). Se sabe que la expresión de los receptores para las funciones tanto excitatorias como inhibitorias de los neurotransmisores puede aparecer hasta las 3 a 4 semanas postnatales (14). Durante la etapa neonatal, los neurotransmisores y receptores excitatorios (Glutamato) maduran más rápido que los inhibitorios (GABA) (6). La maduración completa de la red inhibitoria de GABA está lista hasta las 2 a 3 semanas de vida (14). Es por eso que el umbral para las crisis neonatales es más bajo que en otras etapas. Además, el gradiente de cloro en las neuronas neonatales está revertido ya que a diferencia de las neuronas en niños y adultos, en los neonatos hay una mayor concentración de cloro intracelular (6). Lo anterior es secundario a la sobreexpresión del transportador sodio-potasio-cloro (NKCC1) y la expresión disminuida del exportador cloro-potasio (KCC2). Por lo anterior, una cantidad mínima de cloro es expulsada de la neurona lo que tiene como consecuencia un aumento en las sinapsis. Esto se mantiene hasta el final del primer año de vida (6). También, el sistema límbico y las conexiones con el diencefalo están más desarrolladas por lo que se piensa que las manifestaciones clínicas de las convulsiones neonatales son más en forma de movimientos oculares, bucolinguales o sutiles (14).

## **Diagnóstico**

Aunque parecería sencillo, el diagnóstico de las crisis neonatales no es fácil. Hasta dos tercios de las manifestaciones clínicas de las crisis convulsivas pasan desapercibidas por personal capacitado (6). El estándar de oro es el video-electroencefalograma ya que no todos los eventos diagnosticados como crisis en la clínica tienen una correlación electroencefalográfica y no todos los eventos eléctricos tienen manifestaciones clínicas (1).

Lo considerado normal en la interpretación del EEG cambia de acuerdo a la edad gestacional del paciente (6). Para diagnosticar una crisis en el EEG de un neonato el pico de actividad eléctrica debe durar igual o más de 10 segundos (en otros

grupos de edad la duración es de 3 segundos) (6).

### **Manejo actual**

El manejo farmacológico debe iniciarse en aquellos pacientes que presente más de una crisis ocasional o presente fenómenos clínicos recurrentes aunque no se haya logrado corroborar con el EEG (1).

La terapéutica actual está considerada como relativamente no efectiva. En la práctica, el fenobarbital continúa siendo el medicamento de primera línea ya sea en crisis confirmadas o ante la sospecha de las mismas (5). Como drogas de segunda línea para las crisis refractarias se usa la fenitoína y después las benzodiacepinas (5).

### **Medicamentos de primera elección**

Los mecanismos tradicionales de los antiepilépticos de primera generación causan un efecto inhibitorio en las vías del glutamato, activan las vías GABAérgicas o ejercen influencia en la homeostasis de los iones neuronales (5). Sin embargo en el cerebro en desarrollo, se puede desatar la apoptosis neuronal por un exceso de activación de los receptores GABA (5). La terapias tradicionales no son suficiente para el manejo, está reportado que el fenobarbital y la fenitoína controlan las crisis en solo el 43 al 45% de los neonatos como monoterapia y un 62% cuando se usaban en terapia combinada(6).

### **Fenobarbital**

Continúa siendo hoy en día el medicamento de primera elección para el manejo de las crisis convulsivas neonatales. Aunque hay evidencia de que puede aumentar la apoptosis de las neuronas, sobretodo si se alcanzan niveles de 40mg/kg o más (5). La respuesta de las crisis convulsivas ante el manejo con este medicamento después de dosis de carga de 15 a 20mg/kg es de un 33 a 40%. Con las dosis subsecuentes de hasta 40mg/kg la respuesta se aumenta hasta un 77%. (5). Se prefiere como droga de primera línea a la fenitoína ya que se tiene una mayor experiencia en su uso.

## **Fenitoína**

La fenitoína es un epileptico cuyo lugar de acción primario es en la corteza motora cerebral en donde inhibe la propagación de la actividad anticonvulsivante. Se usa como segunda línea después del fenobarbital (15). Se utiliza a una dosis de 20mg/kg. Las dificultades asociadas al uso de la fenitoína incluyen: Reducción a la unión de proteínas en comparación con los adultos (60% a 90% en niños comparado a más del 90% en adultos), unión competitiva a la bilirrubina, ácidos grasos libres y corticoesteroides endógenos (6). Además, por una maduración incompleta de la enzima CYP2C9 la vida media de la fenitoína es más larga en pacientes mayores de dos semanas (6).

## **Benzodiazepinas**

Principalmente midazolam, clonazepam, y lorazepam. Se utilizan en aquellos casos refractarios (5). La eficacia reportada va del 0 al 100% (5). El midazolam, al ser muy liposoluble rápidamente cruza la barrera hematoencefálica teniendo un mecanismo de acción rápido. Aunque como desventaja, sus metabolitos activos (como el glucoronidato) se pueden llegar a acumular, sobre todo en pacientes con función renal deteriorada. La respuesta a estos medicamentos es menor en pacientes neonatales (junto con el fenobarbital) ya que los receptores GABA están subexpresados en el cerebro neonatal (6).

Existen efectos adversos asociados al uso de esta terapéutica. Medicamentos como los antagonistas de los receptores de NMDA (ketamina), agonistas de GABA (benzodiazepinas, fenobarbital) y bloqueadores de canales sodio (fenitoína) potencializan la neurodegeneración en el cerebro en desarrollo de modelos animales (6) y aumentan la apoptosis neuronal (6). Lo anterior, no se ha observado con el uso de levetiracetam.

## **Levetiracetam**

Los estudios, y los datos que se tienen sobre el levetiracetam, son muy limitados.

Sin embargo el mecanismo de acción rápido, la existencia de una presentación intravenosa y una adecuada tolerabilidad hacen que sea considerada una adecuada opción para el manejo de crisis convulsivas. Hay diversos estudios que parecen indicar una adecuada respuesta en su uso como manejo de las crisis convulsivas neonatales. Tanto clínicamente como en modelos animales, se ha observado seguridad neuronal en aquellos manejados con este medicamento. El levetiracetam se puede administrar de forma intravenosa a una dosis de 10 a 20mg/kg seguido por una dosis de mantenimiento de 10 a 80mg/kg/día dividido en dos dosis al día (6). En las guías publicadas en la actualidad, el levetiracetam no está enlistado como una opción terapéutica.

### **Levetiracetam, características como medicamento antiepiléptico.**

Es una droga antiepiléptica que ha demostrado ser efectiva en diversos tipos de crisis (14). No fue sino hasta el 2012, que se aprobó su uso como terapia coadyuvante para crisis parciales en niños y lactantes (6). En el 2013, se aprobó su uso como monoterapia para la epilepsia benigna de picos centro-temporales en niños (6). Se utiliza como tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en mayores de 16 años. Así como uso concomitante en crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en mayores de un mes, crisis mioclónicas en mayores de 12 años y crisis tónico-clónicas generalizadas primarias en niños mayores de 12 años (2). El porcentaje de respuesta con una reducción del 50% o más en crisis parciales y generalizadas es del 28% al 64% (12). Aunque hay estudios que refieren que puede llegar hasta el 70% (14).

El levetiracetam es un medicamento derivado de la pirrolidona con un mecanismo de acción no conocido completamente. Éste medicamento no se une a receptores asociados a neurotransmisores excitatorios o inhibitorios (12), no actúa en canales de sodio ni de calcio, tampoco interfiere con la transaminasa de GABA ni la descarboxilasa de glutamato (12). Se piensa que inhibe las corrientes de calcio de forma parcial, reduciendo así la liberación del mismo con disminución

en los niveles intraneuronales de calcio potenciando mecanismos inhibitorios. (2) También invierte de forma parcial la reducción de aquellas corrientes dependientes de GABA y glicina inducidas por Zinc y beta carbolinas (1) (12). Otro mecanismo es la unión a la proteína vesicular sináptica SV2A reduciendo la liberación presináptica de neurotransmisores (5) y el transporte vesicular dentro de la neurona (6). Dado que la proteína SV2A se encuentra en todas las áreas del cerebro, puede tratar crisis parciales que se originan en varias áreas del cerebro. De igual forma, se sugiere que ejerce acción selectiva en los patrones de actividad anormal en las neuronas ya que no se ha demostrado ningún efecto en neuronas normales (2).

Sus características farmacocinéticas son: Se absorbe rápidamente y casi en su totalidad por la vía oral (12). Alcanza sus niveles plasmáticos de las 0.6 a 1.3 horas en adultos y en niños en 6 +/- 1 horas (2). La biodisponibilidad oral es del 100% y la ingesta de alimentos no tiene ninguna influencia en la misma (12). La principal vía de eliminación es la renal. Únicamente el 1% se excreta por las heces (12). Su metabolismo es mínimo. No posee ninguna interacción farmacológica conocida y la dosis solo precisa ser ajustada en pacientes con insuficiencia renal (1). Otras características importantes son: Posee una farmacocinética lineal, una absorción rápida (30 min) y no se une a proteínas (menos del 10%) (8). Los efectos secundarios más frecuentes son somnolencia, astenia, mareos, cefalea, amnesia, ataxia, depresión, labilidad emocional, hostilidad, insomnio, nerviosismo, temblor, vértigo o diplopia. De los anteriores, los más frecuentes son somnolencia y astenia (12). Los efectos secundarios neuropsiquiátricos son más frecuentes en la población pediátrica (2). No se ha encontrado que aumente la apoptosis en células neuronales de modelos animales (7).

### **Farmacocinética del levetiracetam en neonatos con crisis convulsivas**

En un estudio realizado del 2008 al 2010 con 21 neonatos que recibieron levetiracetam como manejo de crisis convulsivas se observó que el medicamento

era adecuadamente tolerado en esta población. Se observó somnolencia en las primeras 24 horas después de la administración del fármaco y fue el único efecto adverso encontrado en el estudio. Debido a que los recién nacidos tienen un volumen de distribución mayor que los niños y que los adultos, la dosis de carga debe ser mayor. El aclaramiento del fármaco es más prolongada por lo que probablemente se debe de administrar en intervalos más espaciados; se propone administrar el medicamento cada 12 horas y no cada 8 horas (13).

### **Evidencia y resultados del levetiracetam como manejo de las crisis convulsivas neonatales**

Administrar levetiracetam de manera profiláctica a ratas recién nacidas con enfermedad hipóxico isquémica inducida disminuyó de manera significativa la actividad convulsiva así como la duración de la crisis en el EEG (6). También se ha demostrado que la administración de levetiracetam después de un periodo de hipoxia redujo de manera significativa el número de células apoptóticas en el hipocampo y la corteza cerebral en comparación con el grupo placebo (6).

En el 2005, Fürwentsches y colaboradores (7) realizaron un estudio con neonatos de al menos 30 Semanas de Gestación (SDG) con un peso mayor a 2000gr que presentaban crisis convulsivas neonatales que no respondían a la piridoxina. Ninguno de los pacientes presentaba alteraciones de la glucosa o electrolíticas. Ninguno de los pacientes había recibido más de dos dosis de fenobarbital o cualquier otra droga antiepiléptica. El diagnóstico de las crisis convulsivas fue clínico, sin embargo se les dio seguimiento con un EEG en los días 1, 30 y 90. El levetiracetam se administró por la vía oral a una dosis de 10mg/kg/día inicialmente. A esta dosis se le permitió aumentar 10mg al día hasta llegar a ser 50mg/kg/día. Se permitió administrar dosis extra de fenobarbital únicamente los primeros tres días. Se le dió seguimiento a los pacientes hasta los tres meses de edad, En total, evaluaron a seis pacientes. Los 6 pacientes se mantuvieron libres de crisis convulsivas dentro de los primeros 6 días. Hubo una recurrencia de las crisis

después de los tres meses en dos pacientes. A los 8 meses, cinco de los 6 pacientes no presentaban crisis convulsivas. De los anteriores, 2 sin recibir medicamento alguno y uno con levetiracetam junto con otro medicamento anticonvulsivo. Los otros dos pacientes usaban otros medicamentos anticonvulsivos. No se observaron efectos adversos. Como conclusión, en este estudio se observó que el levetiracetam era efectivo para controlar las crisis neonatales en estos seis pacientes. Sin embargo, no atribuyen el cese de las crisis en un 100% al levetiracetam pues al no contar con un grupo de control, no se puede descartar la recuperación espontánea ni el uso de fenobarbital ya que se iniciaba el manejo con levetiracetam una vez que no respondían al manejo con fenobarbital; excepto en 1 solo paciente en quien de manera inicial se manejó con levetiracetam. La monoterapia con levetiracetam mantuvo en adecuado control por 3 meses a 5 de los 6 pacientes. Este estudio muestra que la administración oral del levetiracetam en los recién nacidos es aparentemente efectiva. Sin embargo, la población estudiada es pequeña lo que representa una limitante importante a considerar.

En otro estudio prospectivo realizado en el 2006 por Ramantani y colaboradores (8) se administró levetiracetam como medicamento de primera línea en recién nacidos sin importar la edad gestacional que presentaban crisis convulsivas confirmadas por EEG. EN estos pacientes se habían descartado alteraciones electrolíticas, hipoglucemia y déficit de piridoxina como causas de las crisis. Se utilizó la clasificación de Volpe definiendo las crisis como sutiles, clónicas focales, clónicas multifocales, tónicas focales, tónicas generalizadas y mioclónicas. Se administraron dosis intravenosas iniciales de levetiracetam a 10mg/kg las cuales se fueron incrementando gradualmente hasta 45-60 mg/kg día a los seis días. Se permitió una administración de hasta 2 dosis de fenobarbital a 20mg/kg. Se otorgó seguimiento a los pacientes durante un año con valoraciones clínicas y con el uso de EEG. En total a 19 recién nacidos se les administró una dosis adicional de fenobarbital mientras que tres recibieron 2 dosis. De todos los pacientes estudiados, 30 se mantuvieron libres de crisis al final de la primer semana y 27 se



mantuvieron así al final de cuatro semanas (90%). Se observó mejoría en los EEG después de cuatro semanas en 24 pacientes. En 19 casos, el levetiracetam se retiró después de 2 a 4 semanas mientras que 7 pacientes recibieron el medicamento hasta 3 meses. No reportaron ningún efecto adverso. Como conclusión refieren que el levetiracetam tiene adecuada eficacia como medicamento de primera línea en crisis neonatales. Nuevamente, se presentan limitantes dentro de este estudio, pues la población es pequeña, no existe un grupo de control y a algunos pacientes se les administró fenobarbital. Sin embargo los resultados son considerados favorecedores para el uso de levetiracetam y se recomiendan más estudios con un mejor control.

Otro estudio observacional realizado por Lo-Yee y colaboradores (9) tuvo como objetivo realizar un análisis sobre la respuesta clínica al levetiracetam como manejo de las crisis convulsivas neonatales. Se eligió a pacientes que habían recibido la primer dosis de levetiracetam dentro de las primeras cuatro semanas de vida. Se encontraron 12 pacientes de 23 a 40 SDG. La etiología de las crisis en estos pacientes incluían: enfermedad hipóxico isquémica, meningitis y encefalitis y causas metabólicas. Todos los pacientes recibieron fenobarbital antes de la administración de levetiracetam; en estos casos se inició el manejo con levetiracetam si no respondían a los anticonvulsivos iniciales, o si presentaban efectos adversos significativos. Todos los pacientes salvo uno recibieron el levetiracetam de manera intravenosa. La dosis inicial tuvo un rango de 7.5 a 2mg/kg mientras que las dosis de mantenimiento tuvieron un rango de 5-60mg/kg. Siete (58%) de los pacientes se mantuvieron libres de crisis a las 24 horas y nueve (75%) a las 72 horas de iniciado el levetiracetam tanto clínicamente como en el EEG. Como conclusión, en este estudio se apoya la evidencia de el uso de levetiracetam como fármaco antiepiléptico para el manejo de las crisis convulsivas neonatales.

Una revisión Española (10) del uso de levetiracetam en 23 neonatos hospitalizados de 2011 a 2016 que presentaban crisis convulsivas se encontró que

hubo 19 pacientes en los que se utilizó al levetiracetam como fármaco de segunda línea y logró la reducción del primer fármaco en un 63.1% en la primera semana después de iniciado. En 8 casos no mejoraron las crisis en las primeras 24 horas, pero en 15 sí mejoraron. Además no encontraron efectos adversos .

Owasis (11) realizó una revisión retrospectiva de una base de datos de neonatos tratados con levetiracetam intravenoso desde 2007 hasta el 2009 . Los pacientes incluidos en esta revisión tenían que ser recién nacidos a término y haber recibido su primera dosis de levetiracetam intravenoso en el periodo neonatal. En total 22 pacientes recibieron una carga de levetiracetam de 10 a 50mg/kg, como etiología de las crisis convulsivas el 55% se atribuyó a encefalopatía hipóxico-isquémica, 9% hemorragias, 9% meningoencefalitis y 5% presentaban alguna malformación, trauma, infartos, crisis neonatales benignas, déficit de transportador 1 de glucosa o eran criptogénicas. De toda la población el 68% comenzó a recibir levetiracetam después de continuar presentando crisis a pesar de manejo con fenobarbital. 14% iniciaron porque presentaron efectos adversos a los medicamentos de primera línea, 5% por continuar con crisis a pesar del manejo con fenitoína y solamente el 14% inició con levetiracetam como medicamento de primera línea. En esos 22 pacientes, el 86% presentó cese de las crisis después de una hora de haber administrado el fármaco. El 32% de los pacientes presentaron cese completo después de la carga, 64% presentaron el cese a las 24 horas, 86% a las 48 hrs y el 100% de los pacientes estaban libres de las crisis convulsivas a las 72 horas. No se observaron efectos adversos evidentes. De estos pacientes el 86% se egresó con levetiracetam oral y solo al 9% se le agregó algún otro anticonvulsivo a su alta.

En México, tenemos un estudio realizado en el 2016 en el Instituto Nacional de Perinatología (1) en donde refieren una eficacia para controlar las crisis convulsivas en un 75% sin efectos adversos importantes.

La premisa de estos estudios es que pareciera ser que el levetiracetam es un

medicamento efectivo y seguro para el manejo de las crisis convulsivas del periodo neonatal, sin embargo no existen guías oficiales para el uso del mismo.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las crisis convulsivas neonatales son un problema frecuente que se asocia a comorbilidades graves y a un pronóstico desfavorable en los recién nacidos que las presentan. A pesar de la gravedad del problema, no existen guías internacionales que establezcan un adecuado manejo para el control de las crisis convulsivas. Además, los medicamentos establecidos como de primera elección se asocian a diversos efectos adversos que impactan negativamente en el neurodesarrollo de los pacientes. El levetiracetam es un fármaco relativamente nuevo que parece ofrecer una adecuada opción de manejo, pero aún no existen suficientes estudios que respalden lo anterior.

### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es la respuesta clínica que hay ante la administración de levetiracetam en los pacientes con crisis convulsivas neonatales?

## **JUSTIFICACIÓN**

Debido a la elevada comorbilidad y mortalidad asociadas a la presencia de crisis convulsivas neonatales, establecer un plan de manejo más seguro y eficaz que nos ayude a alcanzar un adecuado control de la enfermedad es un objetivo que se debe de tratar de alcanzar. Con este proyecto de investigación, se planea valorar la efectividad del levetiracetam para controlar las crisis convulsivas neonatales en un periodo de tiempo establecido. Con lo anterior, se espera aportar conocimiento que pudiera ser utilizado en un futuro sobre el manejo de los pacientes que presentan esta enfermedad.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Determinar si el levetiracetam es un anticonvulsivo efectivo para suprimir las crisis convulsivas neonatales; en pacientes del servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de Enero de 2010 a Diciembre 2017.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la eficacia del Levetiracetam para suprimir la presencia de crisis convulsivas neonatales a las 48 horas posteriores a su administración y comparar los resultados con pacientes que hayan recibido otro medicamento anticonvulsivo.
- Determinar la eficacia del levetiracetam para suprimir la presencia de crisis convulsivas neonatales a las 72 horas posteriores a su administración y comparar los resultados con pacientes que hayan recibido otro medicamento anticonvulsivo.
- Registrar los efectos adversos observados con la administración de levetiracetam.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

a) Tipo de estudio: Observacional, retrospectivo y descriptivo.

b) Población a estudiar: Se realiza una búsqueda en el Archivo del Instituto Nacional de Pediatría de aquellos pacientes de los 0 a 28 días de vida que cuenten con el diagnóstico de Crisis Convulsivas Neonatales en los años 2010 a 2016.

c) Criterios de inclusión:

- Recién nacidos (primeros 28 días de vida) que cuenten con el diagnóstico de crisis convulsivas de forma clínica que hayan recibido levetiracetam como medicamento de primera, segunda y/o tercera línea entre los años 2010 y 2016.

-Recién nacidos (primeros 28 días de vida) que cuenten con el diagnóstico de crisis convulsivas de forma clínica que hayan recibido otro medicamento anticonvulsivo entre los años 2010 y 2016

-Criterios de exclusión: Recién nacidos que hayan recibido levetiracetam después de tres líneas de tratamiento.

-Criterios de eliminación: Recién nacidos que fallecieron antes de las 48 o 72 horas de iniciado el medicamento.

d) Variables a investigar en cada sujeto:

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Medición de la Variable</b>
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente. Importante para determinar la frecuencia en el género.	Nominal	1=Femenino 2=Masculino
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta inicio de la enfermedad. Es importante pues una menor edad se asocia a un aumento en la presencia o no de la patología estudiada.	Intervalo	Días
Prematurez	Se define como una edad gestacional menor a las 37 semanas. Ser prematuro se asocia a un mayor número de enfermedades.	Nominal	1= Menor de 37 semanas de gestación 2= Mayor de 37 semanas de gestación
Tipo de crisis	La presentación clínica observada de las crisis convulsivas.	Nominal	1=Tónicas focales 2=Clónicas focales 3=Sutiles o autonómicas 4=Tónicas generalizadas 5= Mioclónicas 6=Otras
Etiología de la crisis	La causa de las crisis convulsivas neonatales.	Nominal	1=Hipoxia perinatal 2=Malformación cerebral 3= Alteración metabólica 4=Error innato del metabolismo 5=Hemorragia cerebral 6=Epilepsia neonatal 8=No hay información.
Línea de tratamiento en	Se refiere a si el levetiracetam fue el primer, segundo o tercer	De Razón	1=Primera 2=Segunda

la que se administró el levetiracetam	medicamento administrado en el manejo de las Crisis neonata les convulsivas		3=Tercera
Dosis de Impregnación	La cantidad de mg de levetiracetam por cada kg de peso del paciente que se administró como primera dosis.	Cuantitativa, continua	mg/dl
Dosis de Mantenimiento	La cantidad de mg de levetiracetam por cada kg de peso del paciente que se administró de forma horaria subsecuente a la dosis de impregnación.	Cuantitativa, continua	mg/dl
Respuesta a las 48 horas	Cese de las crisis convulsivas de forma clínica a las 48 horas después de que se administró la primera dosis de levetiracetam.	Nominal	1=Si 2=No
Respuesta a las 72 horas	Cese de las crisis convulsivas de forma clínica a las 72 horas después de que se administró la primera dosis de levetiracetam.	Nominal	1=Si 2=No
Efectos adversos	Reacciones negativas secundariamente a la administración específica de un medicamento	Nominal	1=Somnolencia 2= Rash 3=Otros 0=Ninguno
Número de medicamentos adicionales	Anticonvulsivantes que se utilizaron como coadyuvantes al levetiracetam	Cuantitativa	0,1,2,3
Medicamentos usados en lugar del levetiracetam	Anticonvulsivantes que se utilizaron en caso de no utilizarse el levetiracetam	Nominal	1=Fenobarbital 2=Fenitoína 3=Otros 4=AVP

### **Análisis estadístico**

Se registrarán los datos encontrados en los expedientes de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en una hoja de Microsoft Excel para poder realizar un análisis descriptivo. Posteriormente se utilizará el paquete SPSS.

## RESULTADOS:

En total, se encontraron 28 expedientes (n=28) que contaban con el diagnóstico de crisis convulsivas neonatales dentro del periodo comprendido del 2010 al 2016.

### Características de la población.

Dentro de la población estudiada, se observó un mayor número de casos del sexo masculino con un porcentaje de 64.3% (n=18) y un porcentaje de 35.7% (n=10) del sexo femenino. Lo anterior se observa en la Tabla 1:

GÉNERO DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS			
	Frecuencia	Porcentaje	
FEMENINO	10	35.7	
MASCULINO	18	64.3	
Total	28	100.0	

Tabla 1.

En la tabla 2 se reporta de forma detallada la edad en días con la que debutaron con las crisis convulsivas. Estas edades fueron desde el primer día de vida hasta los 28 días de vida con una media de 10.5 días:



<b>EDAD EN DÍAS AL INICIO DE LAS CRISIS CONVULSIVAS</b>			
Edad	Frecuencia	Porcentaje	
0	2	7.1	
2	2	7.1	
3	3	10.7	
5	4	14.3	
6	2	7.1	
8	2	7.1	
9	1	3.6	
10	1	3.6	
12	2	7.1	
14	1	3.6	
15	1	3.6	
17	1	3.6	
19	1	3.6	
22	1	3.6	
23	1	3.6	
24	1	3.6	
26	1	3.6	
28	1	3.6	
Total	28	100.0	

Tabla 2.

Con respecto a las semanas de gestación, se observó que el 85.7% de los pacientes estudiados eran recién nacidos a término (n=24) y solo el 14.3 % (n=4) tenían antecedente de prematuridad.

<b>ANTECEDENTE DE PREMATUREZ EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS</b>				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
SI	4	14.3	14.3	14.3
NO	24	85.7	85.7	100.0
Total	28	100.0	100.0	

Tabla 3.

### Características de las Crisis Convulsivas

El tipo de las crisis convulsivas observadas fue, en orden ascendente a descendente: *Crisis tónicas generalizadas* y *Clónicas focales* ambas con un porcentaje de 32.1%, (n=9) seguidas de las crisis *Sutiles o autonómicas* en un 17.9% (n=5), *Mioclónicas* y de *Otro tipo* en un 7.1% cada una (n=2) y las menos observadas fueron las *Tónicas focales* con un porcentaje de 3.6%(n=1).

TIPO DE CRISIS CONVULSIVAS QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES		
	Frecuencia	Porcentaje
TÓNICAS FOCALES	1	3.6
CLÓNICAS FOCALES	9	32.1
SUTILES O AUTONÓMICAS	5	17.9
TÓNICAS GENERALIZADAS	9	32.1
MIOCLÓNICAS	2	7.1
OTRAS	2	7.1
Total	28	100.0

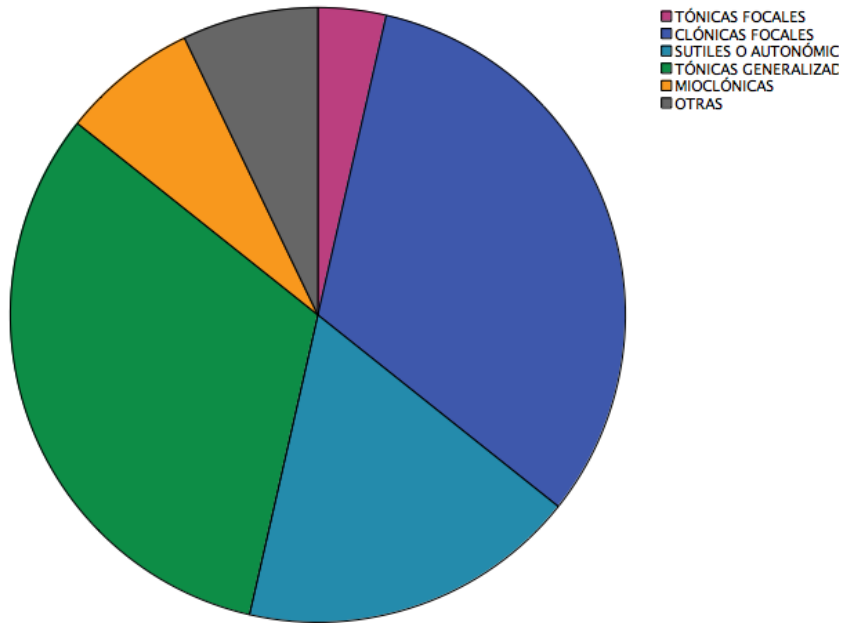
Tabla 4.

La principal etiología de las crisis convulsivas reportada en nuestros pacientes fue: *Epilepsia neonatal* hasta en un 53.6% (n=15), posteriormente *Alteración metabólica* en un 32.1 % (n=9) en donde la principal causa era la hipocalcemia, seguida de *Malformaciones cerebrales* y *Hemorragias cerebrales* en un 3.6% (n=1) cada una y finalmente, no hay información disponible para un 7.1% (n=2) de la población.

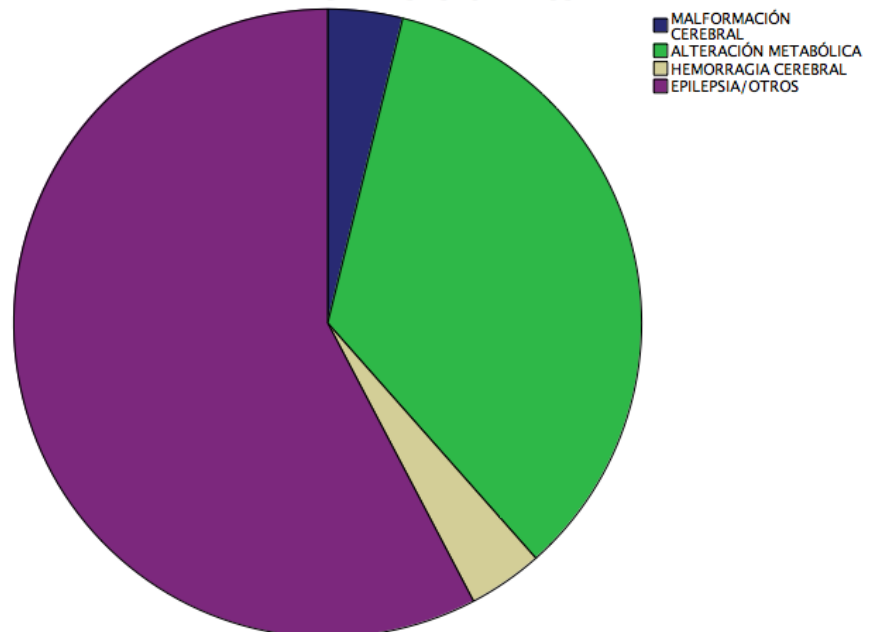
ETIOLOGÍA O CAUSA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES		
	Frecuencia	Porcentaje
MALFORMACIÓN CEREBRAL	1	3.6
ALTERACIÓN METABÓLICA	9	32.1
HEMORRAGIA CEREBRAL	1	3.6
EPILEPSIA/OTROS	15	53.6
Total	26	92.9
NO HAY INFORMACIÓN	2	7.1
Total	28	100.0

## Representación gráfica de las características de las crisis convulsivas

TIPO DE CRISIS CONVULSIVAS QUE PRESENTABAN LOS PACIENTES ESTUDIADOS



ETIOLOGÍA O CAUSA DE LAS CRISIS CONVULSIVAS NEONATALES EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS



## Uso del levetiracetam

Como se observa en la tabla 6, en el 39.3% de los pacientes (n=11) se utilizó el Levetiracetam como medicamento de primera elección, en el 7.1% como segundo (n=2) y en el 3.6% (n=1) como de tercera. El resto de los pacientes (50%) (n=14) no fueron manejados con Levetiracetam.

MOMENTO EN EL QUE SE UTILIZÓ EL LEVETIRACETAM			
	Frecuencia	Porcentaje	
0	14	50.0	
1	11	39.3	
2	2	7.1	
3	1	3.6	
Total	28	100.0	

Tabla 6.

En total, se utilizó el Levetiracetam como medicamento para manejar las crisis convulsivas en 14 pacientes.

En los pacientes en los que sí fue utilizado el levetiracetam, como dosis de impregnación se utilizaron dosis de 20mgkgdosis (n=9), y solo en 1 paciente fue utilizado una dosis de 30 mgkgdosis. Hay 4 pacientes en los que no se administró ninguna dosis de impregnación pero posteriormente se manejaron con Levetiracetam con dosis de mantenimiento.

DOSIS DE IMPREGNACIÓN DEL LEVETIRACETAM			
	Frecuencia	Porcentaje	
0	18	64.3	
20	9	32.1	
30	1	3.6	
Total	28	100.0	

Tabla 7.

La dosis de mantenimiento utilizada en los pacientes oscilaba de 20 a 45mgkgdosis donde en la mayoría de los pacientes (50%) (n=7) se utilizó una dosis de 40mgkgdo. En la tabla 8 se observa cuales fueron cada una de las diferentes dosis de mantenimiento encontradas.

<b>DOSIS DE MANTENIMIENTO DEL LEVETIRACETAM</b>			
	Frecuencia		Porcentaje
0		14	50.0
20		2	7.1
30		3	10.7
40		7	25.0
45		1	3.6
60		1	3.6
Total		28	100.0

Tabla 8.

### **Respuesta Clínica de los Pacientes**

En aquellos pacientes en los que se utilizó el Levetiracetam, a las 48 horas posteriores a la administración del mismo un 78.6% (n=11) no presentaron crisis convulsivas clínicas y un 21.4% (n=3) si.

<b>PRESENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS A LAS 48 HORAS POSTERIORES A LA ADMINISTRACIÓN DEL LEVETIRACETAM</b>			
	Frecuencia		Porcentaje
SI		3	21.4
NO		11	78.6
Total		14	100.0

A las 72 horas post administración el 71.4% no presentaron crisis convulsivas a (n=10) contra un 28.6% que si las presentaba (n=4). Lo anterior se observa en la tabla 10.

**PRESENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS A LAS 72 HORAS POSTERIORES A LA ADMINISTRACIÓN DEL LEVETIRACETAM**

	Frecuencia	Porcentaje
SI	4	28.6
NO	10	71.4
Total	14	100.0

Tabla 10.

No se encontró ningún reporte de efectos adversos en ninguno de los pacientes.

En la población en la que no se utilizó al levetiracetam como medicamento para manejar las crisis convulsivas se utilizó fenobarbital en un 50% n(=7), fenitoína en un 35.7% (n=5) y en un 14.3% no se utilizó ningún medicamento (n=2).

<b>MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN LUGAR DEL LEVETIRACETAM</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Ninguno	2	14.3
Fenobarbital	7	50.0
Fenitoína	5	35.7
Total	14	100.0

Tabla 11.

A las 48 horas posteriores a la administración de alguno de estos medicamentos el 78,6% (n=11) no presentaban crisis convulsivas clínicas y el 21.4% si (n=3)

<b>PRESENCIA DE CRISIS A LAS 48 HORAS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTO ANTICONVULSIVO DIFERENTE AL LEVETIRACETAM</b>		
	Frecuencia	Porcentaje
Si	3	21.4
No	11	78.6
Total	14	100.0

A las 72 horas el 85,7% no presentaba crisis (n=12) y el 14.3 % si ( n=2).

<b>PRESENCIA DE CRISIS CONVULSIVAS A LAS 72 HORAS POSTERIOR A LA ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTO ANTICONVULSIVO DIFERENTE AL LEVETIRACETAM.</b>			
	Frecuencia		Porcentaje
Si		2	14.3
No	12		85.7
Total	14		100.0

Tabla13.

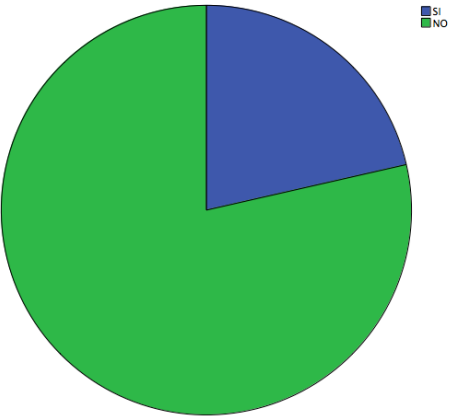
En esta población el 28.6% (n=4) utilizó 1 medicamento adicional al originalmente utilizado, y 14.3% (n=2) 2. El 57,1% no utilizó ningún medicamento adicional.

<b>NÚMERO DE MEDICAMENTOS ADICIONALES UTILIZADOS</b>			
	Frecuencia		Porcentaje
0		8	57.1
1	4		28.6
2	2		14.3
Total	14		100.0

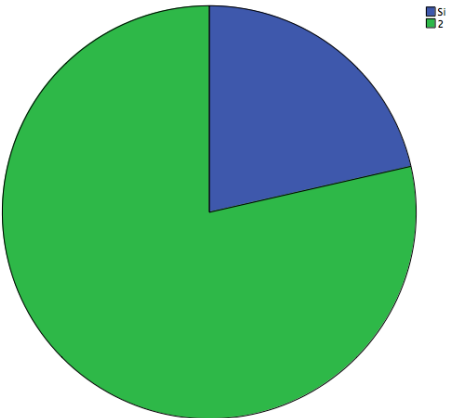
En esta población tampoco se encontró ningún efecto adverso reportado para ninguno de los medicamentos.

# Representación gráfica de la respuesta clínica de los pacientes al levetiracetam vs otros medicamentos

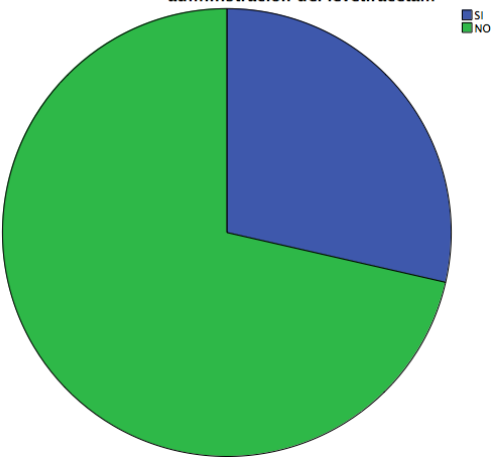
Presencia de crisis convulsivas a las 48 horas posteriores a la administración del levetiracetam



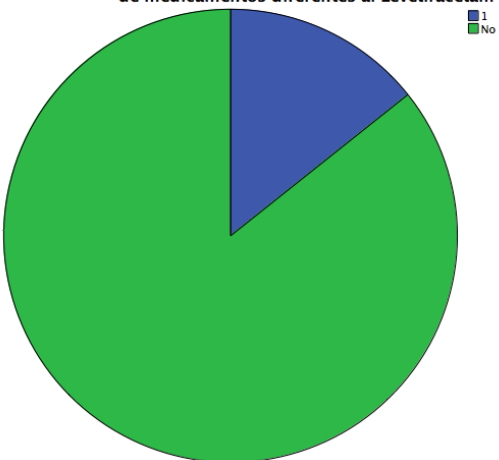
Presencia de crisis a las 48 horas posterior a la administración de medicamento anticonvulsivo diferente al Levetiracetam



Presencia de crisis convulsivas a las 72 horas posteriores a la administración del levetiracetam



Presencia de crisis convulsivas a las 72 horas posterior a la administración de medicamentos diferentes al Levetiracetam





## DISCUSIÓN

En la literatura está reportado que las crisis convulsivas en el periodo neonatal se presentan más en los pacientes prematuros que en los nacidos a término. Sin embargo, en este estudio se observa que la mayoría de los pacientes diagnosticados con crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Pediatría son recién nacidos a término. Lo anterior quizá sea porque el Instituto Nacional de Pediatría no cuenta con una Unidad Tocoquirúrgica y el traslado de pacientes prematuros resulta complicado. Con respecto a la edad de inicio, así como en la literatura, no parece haber un momento más común de inicio ya que pueden iniciar en cualquier momento dentro de los primeros 28 días de vida. También encontramos un predominio en el género masculino. Está reportado que en las epilepsias neonatales benignas y familiares también hay predominio del género masculino.

Al igual que se reporta en otros estudios y en la literatura investigada, el tipo de crisis convulsivas con las que debutaron los pacientes eran principalmente de tipo tónico generalizadas así como clónicas focales, seguidas de cerca por las crisis sutiles. No parece haber relación entre el tipo de crisis convulsiva, la edad del paciente, la etiología ni la respuesta al manejo anticonvulsivo. Al no tomar en cuenta dentro de nuestras variables los resultados reportados por un Electroencefalograma –ya que no a todos los pacientes del estudio se les pudo realizar uno- es altamente posible que se estén pasando por alto crisis convulsivas no clínicas –y por ende- la prevalencia de las mismas. Por lo que se recalca la importancia de la realización de dicho estudio en todo paciente en quien se sospeche el diagnóstico de crisis convulsivas.

Con respecto a la etiología de las crisis, las observadas como las más comunes son distintas a las reportadas en la literatura revisada ya que en este estudio la mayoría se reportan como crisis neonatales criptogénicas que podrían ser clasificadas como neonatales benignas y casi no se observa el antecedente de

asfixia perinatal. Lo anterior, nuevamente se justifica por no contar con una Unidad Tocoquirúrgica. Es importante resaltar la prevalencia observada de la hipocalcemia como una de las etiologías más comúnmente encontradas en los pacientes sobretodo por el buen pronóstico que conlleva ésta alteración. Las malformaciones cerebrales no tuvieron una prevalencia elevada al igual que en la literatura, dado que en la población general no son tan comunes. Tampoco la tuvieron las hemorragias cerebrales ya que son más comunes en los recién nacidos prematuros quienes no tuvieron una alta prevalencia en el estudio.

Se observa falta de un protocolo estandarizado para el abordaje y control de las crisis convulsivas en el periodo neonatal. Lo anterior se detecta al notar las diferencias que recibió cada paciente en su manejo. Con respecto específico al uso del levetiracetam tampoco existe un protocolo establecido. Hay una variabilidad entre las dosificación tanto en las dosis de impregnación como en las de mantenimiento. Tampoco está establecido la línea de tratamiento que debe ocupar.

La respuesta clínica que se observa con el uso del levetiracetam pareciera ser satisfactoria pues en 11 de 14 neonatos cesaron clínicamente las crisis a las 48 horas y en 10 de 14 seguían sin presentarse a las 72 horas. Además, no se reportó ningún efecto adverso clínico ni laboratorial. Y solamente fue necesario en el caso de 4 pacientes agregar un medicamento adicional al manejo y en 2 pacientes se agregaron 2. En los pacientes que continuaban convulsionando las etiologías de las crisis se atribuían a epilepsia neonatal y una hemorragia cerebral. Desafortunadamente, el tamaño de la muestra no es lo suficientemente grande pero, al igual que en otros estudios si parece haber una disminución de las crisis convulsivas posterior a la administración del Levetiracetam por lo que se recalca la importancia de llevar a cabo más estudios en poblaciones mayores.

Resulta interesante la respuesta que tuvieron los pacientes en los que no fue utilizado el levetriacetam ya que en 11 de 14 neonatos ya no se observó la

presencia de crisis convulsivas a las 48 horas posteriores a la administración del medicamento y a las 72 horas no hubo crisis convulsivas en 12 de 14 pacientes. Lo anterior sugeriría entonces que la respuesta clínica del levetiracetam comparada a la observada en el uso de la fenitoína y el fenobarbital es similar. Sin embargo, por el tamaño reducido de la población la afirmación anterior no es concluyente .

Tampoco se reportó la presencia de efectos adversos posterior al uso ni del fenobarbital ni de la fenitoína, pero recordemos que en estudios en animales se reporta la presencia de apoptosis de las células cerebrales asociada al uso de estos dos últimos medicamentos.

## **CONCLUSIONES**

Las crisis convulsivas en el periodo neonatal son un problema de salud relevante en nuestro medio tanto por su prevalencia como por las consecuencias de las mismas en los pacientes que las padecen. No existen estudios suficientes al respecto ni guías avaladas para su manejo. En el Instituto Nacional de Pediatría no se cuenta con un protocolo para el abordaje, diagnóstico, manejo y seguimiento de estos pacientes. El levetiracetam parece ser un medicamento prometedor en el manejo de las crisis convulsivas neonatales por la efectividad observada en otros estudios y por los prácticamente nulos efectos adversos que presenta. En nuestro estudio, la mayoría de los pacientes que recibieron el medicamento presentaron una respuesta clínica favorable y ningún efecto secundario. Sin embargo, al ser un medicamento relativamente nuevo la experiencia que se tiene dentro de nuestro Instituto usándolo para el manejo de este tipo de crisis aún es limitado. Por lo anterior, es importante plantearse la posibilidad de continuar llevando a cabo este tipo de estudios para establecer un manejo adecuado en un futuro.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Ríos Flores B & Garza Morales S, Levetiracetan en Crisis Convulsivas Neonatales: Dos años de experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría. Revista Mexicana de Neurociencia. 2016 Jul-Ago; 17(4);45-53
2. - Carretero, M. Medicamentos de Vanguardia Levetiracetam. OFFARM . 2002 Nov 10; 21(10):175-178.
- 3.-Glass, H., & Kan, J. Neonatal Seizures: Treatment Practices Among Term and Preterm. Pediatric Neurology. 2012 Feb; 46(2):111-115.
- 4.- Hill, A. Neonatal Seizures. Pediatrics In Review. 2000 Abr; 21(4):117-121.
- 5.-Van Rooij, L., & Van Den Broek, M. Clinical Management of Seizures in Newborns. Pediatric Drugs. 2013 Feb; 15:9-18.
- 6.- Mruk, A., Garlitz, K., & Leung, N. Levetiracetam in Neonatal Seizures: A Review. The Journal Of Pediatric Pharmacology And Therapeutics. 2015 Mar-Apr; 20(2):76-89.
- 7.-Fürwentsches, A. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: A pilot study. Seizure. 2010 Apr; 19:185-189.
- 8.- Ramantani, G., & Ikonomidou, C. Levetiracetam: Safety and efficacy in neonatal seizures. European Journal Of Paediatric Neurology. 2011 Jan; 15:1-7.
- 9.-Lo-Yee, M. Response of levetiracetam in neonatal seizures. World Journal Of Clinical Pediatrics. 2015 Aug 08; 4:45-49.
- 10.-Lloreda-García JM, et al. Uso de levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. An Pediatr (Barc). 2017 May 01; 86(5).
- 11.-Khan, O., & Chang, E. Use of Intravenous Levetiracetam for Management of Acute Seizures in Neonates. Pediatric Neurology. 2011; 44(4): 265-269.
- 12.-Vigevano, F. Topical Review: Levetiracetam in Pediatrics. Journal Of Child Neurology. 2005 Feb 01; 20(2):87-93.
- 13.- Merhar, S., & Schibler, K. Pharmacokinetics of Levetiracetam in Neonates with Seizures. The Journal Of Pediatrics. 2011 Jul; 159(1):152-154.
- 14.- Campistol J. Convulsiones Neonatales. Revista Médica Hondureña. 2014: 82(Supl. No.2) S22-S27

15- Cuentas Cervantes R. & Rivera Parra L & Sánchez R. Convulsiones neonatales: actualización. Curso continuo de actualización pediátrica. 2015; 14 (3) 21-31