

# Contribución Original

Braulio Alfonso Ríos Flores<sup>1</sup>,  
Saúl Garza Morales, Efraín  
Olivas Peña

## Levetiracetam en Crisis Convulsivas Neonatales: Dos años de experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Perinatología,  
México D.F.

Levetiracetam in neonatal seizures: Two years of experience in the  
National Institute of Perinatology

### Resumen

**Introducción:** El diagnóstico y tratamiento de las crisis neonatales continúa siendo un reto para los médicos hoy en día. El estándar de oro para el diagnóstico es el video-electroencefalograma. En la actualidad sabemos la mediana eficiencia y efectos los deletéreos de algunos anticonvulsivantes en los cerebros inmaduros en la etapa neonatal. Recientemente se está utilizando levetiracetam en crisis de los recién nacidos.

**Objetivo:** Reportar experiencia con levetiracetam en crisis convulsivas neonatales.

**Métodos:** Este es un estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se revisaron expedientes de 12 neonatos tratados con levetiracetam.

**Resultados:** El tratamiento establecido en nuestros pacientes se apego a los lineamientos establecidos en el Manual de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología (2015), siendo la fenitoína la primera línea de tratamiento, seguida de midazolam, lidocaína, fenobarbital y se estableció al levetiracetam como segunda o tercera línea en todos los casos. La dosis de impregnación intravenosa fue de 20 mg/kg/dosis en infusión durante 60 minutos con un mantenimiento máximo de 60 mgs/kg/día. La respuesta observada fue satisfactoria en 75 % de los pacientes.

**Conclusión:** El levetiracetam se usa desde hace unos años en la etapa neonatal a pesar de no estar aún aprobado en este grupo etario. Este ofrece un mecanismo de acción diferente a los establecidos, con ventajas farmacocinéticas. Este estudio observacional provee

una prueba de concepto en este grupo etario. Es nuestra intención llevar a continuación un estudio experimental controlado de este fármaco en crisis neonatales.

## Abstract

**Introduction:** Diagnosis and treatment of neonatal seizures is a challenge for physicians. The gold standard for diagnosis is videoelectroencephalogram. We know the low efficiency and the possible hazardous effects of the antiepileptic drugs in immature brains. Recently we have used levetiracetam in neonates.

**Objective:** To report our experience with levetiracetam in neonatal seizures.

**Methods:** This is an observational, retrospective, cross-sectional study. We analyzed the files of twelve neonates treated with levetiracetam.

**Results:** The treatment used in our patients was according to the Perinatology National Institute Manual of Procedures in Neonatology. Phenytoin was the first line treatment, followed by midazolam, lidocaine, phenobarbital and levetiracetam in

### Palabras clave

convulsiones; neonatales; levetiracetam

second and third line in all cases. The intravenous loading dose was 20 mg/kg, given in slow infusion during 60 minutes. We had satisfactory response with suppression of seizures in 75% of cases.

**Conclusions:** Levetiracetam is being used recently in neonates, offering a novel mechanism of action, with certain pharmacokinetics advantages. This observational study provides a proof of concept for this age group. We have intended to continue with an experimental trial of this antiepileptic in neonates.

### Keywords

seizures, neonatal, levetiracetam

#### Correspondencia:

Braulio Alfonso Ríos Flores  
Médico Adscrito Neurociencias, Instituto Nacional de Perinatología  
Montes Urales 800, Lomas de Virreyes, C.P. 11000, México D.F.  
Teléfono 55 20 99 00 extensión 288, 348.  
Correo electrónico: dr\_braulio@hotmail.com

# Introducción

Una crisis epiléptica es el signo más frecuente de disfunción neurológica en el recién nacido pudiendo ser el único signo de afectación del sistema nervioso, por lo que resulta imperioso reconocerlas para establecer un tratamiento adecuado.<sup>1-3</sup>

El personal que se encuentran al cuidado de recién nacidos con sospecha de crisis epilépticas se enfrenta a un dilema diagnóstico y terapéutico, debido a la poca uniformidad en los criterios para el reconocimiento y manejo de las mismas incidiendo en el pronóstico de los pacientes.<sup>4</sup> En la actualidad no existe un fármaco que sea ideal para el manejo de las crisis neonatales.

La incidencia general de las crisis es de 2 - 3.5 por cada 1000 recién nacidos (RN) vivos, con rangos tan amplios como de 1 a 5.1 por cada 1000 RN.<sup>5</sup> En el Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes la prevalencia reportada es de 0.89 por cada 1000.<sup>6</sup>

La etapa neonatal es de alto riesgo para presentar crisis, debido a la falta de maduración cerebral, siendo los principales factores predisponentes: a) el trauma al nacimiento, b) la hipoxia-isquemia, c) la inmunosupresión relativa del neonato, d) factores yatrógenos y e) desarrollo desfasado entre sistemas inhibitorios y excitatorios.<sup>7,8</sup>

Crisis epilépticas se han asociado a lesión cerebral y pérdida neuronal en los niños además de reconocerse el efecto deletéreo de crisis recurrentes en los cerebros inmaduros, incluso provocando daños a menudo irreversibles.<sup>9</sup>

El estándar de oro para el diagnóstico de crisis neonatales es el video-electroencefalograma ya que no todos los eventos considerados crisis clínicas tienen correlato electroencefalográfico y muchos fenómenos eléctricos no tienen traducción clínica. Kellaway encontró que los pacientes con crisis clónicas uni o multifocales, tónicas focales,

algunas mioclónicas y algunas sutiles tienen correlato clínico-electrográfico, pero la mayoría de las crisis sutiles y las tónicas generalizadas no son eventos paroxísticos corticales y pudiera tratarse de eventos subcorticales no epilépticos. El manejo farmacológico debe instituirse en todo paciente que presente más de una crisis ocasional o presente fenómenos clínicos recurrentes aún sin la posibilidad de corroborar con electroencefalograma.<sup>1</sup>

A la fecha no existen estudios suficientes sobre el empleo de anticonvulsivantes en neonatos, con un nivel de evidencia suficiente que favorezca a alguno de ellos. También hoy es conocido el efecto deletéreo de algunos de estos fármacos sobre las neuronas en desarrollo y afectación cognitiva a corto y largo plazo. Los antiepilepticos potencialmente deprimen el sistema nervioso central.

Recientemente se ha utilizado levetiracetam en crisis neonatales refractarias con buena respuesta y pocos efectos adversos reportados, siendo muchos los autores y centros hospitalarios donde hoy se utiliza a pesar de no estar aún aprobado en recién nacidos.<sup>10,11</sup>

El objetivo de este estudio es el de reportar nuestra experiencia con levetiracetam como antiepileptico de segunda o tercera línea en recién nacidos con crisis convulsivas que no respondieron a los fármacos convencionales. Ya que en la actualidad no existe un fármaco eficiente y seguro para tratar las crisis epilépticas del RN.

## Métodos

Se revisaron expedientes de hospitalizaciones en RN por crisis epilépticas cuyo manejo incluyera a levetiracetam. Aquí presentamos el manejo antiepileptico establecido en doce neonatos con crisis antes del mes de vida corregida. En todos se utilizó levetiracetam como manejo innovador a esta edad (*Tabla 1*).

Se realiza estadística descriptiva simple en esta cohorte de pacientes para resumir los resultados sobre la experiencia clínica.

## Resultados

En esta experiencia clínica observamos un mayor número de casos del sexo masculino (n=9), probablemente debido a que hay mayor morbilidad asociada a prematuridad en varones, siendo estos los que más complicaciones neurológicas presentan en las unidades de cuidados intensivos neonatales.<sup>12</sup>

La edad de los pacientes osciló entre 26.3 semanas y 39 semanas, habiéndose presentado las crisis antes de cumplir 42 semanas corregidas y todos menores de un mes de vida corregida, entrando todos en la etapa definida como neonatal.

La mayoría de nuestros pacientes fueron prematuros (n=9). Las crisis que observamos con más frecuencia fueron las tónicas focales (n=5), clónicas focales (n=4), sutiles o autonómicas (n=3), tónicas generalizadas (n=2) y mioclónicas (n=1), considerando que en algunos pacientes tuvieron más de un tipo de crisis.

Las causas observadas con mayor frecuencia en nuestros pacientes fueron: hemorragias intracraneanas, encefalopatía hipóxico isquémica y malformaciones cerebrales.

En todos nuestros pacientes se estableció el levetiracetam como segunda o tercera línea de tratamiento, dependiendo de la respuesta a la fenitoína. La dosis vía intravenosa de impregnación fue de 20 mg/kg en 60 minutos, monitorizando la tensión arterial y la temperatura corporal. El mantenimiento fue de 10 mg/kg/día hasta 60 mg/kg/día. Las dosis se incrementaron cada 72 h según la respuesta clínica de los pacientes, llegando a dosis máxima en tres que no respondieron de manera adecuada.

La vía de administración en la mayoría de los pacientes (n=10) fue intravenosa. La respuesta

observada en nuestros pacientes fue satisfactoria con desaparición de las crisis en 9 de 12 casos (75%), con falla terapéutica en tres de nuestros niños, dos de ellos con etiologías malformativas como fueron la disgenesia de cuerpo calloso y un caso con hidranencefalia.

Solo observamos un caso de flebitis que pudiera atribuirse al uso de levetiracetam, que hizo necesario suspender el medicamento, no observamos alteraciones metabólicas, hemodinámicas, hematológicas o alteraciones de funcionamiento hepático en los otros once pacientes.

El número de medicamentos adicionales al levetiracetam osciló de 0 a 8, con una media de 5.8 medicamentos adicionales por paciente, colocando a la mayoría como en polifarmacia, lo cual hace una ventaja que el fármaco tenga poca interacción con otros medicamentos.

## Discusión

La mayoría de nuestros pacientes fueron prematuros, correspondiente con la incidencia reportada en la mayoría de las unidades neonatales. La incidencia se modifica con la edad gestacional, lo cual ha venido cambiando en fechas recientes, siendo ahora más frecuente en prematuros quienes también tienen mayor sobrevida pero con más morbilidad neurológica. Es importante mencionar que algunos autores argumentan que el aumento en la incidencia de crisis en los pretérmino se debe en parte a la frecuencia de eventos no epilépticos en este grupo que son confundidos con crisis. Mientras menos semanas de gestación tenga un recién nacido, mayor su estancia hospitalaria, más complicaciones sistémicas (pulmonares, infecciosas, intestinales) teniendo las hemorragias intracraneanas un papel importante en estos pequeños.

Se describen clásicamente 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). Las crisis que observamos con más frecuencia fueron las tónicas focales, clónicas focales, sutiles o autonómicas, tónicas generalizadas y mioclónicas, considerando que en algunos pacientes tuvieron más de un tipo de crisis. Lo anterior corresponde con los reportes de la literatura, donde las crisis tónicas son más comunes,<sup>13</sup> seguidos por crisis sutiles y mioclónicas. El tipo de crisis no correlaciona con la causa ni con el pronóstico a mediano plazo.

La mayoría de las crisis neonatales tienen una causa identificable (sintomáticas) con reportes de hasta 77% de los casos.<sup>14</sup> Tradicionalmente las causas más comunes en neonatos han sido: encefalopatía hipóxico isquémica, hemorragia intracraneal, infecciones de sistema nervioso central, malformaciones cerebrales, causas metabólicas como hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, encefalopatía bilirrubínica, errores innatos del metabolismo, supresión de drogas maternas, crisis neonatales benignas y crisis neonatales familiares.

El tratamiento establecido en nuestros pacientes se apegó a las normas y procedimientos del Manual de Neonatología del Instituto Nacional de Perinatología, en donde la primera línea establece a la fenitoína intravenosa, y segunda línea al midazolam, lidocaína, levetiracetam y en casos excepcionales ácido valproico.<sup>15</sup> El tratamiento inicial de las crisis convulsivas debe iniciar con la estabilización de constantes vitales y después el uso de antiepileptico de acción inmediata, evaluando el tratamiento de causas agudas como hipoglucemia o las infecciones. Tradicionalmente primero se administra fenobarbital, de no haber respuesta se continúa con fenitoína y después una benzodiacepina.<sup>16</sup> En nuestro hospital, como en el resto del país no disponemos de fenobarbital intravenoso, por lo que nuestra primera línea de tratamiento es la fenitoína intravenosa a pesar de las respuestas terapéuticas insatisfactorias. En todos nuestros pacientes se estableció el levetiracetam como segunda o tercera línea de tratamiento, dependiendo de la respuesta a la fenitoína. El uso de levetiracetam se ha establecido en menores de tres meses de edad, con dosis de 30-60mg/kg en crisis refractarias, con buena respuesta clínica,

sin reportarse efectos adversos.<sup>17</sup> La respuesta observada en nuestros pacientes fue satisfactoria con desaparición de las crisis en 9 de 12 casos.

No.	Edad semanas	Peso en grs	Diagnóstico Etiológico	Tipo de crisis	Primera Línea
1	28	990	HIV G II bilateral	Tónica focal	DFH
2	38.5	3780	Hidranencefalia	Tónica focal Mioclónicas	FENO
3	26.3	675	HIV derecha GI Estado epiléptico	Tónica focal	DFH
4	30	830	HIV G II bilateral	Sutiles	FENO
5	26.5	710	HIV grado III bilateral	Clónicas y tónicas focales	DFH
6	32.4	1780	EHI postparto	Clónicas focales y sutiles	DFH
7	32	1415	HIV Grado II izquierda. EHI postparto	Tónicas focales	DFH
8	38	3200	EHI, Estado epiléptico	Tónicas focales	DFH
9	29	1015	No determinado	Tónicas focales, Apneas	DFH
10	31	1200	EHI estado postparto	Clónicas focales	DFH
11	34	1950	Displasia de cuerpo calloso	Tónicas segmentarias	DFH
12	39	3585	No determinado	Clónica focal	DFH

Tabla 1. Resultados de diagnóstico y tratamiento

Fármaco	Primera línea			
	No. de pacientes	Segunda línea	Tercera línea	Cuarta línea
Fenitoína	10	1	0	0
Fenobarbital vía oral	2	1	0	0
Midazolam	0	3	0	0
Levetiracetam	0	7	5	0
Ácido valpróico	0	0	0	1

Tabla 2. Tratamiento Farmacológico

Segunda Línea	Dosis LEV mg/kg/dia	Respuesta	Trazo EEG	Efectos adversos
LEV	10	Supresión crisis	Anormal paroxístico	NO
DFH	60	Respuesta parcial < 50%	Anormal paroxístico	NO
MIDAZO	40	Supresión de crisis	Anormal paroxístico	NO
LEV	20	Supresión de crisis	Anormal Actividad basal	NO
LEV	20	Supresión de crisis	Anormal, paroxístico	NO
LEV	20	Supresión de crisis	Anormal paroxistico	NO
LEV	20	Supresión de crisis	Anormal paroxístico	NO
MIDAZO	20	Supresión de crisis	Anormal paroxísitico	NO
FENO	20	Supresión de crisis	Anormal paroxístico	NO
MIDAZO	60	Parcial	Anormal paroxístico	NO
LEV	60	Parcial	Anormal paroxístico	NO
LEV	20	Supresión de crisis	Anormal paroxístico	NO

Cuadro 1. M= masculino, F= femenino, HIV = hemorragia intraventricular, EHI= encefalopatía hipóxico isquémica, DFH= fenitoína, Feno= fenobarbital, LEV = levetiracetam, MIDAZO= midazolam

## Conclusión

Se ha reconocido que las crisis neonatales están asociadas con lesión cerebral y pérdida neuronal en las etapas tempranas de la vida, pudiendo afectar al cerebro en desarrollo. Se acepta que deben tratarse toda crisis clínica o eléctricas confirmadas por el video-electroencefalograma. Existe interés de encontrar un fármaco con mejor perfil terapéutico y seguro para el manejo de las crisis neonatales.<sup>19-22</sup> El levetiracetam se utiliza desde hace tiempo en etapa neonatal,<sup>26,27</sup> con buenas perspectivas terapéuticas. En nuestra experiencia el levetiracetam en neonatos parecería ser una herramienta útil, mostrando una eficacia del 75% sin efectos adversos importantes.<sup>24</sup>

### Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que en este estudio no existen conflictos de interés relevantes.

### Fuentes de financiamiento

No existieron fuentes de financiamiento para la realización de este estudio científico.

# Referencias

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. Aicardi's Epilepsy in Children. Third Edition. LWW. 2004.
2. Hahn C, Riviello J. Neonatal seizures and EEG: electroclinical dissociation and uncoupling. *Neoreviews*. 2004; 5: 350-355.
3. Wirrell E. Neonatal seizures: to treat or not to treat. *Semin Pediatr Neurol*. 2005; 12:97-105.
4. Laroia N. Current controversies in diagnosis and management of neonatal seizures. *Indian Pediatrics*. 2000; 37: 367-372.
5. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: Part I. *Neoreviews*. 2004; 5: 215-20.
6. Ríos F, Ibarra P. Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. *Rev Mex Neurocienc*. 2007: Jul-Ago. 38-42.
7. Wirrell E. Neonatal seizures: to treat or not to treat. *Semin Pediatr Neurol*. 2005; 12:97-105.
8. Holmes G, Ben-Ari Y. The Neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Ped Res*. 2001; 49: 320-25
9. Cha B, et al. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res*. 2002; 51: 217-32.
10. Mbizvo G, Dixon P, Hutton J. Levetiracetam add-on for drug resistant focal epilepsy: an Update Cochrane review. *Cochrane database Syst Rev*. 2012 (9) ; Cd001901.
11. Abend N, Gutiérrez-Colina A. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2011; 26(4): 465-70
12. Shankaran S, Fanaroff A, et al. Risk factors for early death among extremely low-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 796-802.
13. Yamamoto H, et al. Treatments with midazolam and lidocaine for status epilepticus in neonatos. *Brain Dev*. 2007; 10: 1-7.
14. Tekgul H, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborns infants. *Pediatrics*. 2006; 117: 1270-80
15. Normas y Procedimientos en Neonatología. 2009. Instituto Nacional de Perinatología. Pag- 206-220.
16. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: Part II. *Neoreviews*. 2004; 5: 215-20.
17. Hmaimess G, et al. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatric Neurol*. 2006; 34: 55-9.
18. Ajayi O, Oyaniyi O, Chike-Obi U. Adverse effects of early phenobarbital administration in term newborns with perinatal asphyxia. *Trop Med Int Health*. 1998; 3: 592-5.
19. Painter M, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Eng J Med*. 1999; 12: 485
20. Reinisch J, et al. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. *JAMA*. 1995; 15: 1518-25
21. Sankar R, Painter M. Neonatal seizures. After all these years we still love what doesn't work. *Neurology*. 2005; 64: 776-77.
22. Krief P, Kan L, Maytal J. Efficacy of levetiracetam in children with epilepsy younger than 2 years of age. *J Child Neurol*. 2008; 23: 582-4
23. Shoemaker M, Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol*. 2007; 22: 95-98.
24. Harden C. Safety profile of levetiracetam. *Epilepsia*. 2001; 42: 36-39.