

Levetiracetam en crisis convulsivas refractarias de inicio en la etapa neonatal: Experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología

Ríos Flores Braulio A,* Ibarra Puig Jorge,** Olivas Piña Efraín,*** Munive Baez Leticia****

* Neurólogo Pediatra, Servicio de Neurología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.

** Neurólogo, Jefe del Servicio de Neurología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.

*** Neurofisiólogo Clínico, Servicio de Neurología Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología.

**** Neuróloga Pediatra, Servicio de Neurología Instituto Nacional de Pediatría.

Revista Mexicana de Neurociencias

Mayo-Junio, 2010; 11(3): 199-204

INTRODUCCIÓN

Una crisis epiléptica es el signo más frecuente de disfunción neurológica en el recién nacido y puede ser la única manifestación de compromiso del sistema nervioso central.¹⁻³ En el recién nacido las crisis epilépticas pueden o no tener manifestación clínica aparente, resultando difícil su diagnóstico y por consecuencia el tratamiento. El personal de salud que se encuentra al cuidado de recién nacidos, se enfrenta a un constante dilema acerca de cómo diagnosticar y tratar una crisis neonatal, lo cual ha llevado a que la incidencia mundial de las crisis neonatales sea muy variable y el tratamiento no sea uniforme.⁴

Desde hace algún tiempo ha incrementado la preocupación acerca de tratar o no las crisis en la etapa neonatal, ya que se ha reconocido que pueden estar asociadas a lesión cerebral y pérdida neuronal en los niños, siendo probable un daño, a menudo irreversible para el cerebro en desarrollo.⁵ De lo anterior se desprende la corriente actual de tratar a todas las crisis neonatales y el interés de encontrar un fármaco con mejor perfil terapéutico y de seguridad para el manejo de las crisis neonatales. Ninguno de los fármacos actuales ha demostrado ser lo suficientemente eficaz para suprimir los eventos clínicos y eléctricos, ya sea en monoterapia o en combinaciones.^{6,7}

El levetiracetam, de introducción reciente en la etapa pediátrica, se está comenzando a utilizar en la

RESUMEN

La crisis epiléptica es el signo más frecuente de disfunción neurológica en neonatos pudiendo ser la única manifestación de compromiso del sistema nervioso. De hecho, las crisis pueden o no tener manifestación clínica, resultando difícil su diagnóstico y tratamiento. El video-electroencefalograma es el estándar de oro para diagnosticar crisis neonatales. Recientemente ha incrementado la preocupación acerca del tratamiento ya que se ha reconocido que pueden asociarse con daño neuronal en niños. De los fármacos actuales ninguno ha demostrado ser suficientemente eficaz y seguro, existiendo evidencia que pueden tener efectos negativos en el neurodesarrollo. Recientemente se ha utilizado topiramato y levetiracetam en neonatos con resultados alentadores, ofreciendo el segundo un mecanismo de acción diferente y ventajas farmacocinéticas. Caso 1: masculino con crisis mioclónicas secundarias a encefalopatía hipóxica, sin respuesta a fenitoína, fenobarbital ni midazolam, responde adecuadamente a levetiracetam intravenoso. Caso 2: prematuro con crisis clónicas focales secundarias a neuroinfección sin respuesta a fármacos convencionales, incluyendo

Levetiracetam in refractory y seizures of neonatal onset: Experience at Instituto Nacional de Perinatología

ABSTRACT

Epileptic seizure is the most common sign of neurological dysfunction in neonates and may be the only clinical manifestation of central nervous system involvement. Indeed, seizures may have or not a clinical expression making the diagnosis to be difficult and so the treatment. The gold standard for the diagnosis of neonatal seizures remains the video electroencephalogram. It has been an increasing concern about the opportune treatment of the neonatal seizures, because now it's recognized their possible harm in the immature brains. Of the available antiepileptic drugs, none of them have demonstrated to be enough efficient and safe; moreover, there is evidence that some of them can be deleterious in the neurodevelopment. Topiramate and levetiracetam have been used recently in neonates with encouraging results, offering the last drug second a different action mechanism and novel pharmacokinetics advantages.

lidocaína, con respuesta a levetiracetam intravenoso. Caso 3: femenino con holoprosencefalia sin respuesta a fármacos de primera línea, sin respuesta a levetiracetam. Caso 4: prematuro con crisis secundarias a hemorragia intraventricular con buena respuesta a levetiracetam oral.

Conclusiones: Levetiracetam se ha convertido en un fármaco más útil para crisis refractarias en pediatría. Presentamos resultados de cuatro pacientes manejados con levetiracetam con crisis neonatales refractarias, con buena respuesta en tres.

Aún se requieren más estudios clínicos comparativos para poder recomendarlo como primera opción en neonatos, por lo que por el momento sólo recomendamos su uso como terapia de adición.

Palabras clave: Crisis neonatales, disfunción neurológica, levetiracetam, recién nacido, tratamiento, video electroencefalograma.

Case 1: Male with myoclonic crisis due to hypoxic encephalopathy. He did not respond to phenitoin, phenobarbital or midazolam, but with appropriate response to intravenous levetiracetam. Case 2: Premature with clonic focal crisis due to meningitis unresponsive to conventional antiepileptic drugs including lidocaine, but with a favorable outcome after intravenous levetiracetam. Case 3: Female with holoprosencephaly who have had persistent epileptic seizures in spite of first line antiepileptic and also levetiracetam. Case 4: Premature newborn with epileptic seizures due to intraventricular hemorrhage with a good response to levetiracetam.

We present the results of four neonates with persistent epileptic seizures in spite of using first line antiepileptic drugs that were treated with levetiracetam with encouraging results in three of them. Levetiracetam has become a useful therapeutic strategy for unresponsive epileptic seizures in children.

Key words: Crisis neonatal, neurological dysfunction, levetiracetam, newborn, treatment, video electroencefalogram.

etapa neonatal,⁸⁻¹⁰ ofreciendo un mecanismo de acción diferente a los conocidos. Posee buena absorción y biodisponibilidad por vía oral, poca unión a proteínas plasmáticas (< 10%), eliminación casi completa por la orina, sin producir inducción enzimática, por lo mismo con pocas posibilidades de tener interacciones medicamentosas.^{11,12}

El objetivo del presente trabajo es reportar nuestra experiencia con levetiracetam como antiepiléptico en la etapa neonatal en pacientes con crisis que no cedieron a los fármacos convencionales, ya que en la actualidad no existe un medicamento con la eficacia y seguridad suficientes para el manejo de crisis epilépticas en la etapa neonatal.

MÉTODOS

Descripción de los casos

Se describen cuatro casos de neonatos que cursaron crisis epilépticas refractarias al uso de antiepilépticos convencionales. En los cuatro casos el inicio de las crisis fue entre los tres y 48 días de vida, todos correspondiendo a edad gestacional corregida por debajo de las 42 semanas, por lo que se consideró a todos como neonatos. En la [tabla 1](#) se describen las características clínicas, etiología y datos de EEG de los cuatro casos con crisis epilépticas

refractarias de inicio en la etapa neonatal manejados con levetiracetam.

Los tipos de eventos clínicos fueron: crisis clónicas, mioclónicas, tónicas y sutiles. La principal causa del desarrollo de las crisis fue la hemorragia intracerebral, seguido de la encefalopatía hipóxica, neuroinfección y disgenesia cerebral. Mediante el video-electroencefalograma se corroboraron las crisis clínicas observadas en nuestros casos, con evidencia de grafoelementos paroxísticos en todos, principalmente puntas focales, trenes alfa, delta focales y generalizados, además de una actividad de base anormal en todos.

En los cuatro casos se utilizaron antes del levetiracetam al menos dos antiepilépticos, sin respuesta satisfactoria. La fenitoína fue el fármaco de primera línea debido a que el fenobarbital no se encuentra disponible por vía intravenosa en nuestro hospital, sin embargo la respuesta a ésta fue pobre. Todos nuestros pacientes respondieron de manera adecuada al uso de midazolam cuando se utilizó por vía intravenosa; sin embargo, por sus efectos sedantes y de hipersecreción bronquial fue necesario sustituirlo en todos los casos, principalmente por haber dependencia ventilatoria del niño.

En tres de nuestros pacientes (casos 1, 2 y 4) observamos una respuesta clínica favorable al iniciar el levetiracetam. Los casos dos y cuatro tuvieron una buena respuesta con la dosis inicial de 30 mg/kg/día,

Tabla 1 Características clínicas, etiología, datos electroencefalográficos y perfil del uso de levetiracetam de los cuatro casos con crisis epilépticas refractarias de inicio en la etapa neonatal				
Características	Caso I	Caso II	Caso III	Caso IV
• Edad gestacional.	38.5	31.5	39	30
• Edad inicio de las crisis.	20 días	48 días	3 días	10 días
• Tipo de crisis.	Mioclónicas	Clónicas focales	Sútiles, tónicas segmentarias.	Clónicas segmentarias.
• Etiología de las crisis.	Encefalopatía hipóxica.	Hemorragia, neuroinfección, hipoxia.	Disgenesia cerebral.	Hemorragia intracerebral.
• Patrón EEG	Actividad base anormal, paroxístico.	Actividad base anormal, paroxístico.	Actividad base anormal, paroxístico.	Actividad base anormal, paroxístico.
• Número antiepilépticos antes de levetiracetam.	3	4	2	2
• Edad inicio de levetiracetam.	30 días	49 días	9 días	24 días
• Dosis de levetiracetam.	60mg/kg/día	30mg/kg/día	60mg/kg/día	30mg/kg/día
• Vía administración.	IV, VO	IV, VO	VO	IV, VO
• Respuesta favorable al levetiracetam.	Sí	Sí	No	Sí
• Alteraciones de laboratorio posteriores al uso de levetiracetam.	Proteinuria, leucocituria.	Disglucemias, elevación de transaminasas.	No	No

mientras que en el caso uno, fue necesario incrementar la dosis hasta 60 mg/kg/día. Por otra parte, en nuestro tercer paciente, no se obtuvo respuesta clínica incluso con dosis hasta 60 mg/kg/día.

En ninguno de nuestros casos fue necesario suspender el antiepiléptico por la presencia de efectos adversos; en el caso 1 se documentó proteinuria y leucocituria, que se relacionaron con una infección de vías urinarias; en el segundo caso se observaron disglucemias, atribuidas a un proceso séptico, con elevación discreta de las transaminasas (TGO y TGP) las cuales se normalizaron a su egreso.

De los tres pacientes respondedores a levetiracetam, se egresaron dos de ellos sin crisis, mientras que el paciente del caso 1 falleció por broncoespasmo severo. El caso 3 egresa sin mejoría de las crisis clínicas para continuar manejo en centro hospitalario pediátrico.

DISCUSIÓN

Se define como crisis epiléptica neonatal a la descarga eléctrica anormal sincrónica de un grupo de neuronas dentro del sistema nervioso central, acompañada de una manifestación clínica, la cual puede consistir en movimientos anormales, alteraciones autonómicas o sensitivas, con o sin pérdida del estado de alerta.¹³ La diferente terminología utilizada cuando se presenta un evento paroxístico en la etapa neonatal

(convulsiones, crisis epilépticas, crisis no epilépticas, contracciones musculares y automatismos motores) reflejan la dificultad para reconocer e interpretar los fenómenos motores y autonómicos que se presentan en el recién nacido.¹

La mayoría de los reportes indican que la incidencia general de las crisis neonatales es de 2-3.5 por cada 1,000 RN vivos, con rangos tan amplios como 1-5.1 por cada 1,000 RN.¹⁴ La incidencia varía en los diferentes centros de atención para la salud, siendo mayor su prevalencia en centros hospitalarios de alta especialidad, como en el Instituto Nacional de Perinatología, donde la mayor frecuencia es en niños que han ingresado a terapia intensiva.¹⁵ En la actualidad las principales causas siguen siendo la encefalopatía hipóxica isquémica, hemorragia intracraneal, infecciones cerebrales de tipo bacteriano y no bacteriano como el TORCH, malformaciones cerebrales, hipoglucemia, hipocalcemia, hiponatremia, encefalopatía bilirrubínica, errores innatos del metabolismo, supresión de drogas maternas, crisis neonatales benignas y crisis neonatales familiares.⁵ La mayoría de las crisis neonatales son desencadenadas por enfermedades agudas, denominándose por consiguiente sintomáticas.^{16,17}

A pesar de la dificultad para hacer el diagnóstico y la falta de uniformidad en el reconocimiento de las mismas, existe un consenso general en donde se

acepta que el video-electroencefalograma es el estándar de oro para el diagnóstico de las crisis neonatales, aunque muchas veces el diagnóstico sólo es sustentado por la observación clínica. Desde hace tiempo se reconoce que las crisis neonatales se asocian con lesión cerebral y pérdida neuronal en las etapas tempranas de la vida, siendo probable que afecten al cerebro en desarrollo.⁵ También se ha reconocido el efecto deletéreo de las crisis recurrentes en los cerebros inmaduros incluso cuando no tienen manifestación clínica.¹⁸⁻²⁰

El manejo farmacológico debe instituirse en todo paciente que presente más de una crisis ocasional. Existe interés en la actualidad de encontrar un fármaco con un mejor perfil terapéutico y de seguridad para el manejo de las crisis neonatales. La discusión sobre el uso del fármaco apropiado para las crisis neonatales se basa en la falta de eficacia de los fármacos conocidos desde hace muchos años y el potencial efecto deletéreo de los mismos en los cerebros inmaduros, que ha sido demostrado en estudios clínicos y experimentales.^{14,21-23} Los medicamentos que se utilizan de primera línea como anticonvulsivantes son el fenobarbital, la fenitoína y las benzodiazepinas, siendo el más utilizado el fenobarbital, no obstante su baja eficacia, ya que incluso combinada con fenitoína, no sobrepasan el 52% de efectividad. Además hay reportes que indican que su exposición en útero ocasiona alteraciones cognoscitivas e incluso malformaciones mayores.^{24,25}

Recientemente se ha utilizado el topiramato y el levetiracetam en menores de dos años y en últimas fechas, en la etapa neonatal con resultados alentadores. Se postula que el topiramato posee efecto neuroprotector en etapas tempranas de la vida,^{18,22,26-30} aunque su uso se restringe por la vía de administración y la creciente preocupación por reportes de efectos cognoscitivos adversos cuando se utiliza en pacientes jóvenes.²⁵

El levetiracetam se está comenzando a utilizar en la etapa neonatal,⁸⁻¹⁰ ofreciendo un mecanismo de acción diferente a los ya conocidos, con características farmacocinéticas interesantes. Aunque su eficacia en la etapa pediátrica no está bien establecida, parece ser un fármaco bien tolerado y en estudios experimentales no parece alterar el crecimiento y desarrollo de los cerebros inmaduros a dosis convencionales de 10-60mg/kg/día.³¹ Los experimentos *in vivo* e *in vitro* sugieren que el levetiracetam no altera las características celulares básicas y la neurotransmisión normal. Hay reportes

de uso creciente de levetiracetam y topiramato en la etapa neonatal entre la mayoría de los neurólogos pediatras en crisis neonatales refractarias, con buenos resultados y en el caso de levetiracetam, sin reportarse efectos adversos.¹⁰

Aunque el inicio de las crisis en nuestros cuatro casos fue entre los tres y 48 días de vida, se consideraron como neonatos porque todos correspondiendo a edad gestacional corregida por debajo de las 42 semanas. Los tipos de eventos epilépticos clínicos observados (crisis clónicas, mioclónicas, tónicas y sutiles) son coincidentes con la descripción de Volpe en su clasificación de crisis neonatales.¹ La principal causa de crisis en nuestro grupo de pacientes fue la hemorragia, seguido de la encefalopatía hipóxica, neuroinfección y disgenesia cerebral, quedando estas en las primeras cinco causas de crisis descritas en la literatura universal.^{5,15-17} El estándar de oro para el diagnóstico continúa siendo el video-electroencefalograma, con el cual se corroboraron las crisis clínicas observadas en nuestros niños, con evidencia de grafoelementos paroxísticos en todos, además de una actividad de base anormal en todos, como está descrita en niños con encefalopatías agudas sin importar la causa.⁶

En los cuatro casos se utilizaron antes del levetiracetam al menos dos antiepilépticos, sin respuesta satisfactoria siendo la fenitoína el fármaco de primera elección porque el fenobarbital no se encuentra disponible por vía intravenosa en nuestro hospital, sin embargo la respuesta a ésta fue baja no coincidiendo con los observado por Painter y cols., quienes reportaron una respuesta favorable hasta del 52% de los pacientes con crisis neonatales.²⁴ Aunque todos nuestros neonatos respondieron de manera adecuada al uso de midazolam, fue necesario sustituirlo en todos los casos por sus efectos sedantes y de hipersecreción bronquial principalmente cuando hay dependencia ventilatoria del niño.

En tres de nuestros pacientes (casos 1, 2 y 4) observamos una respuesta clínica favorable al iniciar el levetiracetam, como la observada por otros autores:^{9,10} respondieron al adicionar levetiracetam, teniendo los casos dos y cuatro una buena respuesta con dosis inicial de 30 mg/kg/día, aunque en el caso 1 fue necesario incrementar la dosis hasta 60 mg/kg/día.³¹ En dos de nuestros pacientes se prescribió la combinación de fenobarbital y levetiracetam al egreso, con buena respuesta clínica, sin poder establecer cuál es el responsable de la respuesta clínica; sin embargo, fue notable que al inicio del levetiracetam observamos la respuesta clínica favo-

rable en ambos pacientes a pesar de estar recibiendo previamente fenobarbital. En ninguno de nuestros casos fue necesario suspender el antiepiléptico por la presencia de efectos adversos. Las alteraciones en estudios de laboratorio que observamos no los atribuimos al medicamento, por lo que pensamos que tiene buen perfil de seguridad como se ha descrito previamente.³¹

El levetiracetam es considerado como antiepiléptico de segunda generación, pero en la actualidad se ha convertido en uno de los fármacos más utilizados para crisis refractarias a diferentes edades y recientemente en la edad pediátrica. A pesar de no estar aún aprobado su uso en la etapa neonatal, cada vez son más los reportes de su empleo con eficacia y sobre todo su seguridad en niños con crisis refractarias, incluso en recién nacidos.^{8-10,27} Las ventajas que ofrece el levetiracetam sobre los fármacos convencionales en crisis neonatales, es que tiene un mecanismo de acción distinto, que supone el disminuir la cantidad de calcio intraneuronal y las corrientes sinápticas interneuronales, con un sitio de unión específico a proteínas de la vesícula sináptica 2 que al parecer regula la liberación de neurotransmisores, lo cual potencialmente pudiera ser un efecto antiepiléptico e incluso neuroprotector. Además, el levetiracetam ofrece las ventajas farmacocinéticas de unirse pobremente a proteínas plasmáticas, que en la etapa neonatal suele ser importante por su competencia con la bilirrubina; se absorbe al 100% por vía oral sin afectarse ésta por la presencia de alimentos, que en el neonato es una condición casi constante por las tomas lácteas. Asimismo, no produce activación enzimática y por lo tanto sus interacciones farmacológicas son poco probables, lo que resulta fundamental en el neonato teniendo en cuenta que la polifarmacia es una condición común en los recién nacidos gravemente enfermos. Su eliminación se lleva a cabo casi por completo a nivel renal, que aunque el mecanismo de excreción en neonatos es inmaduro, no parece tener metabolitos activos.

En conclusión, consideramos que el levetiracetam pudiera ser una estrategia terapéutica útil en el manejo de crisis neonatales refractarias, teniendo además que la eficacia en nuestros pacientes fue de 75%, la ventaja de tener pocos efectos adversos atribuibles y ofrecer la vía parenteral que en neonatos con complicaciones intestinales, lo cual es muy frecuente, añade un beneficio. Es importante mencionar que se requieren más estudios clínicos comparativos, controlados para poder recomendar como primera opción el levetiracetam en la etapa neonatal

como primera línea, por lo que por el momento nosotros solo lo recomendamos como terapia de adición en casos refractarios.

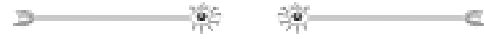
AGRADECIMIENTOS

A las señoritas enfermeras del Servicio de Neurología Perinatal: Ana, Elvia, Gus, Perita, Yola y Mary. Gracias a su trabajo diario y cariño con los niños, se llevó a cabo este trabajo.

REFERENCIAS

1. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2004.
2. Hahn C, Riviello J. Neonatal seizures and EEG: electroclinical dissociation and uncoupling. *Neoreviews* 2004; 5: 350-5.
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: 367-72.
5. Holmes G, Ben-Ari Y. The Neurobiology and consequences of epilepsy in the developing brain. *Ped Res* 2001; 49: 320-5.
6. Zupanc M. Neonatal seizures. *Ped Clin NAM* 2004; 51: 45-57.
7. Alfonso I. Intravenous valproate dosing in neonates. *J Child Neurol* 2000; 15: 827-9.
8. 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.
9. Shoemaker M, Rotenberg J. Levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2007; 22: 95-8.
10. Hmaïmess G, Kadhim H, Nassogne M, Bonnier C, Rijckevorsel K. Levetiracetam in a neonate with malignant migrating partial seizures. *Pediatric Neurol* 2006; 34: 55-9.
11. Thomson T, Palm R, Ben-Menachem E, Söderfeldt B, Danielsson B, Johansson R, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam during pregnancy, delivery, in the neonatal period, and lactation. *Epilepsia* 2007; 48: 1111-6.
12. Allegaert K, Lewi L, Naulaers G, Lagae L. Levetiracetam pharmacokinetics in neonates at birth. *Epilepsia* 2006; 47: 1068-9.
13. Evans D, Levene M. Neonatal Seizures. *Archives Dis Child, Fetal and Neonate* 1998; 78: 70-5.
14. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: Part I. *Neoreviews* 2004; 5: 215-20.
15. Ríos-Flores B, Ibarra-Puig J, Olivas-Peña E. Prevalencia de crisis convulsivas neonatales en el Instituto Nacional de Perinatología. *Rev Mex Neuroci* 2007; 6: 38-42.
16. Clancy R. Summary proceedings from the neurology group on neonatal seizures. *Pediatrics* 2006; 117: 23-7.
17. Hahn J, Olson D. Etiology of neonatal seizures. *Neoreviews* 2004; 8: 327-34.
18. Cha B. Effect of topiramate following recurrent and prolonged seizures during early development. *Epilepsy Res* 2002; 51: 217-32.
19. La Joie L, Moshé S. Effects of seizures and their treatment on fetal brain. *Epilepsia* 2004; 8: 48-52.
20. Tekgul H, Gauvreau K, Soul J, Murphy L, Robertson R, Stewart J, et al. The current etiologic profile and neurodevelopmental outcome of seizures in term newborns infants. *Pediatrics* 2006; 117: 1270-80.
21. Riviello J. Drug therapy for neonatal seizures: Part II. *Neoreviews* 2004; 5: 215-20.
22. Sankar R, Painter M. Neonatal seizures. After all these years we still love what doesn't work. *Neurology* 2005; 64: 776-7.
23. 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.
24. Painter M, Scher M, Stein A, Armatti S, Wang Z, Gardiner J, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Eng J Med* 1999; 12: 485.

25. Reinisch J. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. JAMA 1995; 15: 1518-25.
26. Grosso S, Galimberti D, Farnetani M, Cioni M, Mostardini R, Vivarelli R, et al. Efficacy and safety of topiramate in infants according to epilepsy syndromes. Seizure 2005; 14: 183-9.
27. Pellock J. Antiepileptic drugs trials: Neonates and infants. Epilepsy Res 2006; 68: 42-5.
28. Kugler S, Sachdeo R. Topiramate efficacy in infancy. Pediatr Neurol 1998; 19: 320-22, 29.- Follett P. Glutamate Receptor-Mediated Oligodendrocyte Toxicity in Periventricular Leukomalacia: A Protective Role for Topiramate. J Neurosci 2004; 77: 1-15.
29. Koh S, Jensen L. Topiramate blocks perinatal hypoxia-induced seizures in rat pups. Ann Neurol 2001; 50: 366-72.
30. Harden C. Safety profile of levetiracetam. Epilepsia 2001; 42: 36-9.
31. Silverstein F, Ferreiro D. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. Pediatr Neurol 2008; 39: 77-9.



Correspondencia: Dr. Braulio A. Ríos Flores
Servicio de Neurología Perinatal
Instituto Nacional de Perinatología
Montes Urales No. 800
Col. Lomas Virreyes, Deleg. Miguel Hidalgo
C.P. 11000, Cd. México.
Tel.: (55) 5520-9900 (Ext.:272, 288).
Correo electrónico: dr_braulio@hotmail.com