

Utilidad de levetiracetam como terapia de adición en pacientes mexicanos con epilepsia refractaria

Alva-Moncayo Edith,* Sainos-Ramírez Claudia,[†] Rogel-Ortíz Francisco Javier,[‡] García-García Rubén,[‡] García-Cuevas Enrique,[§] Ceja Hugo,^{||} Rodríguez Amado Francisco**

*Hospital General Centro Médico Nacional La Raza, IMSS. [†]Hospital General de México. [‡]Hospital de Pediatría del CMN SXXI, IMSS.

[§]Hospital General de Acapulco. ^{||}Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". [‡]Hospital Regional CMN de Veracruz, IMSS.

**Hospital Regional de Mérida, IMSS.

Revista Mexicana de Neurociencia

Mayo-Junio, 2011; 12(3): 128-133

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la epilepsia continúa siendo un problema a pesar de los avances terapéuticos de los últimos tiempos. El objetivo del tratamiento en la mayoría de los pacientes es el control total de las crisis, pero la eficacia de los medicamentos antiepilépticos (MAEs) es limitada, porque sólo 50% de los pacientes permanecen libres de crisis con monoterapia,¹ de ellos, 30% requieren terapia de adición, y 25% de todos los casos con epilepsia presentarán resistencia a los diferentes esquemas de MAEs. En ensayos clínicos recientes con nuevos MAEs realizados en un total de 120 pacientes, menos de

2% de estos pacientes permanecieron libres de crisis.^{1,2}

Sólo en algunos casos la cirugía es un tratamiento indispensable. Como ejemplo de esta situación, en el Reino Unido de 750 a 1,500 de casos con epilepsia de diagnóstico reciente cada año son susceptibles de tratamiento quirúrgico.^{3,4} Pero aún en manos expertas, la cirugía no puede compensar completamente a las deficiencias actuales de tratamientos farmacológicos. Es por ello que se siguen investigando nuevos fármacos más eficaces. La tolerabilidad es otro factor determinante del éxito de los tratamientos con MAEs, puesto que los efectos secundarios continúan siendo un obstáculo im-

RESUMEN

Introducción: El tratamiento de la epilepsia continúa siendo un problema a pesar de los avances terapéuticos recientes. El levetiracetam es un nuevo antiepiléptico que ha sido utilizado con éxito en las epilepsias refractarias. El propósito de este trabajo fue evaluar la eficacia del levetiracetam como terapia de adición en el tratamiento de pacientes mexicanos con epilepsia parcial refractaria. **Métodos:** En un ensayo multicéntrico abierto se incluyeron a 70 pacientes de uno y otro sexo de entre 12 y 60 años de edad, con una frecuencia de crisis que oscilaron entre 5-30 por mes y que recibieran antes de ser reclutados en el estudio de dos a tres antiepilépticos durante al menos seis meses, a dosis terapéuticas máximas. Participaron ocho centros, cuatro incluyeron pacientes pediátricos y cuatro a adultos. Los pacientes recibieron levetiracetam a dosis de entre 1,000 mg y 3,000 mg por día. Para evaluar el impacto en la calidad de vida se aplicó el cuestionario QOLIE-10 al inicio y al término del tratamiento. **Resultados:** Se incluyeron a 30 pacientes de entre 12 y 16 años de edad, 17 sujetos de entre 17 y 30 años, y 23 de entre 31 y 60 años. Se logró la reducción en la frecuencia de crisis en 50% de los casos estudiados. En 17.5% de los adultos y 76.7% de los pacientes en

Utility of levetiracetam as and add-on therapy Mexican patients with refractory epilepsy

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy management is still a problem in spite of recent therapeutic advances. Levetiracetam is a new antiepileptic that has been successfully used in refractory epilepsies. The aim of this study was to evaluate the efficacy of levetiracetam as an add-on therapy in Mexican patients with refractory partial epilepsy. **Methods:** In an open-label multicenter trial, 70 patients from both genders, aged 12 to 60 years, were included, with a seizures frequency of 5 to 30 per month and who received at baseline 2 to 3 antiepileptics during at least 6 months prior to inclusion, at maximal therapeutic doses. Eight centers participated in the study, 4 included pediatric patients and the resting 4 centers in adult ages. Patients received doses ranging from 1,000 mg to 3,000 mg per day. The inventory QOLIE-10 was applied at baseline and at the end of the study to evaluate the impact on quality of life. **Results:** We included 30 patients aged 12 to 16 years, 17 aged 17 to 30 and 23 aged 31 to 60 years. In 50% was achieved a reduction in the frequency of seizures. In 17.5% of the adult patients and 76.1% of pediatric subjects ($p = 0.001$) it was possible to reduce

edad pediátrica ($p = 0.001$) se logró reducir en al menos 1 el número de antiepilépticos. Noventa y cinco por ciento de los pacientes mostraron un aumento significativo en las puntuaciones de calidad de vida ($p < 0.001$), observándose mayor beneficio en los pacientes más jóvenes: 97, 94 y 69.6% de los grupos de 12-16, 17-30 y 31-60 años de edad, respectivamente, reportaron un incremento en la categoría de puntuación de calidad de vida (homogeneidad, $p < 0.001$). En sólo un caso se requirió la suspensión del tratamiento con LEV debido a intolerancia. **Conclusiones:** El levetiracetam como terapia de adición en epilepsia parcial refractaria es útil, se asocia a una mejoría en la calidad de vida, disminuye la frecuencia de las crisis, del número de antiepilépticos y con ello potencialmente las reacciones adversas asociadas a la politerapia.

Palabras clave: Levetiracetam, epilepsia parcial refractaria, politerapia.

at least one antiepileptic during follow-up. Ninety-five percent of patients showed a significant increment in quality of life scoring ($p > 0.001$), being the youngest patients those who observed the greatest benefit: 97%, 94% and 69.6% of the age groups 12 to 16, 17 to 30 and 31 to 60 years, respectively, reported an increment in the category of quality of life scores (homogeneity, $p < 0.001$). In only one case suspension of levetiracetam was required due to intolerance. **Conclusions:** Levetiracetam as an add-on therapy in refractory partial epilepsy is useful, is associated with an improvement in quality of life, diminishes the frequency of crisis, reduces the number of antiepileptics and with this, it potentially lowers the frequency of adverse reactions associated with polytherapy.

Key words: Levetiracetam, refractory partial epilepsy, polytherapy.

portante. En estudios comparativos en pacientes con nuevo diagnóstico de epilepsia los fracasos del tratamiento son debidos a eventos adversos que requieren la suspensión del antiepiléptico.^{5,6} La falta de tolerabilidad casi siempre se relaciona con una dosis subóptima.³

Para determinar si los tratamientos son los adecuados a largo plazo, se debe tomar en cuenta la farmacocinética, y en el caso de los antiepilépticos convencionales; considerar interacciones farmacológicas y dosis terapéutica. Estos problemas son un inconveniente para el paciente y el médico, generando incumplimiento del tratamiento y fracaso en el control de las crisis. Los nuevos antiepilépticos tienen propiedades farmacocinéticas más favorables incluidas rápida y completa absorción oral, vida media prolongada, farmacocinética lineal, metabolismo y mínimas interacciones farmacológicas.⁶ Otro objetivo que se persigue es mejorar la calidad de vida del paciente epiléptico y mejorar además las funciones cognitivas, físicas y psicológicas.⁷ La tolerabilidad y la facilidad de uso contribuyen al cumplimiento con la medicación y por tanto al éxito del tratamiento. El levetiracetam (LEV), como nuevo antiepiléptico con propiedades específicas se ha utilizado en Europa con éxito en las epilepsias refractarias, por cumplir con muchas de estas cualidades.⁸ LEV es un enantiómero S análogo etilado del piracetam. Su peso molecular es de 170 Da, es soluble en agua y estable física y químicamente. Tiene actividad antiepiléptica potencial de amplio espectro que lo hace clínicamente muy eficaz.^{3,9} Inicialmente, en modelos de protección de epilepsia generalizada y parcial, su potencial antiepiléptico fue subestimado, porque al principio no mostró actividad en las pruebas clásicas de

epilepsia (MES y PTZ) y sin efecto contra bicuculina, picrotoxina y ácido 3-mercaptopropiónico; sólo mostrando un efecto menor frente a las convulsiones clónicas inducidas por el metil-6,7-dimetoxi-4-etil-d-carbolin-3-carboxilato (DMCM), en algunos animales de experimentación con epilepsia generalizada y parciales de tipo audiogénico.¹⁰⁻¹⁵ Los modelos audiogénicos en ratones se consideran generalmente como indicadores bastante fidedignos de la utilidad clínica.¹³ El LEV se ha estudiado en modelos de animales con epilepsia generalizada determinada genéticamente y ha mostrado tener una eficacia relacionada con las crisis audiogénicas en ratas genéticamente susceptibles. Además, facilita una protección relacionada con la dosis frente a convulsiones tónico-clónicas. Por consiguiente, LEV facilita una protección potente en un amplio espectro de modelos animales de crisis parciales primariamente generalizadas. Esto contrasta con la ausencia de actividad anticonvulsiva en los modelos clásicos de crisis agudas.^{16,17}

Sólo 8% de los pacientes tratados con LEV por epilepsia refractaria permanecen libres de crisis con dosis de 3,000 mg/día. El inicio de la eficacia es rápido, ya que la acción antiepiléptica está presente desde los tres primeros días y durante las dos primeras semanas de tratamiento con dosis iniciales de 500 mg dos veces al día, permitiendo así una rápida mejoría clínica.^{18,19} El nuevo perfil de LEV deriva de un nuevo mecanismo de acción que tiene que ver con la fijación de la vesícula SV2 que impide la conducción nerviosa en las sinapsis sugiriendo una acción selectiva frente a los patrones de actividad neuronal anormal, lo que probablemente explica su protección selectiva epilepsia y su tolerabilidad. En cinco ensayos clínicos fueron significativas las dife-

rencias entre la proporción de días libres de crisis en los tres días previos a la administración del fármaco, comparados con los tres primeros días de iniciado el tratamiento.²⁰⁻²² La incidencia de reacciones secundarias fue de 1% incluyendo somnolencia, astenia, dolor abdominal, cefalea, dolor de espalda, fiebre, síndrome gripal, dolor, diarrea, dispepsia, náusea, temblor, bronquitis, eritema, ambliopía e infección del tracto urinario. Con una relación dosis-efecto, la somnolencia y la astenia fueron las reacciones secundarias más asociadas al uso de LEV, y podría ser un factor limitante para incrementar la dosis. No obstante, esto no es una contraindicación absoluta si hay remisión de este síntoma en la primera semana.²³⁻²⁵

El objetivo de este estudio fue el de evaluar la eficacia del LEV como terapia de adición en el tratamiento de pacientes mexicanos con epilepsia parcial refractaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población del estudio

En este ensayo abierto no aleatorizado participaron ocho centros en México. Se incluyeron a pacientes de uno y otro sexo y con una frecuencia de crisis que oscilaron entre 5 a 30 por mes, captadas con un registro diario de crisis del paciente. Fueron incluidos 70 pacientes con epilepsia, divididos en dos grupos de acuerdo con la especialización (adulto o pediátrica) de los centros participantes: 30 con una edad entre 12 y 16 años (captados en cuatro centros), con síndrome epiléptico refractario; y el segundo grupo de 40 pacientes (reclutados en los cuatro centros restantes) con una edad entre 17 y 60 años, también con epilepsia refractaria. Para ser incluidos en este estudio, los pacientes de ambos grupos debían tener dos o más MAEs a dosis máxima con un mínimo de seis meses en cada fármaco.²⁵ Todos los pacientes fueron atendidos en un centro de referencia, dentro de una clínica de epilepsia de los centros de atención integral del programa prioritario de epilepsia en México. Todos los pacientes contaron con historia clínica, evaluación neurológica y exámenes basales de hemograma y química sanguínea, incluidas pruebas de función hepática y renal, además de electroencefalograma digital rutinario, y tomografía o resonancia magnética de cráneo realizada para todos los pacientes. Por tratarse de mayores de 12 años de edad, se determinó utilizar una dosis estándar de 1000 mg como mínimo y de 3,000

mg como máximo. Para fijar estas dosis, se consideraron los informes científicos con el uso de LEV en epilepsia refractaria, que oscila entre 1,500 y 3,000 mg diarios, en más de 1,500 casos con edades entre 16 y 65 años. En otros reportes también se evaluaron la biodisponibilidad, tolerabilidad y seguridad del producto en mayores de 12 años, lo cual fundamenta la factibilidad clínica de las dosis establecidas a propósito del presente trabajo.^{29,30} En todos los casos la dosis inicial fue de 1,000 mg diarios, que se incrementaron paulatinamente durante los tres meses iniciales del estudio, hasta llegar a 3,000 mg diarios en los casos que no tuvieron remisión en más de 50% de las crisis por semana. Se mantuvo la misma dosis máxima durante otros tres meses siguientes al periodo inicial de ajuste de dosis. Todos los pacientes se siguieron por seis meses adicionales (duración total del estudio: un año) de manera tal que hubo oportunidad de disminuir de 1-2 antiepilépticos, una vez que se lograra la remisión total de las crisis.

En todos los casos se aplicó el cuestionario QOLIE-10 al inicio del tratamiento con LEV y al término del mismo, durante un periodo de seis meses de seguimiento clínico mínimo. El instrumento QOLIE-10 (del inglés, *Quality Of Life in Epilepsy inventory-10*) es una versión breve del QOLIE-89, que ha sido validado en población pediátrica y adulta en México y Latinoamérica, adaptado de acuerdo al manual de calificación original QOLIE-89.³¹

Análisis de la información

Para su análisis, los pacientes fueron agrupados de acuerdo con edad y género de la siguiente manera:

- Adolescentes de 12 a 16 años.
- Adulto joven de 17 a 30.
- Adulto maduro de 31 a 60 años.

Para el análisis de la tolerabilidad se incluyeron los pacientes que hubieran recibido la dosis necesaria para remisión de las crisis y se utilizaron las evaluaciones sobre calidad de vida de QOLIE-10 inicial y final. Las puntuaciones del inventario QOLIE-10 fueron agrupadas en tres categorías:

- Baja (< 5 puntos).
- Intermedia (6-7 puntos)
- Alta (8-10 puntos).

Se compararon las frecuencias de crisis antes y después del tratamiento con LEV y la frecuencia de casos que pertenecieran a cada categoría del instrumento QOLIE-10 al inicio y al final del estudio, mediante la prueba de Ji-cuadrada para homogeneidad y de Kolmogorov-Smirnov, según correspondiera. Todos los análisis fueron a dos colas y considerados como significativos si $p < 0.05$. El paquete estadístico SPSS v 17.0 fue usado en todos los análisis.

RESULTADOS

Para el reclutamiento de los 70 pacientes que continuaron hasta el término del estudio (se descartó del análisis a un paciente que no completó el seguimiento), se contó con ocho centros (cuatro para la selección de pacientes pediátricos y cuatro para adultos) de las siguientes ciudades que participaron en el trabajo (Tabla 1):

- Distrito Federal (4).
- Acapulco (1).
- Guadalajara (1).
- Mérida (1).
- Veracruz (1).

En general, se observó un predominio del género femenino. Un total de 30 pacientes correspondieron al grupo etario de 12 a 16 años, 17 pacientes en el grupo de 17 a 30 años y 23 en el grupo de 31 a 60 años de edad.

Globalmente se logró la reducción en la frecuencia de crisis en 50% de los casos estudiados. El grupo de estudio de edad pediátrica fue tratado en forma inicial con dos, tres, y hasta cuatro antiepilépticos incluido el LEV. En la mayoría de los pacientes se redujeron el número de MAEs, o, al menos, se redujeron sus dosis (Tabla 2). Aunque sólo cuatro casos se manejaron inicialmente con cuatro MAEs, en tres de ellos se redujo a dos (incluido LEV) y en un caso se

Tabla 2
Relación del número de antiepilépticos en la etapa basal y al final del seguimiento clínico

No. basal de MAEs	Número de MAEs en el seguimiento		
	3	2	1
<i>Adultos (n = 40)</i>			
3 MAE = 32	22	8	2
2 MAE = 8	0	4	4
<i>Pediátricos (n = 30)</i>			
4 MAE = 4	0	3	1
3 MAE = 21	3	15	3
2 MAE = 5	0	4	1

logró mantener monoterapia con LEV en los siguientes seis meses del estudio. Así, en 14 de los 40 pacientes adultos (17.5%) y en 23 de los 30 en edad pediátrica (76.7%) se logró reducir en al menos uno el número de MAEs usados antes de la introducción de LEV (Tabla 2).

En relación con la calificación del instrumento QOLIE-10, se observaron cambios cuando se compararon los puntajes de las evaluaciones iniciales frente a las finales (Figura 1). Así, en los tres grupos etarios estudiados se observó una reducción significativa de los casos con una calificación < 5 (calificación baja) y un aumento significativo de la proporción de casos hacia la categoría de calificación QOLIE-10 de 8 a 10 puntos (calificación alta). Ningún paciente observó una reducción del puntaje del instrumento QOLIE-10 durante el periodo de seguimiento, y en 87.1% se registró aumento en al menos una categoría del QOLIE-10 (es decir, el paso de la categoría baja a la intermedia, o de ésta a la alta) (Figura 2). El mayor beneficio en la calificación de calidad de vida lo presentaron los pacientes más jóvenes (mejoría en al menos una categoría en el instrumento QOLIE-10 de 97% y 94%, para los grupos de 12-16 y de 17-30 años, respectivamente), pero en 69.6% de los adultos mayores se observó también dicho beneficio.

No se observaron efectos adversos mayores, y en sólo un caso se requirió la suspensión del tratamiento con LEV debido a intolerancia. Otros eventos adversos menores no fueron registrados.

DISCUSIÓN

Los resultados de este trabajo muestran una respuesta satisfactoria en todos los grupos etarios de pacientes con epilepsia refractaria de acuerdo con la clasificación internacional de la ILAE (del inglés,

Tabla 1
Ciudades participantes en el estudio

Ciudad	Total	Género	
		Masculino	Femenino
Ciudad de México	30	22	8
Acapulco	13	9	4
Veracruz	13	4	9
Mérida	9	4	5
Guadalajara	5	3	2
Total	70	42	28

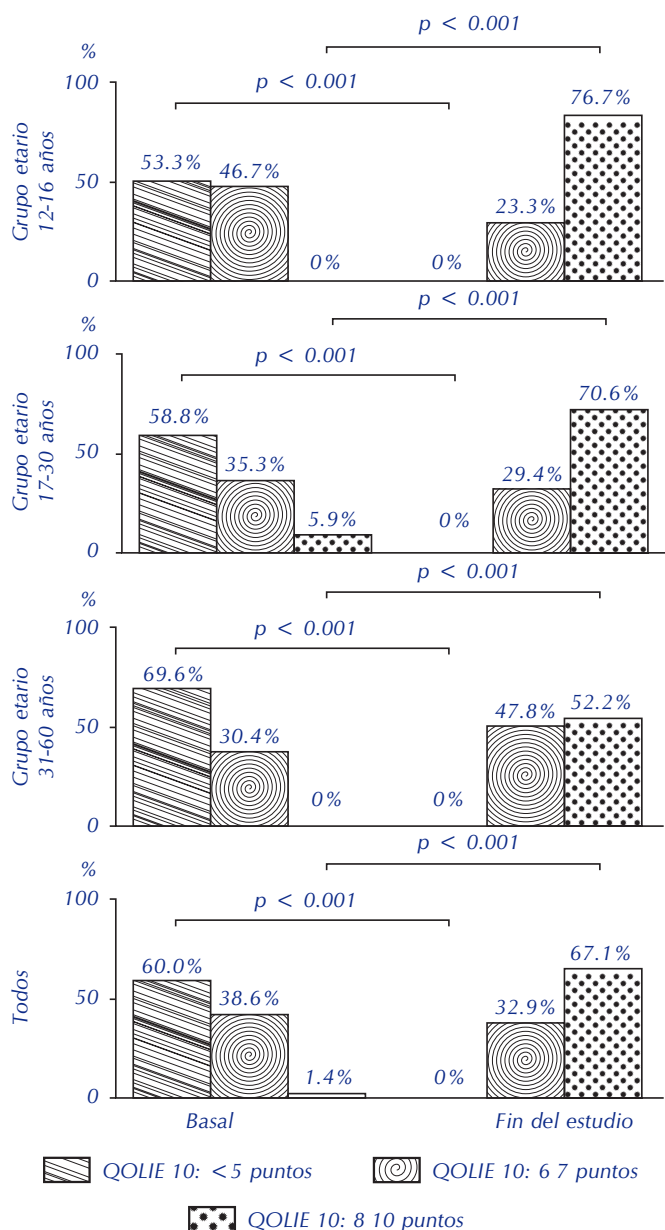


Figura 1. Cambio en las puntuaciones del instrumento de evaluación de calidad de vida QOLIE 10, por grupo etario.

International League Against Epilepsy). De esta forma, se confirma que la adición de LEV al tratamiento de las crisis parciales refractarias se asocia a un mayor control de crisis, reducción en el número de MAEs y aumento en las calificaciones de calidad de vida en un instrumento diseñado específicamente para pacientes que sufren epilepsia. La utilidad ha sido de gran impacto en nuestra población estudiada, particularmente con las ventajas de disminuir la frecuen-

cia de las crisis epilépticas en 50%, y más aún, con la disminución de fármacos antiepilépticos llegando en algunos casos hasta monoterapia. Por estas razones y dados los resultados de estudios precedentes, LEV ofrece importantes ventajas, entre las que podemos citar:

- Amplio espectro, siendo de utilidad en las crisis parciales y generalizadas con un buen perfil de seguridad.³²
- Las reacciones idiosincráticas no causan un efecto significativo meritorio de suspensión del tratamiento en la mayoría de los casos.
- No se requiere de dosificación baja al inicio del tratamiento, y su acción se identifica a partir de dos días después del inicio del manejo. En nuestro estudio se observaron resultados satisfactorios en el control de las crisis a partir de los primeros 15 días, y se logró la oportunidad de suspender MAEs para disminuir la cantidad de reacciones adversas asociadas a la polifarmacia.
- No se requieren niveles de laboratorio de control.
- La utilidad en la epilepsia refractaria es satisfactoria obteniendo una mejoría en más de 75% como monoterapia o biterapia en la población mexicana aquí estudiada. Particularmente en adolescentes fue bien tolerada, lo cual es consecuente con los reportes de Coppola, *et al.*,³³ quienes publicaron resultados satisfactorios comparados con oxcarbazepina en epilepsia rolándica benigna, aunque existe la opción de no administrar antiepilépticos dada la historia natural de esa enfermedad.

Este estudio presenta algunas limitaciones que deben ser discutidas para la correcta interpretación de los resultados. Primeramente, no podemos descartar un sesgo de selección debido a la naturaleza abierta de la inclusión de pacientes y a la carencia de grupo control tratado con placebo o algún otro MAE de referencia. El periodo de observación fue relativamente corto y no se realizaron análisis de costo-beneficio. No obstante, este informe aporta nuevo conocimiento en tanto se muestra que LEV es efectivo y seguro en la población mexicana en un amplio rango de edad.

En conclusión, la terapia de adición con LEV en pacientes mexicanos con crisis parciales refractarias se asocia a una disminución en la frecuencia de crisis, en el número de MAEs empleados para el control

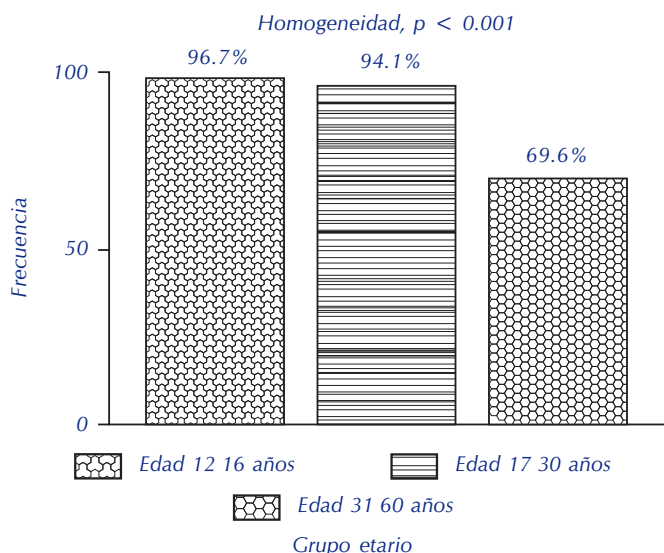


Figura 2. Frecuencia de mejoría en al menos una categoría del instrumento de evaluación de calidad de vida QOLIE 10, por grupo etario.

de la epilepsia, beneficio patente en la calidad de vida y todo ello a costa de mínimos efectos adversos clínicamente significativos.

REFERENCIAS

- Löscher W, Hönack D. Profile of UCB L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats. *Eur J Pharmacol* 1993; 232: 147-58.
- Brodie MJ, Schachter S. Fast facts-Epilepsy. Health press Ltd Oxford, UK; 1999. ISBN 1-899541-27-6.
- Sander WJ, Shorvon S. Epidemiology of the epilepsies *Neurol Neurosurg Psych* 1996; 61(5): 433-43.
- Klitgaard H, Matagne A, Gobert J, Wülfert E. Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy. *Eur J Pharmacol* 1998; 353: 191-206.
- Löscher W, Hönack D, Rundfelt C. Antiepileptogenic effects of the novel anticonvulsant levetiracetam in the kindling model of temporal lobe epilepsy. *J Pharmacol Ther* 1998; 284(2): 474-9.
- Noyer M, Gillard M, Matagne A, Hénichart JP, Wülfert E. The novel antiepileptic drug levetiracetam appears to act via specific binding site in CNS membranes. *Eur J Pharmacol* 1995; 286: 137-46.
- Patasalos PN. Pharmacokinetics profile of levetiracetam: towards ideal characteristics. *Pharmacol Ther* 2000; 85: 77-85.
- Perucca E, Gidal BE, Ledent E, Baltes E. Levetiracetam does not interact with other antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl. 7): 254-5.
- Shorvon S, Van Rijckevorsel K. Levetiracetam, a pirrolidone drug recently licensed as an antiepileptic. *J Neurol Neurosurg Psych* 2001; 34: 58-69.
- Kasteleijn-Nolst Trénité D, Marescaux C, Stoidieck S, Edelbroek P, Oosting J. Photosensitive epilepsy: a model to study the effect of antiepileptic drugs. Evaluation of piracetam analogue, levetiracetam. *Epilepsia Res* 1996; 25: 225-30.
- Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizures* 2000; 9: 80-7.
- Smith K, Betts T, Pritchett L. Levetiracetam, a promising for the treatment of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(Suppl-Florence): 39.
- Genton P, Gelisse P. Antimyoclonic effect of levetiracetam. *Neurology* 2001; 56: 411-2.
- Krauss GL, Bergin MB, Kramer RE, Cho YW, Reich SG. Suppression of Post-hypoxic and post-encephalitic myoclonus with levetiracetam. *Neurology* 2001; 56: 411-2.
- Löscher W, Honack D. Development of tolerance during chronic treatment of kindled rats with the novel AED levetiracetam. *Epilepsia* 2000; 41(12): 1499-506.
- Ben-Menachem E. Sustained efficacy during long-term treatment with levetiracetam. *J Neurol Sc.* 2001; 187(Suppl. 1).
- Lynch BA, Lambeng N, Nock K, Kessel-Hammes P, Bajjalieh S, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *PNAS* 2004; 101(26): 9861-6.
- Ben-Menachem E. Efficacy and Tolerability of Levetiracetam 3000 mg/d in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. *Epilepsia* 2000; 41(10): 1276-83.
- Ben-Menachem E. Preliminary efficacy of levetiracetam in monotherapy. *Epileptic Disord* 2003; 5(Suppl. 1): S51-S55.
- Pellock JM, Glauser TA, Martina BE, Fountain NB, Ritter FJ, Ocpes RM, Donald SW. Pharmacokinetic study of levetiracetam in children *Epilepsia* 2001; 42(12): 1574-9.
- Lagae L, Byse G, Deconinck A, Ceulemans B. Effect of levetiracetam in refractory childhood epilepsy syndromes. *Eur J Paed Neurol* 2003; 7: 123-8.
- Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen ChM, Donald SW. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: An open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43(5): 518-24.
- Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fund Clin Pharmacol* 2001; 15: 405-17.
- Verdru P. Epilepsy in children: the evidence for new antiepileptic drugs. *Acta Neurol Scand* 2005; 112(Suppl. 181): 17-20.
- Kerlinger FN. Muestreo y aleatorización. En: *Investigación del comportamiento*. 2a. Ed. México: McGraw-Hill; 1988: 135.
- McGuigan FJ. Diseño experimental. El diseño factorial. En: *Psicología experimental. Enfoque metodológico*. 2a. Ed. México: Trillas; 1972, p. 291-340.
- Sarramona LJ. Diseños factoriales. En: *Investigación y estadística aplicadas a la educación*. Barcelona: CEAC; 1980, p. 209-18.
- Williams F. Análisis multifactorial de variancia. En: *Razonamiento estadístico*. 2a. Ed. México: Interamericana; 1982, p. 82-96.
- Krakow K, Walker M, Otoul C, Sander JWAS. Continuación a largo plazo de levetiracetam en pacientes con epilepsia refractaria. *Neurology* 2001; 56: 1772-4.
- Shorvon S D, LöwenHI A, Janz D, Bielen E. Estudio multicéntrico doble ciego, aleatorio, controlado con placebo. Levetiracetam como terapia de adición en pacientes con crisis parciales refractarias. *Epilepsia* 2000; 41(9): 1179-86.
- Vicrey BG, Perrine KR, Hyas RD, Hermann BP, Cramer JA, Gordon J, Meador KJ, Devinsky O. Quality of life in epilepsy QOLIE-89. Scoring manual. Santa Monica Ca.: Edit Rand; 1993.
- Cramer JA, Arrigo C, Van Hammer G, Gaujer LJ, Cereghino JJ. Effect of levetiracetam on epilepsy-related quality of life. N132 Study Group *Epilepsia* 2000; 41: 868-74.
- Coppola G, Franzoni E, VerrotiA, Garone C, Sarajlija J. Levetiracetam or oxcarbazepine as monotherapy for children and adolescents with benign rolandic seizures. *Seizure* 2007; 16: 271-5.



Correspondencia: Dra. Edith Alva-Moncayo.

Departamento de Neurología Pediátrica, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México.

Correo electrónico: puebla302@hotmail.com.