

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

Clinical experience with intravenous levetiracetam in 48 pediatric patients for the management of acute seizures and uncontrolled epilepsy

Peña-Landín Dora Maricela,* Ruiz García Matilde*

* Instituto Nacional de Pediatría; Ciudad de México, D.F., México.

RESUMEN

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

OBJETIVO: Describir el perfil clínico, indicaciones de uso parenteral y control de crisis convulsivas en 48 pacientes pediátricos con epilepsia manejados con levetiracetam intravenoso en monoterapia o terapia de adición.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo, sobre el uso de levetiracetam intravenoso en pacientes pediátricos cuya vía enteral estaba contraindicada realizado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de febrero 2011 a abril 2013.

RESULTADOS: Se incluyeron 48 pacientes, 60% de población < 2 años. La epilepsia focal sintomática en 39 pacientes (81%). Etiología: encefalopatía hipóxico isquémica (EHI) (n = 14), disgenesia cerebral (n = 10) y trastornos metabólicos adquiridos (n = 7). Indicaciones de manejo intravenoso: descontrol de crisis (n = 23) y ayuno por enfermedad médica concomitante (n = 11). Cuarenta y tres pacientes (89.5%) estuvieron libres de crisis en las primeras 24 h. La administración intravenosa se realizó en dosis de 20 mg/kg cada 12 h, mínimo dos y máximo seis dosis. No se presentaron efectos adversos durante ésta. Al restablecimiento de la vía oral se realizó el cambio de vía intravenosa a vía oral o enteral en dosis equivalente. Treinta y cinco pacientes (73%) mantuvieron tratamiento con levetiracetam en mono o bifarmacia hasta por 36 meses (con media de 18.5 meses, DS ± 10.5). Trece pacientes (27%) suspendieron levetiracetam con una media de 4.1 meses, ninguno por falla terapéutica, un paciente presentó como efecto adverso agresividad en la primera semana y los demás por dificultad económica.

CONCLUSIONES: Esta serie muestra que el levetiracetam es un fármaco útil y seguro que permitió un adecuado manejo de crisis agudas y control crónico de la epilepsia. Se obtuvo adherencia de 80% de los pacientes hasta por 36 meses. El levetiracetam es un fármaco de amplio espectro, con escasos efectos adversos y es una opción para manejo intravenoso en niños.

Palabras clave: Encefalopatía hipóxico isquémica, levetiracetam.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the treatment of epilepsy it is necessary to select drugs with high efficacy and minimum side effects. Levetiracetam seems to have an ideal pharmacological profile. Although the oral route is the usual form of administration, sometimes it is required the intravenous administration.

OBJECTIVE: To describe the clinical profile, indications in intravenous administration and seizures control of 48 pediatric epileptic patients managed with intravenous levetiracetam in monotherapy or add-on therapy.

METHODS: This is a retrospective and observational study performed at the National Institute of Pediatrics between February 2011 to April 2013, in patients receiving intravenous levetiracetam, for whom the enteral route was contraindicated.

Correspondencia: Dra. Dora Maricela Peña Landín y Dra. Matilde Ruiz García.
Insurgentes Sur 3700, Letra C. Col. Insurgentes Cuicuilco, Deleg. Coyoacán, C.P. 04530, México D.F.
Correo electrónico: landin_p@hotmail.com, matilderruizg@hotmail.com

Artículo recibido: Febrero 21, 2014.
Artículo aceptado: Abril 3, 2014.

RESULTS: A total of 48 records were included, 60% of the population < 2 years. Symptomatic focal epilepsy was present in 39 patients (81%). The most common etiologies were: hypoxic-ischemic encephalopathy (HIE) (n = 14), cerebral dysgenesis (n = 10) and acquired metabolic disorders (n = 7). Indications for intravenous administration: uncontrolled seizures (n = 23) and fasting due to medical illness (n = 11). A total of 43 patients (89.5%) were seizure-free during the first 24 h. Intravenous administration was performed with dose 20 mg/kg b.i.d. and the patients received 2 to 6 IV doses, without any adverse effects. Once the enteral route was restored, the change from intravenous to oral route was made in equivalent doses. In all, 35 patients (73%) maintained levetiracetam treatment in mono/politherapy for up to 36 months (average 18.5 months, SD ± 10.5). A total of 13 patients (27%) discontinued levetiracetam, none for therapeutic failure, 1 patient developed aggression during the first week as adverse event and suspended levetiracetam, followed by economic hardship.

CONCLUSIONS: This series shows that levetiracetam is an antiepileptic drug that enabled adequate control in acute seizures and chronic management of epilepsy. Adherence was obtained in 80% of patients. The levetiracetam is a safe, broad-spectrum antiepileptic with few adverse effects and is a good option for intravenous use in children.

Key words: Hypoxic ischemic encephalopathy, levetiracetam.

INTRODUCCIÓN

Las crisis convulsivas agudas constituyen la manifestación neurológica más común en la infancia. La epilepsia y las crisis convulsivas agudas son trastornos neurológicos comunes en la población pediátrica, afecta alrededor de 5% de los niños.¹ La elección del fármaco antiepiléptico (FAE) adecuado representa un reto. A pesar del uso frecuente de éstos, existen pocos estudios acerca de la seguridad y eficacia de la mayoría de estos medicamentos en la población pediátrica. En el tratamiento de la epilepsia es necesario elegir un fármaco con alta eficacia, tolerabilidad y escasos efectos secundarios.^{2,3} La administración oral es la forma habitual de uso de los FAE, sin embargo, se requiere la vía parenteral, en pacientes epilépticos en ayuno por enfermedad médica concomitante o por cirugía, o en quienes se necesita un inicio de acción rápido como aquéllos con descontrol agudo de crisis o el estado epiléptico. Durante las últimas décadas, los antiepilépticos disponibles por vía parenteral en México han sido fenitoína, ácido valproico, benzodiazepinas y recientemente se comercializó el levetiracetam (LEV) y la lacosamida.^{4,5} El LEV es un antiepiléptico de amplio espectro, eficaz en crisis parciales simples, con o sin generalización secundaria, y en crisis generalizadas (tónico clónicas generalizadas primarias y crisis mioclónicas).⁶⁻⁸ Es un derivado pirrolidónico, químicamente diferente a los otros agentes anticonvulsivantes. Tiene un mecanismo de acción novedoso, el cual no involucra los neurotransmisores inhibidores o excitatorios.^{9,10} Se une a una glucoproteína integral de la membrana: SV2A, localizada a nivel de la vesícula sináptica, previniendo la liberación de ésta, lo que impide la conducción a través de la sinapsis.^{6,11} La evidencia de estudios *in vitro* demuestra una disminución en el potencial sináptico excitatorio en neuronas deficientes de esta proteína por medio de neuromodulación, ya que la unión específica del LEV a la proteína SV2A parece ocasionar una reducción en la tasa de liberación de vesículas presinápticas.^{1,12,13} También inhibe los canales de alto voltaje tipo N que activan el calcio, reduciendo la liberación intraneuronal, del mismo que interviene en la modulación del GABA.^{2,14} Posee características farmacocinéticas óptimas para el manejo agudo y crónico, como son rápida, biodisponibilidad de 95%, cinética lineal, unión a proteínas

plasmáticas < 10%, eliminación renal, carece de interacciones farmacológicas, amplio margen terapéutico y efectos adversos mínimos.¹⁵⁻²⁵ Los estudios han demostrado que el LEV intravenoso tiene un perfil farmacocinético y de seguridad favorable.^{26,27} El tratamiento con LEV intravenoso ha sido aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos para el tratamiento en terapia de adición en mayores de 16 años cuando la administración oral no es factible. Basado en los estudios en adultos, un modelo predictivo en la población pediátrica sugiere que el LEV puede ser administrado intravenoso en niños con infusiones de quince minutos dos veces al día.¹⁶ En México se encuentra disponible desde el 2002 en presentación intravenosa. De acuerdo con la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) se tiene aprobado como FAE como terapia adjunta a partir de los cuatro años de edad, y por la FDA a partir del primer mes de edad.¹⁴ Aunque no ha sido aprobado su uso como monoterapia, varios estudios muestran que es efectivo y es una opción de tratamiento bien tolerada en adultos con epilepsia parcial refractaria.^{28,29}

El objetivo de este trabajo es describir el perfil clínico, demográfico y terapéutico de pacientes tratados con LEV intravenoso, así como las indicaciones del uso intravenoso y control de crisis convulsivas en 48 pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Pediatría.

MÉTODOS

Se trata de un estudio de cohorte con eje: retrospectivo, observacional y descriptivo, sobre la experiencia clínica sistematizada del uso de LEV intravenoso realizado en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de febrero 2011 a abril 2013.

Población

Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de epilepsia descontrolada y crisis convulsivas agudas que recibieron manejo farmacológico con levetiracetam intravenoso en el periodo de febrero de 2011 a abril de 2013.

Criterios de selección

Se incluyeron a todos los pacientes tratados con LEV intravenoso. Los datos se obtuvieron de manera retrospectiva

en los expedientes de 48 pacientes. Se realizó un análisis descriptivo del perfil clínico, tipos de epilepsia, etiología, indicaciones del LEV intravenoso, efectos adversos asociados a su administración, control de las crisis y tratamiento antiepileptico en mono o bifarmacia. El tipo de crisis se definió de acuerdo con la clasificación internacional de crisis epilépticas y a la revisión de la terminología en el reporte de la ILAE 2005-2009.¹⁷ Según la etiología, las crisis se clasificaron en genética, estructural metabólica y causa desconocida (ILAE, 2010).¹⁷

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

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 48 pacientes epilépticos hospitalizados que recibieron LEV intravenoso. La edad media fue de 3.48 años (13 días-15 años, DS ± 4.34). El 58.3% fueron del sexo masculinos. Los datos demográficos se muestran en la *tabla 1*. Se dividieron en cuatro grupos: recién nacidos (20.8%), un mes < 2 años (39.5%), dos a seis años (14.5%) y > 6 años (25%). Los tipos de epilepsia se muestran en la *tabla 2*. Predominó la epilepsia focal en 81%, la etiología estructural metabólica se presentó en 81%, y de ésta, la encefalopatía hipóxico isquémica fue la más frecuente (29%) (*Tabla 3*). Las indicaciones del LEV intravenoso se muestran en la *tabla 4*, la principal indicación fue el descontrol de crisis, seguido de ayuno por enfermedad médica concomitante en pacientes epilépticos (n = 3 en estado de choque y n = 8 por cirugía) y en tercer lugar por estado epiléptico (n = 8). La dosis utilizada en forma inicial fue de 20 mg/kg en una infusión durante 15 minutos, con dosis de mantenimiento de 40 mg/kg

Tabla 1. Datos demográficos.

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

Tabla 2. Tipos de epilepsia.

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

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

Tabla 3. Etiología.

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

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

Tabla 4. Indicaciones de LEV intravenoso.

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

administradas cada 12 h. No se presentaron efectos adversos durante la administración intravenosa. En cuanto al uso crónico del fármaco, 35 (72.9%) pacientes continuaron con LEV entre uno y 36 meses (media 18.5 meses, DS ± 10.5). El 27% (n = 13) de los pacientes suspendieron el fármaco, la causa principal fue la económica (n = 5), en dos el cambio de fármaco se realizó en otra institución, una defunción no relacionada

y un paciente por efecto adverso caracterizado por agresión y hostilidad durante la primera semana. El tiempo en que se suspendió fue de un mes a 14 meses (media 4.6 meses). En ningún paciente se documentó por falta de eficacia. Una vez que la vía enteral se restableció, se realizó el cambio de vía intravenosa a vía oral o enteral (en pacientes con sonda de gastrostomía) con la misma dosis de mantenimiento. La dosis de mantenimiento utilizada fue de 40-80 mg/kg/día cada 12 h. De los 48 pacientes, 10 (20.8%) se mantuvieron en monoterapia con LEV, 24 (52%) requirieron politerapia. En 16 pacientes (27%) se suspendió el tratamiento una vez que se resolvió el evento de crisis agudas. El control de las crisis se obtuvo en 89.5% ($n = 43$) de los pacientes durante las primeras 24 h del inicio del LEV (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

La necesidad del manejo intravenoso con FAE se presenta en pacientes con crisis convulsivas agudas sintomáticas y en pacientes con epilepsia, que se encuentran en descontrol o que requieren ayuno médico. En el ámbito intrahospitalario, el perfil clínico epiléptico se presenta con frecuencia en pacientes críticos con patología grave, enfermedad médica concomitante y en aquéllos con polifarmacia. El FAE intravenoso óptimo es aquel que ofrece un amplio espectro antiepileptico, favorables características farmacocinéticas, inicio de acción rápido, disponibilidad por vía intravenosa, ausencia de interacciones y pocos efectos adversos asociados. La información en cuanto a la evaluación de eficacia del uso de LEV intravenoso en niños es limitada. Cilio, *et al.* reportaron dos casos de crisis parciales migratorias en la infancia; cada paciente presentó estado epiléptico refractario, incluyendo benzodiazepinas. Ambos pacientes recibieron LEV intravenoso y mostraron control a las 12 h de administrado. Un segundo estudio retrospectivo de series de casos en pacientes pediátricos con crisis parciales complejas (edad de dos meses a 18 años) reportaron que los 30 pacientes

incluidos tuvieron una respuesta adecuada clínica y electroencefalográfica.¹

En esta serie de 48 pacientes pediátricos, a los que se administró LEV intravenoso, la eficacia global del fármaco fue de 89.5%, resultado similar a lo revisado en la literatura.¹⁸ Las indicaciones de LEV intravenoso fueron descontrol de crisis y ayuno por enfermedad médica concomitante, seguido del estado epiléptico. El 60% de la población fue < 2 años. La epilepsia focal sintomática es la más frecuente. Las etiologías más comunes fueron: la EHI, disgenesia cerebral y trastornos metabólicos. El LEV no forma parte de las guías para el manejo de estado epiléptico, pero está en valoración; existen publicaciones que apoyan su uso,¹⁹ Santos, *et al.* reportan la eficacia del LEV de 67% con una eficacia global de 87% en población adulta.⁵ Haberlandt, *et al.* mostraron el uso de LEV en dos niños con estado epiléptico mioclónico. Alehan, *et al.* contribuyeron con el reporte de caso, apoyando el uso de LEV en un paciente con estado epiléptico no convulsivo. Weber, *et al.* mostraron la eficacia del fármaco en un paciente con síndrome de Angelman en estado epiléptico no convulsivo.⁶

El estudio de Ahmed, *et al.* evaluó la eficacia y tolerabilidad del LEV como terapia adjunta en pacientes pediátricos con epilepsia generalizada ($n = 22$ edad de 4-19 años) con dosis de 250-2,000 mg. El 45% mostró un control de las crisis hasta por un año y en 80% de ellos se normalizó el electroencefalograma.²⁰ Kirmani, *et al.* revisaron de manera retrospectiva 32 pacientes pediátricos epilépticos de dos meses a 18 años de edad, con descontrol de crisis y estado epiléptico en quienes se administró LEV intravenoso con dosis de carga 25-50 mg/kg, mostrando una respuesta favorable para todos los pacientes, con control de las crisis y sin efectos adversos reportados, 15 pacientes egresaron con monoterapia con LEV y nueve en politerapia; concluyendo que el LEV es eficaz tanto para estado epiléptico como en exacerbación de las crisis.⁶

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

En estudios clínicos controlados, los efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia, alteración en el comportamiento y astenia.^{22,23} En esta revisión no se detectaron efectos adversos graves atribuibles a la administración del LEV intravenoso, en un paciente se suspendió el tratamiento por presentar trastorno grave de conducta en la administración durante la primer semana. En la población de esta serie tuvimos diez recién nacidos. En este grupo de edad, su uso se ha incrementado y se informa que es seguro y eficaz. Un estudio prospectivo de LEV intravenoso en neonatos con crisis parciales y generalizadas ($n = 38$, edad gestacional 23-42 semanas) mostró que 30 de 38 pacientes se mantuvieron libres de crisis a la semana y 27 a las cuatro semanas de tratamiento. El efecto adverso encontrado fue somnolencia. Otro estudio prospectivo de LEV como monoterapia en seis neonatos (edad gestacional 31-41 semanas) mostró una eficacia similar, con control de crisis en los primeros seis días de uso. La información de estudios retrospectivos de LEV intravenoso con dosis de 10-60 mg/kg/día muestra resultados variables: uno con

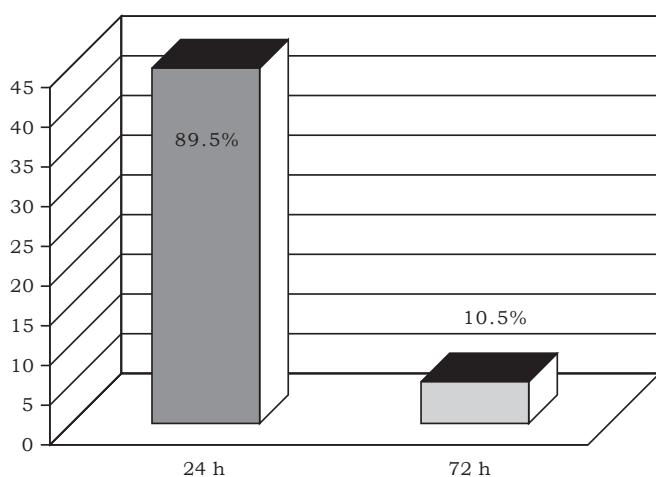


Figura 1. Control en las primeras 24 y 72 h.

control total de crisis en las primeras 72 h y otro con una reducción de 50% de las crisis.²⁴

Las ventajas que ofrece el levetiracetam sobre los fármacos convencionales en crisis neonatales es que tiene un mecanismo de acción distinto, con un sitio de unión específico a proteínas de la vesícula sináptica 2 y regular la liberación de neurotransmisores, lo cual potencialmente pudiera ser un efecto antiepileptico e incluso neuroprotector.³⁰ En un estudio retrospectivo, Brodie, et al. analizaron la evolución de pacientes con LEV en monoterapia en una unidad de epilepsia en Escocia del 2001 al 2009, concluyendo que 49.1% de los pacientes se mantuvo libre de crisis por > 1 año.⁸ Pocos son los estudios que han investigado la eficacia del LEV como monoterapia en crisis parciales en la población pediátrica. Dos series de casos encontraron que en cuatro niños con edades entre 6-16 años (n = 5) y en diez de catorce niños de 2-18 años⁹ con crisis parciales respondieron con LEV en monoterapia. Un estudio retrospectivo identificó 86 niños menores de 16 años de edad con crisis parciales tratados con LEV o carbamazepina en monoterapia durante seis meses.¹⁰ De los 66 pacientes con LEV en monoterapia, 73% se mantuvo libre de crisis a los seis meses comparado con 65% de los pacientes con carbamazepina en monoterapia y el LEV fue mejor tolerado en estos pacientes.⁸ Weinstock, et al.²⁶ llevaron a cabo un estudio multicéntrico en donde evaluaron la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del LEV intravenoso en niños con epilepsia. Se incluyeron 52 pacientes con edades entre un mes hasta 16 años. Ningún efecto adverso significativo fue reportado y en esta población fue bien tolerado.^{6,26}

El LEV, además de sus ventajas en cuanto a mecanismo de acción novedoso ofrece ventajas farmacocinéticas en la población pediátrica, su biodisponibilidad es consistente por vía oral y parenteral, la absorción por vía oral no se afecta por la presencia de alimentos, no produce activación enzimática y sus interacciones farmacológicas son poco probables, lo que resulta importante en aquellos pacientes con polifarmacia o quienes requieren ayuno por cirugía o enfermedad médica concomitante.

Se consideró que el LEV pudiera ser una estrategia terapéutica útil en el manejo de crisis convulsivas agudas y descontrol de epilepsia en la población pediátrica, teniendo en cuenta que la eficacia en esta serie fue 89.5%, la ventaja de no tener efectos adversos atribuibles a su administración intravenosa y ofrecer dicha vía en pacientes en quienes la vía enteral/parenteral no es factible utilizar. Cabe mencionar que se requieren más estudios clínicos controlados para así, proponer el LEV como una opción terapéutica de primera línea en el manejo de crisis convulsivas agudas y pacientes con epilepsia descontrolada, así como una alternativa, incluso para el estado epiléptico en la población infantil.

CONCLUSIONES

El LEV intravenoso es un fármaco antiepileptico seguro en la población pediátrica, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad médica concomitante y en quienes la vía oral/enteral no es factible. Esta serie sugiere que el LEV es un

fármaco eficaz en el control agudo y crónico de crisis convulsivas. A largo plazo se obtuvo adherencia en la mayoría de los pacientes hasta por 36 meses. El LEV no generó efectos adversos atribuibles al manejo intravenoso y esta serie corrobora que el LEV es efectivo en el control de crisis agudas y es una opción para manejo intravenoso.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES

No existen potenciales conflictos de intereses para ninguno de los autores, en este informe científico.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

Los autores no han declarado fuente alguna de financiamiento para este informe científico.

REFERENCIAS

- Cormier J, Chu C. Safety and efficacy of levetiracetam for the treatment of partial onset seizures in children from one month of age. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2013; 9: 295-306.
- Shinnar S, Pellock JM. Update on the epidemiology and prognosis of pediatric epilepsy. *J Child Neurol* 2002; 17 Suppl 1:S4-S17.
- Jiahui L, Xiao N, Chen S. Efficacy and tolerability of Levetiracetam in children with epilepsy. *Brain & Development* 2011; 33: 145-51.
- Giner JC, Hernández RL, Sempere A, Bosacoma Ros L, Berenguer L, et al. Utilización de levetiracetam intravenoso en un hospital general. *Rev Neurol* 2009; 49: 517-19.
- Santos J, Benítez A, Castro E. Levetiracetam endovenoso en el tratamiento de la epilepsia en la sala de urgencias. *Arch Med Urg Mex* 2011; 3: 33-40.
- Aceves J, Khan O, Mungall D, et al. Efficacy and tolerability of intravenous levetiracetam in children. *Frontiers in Neurology* 2013; 4: 1-5.
- Panayiotopoulos CP. Epilepsies vade mecum: epileptic seizures, epileptic syndromes, antiepileptic drug therapy. Oxford: 2010.
- Stephen LJ, Kelly K, Parker P, Brodie MJ. Levetiracetam monotherapy—outcomes from an epilepsy clinic. *Seizure* 2011; 20: 554-7.
- Khurana DS, Kothare SV, Valencia I, Melvin JJ, Legido A. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 227-30.
- Perry S, Holt P, Benatar M. Levetiracetam versus carbamazepine monotherapy for partial epilepsy in children less than 16 years of age. *J Child Neurol* 2008; 23: 515-19.
- Lynch B, Lambeng N, Nocka K, Kensel-Hammes P, Baijalieh SM, Matagne A, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101: 9861-6.
- Yang F, Weisenfeld A, Rothman S. Prolonged exposure to levetiracetam reveals a presynaptic effect on neurotransmission. *Epilepsia* 2007; 48: 1861-9.
- Dedeurwaerdere S, et al. Neuromodulation with levetiracetam and vagus nerve stimulation in experimental animal models of epilepsy. *Acta Neurol Belg* 2006; 106: 91-7.

14. Ruiz M, Munive L. tratamiento farmacológico. Levetiracetam en el paciente pediátrico. Cap. 6. Epilepsia, un enfoque actual. Sentíes H. Ed. Alfil; 2012, p. 45-58.
15. Giner BJC, Hernández RL, Sempere A, Bosacoma Ros L, Berenguer L, et al. Utilización de levetiracetam intravenoso en un hospital general. Rev Neurol 2009; 49: 517-19.
16. Snoeck E, Jacqmin P, Sargentini-Maier ML, Stockis A. Modeling and simulation of intravenous levetiracetam pharmacokinetic profiles in children to evaluate dose adaptation rules. Epilepsy Res 2007; 76: 140-7.
17. Bert AT, et al. Revised terminology and Concepts for organization of seizures and epilepsias: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. Epilepsia 2010; 51: 676-85.
18. Rüegg S, Naegelin Y, Hardmeier M, Winkler DT, Marsch S, Fuhr P. Intravenous levetiracetam: treatment experience with the first 50 critically ill patients. Epilepsy Behav 2008; 12: 477-80.
19. Knake S, Gruener J, Hattemer K, Klein KM, Bauer S, Oertel WH, et al. Intravenous levetiracetam in the treatment of benzodiazepine-refractory status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008; 79: 588-9.
20. Ahmed A, Rawabi K, Rawan H. Efficacy and safety of levetiracetam in pediatric epilepsy. Saudi Pharmaceutical Journal 2012; 20: 81-4.
21. Merhar S, Schibler K, Sherwin C, et al. Pharmacokinetics of Levetiracetam in neonatos with seizures. J Pediatr 2011; 159: 152-4.
22. Abend N, Monk H, Licht D, Drugos D. Intravenous levetiracetam in critically ill children with status epilepticus or acute repetitive seizures. Pediatr Crit Care Med 2009; 10: 505-10.
23. Delanty N, Jones J, Tonner F. Adjunctive levetiracetam in children, adolescents, and adults with primary generalized seizures: Open-label, noncomparative, multicenter, long-term follow-up study. Epilepsia 2012; 53: 111-19.
24. Lagae L, Buyse G, Ceulemans B. Clinical experience with levetiracetam in childhood epilepsy: an add-on and mono-therapy trial. Seizure 2005; 14: 66-71.
25. Patsalos PN. Pharmacokinetic profile of levetiracetam: toward ideal characteristics. Pharmacol Ther 2000; 85: 77-85.
26. Weinstock A, Ruiz M, Gerard D, Toublanc N, Stockis A, Farooq O, Dilley D, et al. Prospective Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Studies of Intravenous Levetiracetam in Children With Epilepsy. J Child Neurol 2013; 00: 1-7.
27. Perry MS, Benatar M. Efficacy and tolerability of levetiracetam in children younger than 4 years: a retrospective review. Epilepsia 2007; 48: 1123-7.
28. Grosso S, Cordelli DM, Franzoni E, Coppola G, Capovilla G, Zamponi N, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in infants and young children with refractory epilepsy. Seizure 2007; 16: 345-50.
29. Varelas PN, Spanaki M. Management of seizures in the critically ill. Neurologist 2006; 12: 127-39.
30. Ríos FB, Ibarra PJ, Olivas PE, Munive BL. Levetiracetam en crisis convulsivas refractarias de inicio en la etapa neonatal: experiencia en el Instituto Nacional de Perinatología. Rev Mex Neuroci 2010; 11: 199-204.