



# Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 13 • Vol. 13, Nº 1 • Marzo 2023



## **Epilepsia, Insuficiencia Cardíaca y Anticonvulsivos**

Journal of Cardiac Failure 28(4):630-638, Abr 2022. Pág. 3

## **Eficacia del Levetiracetam, la Lamotrigina y el Valproato de Sodio en la Epilepsia Mioclónica Juvenil**

Caspian Journal of Internal Medicine 13(3):617-622, Feb 2022. Pág. 6

## **Comparación de Levetiracetam con Fenobarbital en las Convulsiones Neonatales**

Pediatric Neurology 138:62-70, Ene 2023. Pág. 9

## **Levetiracetam y Fenobarbital para las Convulsiones Neonatales**

Global Pediatric Health 9:1-8, Dic 2022. Pág. 12

**Fuente:** Journal of Cardiac Failure 28(4):630-638, Abr 2022

**Autores:** Liang D, Gardella E, Sessa M y colaboradores

**Institución:** University of Copenhagen, Copenhagen; University of Southern Denmark, Odense, Dinamarca

**Título:** The Relationship between Valproate and Lamotrigine/Levetiracetam Use and Prognosis in Patients with Epilepsy and Heart Failure: A Danish Register-Based Study

# Epilepsia, Insuficiencia Cardíaca y Anticonvulsivos

El uso de ácido valproico se asocia con mayores tasas de mortalidad por causa cardíaca y por cualquier causa en pacientes mayores de 65 años con epilepsia e insuficiencia cardíaca.

## Introducción y objetivos

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), incluido el accidente cerebrovascular (ACV), son la causa de alrededor del 50% de las epilepsias de inicio tardío en personas mayores de 65 años. La coexistencia de estas enfermedades representa un complejo escenario clínico, dado que los antiepilépticos tienen efectos cardiovasculares negativos, incluidos isquemia miocárdica y alteraciones de la conducción auriculoventricular, que pueden llevar a la insuficiencia cardíaca (IC).

La lamotrigina, el levetiracetam y el ácido valproico son los fármacos habitualmente utilizados en este contexto, muchas veces en forma de tratamientos personalizados que evalúan las respuestas individuales y las interacciones farmacológicas. El ácido valproico está contraindicado en individuos con trastornos del ciclo de la urea, con disfunción pancreática o hepática, con porfirias o con consumo simultáneo de carbapenémicos o de mefloquina. El levetiracetam está contraindicado en pacientes con pancitopenia o con ideación suicida, mientras que la lamotrigina lo está en personas con antecedentes de síndrome de Stevens-Johnson o de reacciones a fármacos, con eosinofilia o con síntomas sistémicos.

Los perfiles farmacodinámicos de los tres antiepilépticos son diferentes. La lamotrigina tiene alta selectividad por los canales de sodio y de calcio, estabiliza la membrana de la neurona presináptica y reduce la liberación de glutamato. El levetiracetam inhibe los canales de  $Ca^{++}$  tipo N, modula la exocitosis de neurotransmisores y reduce la liberación de  $Ca^{++}$  de los depósitos intraneuronales. El mecanismo anticonvulsivo del ácido valproico incluye la modulación del ácido gamma aminobutírico, el bloqueo de

los canales iónicos dependientes del voltaje y la inhibición de la histona desacetilasa.

Estos diferentes perfiles farmacodinámicos determinan distintos grados de seguridad cardiovascular. El levetiracetam es el fármaco con menor cantidad de efectos cardíacos, la lamotrigina modula la conducción cardíaca, mientras que el ácido valproico se ha asociado con IC.

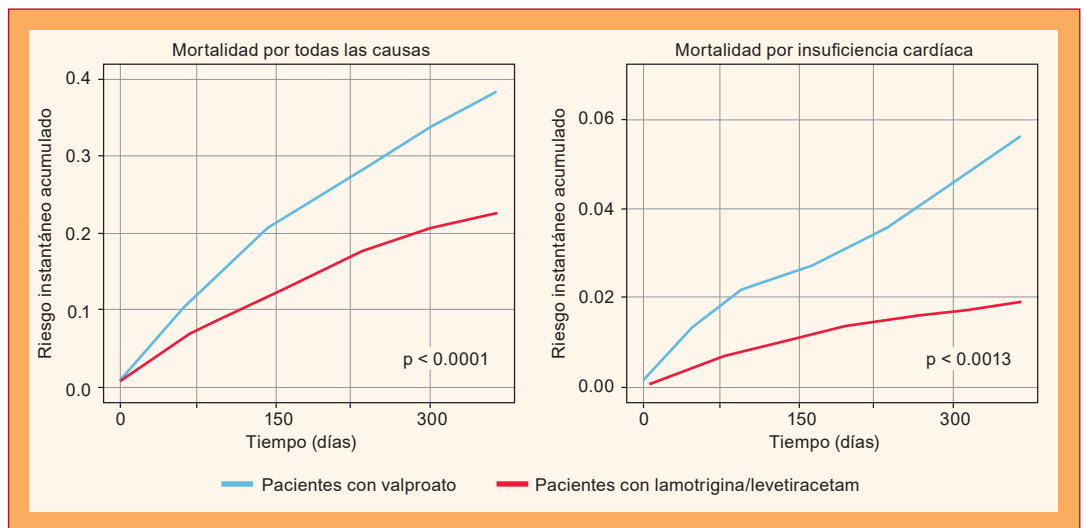
El objetivo de este estudio fue comparar el riesgo de mortalidad por cualquier causa y el riesgo de mortalidad por IC en pacientes con epilepsia e IC tratados con ácido valproico, frente a los tratados con levetiracetam/lamotrigina.

## Pacientes y métodos

Se trató de un estudio de cohortes basado en datos obtenidos de registros administrativos gubernamentales daneses, entre 1996 y 2018. Las bases de datos usadas permiten rastrear información a nivel individual. Los registros utilizados fueron el Registro Danés de Ingresos Familiares, el Registro Nacional de Pacientes, el Registro de Medicamentos Recetados, el Registro Danés de Causas de Muerte, el Registro Civil de Dinamarca y el Registro Danés de Educación.

La población estudiada incluyó a todos los ciudadanos daneses mayores de 65 años con IC y epilepsia, quienes iniciaron su medicación anticonvulsiva (levetiracetam, lamotrigina, ácido valproico) durante el estudio. El diagnóstico de IC fue hecho por los criterios ICD10 (código I50), al igual que el de epilepsia (código G40). La población de estudio fue dividida en dos cohortes: pacientes con lamotrigina/levetiracetam y pacientes con ácido valproico.

Los criterios de valoración fueron la mortalidad por cualquier causa y la mortalidad específica por IC. El período de seguimiento



**Figura 1.** Riesgo instantáneo homogeneizado acumulado de los criterios de valoración del estudio. Valor de p calculado con la prueba de Gray.

**Tabla 1.** Cociente de riesgo instantáneo (*hazard ratio* [HR]) bruto y ajustado para los criterios de valoración.

Cohorte	Pacientes (n)	Eventos (n)	Personas/años de seguimiento	HR (IC 95%)	Criterio de valoración	Tipo
VAL	696	220	560	1.77 (1.38, 2.15)	Mortalidad por toda causa	Bruto
LTG/LEV	649	130	586	Grupo de referencia	-	-
VAL	696	220	560	1.37 (1.01, 1.85)	Mortalidad por toda causa	Ajustado
LTG/LEV	649	130	586	Grupo de referencia	-	-
VAL	274	84	222	1.63 (1.15, 2.33)	Mortalidad por toda causa ajustada	Ajustado
LTG/LEV	274	55	237	Grupo de referencia	-	-
VAL	696	32	560	3.04 (1.45, 6.49)	Mortalidad por IC	Bruto
LTG/LEV	646	11	586	Grupo de referencia	-	-
VAL	696	32	560	2.39 (1.02, 5.60)	Mortalidad por IC	Ajustado
LTG/LEV	646	11	586	Grupo de referencia	-	-

HR, *hazard ratio*; IC, insuficiencia cardíaca; IC 95%, intervalo de confianza del 95%; LEV, levetiracetam; LTG, lamotrigina; VAL, ácido valproico.

fue de 365 días a partir de la fecha de incorporación al protocolo. Los criterios para censura estadística fueron logro del criterio de valoración, terminación del período de seguimiento, muerte o emigración permanente.

Las características clínicas basales y las características demográficas consideradas como potenciales factores de confusión fueron comparadas entre las cohortes; las diferencias en las variables continuas se informaron como medias y error estándar, y como medianas con rango intercuartílico (RIC) en caso de variables continuas con distribución no paramétrica. Se informa la tasa de incidencia y el cociente de riesgo instantáneo (*hazard ratio* [HR]). Se utilizó un modelo de regresión de Cox para ajustar los HR antes de las comparaciones. Las pruebas de riesgo instantáneo proporcional se emplearon para evaluar la presunción de proporcionalidad. El riesgo instantáneo acumulado se com-

paró con gráficos homogeneizados y con la prueba de Gray. Se empleó la inferencia condicional para investigar las interacciones no lineales entre covariables.

Todos los análisis estadísticos fueron hechos con la premisa de la intención de tratar. El cumplimiento terapéutico a la medicación anticonvulsiva se evaluó con un programa específico (CMA5 - Adhere®). Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para comprobar la consistencia de los resultados.

## Resultados

En total, 1345 pacientes fueron incluidos en el estudio; el 72.3% tenía antecedentes de ACV o de factores de riesgo cardiovascular (hipertensión: 56.1%; enfermedad coronaria: 42.9%; infarto de miocardio: 23.1%; dislipidemia: 29.4%; fibrilación auricular: 48.4%). Entre otras entidades asociadas con la epilepsia, el 11.9% tenía demencia, menos

del 5% tenía trastornos hepáticos y el 12.6% tenía trastornos renales crónicos.

Los pacientes que recibieron ácido valproico tuvieron el diagnóstico de IC una mediana de 3.53 años (RIC: 1.13 a 7.73) antes del comienzo del estudio, mientras que aquellos que recibieron lamotrigina/levetiracetam lo tuvieron una mediana de 4.06 años antes (RIC: 1.23 a 8.36).

Los pacientes tratados con ácido valproico tuvieron una edad significativamente mayor que los sujetos que recibieron lamotrigina/levetiracetam (77.9 años frente a 76.5 años,  $p = 0.002$ ). La relación hombres:mujeres fue similar en ambas cohortes. Un total de 548 pacientes (ácido valproico: 274; lamotrigina/levetiracetam 274) se incluyeron en un análisis de grupos homogeneizados. El cumplimiento terapéutico fue de 100% en ambas cohortes.

Las siete principales causas de muerte fueron: ACV (16%), IC (12%), neumonía (9%), insuficiencia respiratoria (8%), cardiopatía isquémica (5%), ECV no especificada (3%) y paro cardíaco (2%). Durante el año de seguimiento, los pacientes tratados con ácido valproico tuvieron un HR acumulado para IC y para mortalidad por cualquier causa significativamente mayor que el de aquellos con lamotrigina/levetiracetam (HR ajustado de IC = 2.39; [intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.02 a 5.60; HR ajustado de mortalidad por cualquier causa = 1.37; IC 95%: 1.01 a 1.85).

En el primer análisis de sensibilidad realizado en la cohorte homogeneizada, los resultados fueron congruentes con los de la cohorte completa para la mortalidad por cualquier causa. En el segundo análisis de sensibilidad, el riesgo de mortalidad por cualquier causa al año fue del 29% (IC 95%: 25% a 33%) para el grupo de ácido valproico, y del 22% (IC 95%: 18% a 26%) para el grupo de lamotrigina/levetiracetam. El riesgo de mortalidad por IC fue del 5% (IC 95%: 3% a 7%) para el grupo de ácido valproico, y del 2% (IC 95%: 1% a 4%) para el grupo de lamotrigina/levetiracetam.

## Discusión y conclusiones

Los mayores de 65 años constituyen una población en continuo aumento, lo que hace a este grupo relevante desde la perspectiva de la salud pública. La combinación de epilepsia y comorbilidad cardiovascular es común en las personas de edad avanzada.

En este estudio, los autores señalan que el 72.3% de los pacientes tenía antecedentes de

ACV, un reconocido factor de riesgo de epilepsia en individuos mayores de 65 años. Se sabe que los factores concurrentes de riesgo cardiovascular (como la IC) están asociados con mayor prevalencia de ACV. Los autores observaron también que los pacientes medicados con ácido valproico tenían mayor riesgo de mortalidad por IC y de mortalidad por cualquier causa en comparación con los que recibían lamotrigina/levetiracetam. Los resultados se mantuvieron congruentes en los análisis de sensibilidad para la mortalidad por cualquier causa, aunque la cantidad de participantes fue demasiado pequeña para sacar conclusiones similares para la mortalidad por IC.

Los efectos cardiovasculares de los anticonvulsivos pudieron haber contribuido a la morbimortalidad de estos pacientes. Se sabe que el uso de ácido valproico está asociado con regulación hacia el incremento de la hormona antidiurética, lo que produce aumento de la angiotensina 2, un biomarcador clave en la IC. El ácido valproico, además, induce alteraciones de la conducción cardíaca, que llevan a hipotensión y a isquemia miocárdica.

La reducción del riesgo de mortalidad por IC observada en el grupo de lamotrigina/levetiracetam, por otro lado, es atribuida a los menores efectos cardiovasculares de estos fármacos.

Los autores mencionan algunas limitaciones de la investigación: se trató de un estudio de observación, con las restricciones propias de esta metodología; no se realizó caracterización del tipo de convulsiones, y no pudieron excluirse factores de confusión residuales.

La elección del anticonvulsivo puede influir en el pronóstico de los pacientes mayores de 65 años con epilepsia y con IC como enfermedad concurrente. En estos casos, el tratamiento de la epilepsia con ácido valproico está asociado con riesgo aumentado de mortalidad por IC y de mortalidad por cualquier causa, frente al tratamiento con lamotrigina/levetiracetam.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,  
palabras clave, patrocinio, conflictos  
de interés, especialidades médicas,  
autoevaluación.  
<http://www.sic.info/data/resic.php/172415>

**Fuente:** Caspian Journal of Internal Medicine

13(3):617-622, Feb 2022

**Autores:** Daneshyar S, Ghiasian M, Moradi S, Khanlarzadeh E

**Institución:** Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Irán

**Título:** Efficacy of Levetiracetam, Lamotrigine and Sodium Valproate on Seizure Attacks and EEG Disorders in Patients with Juvenile Myoclonic Epilepsy: A Double Blind Randomized Clinical Trial

# Eficacia del Levetiracetam, la Lamotrigina y el Valproato de Sodio en la Epilepsia Mioclónica Juvenil

El levetiracetam y el valproato sódico presentaron una eficacia similar en el control de las convulsiones en la epilepsia mioclónica juvenil. Al año de tratamiento, las frecuencias de las convulsiones y las sacudidas mioclónicas disminuyeron de forma significativa con ambos fármacos.

## Introducción

La epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) es uno de los tipos más importantes de epilepsia idiopática generalizada y consiste en sacudidas mioclónicas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas (TCG) y, en ocasiones, crisis de ausencia. De manera característica, estos ataques, especialmente las sacudidas mioclónicas, empeoran a primera hora de la mañana. Este tipo de epilepsia se observa en niños y adultos jóvenes, y la media de edad de los pacientes es de 15 años (8-34 años). Las pruebas de diagnóstico por imágenes cerebrales son normales. El electroencefalograma (EEG) muestra espigas generalizadas y poliespigas irregulares de 4-6 Hz. El diagnóstico se basa en los antecedentes de convulsiones TCG y de sacudidas mioclónicas, y los hallazgos del EEG. La causa subyacente de la EMJ se desconoce y es probable que existan defectos genéticos complejos subyacentes. Por lo general, los pacientes responden rápidamente a los fármacos antiepilépticos estándar, pero la medicación de por vida es esencial debido a que son frecuentes las recaídas luego de suspender la medicación. El valproato sódico, que facilita la actividad del ácido gamma aminobutírico (GABA), es el fármaco de elección en la mayoría de los casos. En caso de intolerancia al valproato sódico o de respuesta inadecuada, pueden utilizarse lamotrigina, topiramato, zonisamida o levetiracetam. El objetivo de los autores fue analizar la eficacia del valproato sódico, el levetiracetam y la lamotrigina en la EMJ, para determinar cuál tiene la mejor eficacia, con menos efectos secundarios.

## Métodos

El diseño del estudio fue controlado y a doble ciego, y participaron pacientes de más de 12 años, con diagnóstico reciente de EMJ. Se incluyeron un total de 102 pacientes con EMJ que se dividieron al azar en tres grupos para recibir valproato, levetiracetam o lamotrigina, y fueron seguidos durante 12 meses a intervalos especificados. Las dosis se incrementaron gradualmente hasta lograr el control de las convulsiones, la aparición de efectos adversos o hasta alcanzar la dosis completa (valproato sódico 3000 mg/día, levetiracetam 3000 mg/día y lamotrigina 500 mg/día).

Los resultados se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis, ANOVA y la prueba de la *t* para muestras independientes para cada grupo, y se comparó la eficacia de los fármacos.

## Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 22.8 años, el 28.4% fueron hombres y el 71.6% mujeres. Las dosis terminales efectivas de valproato sódico, levetiracetam y lamotrigina fueron de 1000, 1000 y 250 mg, respectivamente. La Tabla 1 muestra la media de las frecuencias de las sacudidas mioclónicas y de las convulsiones TCG, mensualmente, antes del tratamiento y después de este. El número de sacudidas mioclónicas en el grupo de lamotrigina fue significativamente superior (reducción del 71%) que en los grupos de valproato sódico (reducción del 82%) y de levetiracetam (reducción del 87%). Más del 96% de los pacientes del grupo de valproato sódico, más del 85% del grupo de levetiracetam,

**Tabla 1.** Media de las frecuencias mensuales de sacudidas mioclónicas y convulsiones tónico-clónicas generalizadas (TCG), antes del tratamiento y después de este.

Grupo de fármacos	Sacudidas mioclónicas antes del tratamiento	Sacudidas mioclónicas después del tratamiento	Convulsiones TCG antes del tratamiento	Convulsiones TCG después del tratamiento
Valproato de sodio	14.61 ± 15.52	1.66 ± 3.78	0.93 ± 0.43	0.03 ± 0.16
Levetiracetam	11.23 ± 11.19	1.35 ± 5.36	1.33 ± 1.84	0.19 ± 0.48
Lamotrigina	16.37 ± 25.6	4.63 ± 9.36	1.31 ± 0.65	0.56 ± 1.04
Valor de p	0.95*	0.045*	0.05**	0.005**

\*Prueba de Kruskal-Wallis; \*\*ANOVA

**Tabla 2.** Principales reacciones adversas a fármacos notificadas.

Grupo de fármacos	Complicaciones							
	Erupción n (%)	Alteración de la memoria n (%)	Náuseas n (%)	Pérdida de cabello n (%)	Obesidad n (%)	Temblor n (%)	Mareos Nn (%)	Pruebas de función hepática anormales n (%)
Valproato de sodio	0	25 (61)	8 (19.5)	19 (46.3)	13 (31.7)	15 (36.6)	7 (17.11)	11 (26.83)
Levetiracetam	0	1 (3.2)	5 (16.5)	1 (3.2)	2 (6.5)	2 (6.5)	9 (29)	1(3.23)
Lamotrigina	5 (16.7)	5 (16.7)	8 (2.6)	4 (13.3)	2 (6.7)	2 (6.7)	6 (20)	3 (10)
Total	5 (5)	31 (30.4)	21 (20.6)	24 (23.53)	19 (18.6)	19 (18.6)	22 (21.5)	15 (4.8)

p = 0.037

Los efectos secundarios graves, como la erupción cutánea, fueron más frecuentes en el grupo de lamotrigina, y las reacciones adversas del valproato sódico suelen ser reversibles.

tam y más del 56% del grupo de lamotrigina lograron el control de las convulsiones TCG. De este modo, se controlaron aproximadamente el 96% de este tipo de convulsiones y cerca del 87% de las sacudidas mioclónicas. El 92.7% de los pacientes del grupo de valproato sódico respondió al fármaco y el 7.3% no lo hizo, mientras que las cifras respectivas en el grupo de levetiracetam fueron del 93.5% y el 6.5%. En el grupo de lamotrigina hubo respuesta en el 70% de los casos y falta de respuesta en el 30%. De este modo, el fracaso farmacológico fue significativamente superior en el grupo de lamotrigina. No hubo diferencias estadísticas significativas entre el valproato sódico y el levetiracetam. No obstante, entre estos dos fármacos y la lamotrigina, la diferencia fue significativa y este último agente fue menos eficaz, con efectos secundarios más graves.

En los tres grupos (p = 0.81) y en cada uno de ellos, el EEG se normalizó en más del 80% de los pacientes.

En la Tabla 2 se muestran las reacciones adversas más frecuentes y las alteraciones de las pruebas de función hepática. Como se observa, los pacientes del grupo de valproato sódico presentaron más reacciones al fármaco y más pruebas de función hepática anormales, diferencias que fueron significativas (p = 0.037).

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su estudio indicaron que, luego de 12 meses de seguimiento, las frecuencias de convulsiones TCG y sacudidas mioclónicas disminuyeron significativamente en los tres grupos (valproato sódico, levetiracetam y lamotrigina). En la mayoría de los casos se logró el control de las convulsiones. La media de convulsiones TCG luego del tratamiento fue de 0.03 para el grupo de valproato sódico (más del 96% de control), de 0.19 para el grupo de levetiracetam (más del 85% de control) y de 0.56 para el de lamotrigina (más del 56% de control). La comparación de las convulsiones TCG y las sacudidas mioclónicas en los tres grupos demostró diferencias significativas entre lamotrigina y los otros dos grupos, mientras que el valproato sódico y el levetiracetam tuvieron los mismos efectos, sin diferencias significativas. En los tres grupos, el EEG se normalizó en más del 80% de los pacientes. El 92.7% de los pacientes del grupo de valproato sódico respondió al fármaco y el 7.3% de los individuos no lo hizo; las cifras respectivas en el grupo de levetiracetam fueron del 93.5% y el 6.5%. En el grupo de lamotrigina hubo respuesta en el 70% de los casos y falta de respuesta en el 30%. Las sacudidas mioclónicas promedio se redujeron, asimismo, en aproximadamente un 87% en

el grupo de levetiracetam, en un 82% en el grupo de valproato sódico y en un 71% en el grupo de lamotrigina. Tanto el valproato sódico como el levetiracetam tuvieron efectos significativos en la reducción de las convulsiones TCG y las sacudidas mioclónicas después de 12 meses. Dado que el valproato sódico está contraindicado en el embarazo, y en el estudio la mayoría de los pacientes fueron mujeres en edad reproductiva, el levetiracetam puede ser una buena alternativa al valproato sódico, especialmente en mujeres en edad fértil.

La lamotrigina, aunque tuvo algunos efectos positivos en la reducción de las sacudidas mioclónicas y las convulsiones TCG, se acompañó de pocos resultados efectivos y mayor número de sacudidas mioclónicas después del tratamiento, así como de efectos secundarios graves como erupción cutánea (16.7%). En esta investigación no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el valproato sódico y el levetiracetam, pero sí entre estos dos fármacos y la lamotrigina. En conclusión, el levetiracetam y el valproato sódico presentaron una eficacia similar en

el control de las convulsiones en la EMJ. En el grupo de lamotrigina, la tasa de fracasos, mioclonías y reacciones adversas al fármaco fue significativamente superior que la del valproato sódico y el levetiracetam.

La lamotrigina no es una opción de tratamiento adecuada para los pacientes con EMJ como monoterapia, mientras que el levetiracetam puede ser una buena alternativa al valproato sódico, especialmente en mujeres en edad fértil. Es necesaria la realización de ensayos con muestras más grandes y seguimiento más prolongado para confirmar estos hallazgos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,  
palabras clave, patrocinio, conflictos  
de interés, especialidades médicas,  
autoevaluación.

<http://www.siic.info/data/resiic.php/172413>

**Fuente:** Pediatric Neurology 138:62-70, Ene 2023

**Autores:** Bättig L, Dünner C, Ramantani G y colaboradores

**Institución:** University Children's Hospital Zurich, Zurich, Suiza

**Título:** Levetiracetam versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Retrospective Cohort Study

# Comparación de Levetiracetam con Fenobarbital en las Convulsiones Neonatales

El fenobarbital se asoció con más eventos adversos que el levetiracetam, y ambos fueron igual de eficaces, aunque de manera incompleta, en el tratamiento de las convulsiones neonatales. El levetiracetam puede ser una alternativa segura y eficaz al fenobarbital como medicación anticonvulsiva de primera línea en el tratamiento de las convulsiones neonatales.

## Introducción

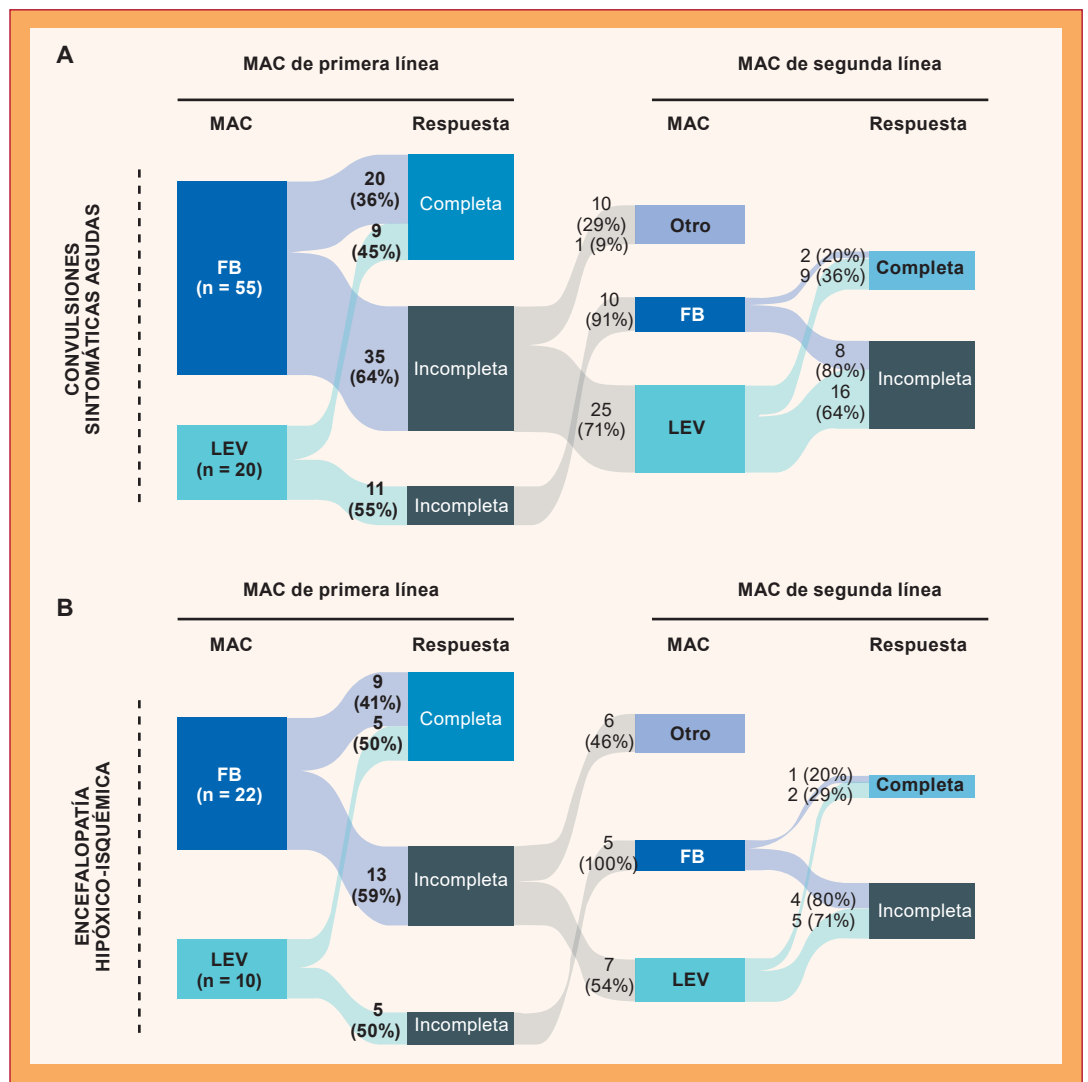
Las convulsiones neonatales se observan en 1 a 4 de cada 1000 neonatos, con tasas sustancialmente más altas en los recién nacidos prematuros. Este tipo de convulsiones, sobre todo cuando son recurrentes o prolongadas, aumentan el riesgo de secuelas neurológicas, como trastornos cognitivos y motores y epilepsia luego del período neonatal. El fenobarbital (FB) se utiliza habitualmente como medicación anticonvulsiva (MAC) de primera línea para las convulsiones neonatales, pero demostró eficacia solo en la mitad de los casos y produjo el fenómeno de desacoplamiento electroclínico en los neonatos tratados. Además, el FB se asoció con apoptosis neuronal generalizada y deterioro de la maduración sináptica en el cerebro inmaduro de la rata. Los principales efectos adversos del FB, como la hipotensión, la supresión respiratoria y la sedación, son especialmente relevantes en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Las MAC de tercera generación con un buen perfil de eficacia y seguridad, en particular el levetiracetam (LEV), se presentan como nuevas opciones terapéuticas para las convulsiones neonatales. El aumento del uso de LEV en las convulsiones neonatales por sobre el FB se debe a su farmacocinética más favorable, caracterizada por una depuración lineal, pocas interacciones farmacológicas y un amplio índice terapéutico. Sin embargo, aún no se dispone de pruebas inequívocas de la eficacia del LEV en el tratamiento de las convulsiones neonatales, en particular en comparación con el FB. En 2015, los auto-

res modificaron el protocolo de tratamiento de las convulsiones neonatales en su institución para incorporar al LEV como MAC de primera línea en lugar de FB. En este estudio se comparó la seguridad y eficacia de LEV y FB como MAC de primera línea, con consideración de los años anteriores y posteriores a la modificación del protocolo de tratamiento.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de 108 neonatos a término y pretérmino (edad de 30 días o menos o edad gestacional corregida de 44 semanas o menos) con convulsiones confirmadas por electroencefalograma (EEG) tratados con LEV o FB de primera línea entre 2012 y 2020. Las convulsiones electrográficas en neonatos se definieron como eventos EEG súbitos y anormales con un patrón repetitivo y evolutivo, con un voltaje pico a pico  $> 2$  mV y una duración  $> 10$  segundos, mientras que “evolutivo” se refirió a una evolución inequívoca en frecuencia, voltaje, morfología o localización. Las convulsiones se clasificaron como electrocardiográficas solamente o electroclínicas (asociación de un signo clínico con la descarga ictal). La frecuencia de las convulsiones en las primeras 24 horas se determinó mediante informes clínicos y los resultados de la monitorización continua mediante EEG/EEG de amplitud integrada, si se disponía de ellos. De acuerdo con el protocolo de tratamiento institucional, los neonatos con convulsiones recibieron una infusión durante 15 minutos de LEV a





**Figura 1.** Respuesta al tratamiento según la etiología. (A) Entre los neonatos con convulsiones sintomáticas agudas ( $n = 75$ ), solo 29 de 75 (39%) alcanzaron la ausencia de crisis tras el tratamiento de primera línea: la respuesta al tratamiento no varió según la MAC (LEV, 9 de 20 [45%]; FB, 20 de 55 [37%];  $p = 0.59$ ). (B) Entre los neonatos con convulsiones debidas a encefalopatía hipóxico-isquémica ( $n = 32$ ), solo el 44% de los neonatos alcanzaron la ausencia de convulsiones luego del tratamiento anticonvulsivo de primera línea: la respuesta al tratamiento no varió en función de la MAC (LEV, 5 de 10 [50%]; FB, 9 de 22 [41%];  $p = 0.71$ ).

MAC, medicación anticonvulsiva; LEV, levetiracetam; FB, fenobarbital.

30 mg/kg o FB a 15-20 mg/kg, con 15 minutos adicionales para que la MAC hiciera efecto. Si las convulsiones persistían o reaparecían 30 minutos después de finalizar la primera infusión, los neonatos recibían una dosis adicional de LEV a 30 mg/kg (hasta una dosis máxima de 60 mg/kg) o FB a 5 mg/kg cada 15 minutos (hasta una dosis máxima de 40 mg/kg). Si las convulsiones persistían o reaparecían 30 minutos después de alcanzar la dosis máxima, el paciente era tratado con la otra MAC. Si las convulsiones persistían tras el tratamiento con la MAC de primera y segunda líneas, los neonatos recibían un agente de tercera línea como midazolam, fenitoína o lidocaína por vía intrave-

nosa y topiramato por vía oral. La respuesta al tratamiento se definió como: 1) el cese completo de las convulsiones en el EEG luego de la administración de la MAC; 2) la ausencia de la administración de más MAC para el control de las convulsiones. Si se administraron dos o más MAC antes del cese de las convulsiones, se consideró eficaz el último agente utilizado.

Se registraron los efectos adversos (presencia de hipotensión; anomalías de la frecuencia cardíaca o respiratoria con necesidad de oxígeno, ventilación o tratamiento vasopresor; irritabilidad o sedación con alimentación deficiente y cambios en los parámetros de laboratorio).

## Resultados

La MAC de primera línea fue el LEV en 33 (31%) y el FB en 75 (69%) de los 108 neonatos (60 de sexo femenino). Ochenta y nueve (82%) de los neonatos fueron nacidos a término y 19 (18%), prematuros (< 37 semanas de edad gestacional). La etiología comprendió convulsiones sintomáticas agudas en el 69% de los casos (30% encefalopatía hipóxico-isquémica, 32% vascular estructural, 6% infecciosa, 3% metabólica) y epilepsia neonatal en el 22% (5% estructural debida a malformación cerebral, 17% genética); en el 9% de los casos se desconocía la etiología. Los dos subgrupos que recibieron como primera línea LEV o FB no difirieron significativamente en cuanto a sus características clínicas.

Cuarenta y dos de 108 (39%) neonatos alcanzaron la ausencia de crisis luego del tratamiento de primera línea. La respuesta al tratamiento no varió en función de la MAC de primera línea utilizada entre todos los neonatos, aquellos con crisis sintomáticas agudas o aquellos con epilepsia de inicio neonatal (Figura 1). La dosis más alta administrada, tanto de LEV como de FB o MAC de primera línea, no difirió significativamente entre los neonatos con una respuesta incompleta y completa. La respuesta al tratamiento fue inferior en los neonatos con mayor frecuencia de crisis, en particular en aquellos con estado epiléptico frente a los que presentaron crisis poco frecuentes ( $p < 0.001$ ), independientemente de la edad gestacional, la etiología o los hallazgos del EEG. Se observaron efectos adversos en 22 neonatos tratados con FB (24%) y solo en uno (1%) tratado con LEV ( $p < 0.001$ ).

## Discusión y conclusión

Comentan los autores que la respuesta al tratamiento con MAC de primera línea en neonatos con convulsiones confirmadas por EEG fue, en general, baja y no difirió entre LEV y FB en todos los neonatos, o entre aquellos con convulsiones sintomáticas agudas y epilepsia de inicio neonatal. La res-

puesta al tratamiento fue inferior en los neonatos con mayor frecuencia de crisis, pero no difirió en función de la edad gestacional, la etiología o los resultados del EEG. El perfil de efectos adversos del LEV fue más favorable que el del FB.

Este estudio indica que el LEV puede ser una alternativa segura y eficaz al FB como MAC de primera línea en el tratamiento de las convulsiones neonatales. Los autores sugieren una posible no inferioridad y un perfil de seguridad más aceptable para el LEV, y por lo tanto puede ser una opción razonable como MAC de primera línea para las convulsiones neonatales en lugar del FB. El tratamiento de las convulsiones neonatales confirmadas por EEG debe iniciarse lo antes posible, ya que una mayor frecuencia de convulsiones predispone a una respuesta menos favorable. Es necesaria la realización de más estudios que incluyan otros análisis de subgrupos de la respuesta al tratamiento para determinar la eficacia del LEV frente al FB en contextos específicos. Los análisis de seguimiento a largo plazo en lactantes tratados previamente con LEV, en comparación con FB para las convulsiones neonatales, son cruciales para abordar el impacto de esta MAC en los desenlaces cognitivos y convulsivos a largo plazo.

En suma, el FB se asoció con más eventos adversos que el LEV, y ambos fueron igual de eficaces, aunque de manera incompleta, en el tratamiento de las convulsiones neonatales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	<b>Código Respuesta Rápida</b> <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. <a href="http://www.siic.info/data/resic.php/172414">http://www.siic.info/data/resic.php/172414</a>

**Fuente:** Global Pediatric Health 9:1-8, Dic 2022  
**Autores:** Akeel N, Suliman H, El Din Fathallah M y colaboradores  
**Institución:** University of Benha, Benha; Menoufia University, Shebeen Elkom, Egipto  
**Título:** A Comparative Study of Levetiracetam and Phenobarbital for Neonatal Seizures as a First Line Treatment

# Levetiracetam y Fenobarbital para las Convulsiones Neonatales

El levetiracetam es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento de las convulsiones neonatales, con menor aparición de efectos adversos que el fenobarbital, por lo que puede considerarse una alternativa de primera línea.

## Introducción y objetivos

Las convulsiones neonatales (CN) son una presentación común de lesión cerebral en el recién nacido, y afectan a entre 1.5 y 5 cada mil nacidos vivos a término, y a entre 57.5 y 132 cada mil nacidos vivos prematuros. Las CN están asociadas con alta morbimortalidad y representan un desafío diagnóstico y terapéutico en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN).

La identificación rápida de las CN y su correcto tratamiento son esenciales para disminuir el impacto negativo sobre el cerebro en desarrollo. Entre las diversas etiologías de las CN, la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) es una de las más comunes. Las CN no tienen muchas veces una manifestación clínica definida y pueden ser tanto subestimadas como sobreestimadas. El electroencefalograma (EEG) continuo o el videoelectroencefalograma continuo es el método de elección para el diagnóstico y clasificación de las CN, pero no está disponible en muchas UCIN.

El fenobarbital es un antiepiléptico ampliamente utilizado para el tratamiento de las CN. Controla las descargas convulsivas y disminuye la tasa metabólica neuronal. Los datos disponibles indican que puede controlar entre el 43% y el 80% de las CN (50% a 70% cuando es utilizado en combinación con fenilhidantoína). Los efectos a corto plazo del fenobarbital incluyen hipotensión y depresión respiratoria; a largo plazo pueden verse afectadas las funciones cognitivas. También se ha informado que el fenobarbital puede acelerar la apoptosis neuronal en el cerebro inmaduro.

El levetiracetam parece tener un perfil de efectividad y de seguridad superior al del fenobarbital y al de otros anticonvulsivos; se

sugiere que tiene también efectos neuroprotectores en el cerebro en desarrollo. Se ha informado una tasa de efectividad de 77% en las CN, y existe evidencia que indica que puede ser una alternativa al fenobarbital en las CN, aunque los estudios controlados son escasos.

En este trabajo, los autores compararon la efectividad y el perfil de seguridad del levetiracetam y del fenobarbital en el tratamiento de las CN.

## Pacientes y métodos

Se trató de un estudio prospectivo controlado, aleatorizado y con doble enmascaramiento, llevado a cabo en la UCIN de un hospital universitario del tercer nivel, en Benha, Egipto, durante un período de dos años (2020-2022). Un comité independiente de ética aprobó el protocolo de investigación y se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los pacientes.

Fueron incluidos 104 recién nacidos (RN: entre 0 y 28 días) con CN, que fueron identificadas como movimientos disfuncionales agudos, anormales, estereotipados y paroxísticos, en los primeros 28 días de vida en RN a término, o en las primeras 48 semanas gestacionales en RN prematuros. Estos movimientos fueron registrados por la familia, las enfermeras o los médicos de la UCIN. Se incluyeron los RN con convulsiones por trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia), por errores congénitos del metabolismo (hiperglicinemia no cetósica, déficit de piridoxina) y por síndrome de abstinencia a opioides, y aquellos que hubieran recibido anticonvulsivos antes del ingreso en el protocolo. El registro de EEG fue realizado en la misma cama del paciente. Los RN con CN fueron asignados aleato-

**Tabla 1.** Factores de riesgo de convulsiones neonatales.

	Grupo fenobarbital (n = 52)	Grupo levetiracetam (n = 52)	
Características	n (%)	n (%)	p
<b>Maduración</b>			
Término	42 (80.76)	44 (84.61)	0.233
Pretérmino	10 (19.23)	8 (15.38)	-
<b>Factores prenatales</b>			
Diabetes gestacional	10 (19.23)	8 (15.38)	0.043*
RPM	4 (7.69)	3 (3.84)	-
Hipertensión materna	6 (11.53)	4 (7.69)	-
Enfermedades tiroideas	2 (3.84)	3 (3.84)	-
Cardiopatías	1 (1.91)	2 (3.84)	-
Convulsiones	0 (0.0)	1 (1.92)	-
Otros	8 (15.38)	5 (9.61)	-
Sin factores de riesgo	22 (42.30)	26 (50.00)	-
<b>Parto</b>			
Normal	39 (75.00)	40 (76.92)	0.781
Cesárea	13 (25.00)	12 (23.08)	-
<b>Asfixia perinatal</b>			
Sí	15 (28.84)	17 (32.69)	0.037*
No	37 (71.15)	35 (67.30)	-

RPM, ruptura prolongada de membranas.

\* Estadísticamente significativo.

riamente a uno de dos grupos (relación 1:1): grupo de FEN (tratamiento estándar con fenobarbital, 20 mg/kg por vía intravenosa [i.v.]) y grupo de LEV (tratamiento con levetiracetam), 20 mg/kg i.v.). La respuesta positiva al tratamiento fue definida como la cesación clínica de las convulsiones dentro de los 20 minutos de administrado el anti-convulsivo. Si las convulsiones continuaban a los 20 minutos, se administraba una segunda dosis de 10 mg/kg del mismo fármaco recibido previamente.

El fracaso del tratamiento fue definido como la persistencia de las convulsiones 40 minutos después de iniciadas. En este caso, se administró difenilhidantoína 20 mg/kg i.v. (los pacientes del grupo LEV recibieron previamente una dosis de FEN).

Según las respuestas iniciales al tratamiento, las dosis de mantenimiento fueron: LEV 20 mg/kg/día en dos dosis iguales; FEN 5 mg/kg/día en una dosis. Los fármacos fueron inicialmente administrados por vía i.v. y luego por vía oral.

El criterio principal de valoración fue la proporción de RN que lograron control de las convulsiones con la primera o con la segunda dosis del fármaco, y que permanecieron sin convulsiones en las 24 horas subsiguientes.

El criterio secundario de resultado fue la proporción de RN que registraron eventos adversos.

El tamaño muestral fue calculado sobre la base de la efectividad esperada (86% para el LEV; 62% para el FEN), con una potencia beta de 0.8 y con un valor alfa de 0.05. Las comparaciones entre los grupos fueron hechas con la prueba de la *t* para muestras independientes (variables continuas) y con la prueba de chi al cuadrado (variables categóricas). Los resultados son expresados como riesgo relativo (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

## Resultados

En total, 136 RN con CN fueron considerados elegibles para el estudio y 32 RN no fueron incluidos por presentar criterios de exclusión. Los 104 RN incluidos fueron asignados aleatoriamente al grupo de FEN (n = 52) o al grupo de LEV (n = 52). No hubo diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos. La mayoría de los pacientes eran > 37 semanas (80% y 84%), y tenían > 2500 g de peso (88% y 92%). La prematuridad fue del 19.23% en el grupo de FEN y 15.38% en el grupo de LEV.

La diabetes gestacional fue el factor de riesgo más importante en el grupo de FEN, mientras que la hipertensión lo fue en el grupo de LEV ( $p = 0.05$ ). La proporción de partos por cesárea fue 25% en el grupo de FEN y 23% en el grupo de LEV. Se reportó asfixia perinatal en el 28.8% del grupo de FEN, frente a 32.6% del grupo de LEV ( $p = 0.05$ ). La causa más común de convulsiones en todos los participantes fue EHI. El tipo más frecuente de convulsiones fueron las tónicas, seguidas por las clónicas.

Después de la primera dosis de anticonvulsivo, se registró el cese de las convulsiones en el 67.30% del grupo de LEV y en el 46.15% del grupo de FEN. En el grupo de LEV, a las 24 horas permanecía sin convulsiones el 78.8% de los pacientes, mientras que en el grupo de FEN este porcentaje fue 65.3% ( $p = 0.01$ ). Los RN del grupo de LEV mostraron mejor control de las convulsiones que los del grupo de FEN (RR = 0.53, IC 95%: 0.13 a 0.8).

No se registraron reacciones adversas en los pacientes que recibieron LEV; en el grupo de FEN, 12 RN (23.07%) presentaron reacciones adversas (hipotensión, bradicardia, depresión respiratoria).

### Discusión y conclusiones

El tratamiento de las CN está basado en el uso de anticonvulsivos. La guía clínica emitida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el FEN como primera opción, dada su capacidad para controlar las convulsiones y su efecto de reducción del metabolismo cerebral. El FEN, sin embargo, presenta numerosos efectos adversos, como hipotensión, depresión respiratoria, daño al cerebro en desarrollo, aumento de la apoptosis neuronal y deterioro cognitivo. El impacto de los anticonvulsivos neonatales sobre el neurodesarrollo requiere nuevas evaluaciones. Según los autores, el LEV presenta en general mayores ventajas que el

FEN respecto a los efectos colaterales y al neurodesarrollo a largo plazo. A pesar de ello, el LEV tiene aún rango de anticonvulsivo de segunda línea en las UCIN.

En este estudio, los autores hallaron mayor efectividad y mayor seguridad del LEV frente al FEN para el tratamiento de las CN. Los pacientes que recibieron LEV mostraron mayor porcentaje de control de las convulsiones y ausencia de efectos adversos. Estos resultados son similares a los de otras investigaciones previas, que concluyeron que el LEV era una alternativa efectiva y segura como anticonvulsivo de primera línea para las CN. Estudios con monitoreo videoelectroencefalográfico informaron mejor control de la actividad convulsiva en los RN con LEV, frente a aquellos tratados con FEN.

Los autores mencionan algunas limitaciones del estudio: tamaño muestral reducido, seguimiento a corto plazo, falta de monitoreo EEG en todos los pacientes y que no se midieron las concentraciones plasmáticas de los fármacos estudiados.

En conclusión, este estudio muestra que el LEV es una opción efectiva y segura para el tratamiento de las CN, ya que logra un adecuado control y presenta menor aparición de efectos adversos que el FEN, por lo que el fármaco podría ser considerado una alternativa de primera línea para el tratamiento de esta afección neonatal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023  
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida  
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,  
palabras clave, patrocinio, conflictos  
de interés, especialidades médicas,  
autoevaluación.  
<http://www.siic.info/dato/resic.php/172412>

Investigación+Documentación S.A.  
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Baliarda. El arte y el diseño de la portada fueron realizados por Laboratorio Baliarda. Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

**Baliarda en Neurología** es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Baliarda ni de SIIC, quienes declinan toda responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Baliarda en Neurología**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.