

Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile

Mónica Kyonen^a , Lily Acuña^a, Bárbara Ramos^b, Jocelyn Gutiérrez^b, R. Mauricio Barría^c 

RESUMEN

Introducción. El levetiracetam (LEV) es un antiepiléptico aprobado por el Instituto de Salud Pública de Chile como terapia concomitante en crisis epilépticas en niños mayores de cuatro años. Sin embargo, es ampliamente indicado desde el periodo neonatal, lo que hace necesario evaluar su utilización fuera de ficha técnica.

Objetivo. Determinar el perfil de prescripción-indicación de LEV en el tratamiento de las crisis epilépticas en menores de cuatro años en un hospital de alta complejidad del sur de Chile.

Población y método. Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se revisaron las historias clínicas de quienes iniciaron tratamiento con LEV entre 2014 y 2019, y se recopilaron datos sobre variables sociodemográficas, farmacológicas y clínicas. El análisis se basó en la descripción del perfil de los pacientes, prescripción, seguimiento y seguridad.

Resultados. Se incluyeron 68 pacientes: 40 (58,8 %) de sexo masculino, 49 (72,1 %) con edad gestacional \geq 37 semanas. La etiología principal de la epilepsia fue de tipo estructural (35,3 %); el LEV se utilizó principalmente en niños diagnosticados con malformación del sistema nervioso central (17,6 %) y predominó la monoterapia (55,9 %). En el 50 % se usó LEV para crisis focales. Cinco niños (7,3 %) presentaron trastornos de tipo psiquiátrico clasificados como probables reacciones adversas al medicamento.

Conclusión. El LEV se utilizó en niños con diferentes diagnósticos con baja frecuencia de eventos adversos. El perfil de utilización varió en los diferentes grupos etarios. Es necesario identificar en futuros estudios la efectividad especialmente en el recién nacido y en epilepsias refractarias.

Palabras clave: levetiracetam; revisión de la utilización de medicamentos; utilización de medicamentos; recién nacido; lactante.

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10233>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10233.eng>

Cómo citar: Kyonen M, Acuña L, Ramos B, Gutiérrez J, Barría RM. Perfil de prescripción de levetiracetam en niños menores de cuatro años atendidos en un hospital de alta complejidad de Chile. *Arch Argent Pediatr.* 2024;122(4):e202310233.

^a Servicio de Farmacia, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^b Servicio de Pediatría y Policlínico de Neurología, Hospital Base Valdivia, Valdivia, Chile; ^c Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Correspondencia para R. Mauricio Barría: rbarria@uach.cl

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 30-9-2023

Aceptado: 5-12-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

INTRODUCCIÓN

Las crisis epilépticas en niños son un desorden neurológico frecuente que alcanza alrededor del 1 % de las atenciones de urgencia pediátrica.¹ Se ha demostrado que casi dos tercios de los niños con epilepsia logran estar libres de convulsiones durante más de tres a cinco años, y casi la mitad de todos los pacientes pueden dejar de tomar antiepilépticos con éxito. Los avances en neuroimagen y genética han permitido clasificar a las crisis epilépticas según su etiología en estructurales, genéticas, infecciosas, inmunomediadas, metabólicas y desconocidas.^{2,3} En el contexto neonatal, a nivel internacional hay cifras que informan de una incidencia general de convulsiones de 0,4 por 1000 nacidos vivos; oscila en prematuros desde 0,2 a 1 por 1000 nacidos vivos en comparación con 0,4 por 1000 nacidos vivos de término.⁴

En el manejo farmacológico, se respalda de manera limitada el uso de antiepilépticos (AE) en el periodo neonatal. El fenobarbital es de primera línea en el tratamiento y resolución completa de las crisis neonatales, con una eficacia variable entre el 33 % y el 77 %; sin embargo, no está exento de efectos adversos e interacciones que afectan en el transcurso a la niñez y adultez, como el daño motor y cognitivo.⁵⁻⁷ En relación con otras crisis epilépticas, como las sintomáticas, no existe consenso sobre cuándo y qué fármaco utilizar, ni la duración del tratamiento. Estudios sobre terapias antiepilépticas con mecanismos de acción innovadores continúan siendo necesarios especialmente en el grupo infante-neonatal para demostrar eficacia y disminuir los efectos adversos a largo plazo.

El levetiracetam (LEV) es un medicamento AE de segunda generación aprobado formalmente por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile en 2004 para el tratamiento de las crisis de inicio parcial con o sin generalización en adultos, adolescentes y niños mayores de cuatro años. Actualmente, se emplea antes de esta edad en niños con crisis focal y crisis focal con evolución a tónico clónico bilateral, probablemente relacionado con su amplio margen de seguridad, perfil farmacocinético lineal y menor incidencia de reacciones adversas a medicamento (RAM) e interacciones, comparativamente con otros AE.⁸⁻¹¹

Sus características farmacocinéticas/farmacodinámicas incluyen una absorción casi completa tras la administración oral y biodisponibilidad cercana al 100 %. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren

en una hora y las concentraciones en estado estacionario se alcanzan en dos días. La farmacocinética es lineal, proporcional a la dosis e independiente del tiempo, presenta baja unión a proteínas (< 10 %) y no se metaboliza por el sistema citocromo P450 (CYP) hepático. El aclaramiento corporal del LEV en niños es del 30 % al 40 % superior comparado con adultos y, por tanto, se recomienda que los niños tengan una dosis diaria de mantenimiento por peso corporal total (20-60 mg/kg/día) dividida en dos dosis.^{10,11} El buen perfil del LEV, dada su farmacología, parece prometedor y lo harían un AE "ideal", sin embargo, todavía existe la necesidad de demostrar la efectividad y seguridad sostenida en el tiempo.

En este contexto, y en vista de que no hay estudios de utilización de este medicamento para el grupo de menores de cuatro años en Chile, determinar la forma en que están siendo empleados los AE en relación con la indicación, la dosificación, las modificaciones del tratamiento farmacológico y la identificación con análisis de causalidad de las RAM constituye el aporte de estudiar estos pacientes para un mayor conocimiento de la utilización del LEV en este rango etario.

Consecuentemente, este estudio tuvo como objetivo determinar el perfil de prescripción-indicación de LEV en el tratamiento de las convulsiones en menores de cuatro años en un centro asistencial de alta complejidad en Valdivia, Chile.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio observacional, descriptivo y retrospectivo sobre uso de LEV en pacientes menores de cuatro años atendidos en un centro de referencia regional en el sur de Chile que iniciaron tratamiento en el periodo mayo 2014-diciembre 2019. El seguimiento se extendió durante todo el periodo hasta diciembre de 2020, es decir, un año después del inicio de la terapia del último paciente ingresado.

La selección inicial se ejecutó desde el sistema de registro computacional de entrega de medicamentos a través de recetas médicas del Servicio de Farmacia del establecimiento y a partir de allí se revisaron expedientes clínicos. Se revisaron los registros de todos los pacientes con indicación de LEV fuera como tratamiento intrahospitalario o ambulatorio. De esta manera, se incluyó a la población o universo de estudio. Se excluyeron aquellos pacientes a los que se

indicó LEV, pero no se utilizó o no fue posible un seguimiento mayor a 24 horas.

Las principales variables de estudio fueron las siguientes:

- i) Perfil de utilización: rango etario, dosis, etiologías involucradas, asociaciones con otros AE, selección de uso como primera o segunda línea de tratamiento, y motivo de suspensión. Para tener una aproximación de la duración del tratamiento, se especifican los meses de terapia en que se constató su uso o suspensión durante el seguimiento.
- ii) Perfil de seguridad: se evaluó la causalidad de RAM utilizando el algoritmo de la Organización Mundial de la Salud.¹² Esta es una herramienta de evaluación estructurada, sistemática y armonizada que permite definir la causalidad de una sospecha de RAM individual. Evalúa los criterios de temporalidad, conocimiento previo de la RAM, su evolución, reexposición al fármaco y descarte de causas no farmacológicas, estableciendo las categorías de causalidad: definitiva, probable, posible, improbable, condicional/no clasificada y no evaluable/inclasificable.

Las crisis fueron definidas según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) como focales, generalizadas (inicio focal y generalizado) y estatus epiléptico. En tanto las etiologías fueron clasificadas como metabólica, estructural, genética, infecciosa y de causa desconocida.

Los datos fueron exportados desde planillas Excel (Microsoft® Excel, 2010) al programa estadístico SPSS v.15.01 (SPSS, Inc.). El análisis se basó en estadística descriptiva usando distribución de frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas (nominales y categóricas).

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del Servicio de Salud Valdivia (Ord. 320, 30 de septiembre de 2021). Dado que se emplean datos de pacientes a partir de registros retrospectivos y la difusión de resultados se hace de manera anonimizada, se solicitó y aprobó la dispensa de uso de consentimiento informado. El manejo de datos y el estudio en general se ajustó a las recomendaciones de la Declaración de Helsinki y del Informe Belmont.

RESULTADOS

Se registraron 74 pacientes entre cero días y cuatro años que iniciaron tratamiento con LEV en el centro asistencial durante el periodo de

estudio. Se excluyeron 6 pacientes: fallecimiento antes de recibir el medicamento (2), diagnóstico no confirmado de epilepsia en que se indicó, pero no se usó LEV porque se diagnosticó luego meningitis bacteriana (1) y traslado precoz, en que solo recibieron una dosis al egreso del hospital (3). Quedaron disponibles 68 pacientes para el análisis. De estos, 47 iniciaron terapia con LEV durante la hospitalización y 21 iniciaron tratamiento durante el control ambulatorio en Policlínico de Neurología Infantil.

De los 68 pacientes, 40 (58,8 %) eran varones, con mayor proporción de edad gestacional \geq 37 semanas (49 [72,1 %]), y 35 nacidos por parto vaginal (51,5 %). El tipo de crisis más frecuente fue la crisis focal (50 %) y la etiología estructural (35,3 %) (*Tabla 1*).

La indicación de LEV con mayor frecuencia ocurrió en pacientes con malformación del sistema nervioso central (N = 12; 17,6 %), seguidos por aquellos con encefalopatía hipóxica-isquémica y epilepsia idiopática, ambos con el 16,2 % (N = 11); en los casos de encefalopatía hipóxica-isquémica, se destacaron 6 pacientes con síndrome de West (*Figura 1*).

Las edades de inicio de tratamiento (*Tabla 2*) más frecuentes fueron mayor de 12 meses (38,2 %) y menor de un mes (29,4 %). El LEV fue la primera elección en 17 pacientes (25 %) y en 37 (54,4 %), segunda línea de tratamiento. Veinte neonatos fueron tratados con LEV. Solo en 5 recién nacidos fue la primera opción. En 11 casos fue indicado como segunda línea de tratamiento (9/11 después de fenobarbital). (*Figura 2*). Recibieron dosis de carga solo 6 pacientes (8,8 %). La dosis más utilizada fue entre 30 mg/kg y 35 mg/kg (38,2 %). Iniciaron tratamiento preferentemente por vía oral (70,6 %) y, en la mayoría de los casos (55,9 %), los pacientes recibieron monoterapia (*Tabla 3*).

En 19 pacientes (27,9 %), se suspendió la terapia por ausencia de crisis en un periodo mayor de un año con normalización del electroencefalograma (EEG); en 11 (16,2 %) no fue posible determinar suspensión porque fueron trasladados; en 7 (10,3 %) no hubo respuesta al tratamiento; 7 fallecieron (10,3 %) y 5 presentaron sospecha de RAM (7,3 %), que determinó la suspensión del medicamento.

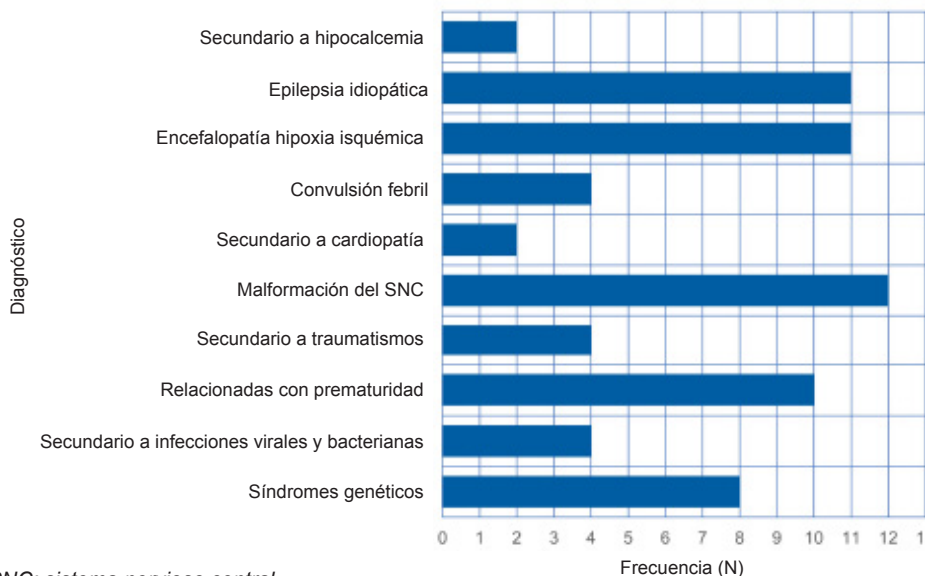
La duración del tratamiento con LEV fue en 25 casos (36,8 %) mayor a 24 meses. En los pacientes que continuaron en tratamiento con LEV, se utilizó asociado a dos o tres AE, principalmente en diagnósticos relacionados con

TABLA 1. Características de los pacientes tratados con levetiracetam (N = 68)

Variables	Frecuencia	
	N	%
Sexo		
Masculino	40	58,8
Femenino	28	41,2
Tiempo de gestación		
< 37 semanas	19	27,9
≥ 37 semanas	49	72,1
Tipo de parto		
Cesárea	33	48,5
Vaginal	35	51,5
Asfixia		
Sí	9	13,2
No	59	86,8
Retraso desarrollo psicomotor		
Sí	23	33,8
No	45	66,2
Ventilación mecánica		
Sí	21	30,9
No	47	69,1
Tipo de crisis		
Estatus epiléptico	7	10,3
Crisis focal	34	50,0
Crisis generalizada	27	39,7
Etiología		
Estructural	24	35,3
Genética	20	29,4
Infecciosa	3	4,4
Desconocida	7	10,3
No aplica clasificación*	14	20,6

*Corresponden a síndrome convulsivo neonatal (N = 10) y convulsión febril (N = 4). N: número.

FIGURA 1. Distribución de pacientes tratados con levetiracetam según indicaciones de uso



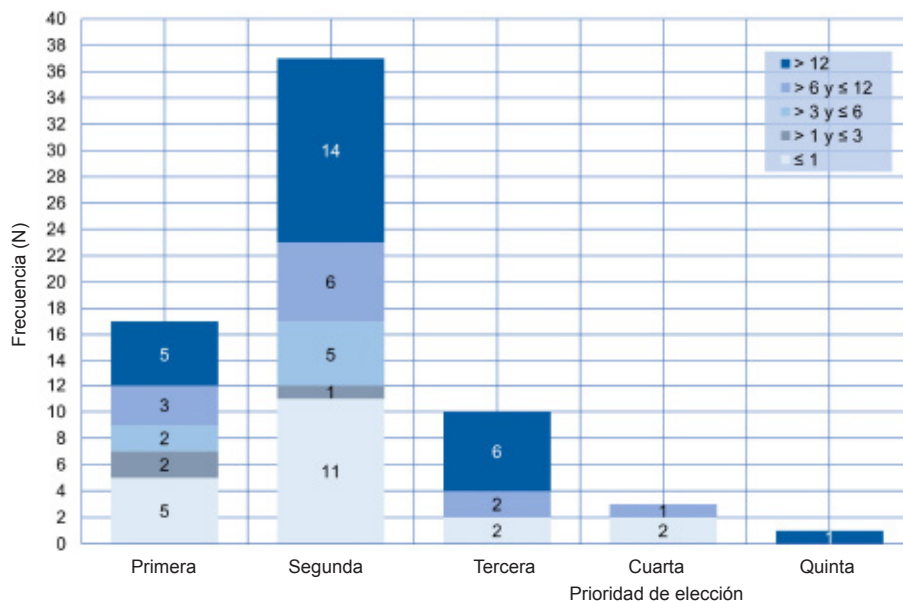
N: número. SNC: sistema nervioso central.

TABLA 2. Prescripción de levetiracetam

Criterios	Frecuencia	
	N	%
Edad de inicio de LEV (meses)		
≤ 1	20	29,4
> 1 y ≤ 3	3	4,4
> 3 y ≤ 6	7	10,3
> 6 y ≤ 12	12	17,6
> 12	26	38,2
Prioridad de elección		
Primera	17	25
Segunda	37	54,4
Tercera	10	14,7
Cuarta	3	4,4
Quinta	1	1,5
Dosis de carga		
Sí	6	8,8
No	62	91,2
Dosis de inicio (mg/kg)		
20-25	10	14,8
30-35	26	38,2
40	20	29,4
50	9	13,2
> 50	3	4,4
Vía de administración inicial		
Intravenosa	16	23,5
Oral	48	70,6
Otra vía (SNG, GGT)	4	5,9

LEV: levetiracetam. SNG: sonda nasogástrica. GGT: gastrostomía. N: número.

FIGURA 2. Prioridad de elección y edad de inicio del tratamiento con levetiracetam



N: número.

TABLA 3. Características del tratamiento con levetiracetam

Régimen	Frecuencia	
	N	%
Monoterapia o sin asociación	38	55,9
Asociado a 1 antiepiléptico	21	30,9
Fenobarbital	20	29,4
Ácido valproico	1	1,5
Asociado a 2 antiepilépticos	7	10,4
Fenobarbital + midazolam	1	1,5
Clobazam + ácido valproico	1	1,5
Fenobarbital + fenitoína	1	1,5
Clobazam + topiramato	1	1,5
Fenobarbital + ácido valproico	3	4,4
Asociado a 3 o más antiepilépticos	2	2,8
Fenobarbital + topiramato + fenitoína + vigabatrina + ACTH + ácido valproico	1	1,4
Topiramato + vigabatrina + ACTH + ácido valproico	1	1,4
Duración del tratamiento (meses)		
0-6	18	26,4
7-12	11	16,2
13-24	3	4,4
> 24	25	36,8
Se desconoce	11	16,2
Motivo de suspensión		
Sin crisis	19	27,9
Con EEG normal	8	42,1
24 meses	4	21,0
No cumple criterios (EEG/24 meses)	7	36,9
Falta de respuesta	7	10,3
Fallecimiento	7	10,3
Reacción adversa a medicamento	5	7,3
Diagnóstico descartado	1	1,5
Abandono de tratamiento	1	1,5
Continúa	17	25,0
Traslado con tratamiento	11	16,2

ACTH: hormona adrenocorticotrópica. EEG: electroencefalograma. N: número.

encefalopatías epilépticas. En relación con las dosis de los 5 pacientes que presentaron RAM, estas fueron variables: 40 mg/kg/día (3), 30 mg/kg/día (1), 20 mg/kg/día (1).

Las RAM fueron categorizadas como probables, dado que cumplían con la temporalidad (entre 6 y 15 meses); todos los casos se encontraban en monoterapia y se descartaron causas alternativas. La RAM de los 5 pacientes fue clasificada como trastorno psiquiátrico y se manifestó como irritabilidad, lo que hizo suspender el LEV y cambiar por otro AE. En los 5 casos en el control siguiente, que ocurrió entre 3 y 6 meses después, ya no se describió la irritabilidad en la evaluación clínica.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió establecer la utilización de LEV en niños menores de cuatro años

en relación con la indicación por la cual fue prescrito y otras variables asociadas con su uso en un centro asistencial del sur de Chile. El LEV presenta el registro autorizado por la entidad reguladora en Chile para ser utilizado en niños mayores de cuatro años aun cuando en la práctica igualmente se utiliza en niños más pequeños. En este sentido, actualmente las agencias regulatorias internacionales (EE. UU., Europa) han autorizado el LEV como monoterapia para niños a partir de un mes de vida con crisis focales. En nuestro estudio, el LEV fue prescrito mayormente en pacientes neonatos (29,4 %) y lactantes mayores (38,2 %), acorde con lo informado por Le *et al.*,¹³ quienes observaron un incremento del uso de LEV en neonatos del 7,9 % al 39,6 % entre 2007 y 2016. Asimismo, se reporta un incremento del uso de LEV como terapia de primera línea para las convulsiones

neonatales del 11 % en 2009 al 18 % en 2018.¹⁴

En este estudio, el LEV fue indicado principalmente como segunda línea de tratamiento, lo cual coincide con reportes en neonatos, en que se utiliza mayoritariamente como segunda línea tras fenobarbital (73,9 %) y como primera línea solo en el 17,4 %.¹⁵ En nuestro caso, se usó como primera línea en el 25 %. El uso de LEV como primera línea por parte de los prescriptores podría deberse a su perfil de seguridad, mayor flexibilidad en la monitorización plasmática y formas farmacéuticas disponibles para un fácil tránsito de terapia intravenosa a oral que lo diferencia de fenobarbital; esto sumado a las ventajas comparativas descritas, que incluyen una baja incidencia de efectos secundarios y mejores resultados en el neurodesarrollo.^{16,17} Por otro lado, en los pacientes estudiados, el 55,9 % recibió LEV como monoterapia, comparable al 64 % reportado en recién nacidos.¹⁸ Cuando no fue monoterapia, se asoció principalmente a fenobarbital.

En otro escenario, en pacientes con estatus epiléptico, el LEV fue indicado en 7 pacientes como tratamiento de segunda línea, siguiendo las recomendaciones actuales en niños mayores de un mes de administrar una benzodiazepina, y como segunda línea una dosis de carga de LEV entre 20 mg/kg y 40 mg/kg intravenoso.¹⁹

Las asociaciones con más de tres AE con diferentes mecanismos de acción se observaron en pocos pacientes de nuestro estudio. Un recién nacido con síndrome de West fue tratado con LEV asociado a cinco AE; el LEV se seleccionó como tercera línea de tratamiento en altas dosis (70 mg/kg/día), sin reacciones adversas. En el síndrome de West, no se utiliza de rutina como primera línea de tratamiento, ya que no logra reducir las crisis; resultan de elección la vigabatrina o la hormona adrenocorticotrópica.²⁰⁻²²

El LEV ha demostrado un perfil favorable y seguro con bajo potencial de interacciones medicamentosas, alta biodisponibilidad y un aclaramiento el 30 % al 40 % más alto en niños que en adultos. Se sugiere usar dosis iniciales de 20 mg/kg/día dividido en dos dosis, que normalmente se titulan hasta un máximo de 40-60 mg/kg/día.²³ En nuestra serie, se utilizaron dosis en este mismo rango; las más utilizadas fueron entre 30 mg/kg/día y 35 mg/kg/día, y la máxima fue de 70 mg/kg/día en un paciente con malformación del sistema nervioso central, sin reacciones adversas.

Los datos sugieren que el LEV puede ser

eficaz para el tratamiento de las convulsiones neonatales, con una tolerabilidad y un perfil de efectos adversos favorables comparado con fenobarbital (OR = 5,61; IC95 % 2,53-12,44).²⁴

Una revisión sistemática²⁵ describe los efectos conductuales más frecuentes en pacientes tratados con LEV en comparación con otros AE. En general, los efectos secundarios conductuales más informados fueron problemas de conducta en general (5,0 %), irritabilidad (4,2 %) e hiperexcitabilidad (3,4 %) que llevaron a discontinuar el LEV. En nuestro trabajo, los efectos adversos reportados espontáneamente de tipo trastorno psiquiátrico, irritabilidad, que determinaron suspensión del fármaco, fueron mayores a lo descrito en la revisión sistemática. En el análisis de causalidad para LEV, los casos clasificados como probables no fueron nuevamente expuestos al medicamento y se recuperaron al suspender su administración.¹² La seguridad del LEV se asocia a buena tolerabilidad en niños, sin embargo, se requiere continuar monitorizando los efectos a corto y largo plazo para ampliar el uso de LEV en el grupo estudiado.^{15,25}

Algunas limitaciones deben ser consideradas al evaluar nuestros hallazgos:

- i) El número acotado de pacientes estudiados, aunque hayan correspondido al universo de estudio del periodo.
- ii) Tiempos de seguimiento diferenciales y falta de seguimiento por traslado, que no permitieron una estimación certera de la duración del tratamiento, lo que impide predecir el resultado a largo plazo y afecta la decisión racional de cuál fármaco AE utilizar.²⁶
- iii) No se analizó la respuesta clínica ni electroencefalográfica al LEV; la falta de información y subregistro del número de crisis no permite determinar la efectividad del LEV.

No obstante, aun con estas limitaciones comentadas, este estudio tiene la fortaleza de ser pionero en analizar el perfil de prescripción de LEV en menores de cuatro años y, además, analizar su perfil de seguridad mediante la aplicación de algoritmo de causalidad de RAM.

En conclusión, definimos el perfil de prescripción de LEV: mayoritariamente indicado en menores de un mes y principalmente en niños con diagnóstico de malformación del sistema nervioso central. De manera predominante, se usó como monoterapia para el control de las crisis focales con baja notificación de RAM. Es necesario contar con estudios adicionales para

establecer la efectividad y los efectos adversos a largo plazo de este medicamento. ■

REFERENCIAS

- Mesa T, López I, Förster J, Carvajal M, et al. Consenso Chileno de Manejo de Fármacos Antiepilepticos en algunos Síndromes Electro-clínicos y otras Epilepsias en Niños y Adolescentes. *Rev Soc Psiquiatr Neurol Infanc Adolesc.* 2011;22(3):232-74.
- Fine A, Wirrell EC. Seizures in Children. *Pediatr Rev.* 2020;41(7):321-47.
- Yıldırım M, Bektaş Ö, Akıncı Göktaş Ö, Yüksel MF, et al. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: Experience from a tertiary pediatric neurology center. *Epilepsy Behav.* 2021;116:107745.
- Padiyar S, Nusairat L, Kadri A, Abu-Shaweesh J, Aly H. Neonatal seizures in the U.S. National Inpatient Population: Prevalence and outcomes. *Pediatr Neonatol.* 2020;61(3):300-5.
- El-Dib M, Soul JS. The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22(5):321-7.
- Arıcan P, Olgac Dundar N, Mete Atasever N, Akkaya Inal M, et al. Comparison of the neurocognitive outcomes in term infants treated with levetiracetam and phenobarbital monotherapy for neonatal clinical seizures. *Seizure.* 2020;80:71-4.
- Karaoğlu P, Hız S, İşcan B, Polat AI, et al. Intravenous Levetiracetam for Treatment of Seizures in Term and Preterm Neonates. *J Pediatr Neurosci.* 2020;15(1):15-20.
- Contreras-García IJ, Cárdenas-Rodríguez N, Romo-Mancillas A, Bandala C, et al. Levetiracetam mechanisms of action: from molecules to systems. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022;15(4):475.
- Agrawal A, Banerjee A. A review on pharmacokinetics of Levetiracetam in neonates. *Curr Drug Metab.* 2017;18(8):727-34.
- Tan J, Paquette V, Levine M, Ensom MHH. Levetiracetam clinical pharmacokinetic monitoring in pediatric patients with epilepsy. *Clin Pharmacokinet.* 2017;56(11):1267-85.
- Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF, García-Betancur S, Aguirre-Novoa A, Bañol-Giraldo AM. Estudio de prescripción-indicación en pacientes que reciben antiepilepticos en Colombia. *Neurología.* 2016;31(2):89-96.
- World Health Organization. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. 2013. [Consulta: 18 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/m/item/WHO-causality-assessment>
- Le VT, Abdi HH, Sánchez PJ, Yossef L, et al. Neonatal antiepileptic medication treatment patterns: a decade of change. *Am J Perinatol.* 2021;38(5):469-76.
- Sewell EK, Hamrick SEG, Patel RM, Bennett M, et al. Association between anti-seizure medication and outcomes in infants. *J Perinatol.* 2022;42(3):359-64.
- Lloreda García JM, Fernández Fructuoso JR, Gómez Santos E, García-González A, Leante-Castellanos JL. Uso de Levetiracetam en crisis convulsivas neonatales. *An Pediatr (Barc).* 2017;86(5):286-8.
- McHugh DC, Lancaster S, Manganas LN. A systematic review of the efficacy of Levetiracetam in neonatal seizures. *Neuropediatrics.* 2018;49(1):12-7.
- Hooper RG, Ramaswamy VV, Wahid RM, Satodia P, Bhulani A. Levetiracetam as the first-line treatment for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Dev Med Child Neurol.* 2021;63(11):1283-93.
- Kanmaz S, Altun Koroğlu Ö, Terek D, Serin HM, et al. Efficacy of levetiracetam as first-line therapy for neonatal clinical seizures and neurodevelopmental outcome at 12 months of age. *Acta Neurol Belg.* 2021;121(6):1495-503.
- Weijenberg A, Brouwer OF, Callenbach PM. Levetiracetam monotherapy in children with epilepsy: a systematic review. *CNS Drugs.* 2015;29(5):371-82.
- Ramantani G, Ikonomidou C, Walter B, Rating D, Dinger J. Levetiracetam: safety and efficacy in neonatal seizures. *Eur J Paediatr Neurol.* 2011;15(1):1-7.
- He Y, Tang J, Zhang M, Xiong T, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in neonatal seizures: a systematic review protocol. *BMJ Paediatr Open.* 2020;4(1):e000683.
- Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: Modification for seizures in the neonate. Position paper by the ILAE Task Force on Neonatal Seizures. *Epilepsia.* 2021;62(3):615-28.
- Obeid M, Pong AW. Efficacy and tolerability of high oral doses of levetiracetam in children with epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;91(1):101-5.
- Qiao MY, Cui HT, Zhao LZ, Miao JK, Chen QX. Efficacy and safety of Levetiracetam vs. Phenobarbital for neonatal seizures: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2021;12:747745.
- Halma E, de Louw AJ, Klinkenberg S, Aldenkamp AP, et al. Behavioral side-effects of levetiracetam in children with epilepsy: a systematic review. *Seizure.* 2014;23(9):685-91.
- Liu BK, Jiang L, Li XJ, Hong SQ, et al. Efficacy and safety of levetiracetam in the off-label treatment of neonatal seizures. *Int J Neurosci.* 2020;130(4):336-42.