

Eficacia y tolerabilidad del levetiracetam administrado por sonda nasogástrica en el tratamiento de crisis convulsivas de pacientes en cuidados críticos. Servicio de Neurología, hospital “Dr. Abel Gilbert Pontón”, Guayaquil, Ecuador

Efficacy and tolerability of levetiracetam administered through nasogastric tube in the treatment of convulsive crises in critical care. Neurology Services, “Dr. Abel Gilbert Pontón” hospital, Guayaquil, Ecuador

Valeria Andrade Naveda¹, César Velásquez Escandón¹, Yeh Hung Yiin Dillon¹

¹ Universidad Católica de Santiago de Guayaquil. Facultad de Ciencias Médicas. Guayaquil. Ecuador

RESUMEN

Objetivo: determinar la eficacia y tolerabilidad del levetiracetam administrado por sonda nasogástrica como monoterapia en pacientes neurológicos en cuidados críticos. **Metodología:** se trató de un estudio comparativo, retrospectivo, realizado en el servicio de Neurología del hospital “Dr. Abel Gilbert Pontón”, Guayaquil-Ecuador, desde enero 2010 a enero 2011, en el cual se incluyeron 107 pacientes admitidos en las áreas de cuidados críticos con crisis convulsivas de reciente inicio. La instauración del tratamiento anticonvulsivo fue posterior a la valoración del neurólogo, y sin cambio de medicación durante su ingreso. Las principales medidas de resultado fueron: recurrencia de crisis a las 24, 48 y 72 horas posteriores al inicio de la administración del anticonvulsivante y los efectos adversos registrados durante su estancia hospitalaria. **Resultados:** la recurrencia de las crisis a las 24 horas, fue significativamente menor en el grupo con levetiracetam que en los grupos con difenilhidantoína (RRR= 56.5%, p=0.007), carbamazepina (RRR= 65.7%, p=0.005), ácido valproico (RRR= 70%, p=0.04) y oxcarbazepina (RRR= 61.4%, p=0.03). De la misma forma a las 48 horas en relación con la difenilhidantoína (RRR= 77.1%, p=0.0004) y la carbamazepina (RRR= 80%, p=0.002). El 20% de los pacientes tratados con levetiracetam presentó efectos adversos neurológicos, principalmente irritabilidad y somnolencia. **Conclusiones:** el levetiracetam es más eficaz que el resto de anticonvulsivantes, en especial de los clásicos, y presenta además menos efectos adversos.

Palabras clave: Levetiracetam. Crisis Convulsivas. Anticonvulsivantes. Cuidados Críticos. Eficacia.

ABSTRACT

Aim: to determine the efficacy and tolerability of the levetiracetam administered through nasogastric tube as monotherapy for neurologic patients in critical care. **Methodology:** it was a comparative, retrospective research, held at the Neurology Department of the “Dr. Abel Gilbert Pontón” Hospital, Guayaquil-Ecuador from January 2010 to January 2011. 107 patients admitted to critical care areas with new onset convulsions were included. The introduction of the anticonvulsant therapy was subsequent to the valuation of the neurologist, and without any change in medication during its beginning. **Result:** the recurrent crises within 24 hours were significantly lower in the levetiracetam group than in groups with diphenylhydantoin (RRR= 56.5%, p=0.007), carbamazepine (RRR= 65.7%, p = 0,005), valproic acid (RRR= 70%, p = 0.04) and oxcarbazepine (RRR= 61.4%, p = 0.03). In the same manner within 48 hours in relation with diphenylhydantoin (RRR= 77.1%, p=0.0004) and the carbamazepine (RRR= 80%, p=0.002). 20% of the levetiracetam-treated patients showed adverse neurological effects, mainly irritability and drowsiness. **Conclusions:** the levetiracetam is more effective than the other anticonvulsant, especially the classic ones, and also shows fewer side effects.

Keywords: Levetiracetam. Convulsive Crises. Anticonvulsants. Critical Cares. Efficacy.

Correspondencia a:

Md. Valeria Andrade Naveda

Correo electrónico: valenaec@hotmail.com

Recibido: 02 de marzo de 2012

Aceptado: 06 de mayo de 2012

Introducción

Las convulsiones pueden constituir la primera manifestación clínica de una enfermedad aguda o neurológica¹. Las crisis convulsivas sintomáticas agudas corresponden al 40% de las de reciente aparición². Publicaciones previas se han enfocado en el estudio de convulsiones en pacientes críticos admitidos en unidades de cuidados intensivos de cirugía y medicina³⁻⁶. Esta población constituye un grupo especialmente susceptible a la recidiva de crisis convulsivas, por lo cual el control y la prevención de éstas se convierten en una arista fundamental en el manejo del paciente⁹. El tratamiento farmacológico de estos pacientes ofrece varias alternativas, teniendo cada opción estudios que avalan la eficacia de cada fármaco. El levetiracetam es un agente anticonvulsivante relativamente nuevo, que posee un perfil farmacocinético favorable que incluye una mínima fijación a proteínas y ausencia de metabolismo hepático, lo cual minimiza sus interacciones medicamentosas, al no ser susceptible del metabolismo del citocromo P450. Esta droga ha demostrado eficacia para el manejo de adultos con crisis convulsivas parciales, epilepsia de reciente diagnóstico y en pacientes con epilepsia de difícil control¹⁰⁻¹².

Muy pocos estudios han analizado las crisis convulsivas en pacientes neurológicos que requieren cuidados críticos^{7,8}, por lo cual, al menos en nuestro medio, no existe una terapia estándar para el tratamiento de dichos pacientes, ni criterios neurológicos para la toma de decisiones con relación al anticonvulsivante a utilizar.

A pesar de que el levetiracetam ha sido ampliamente estudiado en los últimos años, todavía no existe evidencia sobre la eficacia de este agente en el manejo de pacientes neurológicos de cuidados críticos con riesgo de recidiva de sus crisis convulsivas, en especial de las de crisis de tipo generalizadas.

En el presente estudio se comparó el uso de levetiracetam en 107 pacientes, administrado por sonda nasogástrica (en Ecuador no se encuentra disponible la dilución intravenosa) versus el uso de esquemas terapéuticos tradicionalmente utilizados en las crisis convulsivas agudas, con el fin de comprobar su eficacia y tolerabilidad.

Metodología

Se trató de una revisión retrospectiva y comparativa de todos los pacientes neurológicos que requirieron cuidados críticos con diagnóstico de crisis convulsivas. En el estudio se consideraron varios brazos que sirvieron como referente para comparar la eficacia y tolerabilidad del levetiracetam.

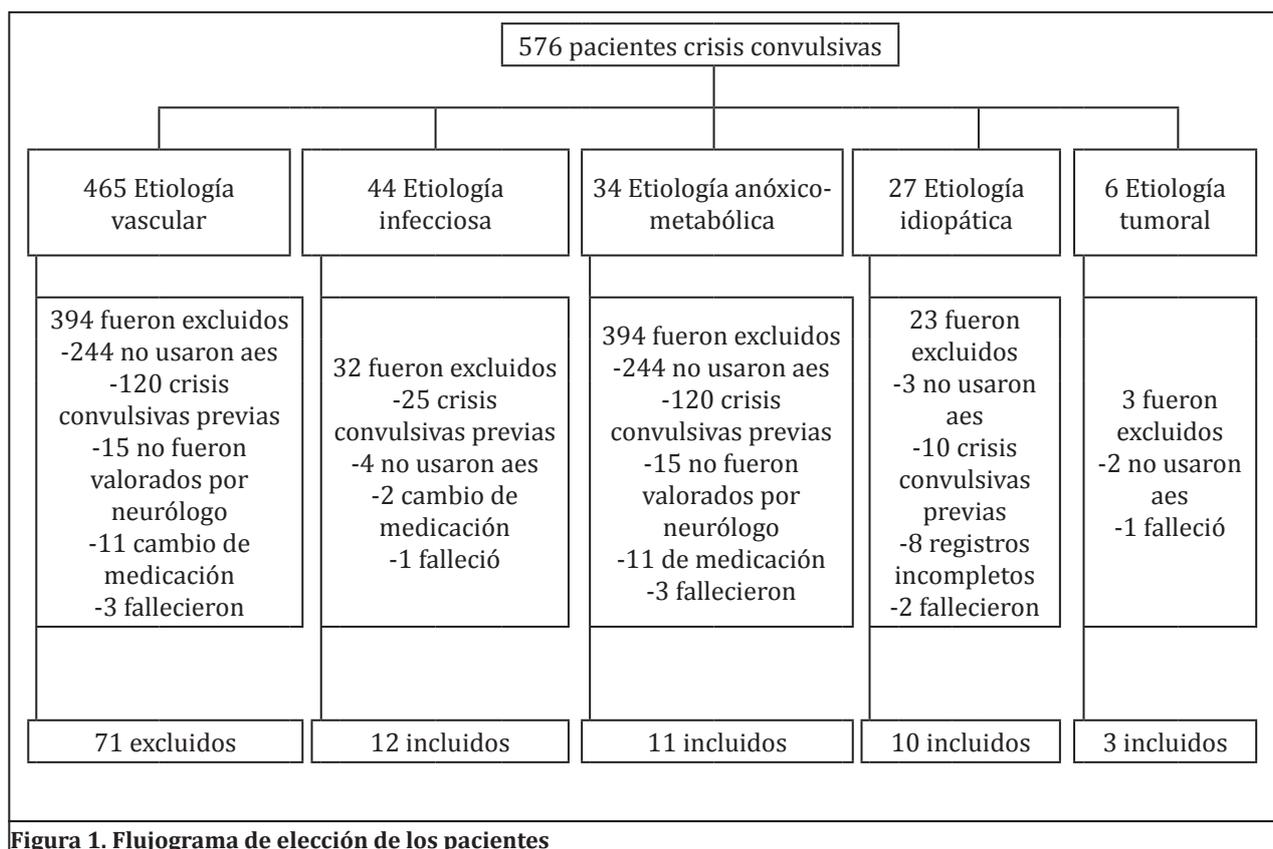
El estudio fue de carácter unicéntrico y se llevó a cabo en el hospital "Dr. Abel Gilbert Pontón", en las unidades de cuidados intensivos e ictus. Inicialmente se consideraron todos los pacientes ingresados en las unidades antes mencionadas con diagnóstico de crisis convulsivas sin importar su etiología, durante el período enero de 2010 a enero de 2011. Posteriormente se redujo la muestra mediante la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión.

Se consideró elegibles aquellos pacientes que cumplieron los siguientes criterios: paciente mayores de 18 años, con diagnóstico de crisis convulsivas, ingresados en las áreas de ictus y/o cuidados intensivos, que a lo largo de su ingreso no hayan presentado variación de su régimen anticonvulsivante.

Se excluyeron del estudio pacientes que hayan tenido expedientes incompletos, en cuya prescripción no existiere algún régimen farmacológico anticonvulsivante; pacientes que no hayan sido valorados por neurólogo especialista, que hayan fallecido durante su ingreso y con antecedentes previos de convulsiones (figura 1).

Con previa autorización del departamento de estadística del hospital "Dr. Abel Gilbert Pontón" se procedió a la revisión manual de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de crisis convulsiva. Una vez revisados, se determinó la elegibilidad de los candidatos para ser incluidos en el estudio.

Las variables de interés fueron registradas en hojas de recolección de datos diseñadas para tal fin y posteriormente fueron tabuladas. Se registraron los siguientes parámetros: sexo, edad, etiología (vascular, tumoral, anóxico-metabólica, idiopática y otros), régimen farmacológico anticonvulsivante (drogas, dosis y vía de administración), episodios de convulsiones registradas posteriores a la



instauración del tratamiento (a las 24, 48 y 72 horas) y efectos adversos presentados. El outcome primario de eficacia fue el número de pacientes que estuvo libre de recidivas durante las primeras 24, 48 y 72 horas luego de administrada la primera dosis.

Análisis estadístico

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 19. Los datos están presentados como porcentajes, promedios y medianas. Se consideraron estadísticamente significativos valores de $p < 0.05$. Se realizó cálculo de Reducción de Riesgo Relativo (RRR), Chi cuadrado y prueba de Kaplan Meier.

Resultados

Esta revisión retrospectiva incluyó un total de 107 pacientes, de los cuales el 55.1% correspondió al género masculino. El 67% (n=71) correspondió a convulsiones de etiología vascular. Las infecciones ocuparon el segundo lugar con el 11% (n=12), mientras que la patología anóxico-metabólica representó el 9% (n=10) de los eventos. En sólo

un 3% (n=3) el agente causal de las convulsiones fue tumores. En el 10% (n=11) la etiología fue idiopática, al no poder identificar un responsable etiológico directo (figura 2).

Se utilizaron diversos esquemas para el manejo de las convulsiones. El levetiracetam, como único agente anticonvulsivante, en el 18.6% de los casos (n=20). Del resto de esquemas, el más frecuentemente usado fue la monoterapia con difenilhidantoína, con 29 pacientes (27.1%). Los demás esquemas empleados fueron: oxcarbazepina (n=18), lamotrigina (n=16), difenilhidantoína más oxcarbazepina (n=11), carbamazepina (n=8), gabapentina (n=3) y ácido valproico (n=2). La edad no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento (figura 3) (tabla 1).

De los 107 casos incluidos para el análisis, 97 correspondieron a crisis generalizadas, mientras que tan sólo 10 casos correspondieron a crisis parciales. La distribución de los casos en los diferentes esquemas de tratamiento empleados, de acuerdo a las características clínicas de las convulsiones, se detalla en la tabla 2.

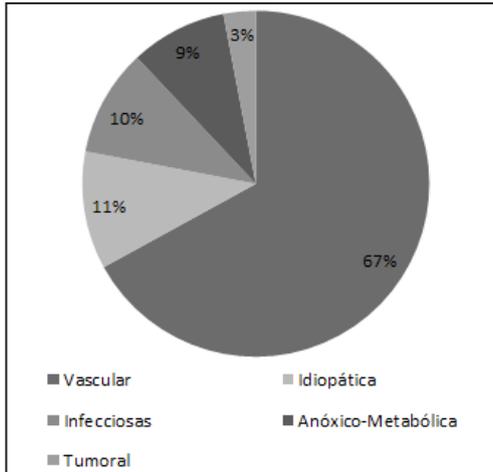


Figura 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a la etiología de las convulsiones

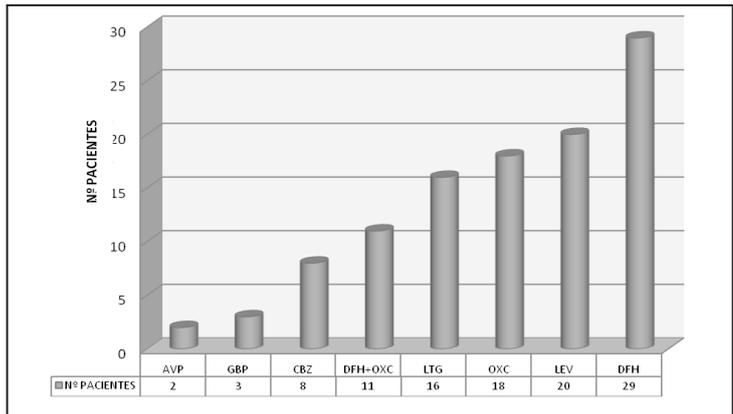


Figura 3. Distribución de los pacientes de acuerdo al régimen anticonvulsivante recibido

AVP= ácido valproico; GBP= gabapentina; CBZ= carbamazepina; DFH+OXC= difenilhidantoína + oxcarbazepina; LTG= lamotrigina; OXC= oxcarbazepina; LEV= Levetiracetam; DFH= difenilhidantoína

Tabla 1. Características demográficas de los participantes de acuerdo al esquema de tratamiento

Medicamento	Sexo		Edad (años)	
	Hombres (n)	Mujeres (n)	Media	DS
Levetiracetam	12	8	67,7	16,7
Difenilhidantoína	14	15	61,4	20,8
Carbamazepina	4	4	61,3	16
Lamotrigina	10	6	56,6	24,9
Ácido valproico	1	1	65,5	2,1
Oxcarbazepina	9	9	58,5	20,1
Difenilhidantoína+oxcarbazepina	7	4	71,6	12,8
Gabapentina	2	1	59,7	21,5
Total	59	48	62,1	20,1

Tabla 2. Clasificación clínica de las convulsiones de acuerdo al esquema de tratamiento

Medicamento	Crisis parciales (n)	Crisis generalizadas (n)
Levetiracetam	0	20
Difenilhidantoína	1	28
Carbamazepina	3	5
Lamotrigina	2	14
Ácido valproico	1	1
Oxcarbazepina	2	16
Difenilhidantoína+oxcarbazepina	1	10
Gabapentina	0	3
Total	10	97

Para medir la eficacia clínica de levetiracetam y compararla con la de otros anticonvulsivantes empleados, se determinó la cantidad de pacientes que, luego de la administración de la primera dosis, tuvieron recurrencia del cuadro en las 24 primeras horas, entre las 24 y 48 y más de 48 horas después de administrada la primera dosis. Las curvas de Kaplan-Meier muestran que la recurrencia de las crisis convulsivas fue menor en el grupo con levetiracetam al compararlo con los otros anticonvulsivantes, tanto a las 24, 48 y 72 horas. (Figura 4).

Durante las primeras 24 horas después de administrada la primera dosis, se registraron seis pacientes con recidiva de convulsiones. Se comparó la reducción del riesgo relativo de levetiracetam con los demás esquemas anticonvulsivantes. Levetiracetam mostró ser superior, en comparación a los siguientes esquemas: difenilhidantoína (RRR= 55.79%; p=0.009), carbamazepina (RRR= 62.5%; p=0.04), oxcarbazepina (RRR= 63.8%; p=0.002) (tabla 3).

La recidiva de las crisis entre las horas 24 y 48 después de administrada la primera dosis, ocurrió en tres pacientes del grupo levetiracetam. Al ser comparado con los demás esquemas, la droga estudiada mostró superioridad, con valores de p estadísticamente significativos, en los siguientes casos: difenilhidantoína (RRR= 77.1%; p=0.0004), carbamazepina (RRR= 80%; p=0.002). Levetiracetam no mostró superioridad frente a lamotrigina. Con respecto a los demás esquemas terapéuticos, levetiracetam demostró superioridad que no alcanzó a ser estadísticamente significativa.

En los pacientes con crisis convulsivas generalizadas el levetiracetam mostró superioridad, en los siguientes casos: difenilhidantoína (RRR= 76.67%; p=0.0006), carbamazepina (RRR= 75%; p=0.03), ácido valproico (RRR= 85%; p=0.03), (tabla 3) (figura 3). En esta categoría, levetiracetam mostró superioridad frente los esquemas empleados. Sin embargo, sólo se consiguieron valores de p estadísticamente significativos cuando se comparó con ácido valproico (n=2) (RRR= 90%; p=0.03), al igual que en los pacientes solo con crisis convulsivas generalizadas (RRR= 95%; p=0.0015). (tabla 3) (figura 3).

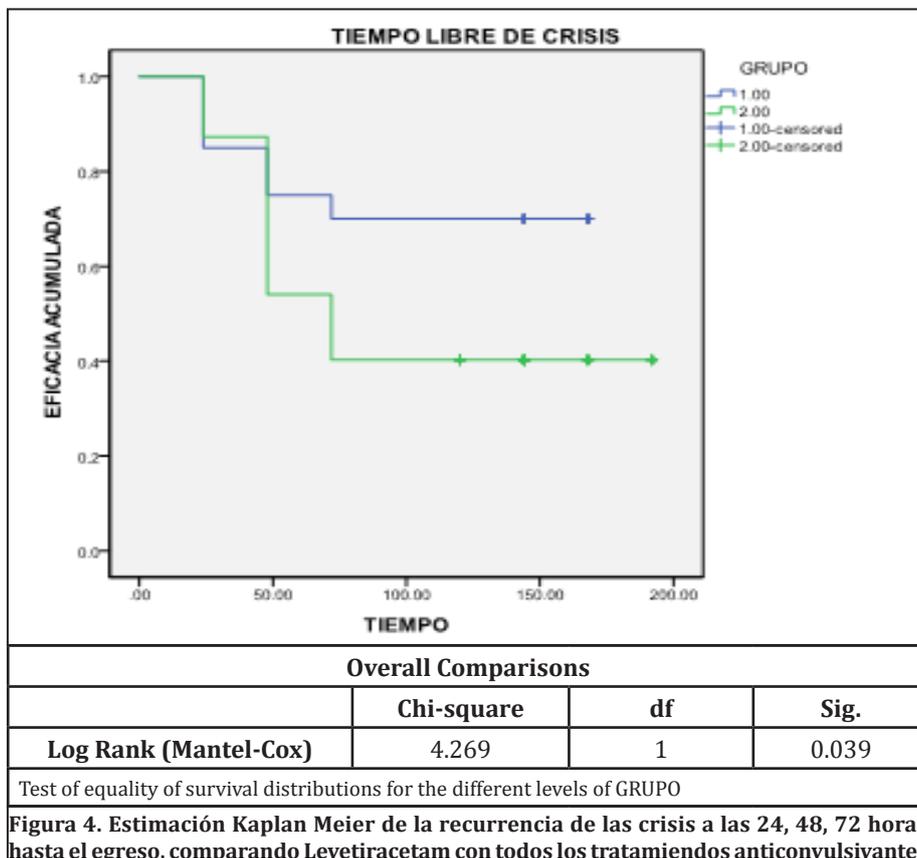


Tabla 3. Eficacia clínica de los anticonvulsivantes de acuerdo a la persistencia de convulsiones

Medicamento	Crisis < 24 Horas			Crisis 24-48 Horas			Crisis >48 Horas		
	n	Reducción RR	p	n	Reducción RR	p	n	Reducción RR	p
Crisis parciales y generalizadas									
Levetiracetam	6	-	-	3	-	-	1	-	-
Difenilhidantoína	20	56.5%	0.007	19	77.1%	0.0004	4	63.7%	0.3
Carbamazepina	7	65.7%	0.005	6	80.0%	0.002	1	60.0%	0.4
Lamotrigina	3	-60%	0.4	2	-20%	0.8	1	20.0%	0.8
Ácido valproico	2	70.0%	0.04	1	70%	0.2	1	90.0%	0.03
Oxcarbazepina	14	61.4%	0.03	7	61.4%	0.09	3	70.0%	0.2
DFH-OXC	4	17.5%	0.7	3	45%	0.4	1	45.0%	0.6
Gabapentina	2	55.0%	0.2	1	55%	0.4	1	85.0%	0.1
Crisis generalizadas									
Levetiracetam	6	-	-	3	-	-	1	-	-
Difenilhidantoína	19	55.7%	0.009	18	76.6%	0.0006	4	65.0%	0.29
Carbamazepina	4	62.5%	0.04	3	75.0%	0.03	1	75.0%	0.2
Lamotrigina	3	-40%	0.5	2	-5.0%	0.9	1	30.0%	0.7
Ácido valproico	1	70.0%	0.14	1	85.0%	0.03	1	95.0%	0.0015
Oxcarbazepina	13	63.8%	0.002	6	60.0%	0.12	3	73.0%	0.19
DFH-OXC	4	25.0%	0.5	3	50.0%	0.3	1	50.0%	0.6
Gabapentina	2	55.0%	0.2	1	55.0%	0.4	1	85.0%	0.1

* (parciales y generalizadas y solo generalizadas).
RR: Riesgo Relativo. **DFH+OXC:** difenilhidantoína+oxcarbazepina

Los principales efectos adversos fueron distribuidos en cuatro grandes categorías: alteraciones neurológicas, digestivas, hematológicas y dermatológicas. En el grupo de ácido valproico (n=2), no se registraron efectos adversos de ningún tipo. El 20% de los pacientes tratados con levetiracetam presentó efectos adversos neurológicos, principalmente irritabilidad y somnolencia; ninguno pre-

sentó efectos adversos digestivos, hematológicos o neurológicos. En los demás grupos, la proporción de pacientes que presentaron efectos adversos fue superior al grupo levetiracetam. En ningún caso, dichos efectos fueron lo suficientemente significativos como para obligar al cambio de medicación (tabla 4).

Tabla 4. Efectos adversos registrados durante el tratamiento

Medicamento	Neurológicos	Digestivos	Hematológicos	Dermatológicos	Total
Levetiracetam n=20	4	0	0	0	4 (20%)
Difenilhidantoína n=29	13	0	0	4	17 (58.6%)
Carbamazepina n=8	3	0	3	1	7 (87.5%)
Lamotrigina n=16	3	1	0	2	6 (37.5%)
Ácido valproico n=2	0	0	0	0	0 (0%)
Oxcarbazepina n=18	4	2	1	1	8 (44.4%)
DFH+OXC=11	3	1	1	0	5 (45.5%)
Gabapentina n=3	1	0	0	0	1 (33.3%)

DFH+OXC: difenilhidantoína+oxcarbazepina.

Discusión

Este estudio demostró una predominancia de pacientes de sexo masculino, tanto en el grupo que emplearon levetiracetam, como en el resto de población, lo cual es respaldado por reportes previos.¹³ Los resultados indican que la etiología más incidente de las crisis convulsivas fue a partir de eventos vasculares, que se corrobora con estudios previos, que concluyen que el origen de las crisis convulsivas son de tipo vascular (40-50%), predominantes en pacientes de edad avanzada.^{14-17,21}

Además se presentó un mayor número de pacientes con crisis generalizadas en comparación a las parciales. Esta diferencia probablemente pueda ser explicada al considerar que las crisis parciales no son motivo de ingreso frecuente en las áreas de cuidados intensivos o ictus en el sistema hospitalario local.

Los pacientes en cuidados críticos presentan comorbilidades y es muy importante tener en cuenta las interacciones medicamentosas, ya que éstos son candidatos a un esquema farmacológico politerápico (antihipertensivos, antiagregantes, hipolipemiantes, anticoagulantes, protectores gástricos, antibióticos, y demás) que causan un aumento o disminución del efecto del anticonvulsivante o viceversa.

Existe una gran variedad de antiepilépticos tanto clásicos como nuevos, que son ampliamente utilizados en los servicios de neurología y ha sido de extrema importancia encontrar un fármaco que ejerza su acción anticonvulsivante y a la vez permita la acción del resto de medicamentos, es por esto que levetiracetam ha demostrado en este estudio ser significativamente superior que la difenilhidantoína, la oxcarbazepina y el ácido valproico tanto a las 24 como a las 48 horas de instaurado el tratamiento. Esto comprueba que su eficacia es superior a los anticonvulsivantes clásicos.

El problema radica al ser comparado con esquemas combinados o frente a anticonvulsivantes de nueva generación; al respecto el levetiracetam no alcanza valores de *p* estadísticamente significativos, esto en parte se puede atribuir a que los grupos del estudio no eran homogéneos. Además existen

estudios que demuestran mayor eficacia de la lamotrigina como monoterapia en el tratamiento ambulatorio de las crisis agudas.¹⁴⁻¹⁷

Los resultados en función a la tolerabilidad del levetiracetam demuestran que sólo se presentaron alteraciones neurológicas menores en el 20% de los pacientes, siendo las más incidentes la irritabilidad y somnolencia, en contraposición con la difenilhidantoína, carbamazepina, oxcarbazepina que presentaron efectos adversos (dermatológicos, hematológicos, digestivos y neurológicos).^{14,17,18}

Muchos de los efectos adversos típicos de los anticonvulsivantes clásicos son valorables a largo plazo (difenilhidantoína: gingivitis hiperplásica, hipertricosis; ácido valproico: aumento de peso, hepatotoxicidad; carbamazepina: discrasias sanguíneas, hiponatremia, etc), razón por la cual no se puede demostrar en tan poco tiempo de estancia hospitalaria, un real contraste entre toxicidad entre estos anticonvulsivantes y el levetiracetam.¹⁸ Además los efectos neurológicos observados en estos pacientes no pueden ser objeto de atribución netamente a las drogas, ya que podrían estar desencadenados por el trastorno neurológico de base.

Este estudio es el pionero en Latinoamérica en comparar el levetiracetam con las demás drogas antiepilépticas en el manejo de crisis convulsivas agudas en pacientes de cuidados críticos; en el mismo se comprueba que el levetiracetam presenta una eficacia y tolerabilidad superior a otros esquemas comúnmente empleados, incluso al ser administrado por sonda nasogástrica, ya que en este país no se cuenta con la presentación inyectable que es la ideal para el tratamiento intrahospitalario.

Se presentaron limitantes durante el estudio entre las que se puede citar el carácter retrospectivo de éste, ya que la toma de datos estuvo restringida a la revisión de las evoluciones realizadas en los expedientes de los pacientes, las cuales en ciertos casos omitían datos relevantes de cada día de estancia, que hizo difícil disminuir el sesgo del estudio. Otro hecho importante es que los pacientes estaban sometidos a politerapia, lo que podría haber aumentando la toxicidad y por ende haber disminuido la tolerabilidad de los

anticonvulsivantes clásicos, haciendo más notables sus efectos adversos.¹⁵⁻¹⁷

En resumen, el medicamento estudiado demuestra ser un antiepiléptico eficaz y seguro, especialmente en aquellos pacientes que presentan comorbilidades asociadas y/o polimedicados. Hasta la fecha existen diferentes publicaciones sobre la eficacia del levetiracetam en monoterapias para el tratamiento de las crisis convulsivas; sin embargo, son de tipo retrospectivo al igual que el presente estudio, que demuestran la eficacia y tolerabilidad de este fármaco frente a los anticonvulsivantes clásicos.^{19,20}

Referencias bibliográficas

- Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:592-6.
- Hauser WA, Annegers JF. Epidemiology of acute symptomatic seizures. In : Engle J Jr, Pedley TA, editors. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Vol 1. Lippincott-Raen: Philadelphia; 1998. p. 87-92.
- Bleck TP, Smith MC, Pierre-Louis SJ, Jares JJ, Murray J, Hansen CA. Neurologic complications of critical medical illness. *Crit Care Med* 1993;21:98-103.
- Wijdicks EF, Sharbrough FW. New-onset seizure in critically ill patients. *Neurology* 1993;43:1042-4.
- Varelas PN, Spanaki M. Management of seizures in the critically ill. *Neurologist* 2006;12:127-39.
- Varelas PN, Mirski MA. Seizures in the adult intensive care unit. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:163-75.
- Varelas PN, Spanaki M. Management of seizures in the critically ill. *Neurologist* 2006;12:127-39.
- Jordan KG. Nonconvulsive seizures (NCS) and nonconvulsive status epilepticus (NCSE) detected by continuous monitoring in the Neuro-ICU (NICU-CEEG). *Neurology* 1992;42:180.
- Gupta S, Parihar A. 2000. Seizures in the intensive care unit. *JK Science*, 2: 81-87.
- Cereghino JJ, Biton V, Abou-Khalil B, et al. Levetiracetam for partial seizures: results of a double blind randomized clinical trial. *Neurology* 2000;35:236—42.
- Shorvon SD, Lowenthal A, Janz D, et al. Multicenter double blind, randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam as add-on therapy in patients with refractory partial seizures. *Epilepsia* 2000;41:1179—86.
- Ben-Menachem E, Falter U. Efficacy and tolerability of Levetiracetam 3000 mg in patients with refractory partial seizures: a multicenter, double-blind, responder-selected study evaluating monotherapy. European Levetiracetam Study Group. *Epilepsia* 2000;41:1276—83.
- Eissa Ibrahim AIEissa, MBBS, MD. First Seizure in Adulthood. Enero, 2011. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1186214-overview>
- Giner-Bernabeu J, Hernández-Rubio L, Sempere A. Utilización de levetiracetam intravenoso en un hospital general, *Revista de Neurología*, 2009;49: 517-519.
- García-Escriva A, López-Hernández N. Uso del Levetiracetam en monoterapia en crisis postictus de la población anciana, *Revista de Neurología*, 2007; 45 (9): 523-525
- Arroyo S. Eficacia y Tolerabilidad de los nuevos antiepilépticos: posición del levetiracetam, *Revista de Neurología*, 2002; 35 (3): 227-230
- Molins A, Villanueva V. Levetiracetam en el tratamiento de la epilepsia en el adulto. Experiencia en Monoterapia, *Revista de Neurología*, 2007; 45 (6): 331-333
- Salas-Puig J, Serratosa J, Viteri C, Gil-Nágel Rein A. Seguridad del levetiracetam como tratamiento adyuvante en la epilepsia: el estudio SKATE en España, *Revista de Neurología* 2004; 38 (12): 1117-1122
- Herranz J.L., Argumosa A. Características e indicaciones del Levetiracetam, *Revista de Neurología*, 2002; 35 (Supl 1): S110-S116
- Díaz L, Argumosa A, Horga de la Parte J, Vera-Llonch M, Dukas E, Rejas-Gutiérrez J. Análisis coste-efectividad del tratamiento de la epilepsia parcial refractaria: un modelo de simulación de pregabalina y levetiracetam, *Revista de Neurología*, 2007; 45 (8): 460-467
- Gandelman-Martón R, Neufeld M. Epilepsy in elderly. *Harefuah* 2009 Jan;148(1):46-9, 87.