

Máster de Iniciación a la investigación en Medicina 2011-2012
Universidad de Zaragoza



***Mecanismo de acción del levetiracetam: una aproximación
a partir de sus efectos en el EEG***

Beira Guzmán Carreras

Francisco Abad Alegría
Tutor Metodológico

Zaragoza, 2012

Agradecimientos

A mis padres Rosa María, José Francisco y mi nana Ramona, quienes con esfuerzo y sacrificio me han guiado por el camino correcto de la vida, inculcándome buenos valores, y de quienes tengo el más vivo ejemplo de dedicación y perseverancia.

A mis Hermanos Raibe y Brina, quienes a la distancia me sirvieron de apoyo para luchar y seguir adelante con mis proyectos de formación.

A Mis amigas y amigos: José Jaime De León Álvarez, Jeannie C. Pérez, Yojana García, Cecilia Asinari y Samuel Romero Rodríguez por ser mis apoyos incondicionales, en ausencia de mi familia aquí, por haber creído en mí y ayudarme a llevar adelante este proyecto y ser mis bastones de relevos en los momentos difíciles.

Al Dr. Francisco Abad Alegría, director de esta investigación, por brindarme la profesionalidad, tiempo, dedicación, así como el apoyo y colaboración en este producto de mucho esfuerzo.

A las adjuntas Sonia Adelantado y Pilar González que cada día me ofrecían con disposición y entrega sus conocimientos actualizados, por estimularme en el camino de la investigación.

A las Enfermeras y Auxiliares del departamento de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico que cada tarde ofrecían con disposición y entrega su ayuda para la recolección de datos de esta investigación con el fin de obtener un buen producto.

INDICE

1. Agradecimientos	2
2. Resumen	5
3. Introducción	7
❖ Concepto EEG	8
❖ Actividad Beta	11
❖ Ritmo Rápido origen	12
❖ Significado Clínico Ritmo Beta	13
❖ Seguimiento Terapéutico	17
❖ Levetiracetam y EEG	19
4. Objetivos	20
5. Material y Método	23
6. Resultados	29
7. Discusión	35
8. Conclusión	38
❖ Esquema de activación del SARA por el LEV	40
9. Bibliografía	41

RESUMEN

Objetivos: Identificar la frecuencia de aparición de ritmos rápidos en el EEG en pacientes que utilizan el Levetiracetam (LEV), observar posible interacción medicamentosa del LEV con benzodiazepinas y barbitúricos, que proporcionen ritmos rápidos en el EEG y alcanzar a una aproximación del mecanismo de acción del LEV.

Material y Método: Se realizó un estudio longitudinal de cohorte, en el tiempo comprendido entre febrero de 2011 y mayo de 2012, de pacientes que acudieron al laboratorio de Neurofisiología Clínica. Se recogieron un total de 141 pacientes, en su mayoría provenientes de la consulta de Neurología y Pediatría, se realizaron EEGs con el criterio de inclusión de que utilizaban el LEV como fármaco habitual o durante las primeras 24 horas antes del momento de la exploración. Se analizaron manualmente cada uno de los EEGs por los facultativos de área tomando en cuenta parámetros de interés para valorar el ritmo rápido anterior.

Resultado: La edad media fue de 53 años, de los cuales 70 pacientes (49,6%) tuvieron ritmos rápidos. Solo 16 pacientes utilizaron Benzodiazepinas (BZPs), la mayoría del sexo femenino. Tomando en cuenta solo a los pacientes que como hallazgo presentaron una frecuencia anterior mayor de 14 Hz. Podríamos decir que predomina en mayor proporción la subida en Hz con el uso de las BZP que con el fármaco en estudio y no hubo relación con el tipo de epilepsia y la cantidad de ritmo rápidos presentados en los pacientes.

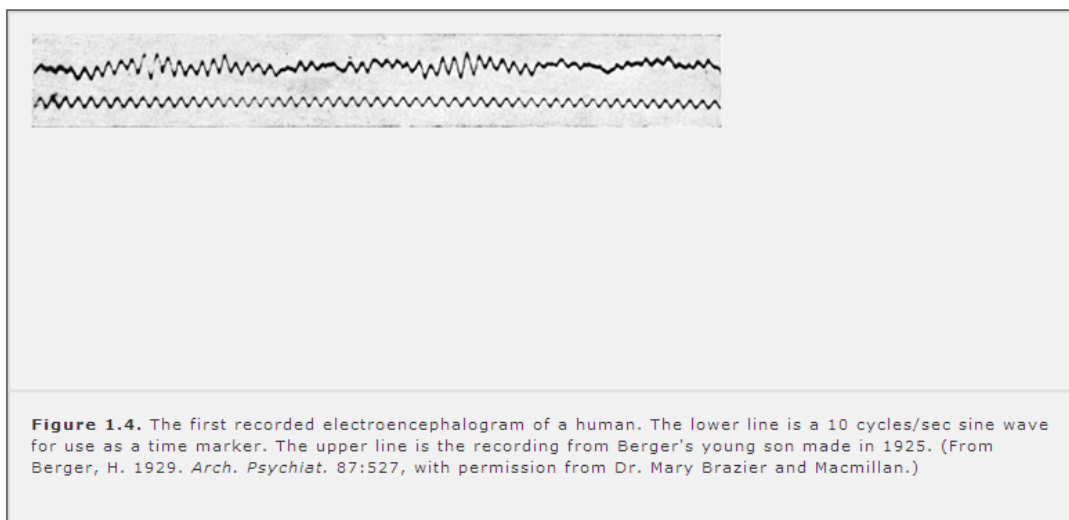
Conclusión: Pudimos observar que al igual que las BZPs y los Barbitúricos, el LEV proporciona ritmos rápidos, no son tan rápidos en frecuencias las BZPs y los Barbitúricos, ya que en nuestro estudio la frecuencia anterior máxima fue de 26Hz y fue en un paciente que uso LEV concomitantemente con BZP, por lo que esa alta frecuencia podría deberse a la BZP y no al LEV. Concluimos que de acuerdo a la actuación del LEV que por algún mecanismo experimentalmente desconocido hasta ahora, el LEV podría estimular áreas en la formación reticular y esta a su vez proporciona estímulos hacia tálamo y corteza, generando en el EEG frecuencias elevada y bajo voltaje rítmico, parecidos a los proporcionados en vigilia.

Palabras Claves: Levetiracetam, SARA, Benzodiazepinas, Ritmo Beta, EEG,

INTRODUCCIÓN

CONCEPTO

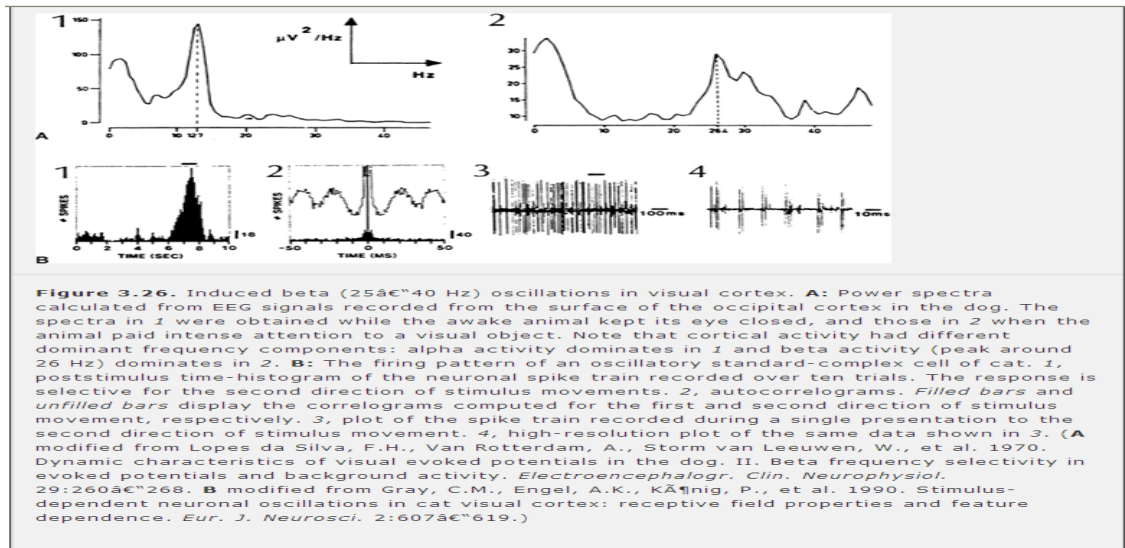
La electroencefalografía (EEG) es una de las exploraciones neurofisiológicas más antiguas (1929-1931) (**Figura 1**) y se caracteriza por el registro de la actividad bioeléctrica cerebral espontánea en condiciones basales de reposo, en vigilia o sueño, y durante diversas activaciones. Las ondas eléctricas son obtenidas por medio de electrodos situados sobre la superficie del cuero cabelludo, mediante un método de colocación estándar llamado sistema 10-20.



fields. E. L. Loewensohn, Williams & Wilkins, 2007. Basic principles, clinical applications and

Un fragmento de tejido cortical aislado es asiento de actividad eléctrica espontánea. Esta actividad se caracteriza por salvas de ondas lentas sobre las que se superponen ritmos rápidos. Entre una salva y otra aparecen períodos de silencio eléctrico. [1]. De lo dicho anteriormente, las señales corticales son consecuencia de la actividad neuronal. Sin embargo, dado que en un registro normal se recoge la actividad de muchos miles de neuronas, para poder obtener una actividad global mensurable es preciso que neuronas vecinas se encuentren sincronizadas. Cuando así ocurre, se pueden observar ondas tanto mayores y tanto más lentas, cuanto mayor sea la sincronía de los generadores.

La sincronización se encuentra bajo control de estructuras subcorticales, fundamentalmente estructuras talámicas que actúan como marcapasos sincronizadores de las actividades rítmicas corticales. Por el contrario, otras regiones más caudales que van desde hipotálamo hasta la porción rostral del bulbo, constituyen estructuras desincronizadoras. [1] (Figura 2)



Las Ondas del EEG tienen amplitudes que van desde los 10 μV en registros sobre el córtex, a 100 μV en la superficie del cuero cabelludo. Las frecuencias de estas ondas oscilan entre 0,5 y 100 Hz y dependen básicamente del grado de activación del córtex cerebral. La mayoría de las veces estas ondas no tienen forma determinada, en algunas son ritmos normales que suelen clasificarse en ritmos α , β , θ y δ [2] (Figura 3)

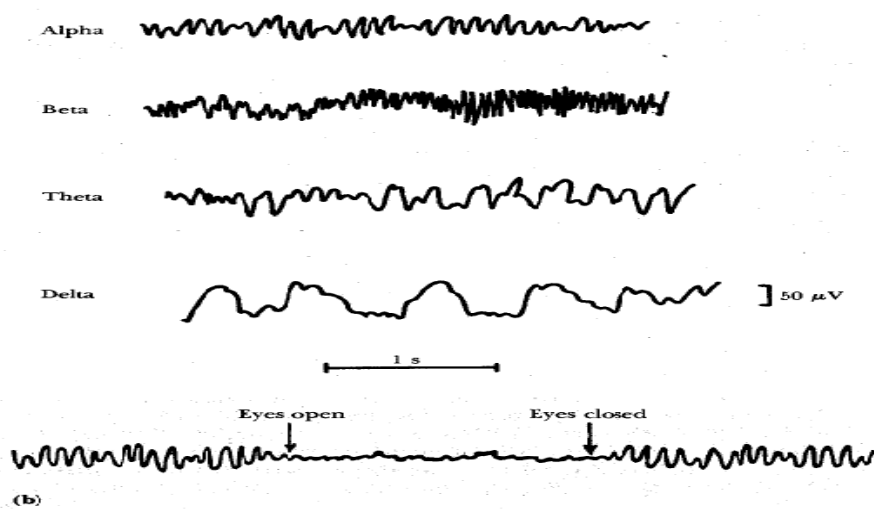


Figura 21.- Ritmos normales en electroencefalografía.

Las ondas Alfa (α) poseen frecuencias entre 8 y 13 Hz. Se registran en sujetos normales

despiertos, sin ninguna actividad y con los ojos cerrados, localizándose sobre todo en la zona occipital; su amplitud está comprendida entre 20 y 200 μV .

- Las ondas Beta (β) tienen frecuencias entre 14 y 30 Hz, aunque pueden llegar hasta los 50 Hz; se registran fundamentalmente en las regiones parietal y frontal. Se dividen en dos tipos fundamentales, de comportamiento muy distinto, $\beta 1$ y $\beta 2$. Las ondas $\beta 1$, tienen una frecuencia doble a las ondas $\beta 2$ y se comportan de forma parecida a ellas. Las ondas $\beta 2$, aparecen cuando se activa intensamente el SNC o cuando el sujeto está bajo tensión.
- Las ondas Theta (Th) tienen frecuencias entre 4 y 7 Hz y se presentan en la infancia aunque también pueden presentarlas los adultos en períodos de stress emocional y frustración. Se localizan en las zonas parietal y temporal.
- Las ondas Delta (δ) tienen frecuencias inferiores a 3,5 Hz y se presentan durante el sueño profundo, en la infancia y en enfermedades orgánicas cerebrales graves.

ACTIVIDAD BETA

Por lo que respecta a este trabajo, en el ritmo beta se han descrito tres variantes:

- El ritmo beta suele constituir la actividad dominante en las regiones anteriores y centrales.
- En un número relativamente pequeño de personas el ritmo beta tiene distribución generalizada y es el dominante durante el registro. A veces en algunos sujetos puede haber un ritmo alfa pobremente desarrollado, que sólo aparece durante unos segundos, justo después de cerrar los ojos; la causa puede estar en la falta de relajación durante el registro. En otros sujetos, por el contrario, un ritmo beta de distribución generalizada es el único existente durante todo el trazado; esto representa una variante de la normalidad y ocurre en algo más del 10% de la población normal.
- Se presenta de manera rítmica y casi constante en áreas anteriores.
- El ritmo beta posterior constituye la variante rápida del ritmo alfa; puede ser normal en niños de 1-2 años.

Ritmos rápidos; origen

El terreno de la activación cerebral EEG en la excitación ha comenzado a ser entendida desde el trabajo pionero de Moruzzi y Magoun (1949). Ellos estimularon diferentes focos del núcleo reticular en el tronco cerebral y provocaron la transformación de alta voltaje y de baja frecuencia de las ondas del EEG cortical, en baja tensión y ritmos rápidos, que recuerdan a los que se producen al despertar natural o vigilia. A pesar de esta respuesta EEG se obtuvo de muchos focos tronco cerebral entre la médula y el mesencéfalo es decir en el área del sistema reticular ascendente, cuya ubicación se

encuentra en el bulbo o protuberancia.

Formación reticular es una masa de neuronas y fibras nerviosas que se extiende de la médula oblongada caudal al mesencéfalo rostral y se continúa con la zona incierta del subtálamo y los núcleos intralaminares y reticulares talámicos de la línea media. También está organizada en grupos nucleares definidos con conexiones aferentes y eferentes conocidas. A pesar de esta respuesta EEG se obtuvo de muchos focos tronco cerebral entre la médula y el mesencéfalo (de ahí la noción de los sistemas de excitación inespecífica), el punto más efectivo se encuentra en el núcleo reticular rostral. [13] En conjunto, la formación reticular comprende un sistema neural con múltiples aferencias y un sistema multisináptico de conducción de impulsos. Cuando aumenta la actividad de la formación reticular la persona se pone más alerta, porque ella comienza a bombardear estímulos inespecíficos sobre la corteza cerebral (S.A.R.A); cuando disminuye, sobreviene la somnolencia. El SARA esta formado por un conjuntos de neuronas de gran tamaño y con carga eléctrica de aproximadamente de 150 μV , que disparan estímulos de forma cíclicas (de 40-70 veces por minuto), situada en el centro del tallo y emergiendo en ambos hemisferios cerebrales, hasta alcanzar varias estructuras anatómicas como tálamo y corteza.

Se puede decir que el SARA es la "planta eléctrica" del sistema nervioso central ya que el cuerpo humano recibe directa o indirectamente una actividad eléctrica neuronal a todos los órganos y esta nos mantiene activos o en estado de alerta. En el encéfalo la actividad eléctrica del SARA se puede detectar gracias a la aplicación de electrodos en el cuero cabelludo y mediante un amplificador de corrientes y un filtro (que separa las corrientes provenientes de la piel, músculos del temporal y frontal y hasta del corazón) se obtienen dos tipos de ondas o corrientes eléctricas: una alfa (de hasta 150 microvoltios) y otras beta (de menor voltaje). [19] La formación reticular, además, está relacionada con el Hipotálamo y el Sistema Límbico. Entonces, al aumentar la actividad del sistema límbico hay una mayor descarga sobre la formación reticular y el hipotálamo.

En los años 1959-1960 Bremer y Stoupe ; Dumont y Dell, respectivamente observaron potenciales corticales evocados por la estimulación de áreas de las fibras pre-talámicas se

incrementaron durante la estimulación del cerebro medio reticular.

A pesar del hecho de que las oscilaciones rápidas pueden ser generadas por las propiedades intrínsecas de células neuronales individuales, complejos de circuitos neuronales son necesarios para la sincronización de los conjuntos celulares de manera que el ritmo rápido podría ser expresado en unidades múltiples en el tratado de un EEG. Aunque sorprendentemente los resultados intracorticales de sincronización de estas oscilaciones rápidas no muestran variación sin importar la profundidad de la corteza.

Significado clínico del ritmo beta

Crisis epilépticas. Las convulsiones en general y la epilepsia son fenómenos clínicos producidos por la hiperexcitabilidad de las neuronas de los hemisferios cerebrales. Se pueden definir en términos tanto fisiológicos como clínicos. Fisiológicamente, la epilepsia es el nombre que se refiere a las descargas ocasionales súbitas, excesivas, rápidas, locales y repetidas de la sustancia gris. Clínicamente, una convulsión epiléptica es una alteración intermitente estereotipada, por activación interna o dependiente de factores precipitantes, de la conciencia, conducta, emoción, función motora o sensación, que se produce a causa de una descarga neuronal cortical excesiva.

La epilepsia es una enfermedad en la que las convulsiones son recurrentes, habitualmente de forma espontánea. [9]

Se considera que una persona padece epilepsia después de sufrir una crisis epiléptica única no provocada, si además presenta algún factor de riesgo persistente de sufrir epilepsia como puede ser una lesión isquémica en el estudio de neuroimagen o un EEG patológico. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE) añade en la definición de epilepsia las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales que pueden derivarse de ella. [10] Sin embargo, algunos autores consideran que deberíamos hablar de *epilepsia probable* en pacientes que hayan sufrido una crisis no provocada y presenten patología en algún estudio complementario, y *epilepsia posible* tras una crisis no provocada

y estudios complementarios no concluyentes, reservando el término de *epilepsia definida* en caso de pacientes que hayan sufrido dos crisis no provocadas separadas entre sí por más de 24 horas.

Epilepsia activa

Se considera que un paciente sufre una epilepsia activa si ha tenido al menos una crisis epiléptica en los últimos 5 años, a la inversa se habla de epilepsia en remisión.

Epilepsia farmacorresistente

Puede hablarse de epilepsia farmacorresistente tras haber fallado dos fármacos antiepilépticos (FAE), ya sea en monoterapia o múltiple terapia, siempre que estos FAE fueran los adecuados, usados en dosis correctas y toleradas. [11]

Por otro lado, actualmente las convulsiones se clasifican de acuerdo con su inicio, si es focal (parcial) o generalizada. Las crisis parciales se subdividen, si se conserva el nivel de conciencia durante la misma (parcial simple) o disminuye en algún momento (parcial compleja). Las convulsiones se caracterizan por un aviso, que tiene algún valor de localización, aunque cualquier crisis parcial puede generalizarse de forma secundaria. Por el contrario, las crisis generalizadas primarias tienen lugar sin aviso previo; sin una parcial que luego se generaliza. (**Tabla 1 y 2**) En el 2001 se propuso un cambio en las clasificaciones actuales de la ILAE de los pacientes con convulsiones epilépticas y epilepsia. Aunque todavía no se ha sustituido la clasificación de la ILAE de los años 1981 y 1989 [9].

TABLA 1

Diferentes clasificaciones internacionales y año de publicación

Clasificación de crisis	1981 ⁶	2001 ⁷	2010 ⁸
Clasificación de epilepsias	1989 ⁹	2006 ¹⁰	
Terminología y conceptos	2010 ⁸		

Revista Colombiana de Neurología y Psiquiatría 2014;10(74):4991-5001).

Diferentes clasificaciones existentes y a

Tabla 1.

TABLA 2

Clasificación de crisis

A. Generalizadas

1. Tónico-clónica (o cualquiera de sus combinaciones)

2. Ausencias

Típicas

Atípicas

Ausencias especiales

Ausencias mioclónicas

Ausencias con mioclonías palpebrales

3. Mioclonías

Mioclonías

Mioclonía-atónica (sustituye el término mioclónico-astático)

Mioclonía tónica

4. Clónica

5. Tónica

6. Atónico

B. Focales

C. Desconocidas

1. *Espasmos epilépticos*

Desaparecen de la clasificación las crisis neonatales. Las crisis en cursiva son crisis que se consideran como tal desde esta clasificación no incluidas en clasificaciones previas. Las crisis que no pueden clasificarse se consideran inclasificables pero no se incluyen en una categoría a parte. Las crisis focales no se subdividen en parciales simples/parciales complejas o secundariamente generalizadas, se recomienda describirlas semiológicamente.

Fuente: Berg AT, et al⁸.

Revista Colombiana de Neurología y Psiquiatría 2014;10(74):4991-5001).

Clasificación de crisis.

Tabla 2.

Actividad crítica. Por otra parte este instrumento electrofisiológico como es el EEG, nos sirve de apoyo para diagnosticar junto a la clínica las descargas epileptiformes, de igual modo aproximar un buen control y evolución del cuadro clínico del paciente, recién comercializado LEV se han estudiado sistemáticamente en el EEG ictal y postictal con la ayuda de reciente de vídeo-EEG digital de seguimiento y un programa computarizado de análisis de las crisis. [6]

Seguimiento terapéutico. El EEG no tiene papel alguno en el seguimiento del tratamiento farmacológico. No está indicado para evaluar secuencialmente los efectos de la medicación. Sin embargo, y de acuerdo con los puntos expresados, podría eventualmente ayudar en la decisión de la elección del antiepiléptico según el tipo de epilepsia o síndrome epiléptico y las crisis que lo caracterizan. Los cambios cognoscitivos por efectos secundarios tóxicos del antiepiléptico podrían traducirse en un EEG con lentificación difusa [7], otras veces se relaciona con ritmos rápidos. Es práctica común que en el paciente que haya permanecido libre de crisis por un tiempo variable de entre 2 - 4 años, se considere la posibilidad de retirar la medicación siempre y cuando, en el momento, su EEG sea normal.

Patrón EEG y fármacos. En ocasiones, una actividad beta generalizada es inducida por el tratamiento con psicofármacos, como podrían ser benzodiazepinas o barbitúricos.

Por lo tanto, el patrón de EEG que resulta del análisis espectral (análisis de las ondas componentes de la actividad EEG, en forma de potencia de frecuencias o porcentaje de frecuencias) de la actividad cerebral en personas que utilizan benzodiacepinas se caracteriza por la disminución de la actividad alfa y un incremento en la actividad de alta frecuencia, sobre todo con tratamiento prolongado se incrementa el ritmo Beta. (Figura 4)

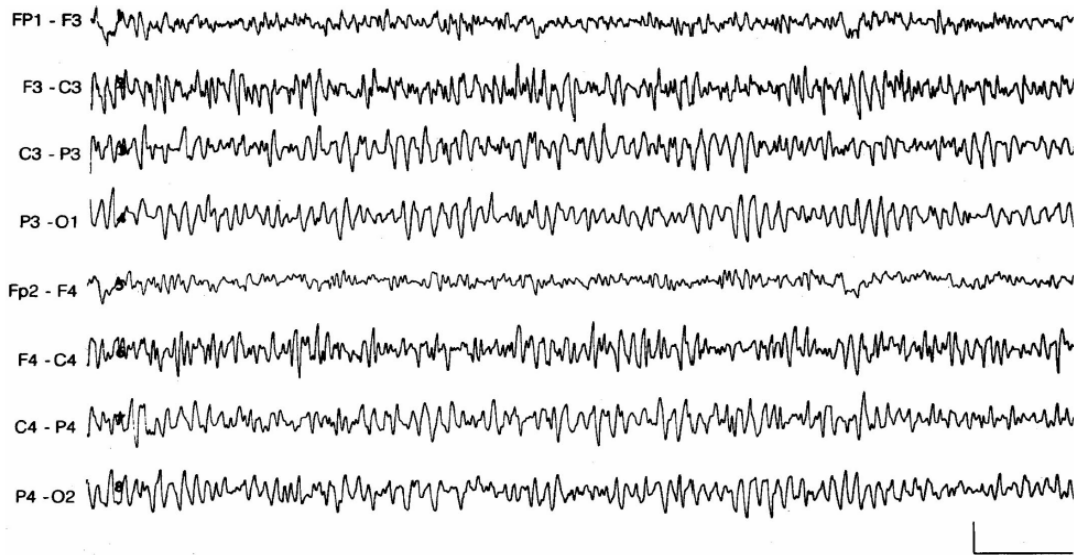


FIGURE 2. Medication effect. 73 years. Benzodiazepines or barbiturates could be responsible for all the modifications in this sample. The most prominent is frontally dominant, symmetric, approximately 20 Hz beta activity. The background rhythm posteriorly has slowed to 7 to 8 Hz. A slight excess of diffuse theta activity also appears. Both the slow background and this quantity of diffuse theta may normally appear with medication. The rich mixture of waveforms produce sharply contoured waves which are not spikes. Calibration signal 1 second, 50 μ V.

El efecto de la medicación en el EEG puede ser de tipo alfa o beta, dependiendo de la dosis y del tipo de medicamento utilizado. En este caso, se observa un aumento de la actividad beta, lo que es característico de la acción de las benzodiacepinas.

LEVETIRACETAM Y EEG.

Farmacología. Actualmente existe una gama de fármacos antiepilépticos de última generación, y uno de ellos de incorporación reciente, es el Levatiracetam (LEV), antiepiléptico derivado de la pirrolidona, considerado como innovador ya que las características únicas que le destacan, haciéndole diferenciar del resto de su grupo farmacológico, es decir no relacionado químicamente con otros principios activos antiepilépticos existentes y cuyo mecanismo de acción no es completamente conocido, lo que orienta a un lugar específico de unión del fármaco, aparentemente en las membranas neuronales del hipocampo, corteza y cerebelo. [6] Aunque sí su eficacia en síndromes epilépticos, especialmente crisis parciales y epilepsias refractarias.[7]

Existen pocos estudios que valoran la interacción de fármacos con la actividad eléctrica cerebral, sobre todo los fármacos de última generación.

El LEV inhibe la descarga epileptiforme sin afectar la excitabilidad neuronal normal, lo cual sugiere que puede prevenir selectivamente la hipersincronización de la descarga epileptiforme y la propagación de la actividad convulsiva.[4]

Farmacocinética. El LEV se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral. El perfil farmacocinético es lineal e invariable en el tiempo.

Tiene como ventaja respecto a la biodisponibilidad no verse afectada por los alimentos. El LEV no se une a las proteínas (<10%) y su volumen de distribución es igual al volumen de agua intra y extracelular. El 66% de la dosis es renalmente excretada en forma inalterada. La vía metabólica principal del LEV (24% de la dosis) es una hidrólisis enzimática del grupo acetamida; no es dependiente del citocromo P450 hepático. Los metabolitos no tienen actividad farmacológica conocida y son renalmente excretados. La vida media plasmática del LEV es de aproximadamente 6 a 8 horas. Esta aumenta en los ancianos (debido principalmente a la disminución del aclaramiento de creatinina) y en sujetos con daño renal.

Interacciones. Los datos disponibles indican que el LEV no influye en las concentraciones plasmáticas de los medicamentos antiepilépticos conocidos (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina y primidona) y que, a su vez, estos medicamentos antiepilépticos no influyen en la farmacocinética

Del LEV. Se ha comprobado que probenecid (500 mg cuatro veces al día), agente bloqueador de la secreción tubular renal, inhibe el aclaramiento de la creatinina renal del metabolito principal, sin afectar el aclaramiento de creatinina del LEV. De todos modos, los niveles de este metabolito se mantienen bajos. Es de esperar que otros fármacos que se excretan por secreción tubular activa también puedan reducir el aclaramiento renal del metabolito. [4]

En nuestro caso, nos hemos decidido a estudiar la actividad EEG atribuible al empleo de levetiracetam , comparándola con la recogida en pacientes tratados con otros FAE, con objeto de intentar deducir, al menos de forma aproximada, el mecanismo de acción de este fármaco y el asiento de las estructuras responsables de su efecto terapéutico.

OBJETIVOS

A pesar de que, como se ha dicho, el mecanismo de acción del LEV no es completamente claro, en neurofisiología disponemos de un recurso instrumental antiguo, clásico, como el electroencefalograma convencional (EEG). El registro EEG valora la actividad espontánea continua cortical del encéfalo, recogida a través del cuero cabelludo, influida por toda suerte de influjos subcorticales; al integrar los datos del EEG, es posible recoger actividades fisiológicas, de modificaciones patológicas y de influjos farmacológicos, en forma de señales ondulatorias, que no son más que el resultante de parámetros simples, de fácil cuantificación: frecuencia, amplitud, morfología, localización y reactividad. Por tanto, valorando el influjo del fármaco que nos ocupa, sobre el EEG, podría ser posible hacer alguna aproximación a sus mecanismos de acción.

Sobre ésta base pretendemos:

1. Identificar la frecuencia de aparición de ritmos rápidos en el EEG en pacientes que utilizan el LEV.
2. Describir las características electroencefalográficas de los pacientes con uso del LEV.
3. Observar posible interacción medicamentosa del LEV con benzodiazepinas y barbitúricos, que proporcionen ritmos rápidos en el EEG.
4. Alcanzar a una aproximación del mecanismo de acción del LEV.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio longitudinal de cohorte, en el tiempo comprendido entre febrero de 2011 y mayo de 2012, de pacientes que acudieron al laboratorio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico Universitario *Lozano Blesa* de Zaragoza.

Se recogieron un total de 141 pacientes, en su mayoría provenientes de la consulta de Neurología y Pediatría del sector III de Salud, a los que durante este periodo se realizaron EEGs con el criterio de inclusión de que utilizaban el LEV como fármaco habitual o durante las primeras 24 horas antes del momento de la exploración. (**Tabla 3. Casuística:** ver final de apartado).

Se utilizó un equipo de electroencefalografía modelo Neurofax EEG-1200k, NIHON KODEN; se realizó EEG convencional a todos los pacientes con LEV en uso, cumpliendo la norma internacional del sistema 10-20, con electrodos de superficie en el cuero cabelludo y recogiendo un mínimo aproximado de 15 minutos de trazado electroencefalográfico con diferentes activaciones (hiperpnea, abrir y cerrar ojos, y fotoestimulación intermitente).

Los datos de los 141 pacientes fueron analizados manualmente por facultativos neurofisiólogos del citado Servicio, teniendo en cuenta los siguientes parámetros:

- Utilización del fármaco LEV, sin importar la procedencia del paciente (consulta ambulatoria u hospitalización),
- Análisis de las ondas, voltajes y frecuencias del EEG utilizando un montaje transversal para poder valorar mejor la diferencia entre las áreas anteriores y posteriores.
- Se tomaron en cuenta los canales anteriores F7-F3, F3-Fz, Fz-F4, F4-F8 del montaje transversal, para medir voltaje y frecuencias y compararlas con las áreas posteriores.
- Trazamos con sensibilidad de $7\mu\text{V}/\text{cm}$, Constante de tiempo (TC) = 0.03s, filtro de alta frecuencia (HF) = 35 Hz y Calibración (CAL) a $50\mu\text{V}$. Se midieron cinco periodos de 30 segundos que estuvieran libres de artefactos, tantos técnicos como de electromiograma o paroxismos. La amplitud de los ritmos rápidos EEG varía entre 10 y $30\mu\text{V}$, es un parámetro que no se valora habitualmente, salvo en casos de asimetría interhemisférica.

- En 50 pacientes el registro EEG se hizo en más de una ocasión durante el periodo de estudio. (Figura 5) y (Tabla 4)

No. EEGs realizados	Frecuencia	%
<i>Válidos</i>		
1	93	66
2	30	21,3
3	9	6,4
4	6	4,3
7	1	0,7
11	1	0,7
24	1	0,7
Total	141	100

Tabla 4. Numero de EEG realizados



Figura 5. Registro de EEG en un paciente. Los datos se utilizaron en el software SPSS v15 y el programa Microsoft Office Excel 2007; por lo tanto las gráficas y tablas del contenido de esta investigación son proporcionadas por dichos programas.

Casuística:

ID	Edad	Sexo	No. EEG Realizado	BZP	Frec. Anterior	Frec. Post	Volt. Aprox	Ritmo Beta al menos 1 EEG	Reactividad	Frec ant. >14	Frec. Ant >20
1	55	Mujer	1	No	9	9	20	No	Si	No	No
2	66	Mujer	24	Si	20	14	20	Si	No	Si	Si
3	79	Mujer	1	No	16	18	10	Si	Si	Si	No
4	78	Mujer	3	No	14	12	24	Si	No	Si	No
5	80	Hombre	1	No	13	9	8	No	Si	No	No
6	26	Mujer	1	No	8	12	65	No	Si	No	No
7	41	Hombre	1	No	18	14	25	Si	Si	Si	No
8	72	Hombre	3	No	18	12	20	Si	No	Si	No
9	61	Mujer	4	No	18	12	18	Si	Si	Si	No
10	86	Mujer	4	Si	19	16	40	No	No	Si	No
11	49	Mujer	1	No	22	19	40	Si	No	Si	Si
12	49	Hombre	1	No	12	12	5	No	Si	No	No
13	29	Mujer	2	No	16	13	18	Si	Si	Si	No
14	66	Hombre	1	No	10	8	16	No	No	No	No
15	71	Mujer	1	No	20	9	30	Si	No	Si	Si
16	35	Mujer	2	No	12	7	35	No	No	No	No
17	41	Hombre	1	No	18	16	40	Si	Si	Si	No
18	79	Mujer	2	Si	24	12	38	Si	No	Si	Si
19	71	Hombre	1	Si	10	8	12	No	No	No	No
20	66	Hombre	1	No	12	10	7	No	No	No	No
21	81	Hombre	1	No	14	8	40	Si	No	Si	No
22	84	Mujer	1	No	14	11	10	Si	Si	Si	No

Cont. Casuística

ID	Edad	Sexo	No. EEG Realizado	BZP	Frec. Anterior	Frec. Post	Volt. Aprox	Ritmo Beta al menos 1 EEG	Reactividad	Frec ant. >14	Frec. Ant >20
71	21	Mujer	2	No	12	7	6	No	Si	No	No
72	79	Hombre	1	No	8	6	10	No	Si	No	No
73	62	Hombre	1	No	12	10	8	No	Si	No	No
74	75	Mujer	1	No	12	10	18	No	Si	No	No
75	15	Hombre	2	No	12	10	40	No	Si	No	No
76	19	Mujer	1	No	8	10	18	No	Si	No	No
77	88	Hombre	2	No	18	15	8	Si	Si	Si	No
78	35	Hombre	1	No	7	8	20	No	Si	No	No
79	21	Mujer	1	No	8	9	30	No	Si	No	No
80	16	Hombre	2	No	9	10	22	No	Si	No	No
81	30	Mujer	1	No	17	12	6	Si	No	Si	No
82	7	Hombre	1	No	14	10	40	Si	Si	Si	No
83	82	Hombre	1	No	16	10	5	Si	Si	Si	No
84	75	Mujer	1	No	8	12	10	No	Si	No	No
85	68	Hombre	1	No	5	6	80	No	No	No	No
86	86	Hombre	3	No	6	8	65	No	Si	No	No
87	25	Hombre	2	No	14	8	8	Si	Si	Si	No
88	59	Hombre	1	No	5	7	25	No	No	No	No
89	78	Mujer	1	No	6	8	38	No	Si	No	No
90	71	Hombre	1	No	8	10	10	No	Si	No	No
91	60	Hombre	7	No	16	8	24	Si	Si	Si	No
92	36	Mujer	1	No	12	8	40	No	Si	No	No
93	51	Hombre	1	No	15	12	40	Si	Si	Si	No
94	15	Mujer	2	No	16	12	16	Si	Si	Si	No
95	47	Mujer	1	No	16	10	22	Si	Si	Si	No
96	31	Mujer	2	No	14	8	22	Si	Si	Si	No
97	37	Hombre	2	No	16	11	20	Si	Si	Si	No
98	26	Mujer	1	No	11	10	40	No	Si	No	No
99	29	Mujer	1	No	17	102	20	Si	Si	Si	No
100	3	Hombre	1	No	6	8	16	No	Si	No	No
101	62	Mujer	1	Si	16	13	20	Si	Si	Si	No
102	72	Hombre	1	No	9	8	8	No	Si	No	No
103	72	Mujer	1	No	6	7	44	No	No	No	No
104	33	Hombre	1	No	10	9	40	No	Si	No	No
105	50	Mujer	1	Si	14	12	8	Si	Si	Si	No
106	40	Hombre	11	No	5	6	110	No	No	No	No
107	59	Mujer	1	No	11	12	36	No	Si	No	No
108	1	Hombre	3	No	14	12	36	Si	Si	Si	No
109	59	Hombre	1	No	6	9	8	No	Si	No	No
110	55	Hombre	1	No	6	10	10	No	Si	No	No
111	60	Mujer	1	No	10	11	26	No	Si	No	No
112	32	Hombre	1	No	8	10	40	No	Si	No	No
113	18	Mujer	1	No	16	10	28	Si	Si	Si	No
114	28	Mujer	1	No	12	10	38	No	Si	No	No
115	37	Mujer	3	Si	14	9	22	Si	Si	Si	No
116	76	Hombre	2	No	11	14	5	No	Si	No	No
117	20	Hombre	2	No	15	16	18	Si	Si	Si	No
118	69	Mujer	4	No	16	12	38	Si	Si	Si	No
119	21	Hombre	1	No	14	10	19	Si	Si	Si	No
120	26	Mujer	3	No	20	12	64	Si	Si	Si	Si
121	76	Mujer	1	No	3	4	28	No	Si	No	No
122	40	Mujer	2	No	14	12	30	Si	Si	Si	No
123	35	Hombre	1	No	16	13	22	Si	Si	Si	No
124	89	Mujer	2	No	14	9	16	No	Si	Si	No
125	2	Mujer	2	No	18	10	40	Si	Si	Si	No
126	53	Hombre	1	No	14	10	8	Si	Si	Si	No
127	35	Mujer	1	No	10	8	22	No	Si	No	No
128	67	Hombre	1	No	11	8	12	No	No	No	No
129	63	Hombre	1	Si	12	10	8	No	Si	No	No
130	47	Mujer	1	No	16	11	10	Si	Si	Si	No
131	44	Hombre	1	Si	17	12	10	Si	Si	Si	No
132	0	Mujer	1	Si	14	12	10	Si	Si	Si	No
133	73	Hombre	2	No	11	9	30	No	Si	No	No
134	57	Hombre	3	No	9	8	22	No	Si	No	No
135	33	Hombre	2	No	14	12	22	Si	No	Si	No
136	32	Mujer	1	No	14	12	12	Si	Si	Si	No
137	50	Mujer	1	No	7	8	24	No	Si	No	No
138	63	Hombre	1	No	12	10	20	No	Si	No	No
139	68	Hombre	1	No	10	9	14	No	Si	No	No
140	54	Hombre	2	No	10	8	8	No	Si	No	No
141	86	Mujer	2	No	12	9	8	No	Si	No	No

RESULTADOS

Se realizó un muestreo aleatorio simple en pacientes con uso de LEV, en el cual se obtuvo una muestra de 141 pacientes, que fueron referidos por diferentes consultas y centros, con la finalidad de realizar controles de EEG o valorar algún gráfo-elementos epileptogénico. Se asume normalidad de las pruebas estadísticas ya que sigue una distribución normal. La edad media fue de 53 años, de los cuales 70 pacientes (49,6%) tuvieron ritmos rápidos. **(Figura 6)**

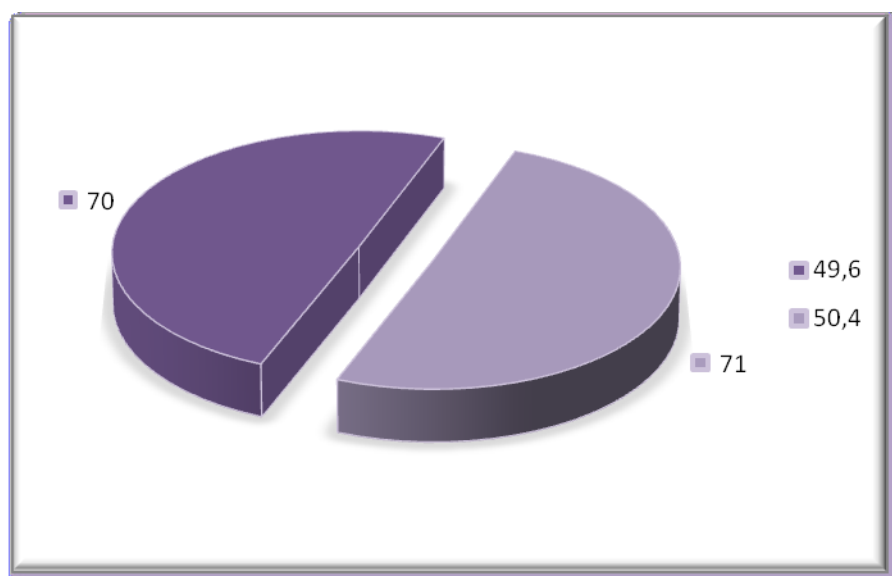


Figura 6. Porcentajes

De los 141 pacientes 68 fueron del sexo femenino y 73 masculino, de los cuales solo 38 (54,29%) Mujeres presentaron Ritmo rápido (RR) y 32 (45,71%) de los hombres presentaron RR. **(Tabla 5 y**

Figura 7)

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Mujer	68	48,2	48,2	48,2
	Hombre	73	51,8	51,8	100,0
	Total	141	100,0	100,0	

Tabla 5. Proporción por Sexo

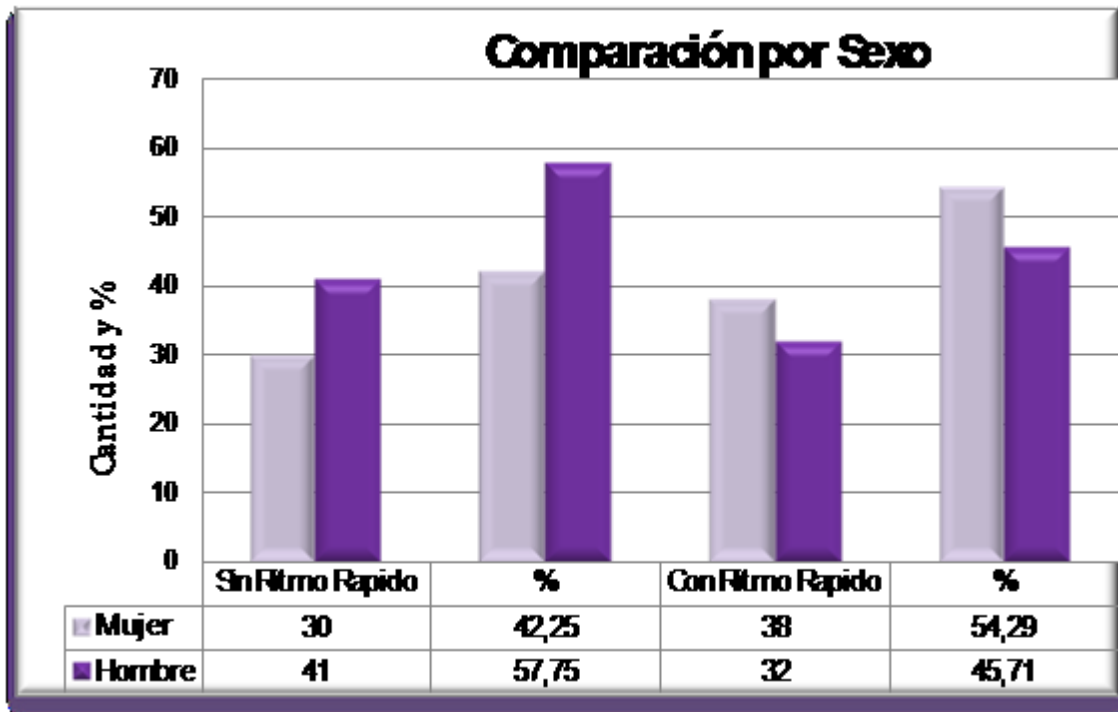


Figura 7. Comparaciones por Sexo

De todos los pacientes recibidos en el periodo ya mencionado y cumplieron con el dato de inclusión básico en nuestra investigación, el uso del LEV, solo 16 pacientes utilizaron concomitantemente BZP, la mayoría del sexo femenino. (Tabla 6)

		Sexo	
		Mujer	Hombre
Benzodiacepinas	No	56	69
	Si	12	4

Tabla 6.

Como se observa en el (Figura 8) de los 16 pacientes que usaron BZP, 11 tuvieron RR, representando un 68,75%. De los que no usaron BZP tuvieron RR 59 de ellos, representando 47,2%.

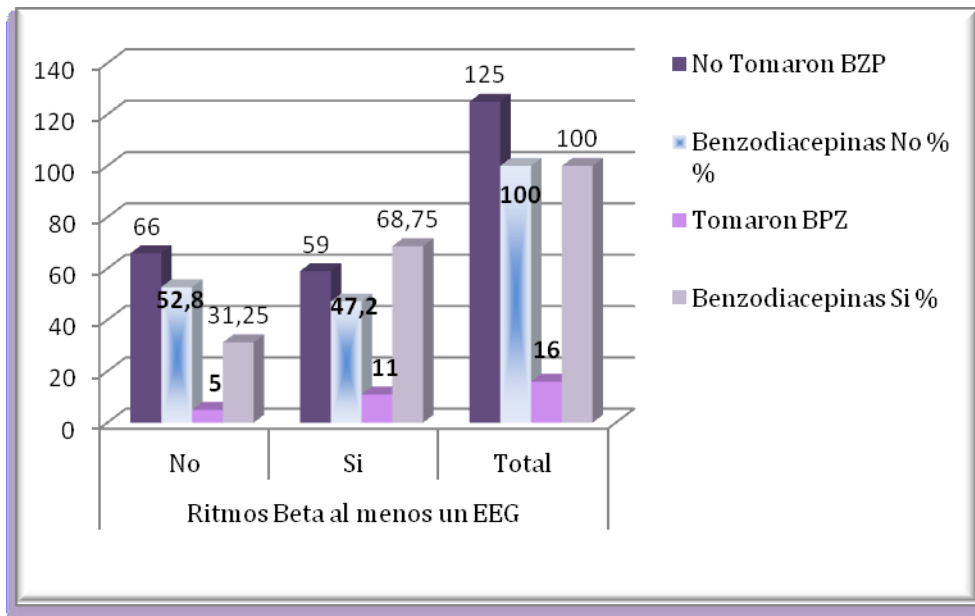


Figura 8. Ritmo Beta con y sin BZP

El 75 % de los pacientes que tuvieron en contacto con BZP aumento la frecuencia por encima de 14 Hz (Tabla 7.) Pero solo el 18,75 % de ellos aumento la frecuencia anterior por encima de 20 Hz. Tomando en cuenta solo a los pacientes que como hallazgo presentaron una frecuencia anterior mayor de 14 Hz. Podríamos decir que predomina en mayor proporción la subida en Hz con el uso de las BZP que con el fármaco en estudio, LEV.

	Benzodiazepinas				
		No	%	Si	%
Frec. Ant.> 14	No	66	52,8	4	25
	Si	59	47,2	12	75
	TOTAL	125	100	16	100
Frec. Ant. > de 20	No	115	92	13	81,25
	Si	10	8	3	18,75
	TOTAL	125	100	16	100

Tabla 7.

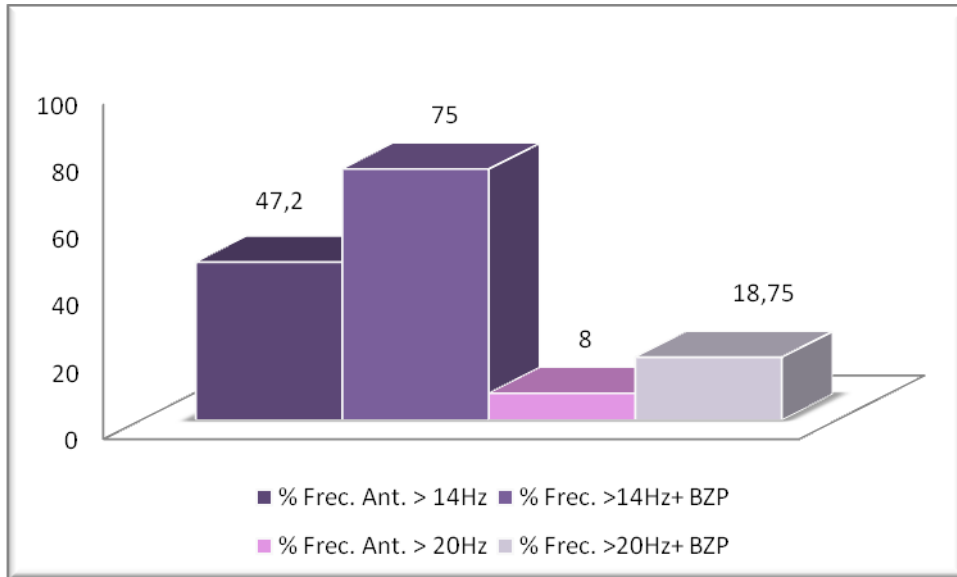


Figura 9. Proporción de aumento de frecuencias

De los pacientes con LEV sin influencia de BZP presentaron ritmos rápidos en un 47% y de los que usaron BZP el 69% presento ritmo rápido (beta) Como se muestra en el **Figura 10**. Solo 125 pacientes no utilizaron benzodiacepinas BZP.

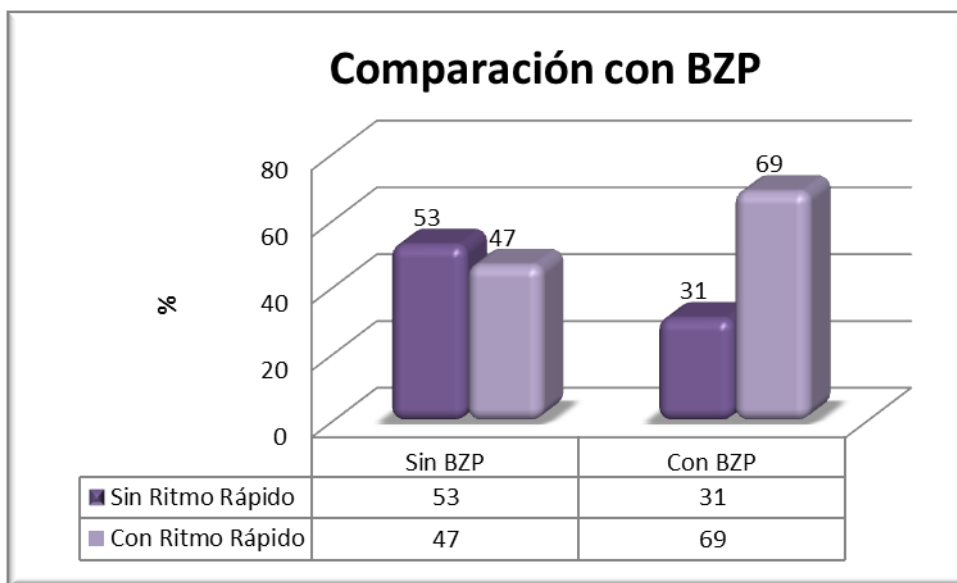


Figura 10. Comparación Ritmo Beta con y sin BZP

No existe relación con el tipo de epilepsia y la cantidad de ritmo rápidos presentados en los pacientes.

Tabla 8.

Tipo de Epilepsia	Ritmos Beta al menos un EEG			
	No	%	Si	%
Crisis epilépticas, descartar crisis, episodio convulsivo	34	47,89	32	45,71
status, eléctrico, epiléptico	12	16,90	12	17,14
Ictus, agudo, previo	1	1,41		
Epilepsia diagnosticada, lobar, focal, generalizada, control	24	33,80	26	37,14
TOTAL	71	100	70	100

Tabla 8.

DISCUSIÓN

En nuestra investigación como habíamos dicho previamente existen pocos datos y estudios al respecto de la actividad cortical en pacientes que utilicen el LEV, tampoco existen estudios que avalen el LEV puede proporcionar ritmos rápidos, como lo pueden hacer las Benzodiazepinas y los Barbitúricos. [14]

En este estudio pudimos percibir que existe una clara influencia de aumento de ritmo rápido cuando utilizamos LEV + BZP que pueden aumentar el ritmo a más de 20Hz de frecuencia. A pesar de que fue mayor la proporción de hombres con el uso de ELV, se observó mayor la proporción de mujeres con ritmos rápidos y uso de BZP que el sexo masculino. Aunque una de las limitaciones de nuestro estudio, fue la escasa población que utilizaba BZP concomitantemente con el LEV y tener pacientes que no utilizaran el LEV para comparar la inexistencia en ritmo rápidos. De igual modo no pudimos valorar la interacción con barbitúricos ya que durante el periodo de estudio no tuvimos pacientes con el uso de los mismos en el servicio, aunque si de manera ambulatoria con el EEG portátil, pero no fueron incluidos en nuestro estudio.

A pesar de que contamos con una población mayoritaria de pacientes del sexo masculino que utilizaron el LEV, fue mayor el porcentaje del sexo femenino que se vio afectada por el efecto de ritmos rápidos con el LEV.

Dentro de los escasos estudios que existen con el LEV y la valoración del mismo respecto al EEG podríamos acercarnos al mecanismo de acción del LEV, si sabemos que las BZP actúan en un sitio de refuerzo de los receptores GABA y los Barbitúricos en otra área distinta a las BZP pero de igual modo interactuando con los receptores GABA potenciando su acción inhibitoria, concordando con estudios realizados en Alemania [15], se ha informado de que LEV puede inhibir selectivamente no sólo el alto voltaje activado por las corrientes de calcio en las neuronas piramidales en modelos animales sino también dependientes de voltaje canales de potasio y la acción antagónica de zinc en glicina mediadas por las corrientes, que posiblemente lleve a una más pronunciada inhibición del GABA. Aunque probablemente en sectores independiente de donde actúen los barbitúricos y las BZPs,

sistema reticular [13,16], lo que concuerda con estudios que corroboran que el LEV proporciona escasos secundarios, actúa a nivel del hipocampo, en la corteza prefrontal y no proporciona deterioro cognitivo como otros antiepilépticos [17] y es que si el sistema reticular esta activado proporciona un estado de alerta.

Los datos que se desprenden de este estudio, parecen aconsejar la prosecución de estudios de indagación, en esta área, sobre todo en la influencia farmacológica a nivel cortical, ya que existe poca información al respecto, aunque creemos que deben existir más fármacos que pueden influir en la actividad rápida cortical anterior.

CONCLUSIONES

El estudio presentado ha cumplido con el propósito de orientar y plasmar un dato más a esta rama de la neurofisiología poco investigada, como es el mecanismo de acción de fármacos según su expresión en el EEG.

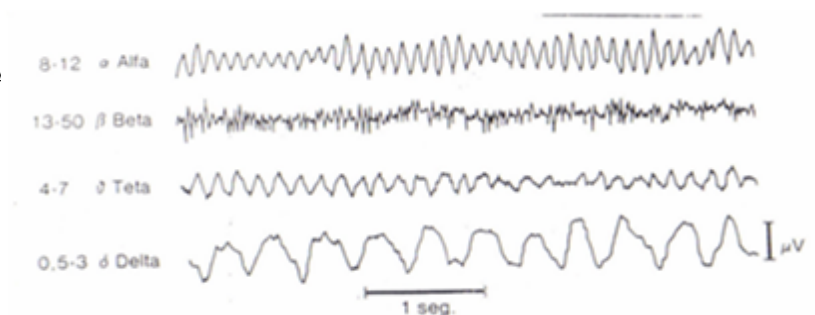
Concluimos que:

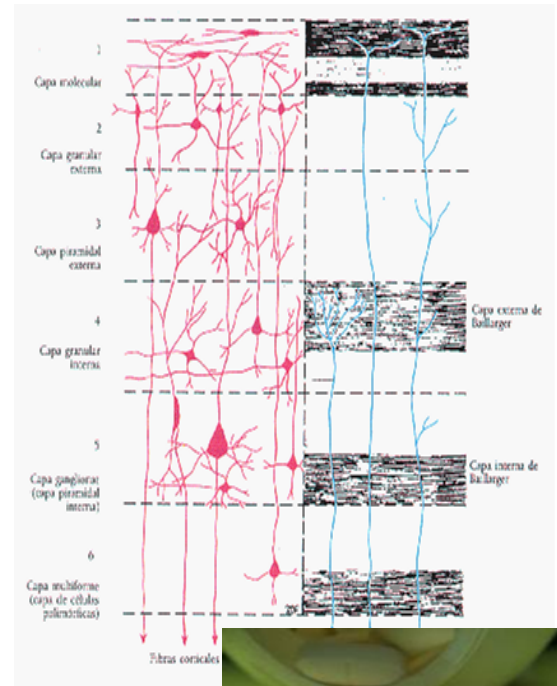
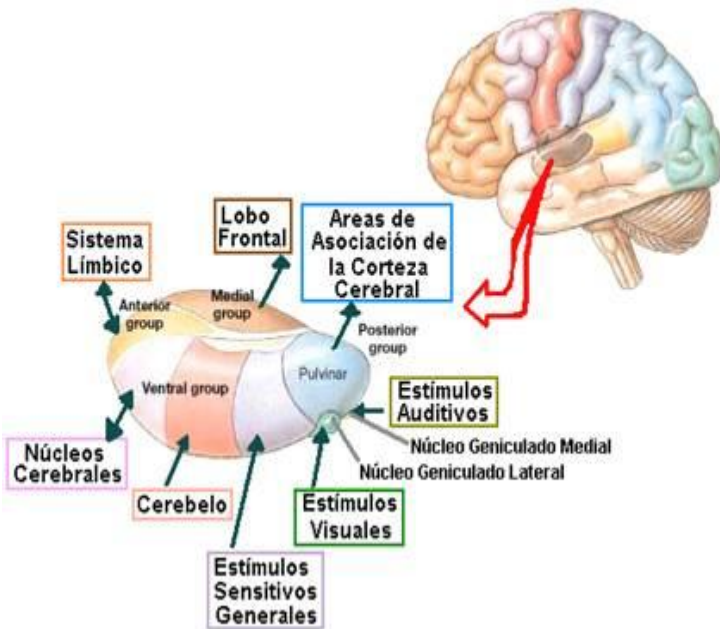
1. Pudimos observar que al igual que las BZPs y los Barbitúricos, el LEV proporciona ritmos rápidos, no son tan rápidos en frecuencias como lo son con las BZPs y los Barbitúricos, ya que en nuestro estudio la frecuencia anterior máxima fue de 26Hz y fue en un paciente que uso LEV concomitantemente con BZP, por lo que esa alta frecuencia podría deberse a la BZP y no al LEV. Por lo que hemos podido constatar con uno de nuestros objetivos ver la frecuencia con la que aparecen estas altas frecuencias en el EEG y confirmando que al igual que las BZP presentan una alta frecuencia y un bajo voltaje en el trazado de EEG.

2. Una vez sabido que la señal de EEG esta producida por influjos de intercambio químicos de iones a nivel neuronal, en diferentes áreas del SNC, es decir la actividad eléctrica de las células (todas en general) se debe en parte a la diferencia de iones en su interior con relación al exterior de la membrana e incluso células vegetales poseen ese potencial eléctrico (unos 60 μV). En el ser humano todas sus células poseen este potencial pero solo las del sistema reticular alcanzan 150 μV y tienen periodicidad (es una corriente alterna), lo que proporciona el ritmo rápido parecido al de vigilia, pero rítmico.

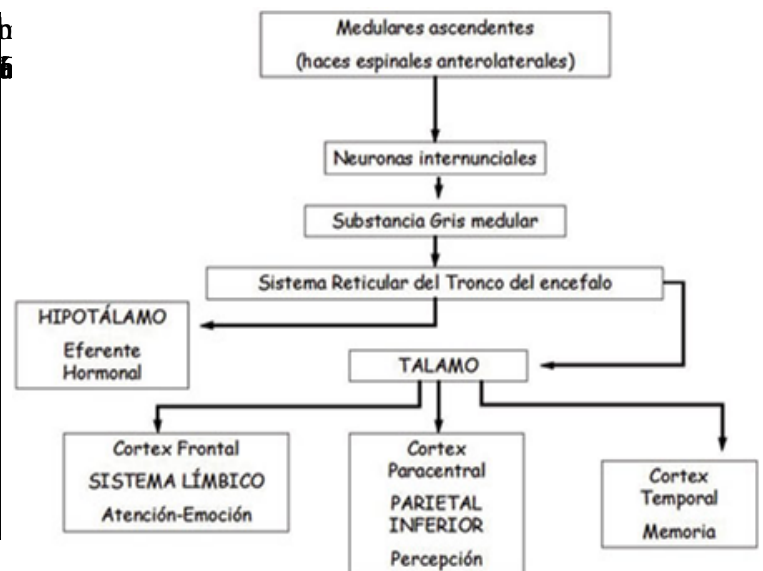
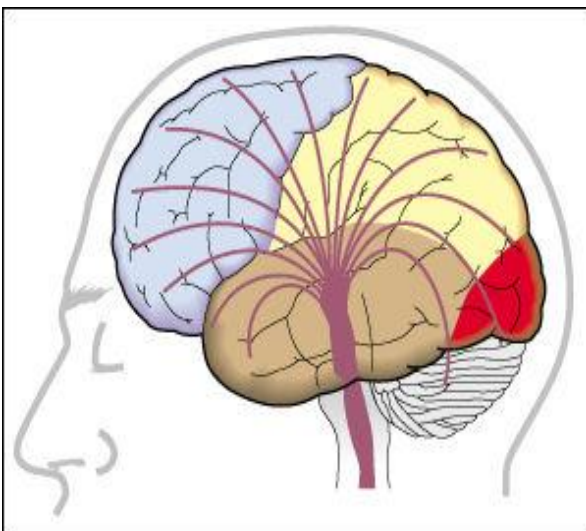
3. Podríamos deducir que de acuerdo a la actuación del LEV que por algún mecanismo experimentalmente desconocido hasta ahora, el LEV podría estimular áreas en la formación reticular y que esta a su vez proporciona estímulos hacia tálamo y corteza, generando en el EEG frecuencias elevada y bajo voltaje rítmico, parecidos a los proporcionados en vigilia.

Ritmo Beta es el formado despu de estimular el Sz





Elmo



BIBLIOGRAFÍA

1. Barea Navarro R. Instrumentación biomédica, Electroencefalografía. [internet]. [Consultado 2012 Mayo 3]. Disponible en: <http://web.usal.es/~lcal/electroencefalografia.pdf>.
2. Martinez JT. EEG normal. [internet]. [Consultado 2012 Mayo 10]. Disponible en: <http://www.viguera.com/pdf/muestra/8485424557.pdf>.
3. Guzmán Álvarez JJ. Neurofisiología Granada, Electroencefalograma. [internet]. [Consultado 2012 Junio 25]. Disponible en: <http://neurofisiologiagranada.com/eeg/eeg-indicaciones.htm>
4. Epilepsia de Chile. Levetiracetam. [internet]. [Consultado 2012 Julio 10]. Disponible en: http://www.epilepsiadechile.com/drugtech_archivos/KOPODEX.pdf.
5. Márquez Ramírez O. G, Solórzano Gómez E, Gutiérrez Moctezuma J. Respuesta clínica al levetiracetam en el tratamiento de pacientes con síndrome de Lennox Gastaut descompensado. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1352-1358
6. Grupo SEN de Epilepsia. Levetiracetam. [internet]. [Consultado 2012 Junio 25]. Disponible en: <http://epilepsia.sen.es/node/76>.
7. Tilz C, Stefan H, Hopfengaertner R, Kerling F, Genow A, Wang-Tilz Y. Influence of levetiracetam on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1352-1358.
8. Morillo L E. Análisis visual de EEG. [internet]. [Consultado 2012 Mayo 17]. Disponible en: <http://www.acnweb.org/guia/g7cap17.pdf>.
9. Sánchez Álvarez J C, Serrano-Castro P J, Cañadillas Hidalgo F. Epilepsia refractaria del adulto. *Rev Neurol* 2002; 35 (10): 931-953
10. Appleton R E, Nicolson A, Atlas de epilepsia 2da ed. Informar helthcare 2007. cap 1. Pág. 1-30, cap 6. Pag115-126.
11. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizure and epilepsy: definition proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and

- International Bureau of Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
12. Falip M, Codina M. Actualización de Epilepsia. *Medicine*. 2011; 10(74):4991-5001).
 13. Niedermeyer E, Lopes da silva F. *Electroencephalography: Basic principles, clinical applications and related fields*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins 2005. cap 1.
 14. Warren T. Drugs Effects on EEG. *J Clin Neurophysiol*. 2006;23: 306-311
 15. Tilz C, Stefan H, Hopfengaertner R, Kerling F, Genow A, Wang-Tilz Y. Influence of levetiracetame on ictal and postictal EEG in patients with partial seizures. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1352-1358
 16. González Garrido A. A, Ramos Loyo J, Márquez Orta E. *La atención y sus alteraciones: Del cerebro a la conducta*. Manual moderno ed. 2006.
 17. Sung-Pa Park, Oh-Young Kwon. Increased EEG Current-Source Density in the High Beta Frequency Band Induced by Levetiracetam Adjunctive Therapy in Refractory Partial Epilepsy. *J Clin Neurol* 2009;5:178-185
 18. Artieda J. et al. Oscilaciones cerebrales: papel fisiopatológico y terapéutico en algunas enfermedades neurológicas y psiquiátricas. *Anales Sis San Navarra* 2009, vol.32, suppl.3, pp. 45-60. ISSN 1137-6627
 19. Hernández J. M., Juárez L. A., Viveros Nava F. *Sistema Activador Reticular Ascendentes*. [internet]. [Consultado 2012 Julio 17] Disponible en:
<http://es.scribd.com/doc/58867296/Sistema-Activador-Reticular-Ascendente-1>