

Comentario sobre:

Levetiracetam Versus Phenobarbital for Neonatal Seizures: A Randomized Controlled Trial

Sharpe C, Reiner G, Davis S, et al.

Pediatrics. 2020;145(6):e20193182

doi: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3182>

Las convulsiones neonatales constituyen el síntoma neurológico más frecuente durante el período neonatal. La etiología varía según la edad gestacional, siendo la encefalopatía hipóxico-isquémica (EHI) la causa más frecuente en recién nacidos de término y la hemorragia intracraneana (HIC) en prematuros⁽¹⁾. Las convulsiones durante este período vulnerable de la vida aumentan el riesgo de muerte y de discapacidad neurológica a largo plazo en sobrevivientes, incluyendo parálisis cerebral, retraso global del desarrollo y epilepsia^(2,3). El manejo óptimo de las convulsiones en la población neonatal continúa siendo motivo de debate y varía entre los distintos centros. Históricamente, el fenobarbital ha sido el antiepiléptico de elección para tratar las convulsiones neonatales, seguido por la fenitoína o fosfenitoína y, por último, las benzodiazepinas⁽⁴⁾. Sin embargo, la eficacia de dichos fármacos ha demostrado ser menor al 50% cuando son usados como monoterapia probablemente debido a su mecanismo de acción a través de receptores GABA y a las características únicas del cerebro neonatal⁽⁵⁾. A su vez, presentan efectos adversos agudos considerables (hipotensión, depresión respiratoria, sedación) y su uso prolongado puede resultar en secuelas permanentes en el cerebro en desarrollo. Modelos animales han demostrado que estos fármacos inducen apoptosis neuronal acelerada en el cerebro inmaduro, resultando en discapacidad neurológica a largo plazo⁽⁶⁻⁹⁾. En un estudio retrospectivo realizado en 280 recién nacidos, Maitre et al. observaron que el uso de fenobarbital se asocia con peores puntajes cognitivos y motores en la escala de Bayley y aumenta 2,3 veces el riesgo de parálisis cerebral por cada 100 mg/kg de dosis⁽¹⁰⁾.

Debido a las dudas y controversias respecto al perfil de eficacia y seguridad de estos fármacos, más recientemente se introdujo el uso del levetiracetam en el manejo de las convulsiones neonatales⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Su mecanismo de

acción difiere de los antiepilépticos tradicionales, ya que ejerce su acción al unirse a las proteínas 2A de las vesículas sinápticas. Posee un perfil farmacocinético y de seguridad más favorable en la población neonatal dado que su metabolización no incluye al sistema CYP P450 y se elimina principalmente a nivel renal, por lo que no se han identificado interacciones significativas con otros fármacos. A su vez, el levetiracetam no se une a las proteínas plasmáticas, lo que reduce las posibilidades de toxicidad^(15,16). Hasta la fecha, los estudios muestran que el levetiracetam presenta una eficacia entre 53%-79% cuando es utilizado como terapia de primera línea^(17,18) y entre 35% y 100% cuando es usado como antiepiléptico de segunda línea en recién nacidos⁽¹⁹⁻²¹⁾ con efectos adversos mínimos (irritabilidad, somnolencia) o nulos^(13,22-26). Asimismo, se ha demostrado en modelos animales que el levetiracetam no produce apoptosis neuronal en el cerebro inmaduro ni alteraciones en el desarrollo sináptico e incluso puede asociarse a un efecto neuroprotector^(4,27-30).

Si bien estos hallazgos sugieren que el levetiracetam presenta un perfil de eficacia y seguridad prometedor como agente de primera línea en el tratamiento de las convulsiones neonatales, el fenobarbital continúa siendo la primera opción de tratamiento en las unidades neonatales^(25,31,32). Los estudios de naturaleza retrospectiva en su mayoría, la ausencia de grupo control o de cohortes de comparación, y la ausencia de seguimiento luego del alta corresponden las principales limitaciones de la evidencia disponible al momento actual. Asimismo, la definición del resultado primario plantea un gran desafío, ya que en general se han utilizado parámetros clínicos para identificar el cese de las convulsiones. Debido a las características particulares de las convulsiones en el período neonatal, que en general responden a una causa aguda y pueden ser de presentación eléctrica sin manifestaciones clínicas asociadas, existe dificultad en su

diagnóstico y clasificación en comparación con aquellas que ocurren más tarde en la infancia o adultez. La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, International League Against Epilepsy) propuso una modificación de la clasificación de las convulsiones y epilepsia realizada en 2017 con relación al periodo neonatal. Este grupo de trabajo enfatizó el rol clave del electroencefalograma (EEG) en el diagnóstico y clasificación de las convulsiones neonatales, definiéndolas como todo evento electrográfico con un patrón caracterizado por ondas estereotipadas, abruptas, repetitivas, y evolutivas con un inicio y un final. La duración de dicho evento no fue definida, pero debe ser lo suficientemente extensa como para mostrar un cambio de frecuencia y morfología en las descargas y permitir identificar un inicio, evolución, y resolución de una descarga anómala. Esta definición no incluye ningún cambio clínico evidente. En unidades donde el video-EEG no está disponible, el EEG de amplitud integrada (aEEG) puede ser una herramienta alternativa tomando en consideración sus limitaciones. La decisión de tratar las convulsiones depende de su correcto diagnóstico ya que son los segundos de duración electrográficos, y no la frecuencia de las convulsiones o presencia de manifestaciones clínicas, los que se asocian a malos resultados neurológicos⁽³³⁾.

En esta revisión se presenta un ensayo clínico controlado (ECC) multicéntrico randomizado de fase IIB (NEOLEV2) cuyo objetivo fue estudiar la eficacia del levetiracetam en comparación con el fenobarbital como tratamiento de primera línea de las convulsiones neonatales, la eficacia adicional del escalamiento de dosis desde 40 a 60 mg/kg, y su perfil de seguridad en la población de recién nacidos. El resultado primario fue definido como la ausencia completa de las convulsiones en el EEG durante 24 horas validado por 2 neurofisiólogos independientes. Dentro de los resultados secundarios se incluyó el cese de las convulsiones en el EEG durante 1 hora y durante 48 horas. Se analizó la eficacia del escalamiento de dosis mediante el cálculo del porcentaje de recién nacidos que lograron el control de las crisis durante 24 horas (resultado primario) con levetiracetam a 60 mg/kg/dosis (luego de no haber respondido a 40 mg/kg/dosis). En cada centro se monitorizó de forma diaria la presencia de hipotensión, trastornos de la frecuencia cardíaca, necesidad de vasopresores, trastornos respiratorios, requerimientos de oxígeno y/o ventilación, sedación, irritabilidad, dificultad en la alimentación o infección. Todos los pacientes fueron evaluados mediante hemograma y un panel metabólico completo antes de iniciar el tratamiento y 48 horas luego de finalizado.

Se incluyeron recién nacidos (<2 semanas de vida) entre 36 y 44 semanas con un peso igual o mayor a 2,2 kg

con riesgo de presentar convulsiones o con sospecha clínica de convulsiones. Las convulsiones fueron definidas como el inicio abrupto de actividad EEG rítmica de al menos 10 segundos de duración con un cambio en al menos dos de los siguientes ítems: amplitud, frecuencia, o distribución espacial. El video EEG fue utilizado para identificar artefactos rítmicos (pedaleo o chupeteo). Únicamente los recién nacidos con convulsiones confirmadas por EEG recibieron tratamiento. Aquellos que recibieron cualquier otro antiepiléptico previo (con la excepción de benzodiazepinas) fueron excluidos del estudio, así como recién nacidos con un nivel de creatinina sérica >1,6 mg/dl, o cuya causa subyacente de las crisis eran trastornos metabólicos corregibles, o en el caso de muerte inminente o frente a la imposibilidad de monitorización mediante EEG.

Una vez confirmadas las convulsiones, los pacientes eran asignados al azar al grupo de tratamiento para recibir una infusión de 40 mg/kg de levetiracetam o 20 mg/kg de fenobarbital durante 15 minutos. Si las convulsiones persistían o reincidían 15 minutos luego de finalizada la dosis carga, se repetía el mismo régimen de tratamiento según la rama correspondiente. Si las convulsiones persistían o reincidían 15 minutos luego de finalizada la segunda infusión, el paciente era tratado con el régimen antiepiléptico alterno (40 mg/kg de levetiracetam o 20 mg/kg de fenobarbital). Las dosis de mantenimiento del grupo de levetiracetam fue de 10 mg/kg/dosis y de fenobarbital 1,5 mg/kg/dosis cada 8 horas por 5 días de forma intravenosa. En caso de persistir con convulsiones, a pesar del tratamiento con ambos fármacos, los pacientes salían del estudio y eran tratados según las pautas institucionales. Tanto los investigadores, staff clínico, neurofisiólogos como familiares desconocían la rama de tratamiento.

Entre marzo 2013 y octubre 2017 se reclutaron 280 recién nacidos, 106 fueron elegibles y randomizados entre ambos grupos de tratamiento (64 al grupo de levetiracetam y 42 al de fenobarbital). De estos, cinco salieron del estudio antes de su finalización y otros 11 no fueron incluidos en el análisis final de eficacia debido a falta de datos o a la imposibilidad de confirmar el diagnóstico de convulsiones. Por lo tanto, si bien el análisis de seguridad incluyó 106 pacientes, el análisis de eficacia incluyó 83 (53 del grupo levetiracetam y 30 del grupo fenobarbital). De 106 recién nacidos, 57 presentaron EHI (54%) como causa subyacente de las convulsiones y 42 de ellos recibieron hipotermia terapéutica. La distribución de raza, características demográficas, patología prenatal, vía de nacimiento, variables clínicas y severidad de las convulsiones previo al tratamiento fue uniforme entre ambas ramas de tratamiento. El resultado primario, los resultados secundarios y el perfil de seguridad fueron esti-

mados mediante la prueba exacta de Fisher. Mediante regresión logística multivariada se realizó un subanálisis del grupo de recién nacidos que fueron tratados con hipotermia controlada por EHI.

De los 30 pacientes asignados al fenobarbital, 24/30 (80%) permanecieron libres de convulsiones por 24 horas en comparación con 15/53 (28%) de los pacientes asignados al levetiracetam ($p < 0,001$, RR 0,35 [intervalo de confianza 95%: 0,22-0,56]). A su vez, un 70% de los pacientes asignados al fenobarbital respondieron a una sola dosis carga de 20 mg/kg seguido por la dosis mantenimiento pauta. Un 93% de los pacientes asignados al fenobarbital permanecieron libre de convulsiones por al menos 1 hora en comparación con 49% asignados al levetiracetam ($p < 0,001$, RR 0,53 [0,39-0,70]). Un 64% de los pacientes asignados al fenobarbital permanecieron libre de convulsiones durante 48 horas en comparación con 17% asignados al levetiracetam ($p < 0,001$, RR 0,26 [0,13-0,53]). Se observaron resultados de eficacia similares en el subgrupo de pacientes con EHI tratados con hipotermia; 90% de los que recibieron fenobarbital lograron el control de las convulsiones por 24 horas en comparación con 35% de los que recibieron levetiracetam ($p=0,014$, RR 0,39 [0,20-0,77]). En aquellos pacientes que persistieron con convulsiones luego de la primera infusión de levetiracetam, se observó una mejora del 7,5% con el escalamiento de dosis desde 40 a 60 mg/kg.

Se utilizaron definiciones estandarizadas para clasificar la severidad de los eventos adversos⁽³⁴⁾. Un total de seis pacientes presentaron eventos adversos graves (cinco hipotensión y uno depresión respiratoria) y 25 pacientes presentaron eventos leves. Los eventos graves fueron más frecuentes en el grupo asignado al fenobarbital, incluso luego de una única dosis de 20 mg/kg, en comparación con el grupo asignado al levetiracetam (12% vs 6%, respectivamente, $p=0,48$ RR 0,52 [0,15-1,84]). Asimismo, los eventos leves ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo del fenobarbital (31% vs 19%, $p=0,17$ RR 0,61 [0,31-1,2]). Los exámenes de laboratorio realizados 48 horas luego del tratamiento no mostraron diferencias significativas entre ambas ramas de tratamiento.

Se realizaron tres análisis *post hoc*: un análisis de sensibilidad *post hoc* imputando el mejor y peor escenario para evaluar el impacto de datos faltantes sobre el resultado primario, un análisis de la eficacia valorada por un neurólogo a los pies de la cama del paciente, y un análisis ajustado por covariables como la severidad de las convulsiones al inicio del estudio, pacientes con EHI, y tratamiento con hipotermia. Los hallazgos *post hoc* fueron consistentes con los resultados del análisis primario.

Los autores concluyen que en este ECC de fase IIb el uso de fenobarbital de 20 a 40 mg/kg fue más efectivo que el levetiracetam de 40 a 60 mg/kg para el tratamiento de las convulsiones neonatales. Si bien los pacientes que recibieron fenobarbital mostraron mayor frecuencia de eventos adversos graves, no fue estadísticamente significativo. El aumento de dosis del levetiracetam mostró una mejoría en su eficacia y, si bien este cambio fue modesto, resulta prometedor para futuras evaluaciones en este aspecto. La pérdida de un 22% de la muestra en el análisis de eficacia podría tener impacto sobre los resultados del estudio, sin embargo, los análisis *post hoc* fueron consistentes con los resultados del análisis primario.

Cabe destacar que este estudio fue realizado en la era de la hipotermia terapéutica y con monitorización continua por video EEG, a diferencia de estudios realizados en épocas anteriores. La evidencia previa deriva de reporte de casos o estudios retrospectivos con muestras pequeñas y sin grupo control o de comparación, sin valoración mediante EEG o revisión por neurofisiólogos experimentados^(11-13,15,17,21,26). Como se mencionó anteriormente, la monitorización por EEG es el *gold standard* para el diagnóstico de las convulsiones neonatales y es crucial para validar cualquier investigación en referencia a convulsiones neonatales. La monitorización sistemática por EEG en este estudio y la revisión remota e independiente por dos neurofisiólogos expertos optimizó la detección de las convulsiones en forma oportuna, pudiendo haber contribuido a la mayor eficacia farmacológica reportada en este estudio.

La inclusión del subgrupo de recién nacidos con EHI es una fortaleza del estudio debido a la alta frecuencia de esta patología y de las convulsiones asociadas⁽³⁵⁾. La monitorización por EEG es aún más importante en recién nacidos con EHI en quienes la identificación de las convulsiones se ve dificultada por la mayor frecuencia de formas subclínicas y por los efectos de la sedo analgesia. Si bien la monitorización mediante EEGa es útil, las convulsiones de corta duración en general no son detectadas^(36,37). Existe evidencia que la hipotermia terapéutica reduce la incidencia y severidad de las convulsiones en el contexto de hipoxia-isquemia, reduce el riesgo de epilepsia y aumenta la supervivencia a largo plazo⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. El potencial efecto antiepiléptogénico de la hipotermia terapéutica podría explicar la mayor eficacia del fenobarbital reportada en este estudio en comparación con los estudios previos a la era de hipotermia (80% vs 50%, respectivamente). Por otro lado, el uso concomitante de benzodiazepinas o morfina y fenobarbital durante la hipotermia terapéutica puede explicar la mayor ocurrencia de eventos adversos tales como sedación, depresión respiratoria e hipotensión en comparación con la ausen-

cia de eventos adversos reportados en estudios previos^(41,42).

La ausencia de seguimiento luego del alta hospitalaria y por ende la imposibilidad de predecir el resultado a largo plazo puede afectar la decisión de cual fármaco utilizar, ya que un fármaco que presente menor eficacia pero que a largo plazo se asocie con mejores resultados en el neurodesarrollo, podría ser de preferencia en el tratamiento de primera línea de las convulsiones neonatales.

Se requieren estudios de fase III de mayor extensión, que valoren dosis mayores de levetiracetam, que incluyan otros fármacos antiepilépticos de uso en la práctica clínica, así como seguimiento a largo plazo con valoración del neurodesarrollo. Finalmente, se requieren de estudios específicos del subgrupo vulnerable de prematuros en quienes además la causa subyacente de las convulsiones difiere a la de esta población de estudio.

Referencias bibliográficas

- Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4):185-91.
- Pisani F, Facini C, Pelosi A, Mazzotta S, Spagnoli C, Pavlidis E. Neonatal seizures in preterm newborns: A predictive model for outcome. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20(2):243-51.
- Uria C, Marlow N, Rennie J. Outcome following neonatal seizures. *Semin Fetal Neonatal Med* 2013; 18(4):224-32.
- Mruk A, Garlitz K, Leung N. Levetiracetam in neonatal seizures: a review. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015; 20(2):76-89.
- Painter M, Scher M, Stein A, Armatti S, Wang Z, Gardiner J, et al. Phenobarbital compared with phenytoin for the treatment of neonatal seizures. *N Engl J Med* 1999; 341(7):485-9.
- Bittigau P, Sifringer M, Ikonomidou C. Antiepileptic drugs and apoptosis in the developing brain. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 993:103-14; discussion 123-4.
- Ikonomidou C. Triggers of apoptosis in the immature brain. *Brain Dev* 2009; 31(7):488-92.
- Calandre E, Dominguez R, Gomez M, Molina J. Cognitive effects of long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Acta Neurol Scand* 1990; 81(6):504-6.
- Kwan P, Brodie M. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004; 45(9):1141-9.
- Maitre N, Smolinsky C, Slaughter J, Stark A. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the treatment of neonatal seizures. *J Perinatol* 2013; 33(11):841-6.
- Harikrishnan V, Miall L, Venkatachalam G. G216(P) A 5-year experience of using levetiracetam, (keppra) to control neonatal seizures in a regional neuroscience nicu. *Arch Dis Child* 2019; 104(Suppl 2):A88.
- Han J, Moon C, Youn Y, Sung I, Lee I. Efficacy of levetiracetam for neonatal seizures in preterm infants. *BMC Pediatr* 2018; 18(1):131.
- Fürwentsches A, Bussmann C, Ramantani G, Ebinger F, Philippi H, Pöschl J, et al. Levetiracetam in the treatment of neonatal seizures: a pilot study. *Seizure* 2010; 19(3):185-9.
- Silverstein F, Ferriero D. Off-label use of antiepileptic drugs for the treatment of neonatal seizures. *Pediatr Neurol* 2008; 39(2):77-9.
- Shin J, Jung Y, Park K, Lee S, Eun H, Park M, et al. Experience and pharmacokinetics of Levetiracetam in Korean neonates with neonatal seizures. *Korean J Pediatr* 2017; 60(2):50-4.
- Agrawal A, Banergee A. A Review on pharmacokinetics of Levetiracetam in neonates. *Curr Drug Metab* 2017; 18(8):727-34.
- 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.
- Falsaperla R, Vitaliti G, Mauceri L, Romano C, Pavone P, Motamed N, et al. Levetiracetam in neonatal seizures as first-line treatment: a prospective study. *J Pediatr Neurosci* 2017; 12(1):24-8.
- Khan O, Chang E, Cipriani C, Wright C, Crisp E, Kirmani B. Use of intravenous levetiracetam for management of acute seizures in neonates. *Pediatr Neurol* 2011; 44(4):265-9.
- Abend N, Gutierrez A, Monk H, Dlugos D, Clancy R. Levetiracetam for treatment of neonatal seizures. *J Child Neurol* 2011; 26(4):465-70.
- McHugh D, Lancaster S, Manganas L. A Systematic Review of the Efficacy of Levetiracetam in Neonatal Seizures. *Neuropediatrics* 2018; 49(1):12-7.
- Talos D, Chang M, Kosaras B, Fitzgerald E, Murphy A, Folkerth R, et al. Antiepileptic effects of levetiracetam in a rodent neonatal seizure model. *Pediatr Res* 2013; 73(1):24-30.
- Merhar S, Schibler K, Sherwin C, Meinzen J, Shi J, Balkmakund T, et al. Pharmacokinetics of levetiracetam in neonates with seizures. *J Pediatr* 2011; 159(1):152-154.e3.
- Yau M, Fung E, Ng P. Response of levetiracetam in neonatal seizures. *World J Clin Pediatr* 2015; 4(3):45-9.
- Sharpe C, Reiner G, Davis S, Nespeca M, Gold J, Rasmussen M, et al. Levetiracetam Versus Phenobarbital for neonatal seizures: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 2020; 145(6):e20193182. doi: 10.1542/peds.2019-3182
- Kreimer A, Littrell R, Gibson J, Leung N. Effectiveness of Levetiracetam as a first-line anticonvulsant for neonatal seizures. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019; 24(4):320-6.
- Manthey D, Asimiadou S, Stefovskva V, Kaindl A, Fassbender J, Ikonomidou C, et al. Sulthiame but not levetiracetam exerts neurotoxic effect in the developing rat brain. *Exp Neurol* 2005; 193(2):497-503.
- Celik Y, Resitoglu B, Komur M, Polat A, Arslankoylu A, Okuyaz C, et al. Is levetiracetam neuroprotective in neonatal rats with hypoxic ischemic brain injury? *Bratisl Lek Listy* 2016; 117(12):730-3.
- Forcelli P, Janssen M, Vicini S, Gale K. Neonatal exposure to antiepileptic drugs disrupts striatal synaptic development. *Ann Neurol* 2012; 72(3):363-72.

30. **Falsaperla R, Mauceri L, Pavone P, Barbagallo M, Vitaliti G, Ruggieri M, et al.** Short-term neurodevelopmental outcome in term neonates treated with Phenobarbital versus Levetiracetam: a single-center experience. *Behav Neurol* 2019; 2019:3683548. doi: 10.1155/2019/3683548
31. **EIDib M, Soul J.** The use of phenobarbital and other anti-seizure drugs in newborns. *Semin Fetal Neonatal Med* 2017; 22(5):321-7.
32. **World Health Organization.** Guidelines on neonatal seizures. Geneva: WHO, 2011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304092/> [Consulta: 12 febrero 2021].
33. **Pressler R, Cilio M, Mizrahi E, Moshé S, Nunes M, Plouin P, 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.
34. **United States. Department of Health and Human Services.** National Institutes of Health. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS. Division of AIDS (DAIDS) table for grading the severity of adult and pediatric adverse events, corrected version 2.1. Washington, DC: HHS, 2017. Disponible en: <https://rsc.niaid.nih.gov/sites/default/files/daidsgradingcorrectedv21.pdf> [Consulta: 12 febrero 2021].
35. **Thoresen M, Sabir H.** Epilepsy: neonatal seizures still lack safe and effective treatment. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(6):311-2.
36. **Boylan G, Kharoshankaya L, Wusthoff C.** Seizures and hypothermia: importance of electroencephalographic monitoring and considerations for treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015; 20(2):103-8.
37. **Glass H, Wusthoff C, Shellhaas R, Tsuchida T, Bonifacio S, Cordeiro M, et al.** Risk factors for EEG seizures in neonates treated with hypothermia: a multicenter cohort study. *Neurology* 2014; 82(14):1239-44.
38. **Hsu M, Kuo H, Lin J, Chou M, Lin Y, Hung P.** Therapeutic hypothermia for pediatric refractory status epilepticus May Ameliorate post-status epilepticus epilepsy. *Biomed J* 2020; 43(3):277-84.
39. **Gano D, Orbach S, Bonifacio S, Glass H.** Neonatal seizures and therapeutic hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Mol Cell Epilepsy* 2014; 1(3):e88. doi: 10.14800/mce.88
40. **Guidotti I, Lugli L, Guerra M, Ori L, Gallo C, Cavalleri F, et al.** Hypothermia reduces seizure burden and improves neurological outcome in severe hypoxic-ischemic encephalopathy: an observational study. *Dev Med Child Neurol* 2016; 58(12):1235-41.
41. **Favié L, Groenendaal F, van den M, Rademaker C, de Haan T, van Straaten H, et al.** Phenobarbital, Midazolam pharmacokinetics, effectiveness, and drug-drug interaction in asphyxiated neonates undergoing therapeutic hypothermia. *Neonatology* 2019; 116(2):154-62.
42. **Lutz I, Allegaert K, de Hoon J, Marynissen H.** Pharmacokinetics during therapeutic hypothermia for neonatal hypoxic ischaemic encephalopathy: a literature review. *BMJ Paediatr Open* 2020; 4(1):e000685. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000685

Dra. Tamara Herrera
Asistente Neonatología. Servicio Recién Nacidos. CHPR.
ORCID 0000-0002-3363-1218