



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 10 • Vol. 10, Nº 1 • Abril 2020



Beneficios de Levetiracetam en Pacientes con Glioblastoma Multiforme

Plos One 14(12):e0225599, Dic 2019. Pág. 3

Acción Neuroprotectora del Levetiracetam

Neuroscience 431:25-33, Abr 2020. Pág. 6

Prevención de las Convulsiones en Neurología

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 29(4):104628, Abr 2020. Pág. 10

El Ácido Valproico Aumentaría el Riesgo de Aterosclerosis Subclínica en Pacientes Pediátricos

Brain & Development 42(2): 165-170, Feb 2020. Pág. 13

La Importancia de Monitorizar los Fármacos Antiepilépticos en Pacientes con Epilepsia que se Dializan

Epileptic Disorders 22(1):90-102, Feb 2020. Pág. 16

Fuente: Plos One 14(12):

e0225599, Dic 2019

Autores: Ryu J, Lok Min K, Chang M

Institución: Yonsei University, Incheon, Corea del Sur

Título: Effect of Anti-Epileptic Drugs on the Survival of Patients with Glioblastoma Multiforme: A Retrospective, Single-Center Study

Beneficios de Levetiracetam en Pacientes con Glioblastoma Multiforme

El levetiracetam puede emplearse con el fin de controlar las crisis epilépticas en pacientes con glioblastoma multiforme. Más allá de dicho efecto terapéutico, la administración de este fármaco podría aumentar la supervivencia general.

Introducción y objetivos

Según lo estimado en los EE.UU., la incidencia de glioblastoma multiforme (GBM) es 3.19 cada 100 000 individuos. Este tumor maligno, letal y agresivo afecta al sistema nervioso central, y se caracteriza por atipia nuclear, diferenciación astrocítica, polimorfismo celular, proliferación microvascular y necrosis. La supervivencia mayor de 2 años sin progresión de la enfermedad solo se observa en menos del 25% de los casos, a pesar de la aplicación de protocolos de tratamiento apropiados. Según la *European Society for Medical Oncology* (ESMO), los pacientes deben recibir quimioterapia y radioterapia concomitante (QRTC).

Las crisis epilépticas se observan en hasta el 45% de los pacientes con GBM. Su aparición depende de factores genéticos y de las características del tumor. El control de las crisis es fundamental ya que afectan la calidad de vida. De acuerdo con la información disponible, el uso de algunos fármacos antiepilépticos (FAE) aumenta la eficacia de ciertos quimioterápicos y disminuye la mortalidad de los pacientes con GBM. El ácido valproico (AV) actúa mediante la inhibición de la vía de la proteinquinasa activada por mitógenos. Además, tiene propiedades radiosensibilizantes que aumentan la eficacia de la radioterapia y mejoraría la evolución de los pacientes con GBM, en comparación con otros FAE. El levetiracetam (LEV) es un FAE con un buen perfil de tolerabilidad que inhibe la expresión del gen que codifica para la metilguanidina-ADN metiltransferasa (MGMT) y aumenta la sensibilidad a la temozolomida (TMZ). De todos modos, no se cuenta con

información suficiente al respecto. En el presente estudio se evaluó el efecto de los FAE en pacientes de origen coreano con GBM.

Métodos

El estudio fue retrospectivo y se llevó a cabo en el Hospital Severance de Seúl, en 628 pacientes con diagnóstico confirmado de GBM. El parámetro principal de evaluación de la eficacia fue la supervivencia general. Dicho parámetro fue comparado entre los pacientes tratados con LEV (grupo LEV) o con otros FAE diferentes del LEV (grupo no LEV). La segunda comparación tuvo lugar entre los individuos tratados con AV (grupo AV) y los que recibieron FAE diferentes del AV (grupo no AV). En tercer lugar, se comparó a los pacientes que recibieron FAE, incluido el LEV y el AV (ambos grupos), frente al grupo LEV y al grupo AV. Finalmente, los autores compararon a los pacientes que recibieron solamente LEV o AV (solo ambos grupos) en ausencia de otros FAE, frente a los pacientes que solo recibieron LEV (grupo solo LEV) o AV (grupo solo AV).

Además de las características de los pacientes al inicio del estudio, los autores evaluaron factores genéticos con el fin de contemplar variables de confusión. Las variables continuas fueron la edad y la cantidad de FAE, en tanto que las variables categóricas fueron el sexo, el uso de LEV y los factores genéticos. Los pacientes recibieron QRTC fraccionada combinada con TMZ en dosis de 75 mg/m², seguidas por una dosis de mantenimiento de 150 a 200 mg/m² durante 5 días, cada 28 días, por 6 a 12 ciclos. En cuanto al uso

de FAE, las recomendaciones vigentes indican que puede tener lugar en pacientes con GBM que presentan crisis epilépticas, así como para la prevención de estas en aquellos que requieren cirugía. En ausencia de control con monoterapia, se recomienda el agregado de un segundo FAE.

Resultados

El estudio incluyó 418 pacientes con diagnóstico de GBM, de una media de 57 años, el 55% era de sexo masculino. La cantidad media de FAE utilizados en esta población fue 2. El uso de LEV y AV tuvo lugar en 322 y 218 casos, respectivamente. Con menor frecuencia, los pacientes recibieron gabapentín, topiramato, fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina, pregabalina, carbamazepina, entre otros FAE. Ningún paciente presentó eventos adversos graves con el uso de FAE. El LEV fue el único FAE que se correlacionó significativamente con la supervivencia general; esta última, en promedio, fue de 19 meses.

Para el grupo LEV, fue de 21 meses, en tanto que para el grupo no LEV fue de 16 meses. En este caso, la diferencia entre los grupos fue significativa. En cuanto al grupo AV, la supervivencia general media fue de 18 meses, en tanto que en el grupo no AV fue de 20 meses, sin diferencias significativas entre los grupos. En cuanto a los

grupos solo AV y solo LEV, la supervivencia general media fue de 16 meses.

La edad más avanzada, el uso de LEV, la presencia de mutaciones en el gen que codifica para la isocitrato deshidrogenasa I (IDH1), la metilación del promotor de la MGMT y la delección 19q se correlacionaron con la supervivencia general. Tanto la edad avanzada como la administración de LEV y la metilación de la región promotora del gen *MGMT* afectaron en forma significativa la supervivencia general. Puede indicarse que los pacientes con GBM de edad más avanzada, con metilación de dicho promotor y tratados con LEV tuvieron una supervivencia general más prolongada, en comparación con los sujetos sin dichas características. Finalmente, la presencia de metilación de la región promotora del gen *MGMT* en pacientes tratados con LEV, asociada con un pronóstico más favorable, se vinculó con un riesgo inferior, en comparación con el grupo no LEV, en términos de supervivencia general. En cambio, los pacientes sin dicha metilación no presentaron diferencias significativas de supervivencia general según la administración o no de LEV.

Discusión y conclusión

Los resultados obtenidos en el presente estudio permiten indicar que el uso de LEV en pacientes con GBM se asocia con aumento

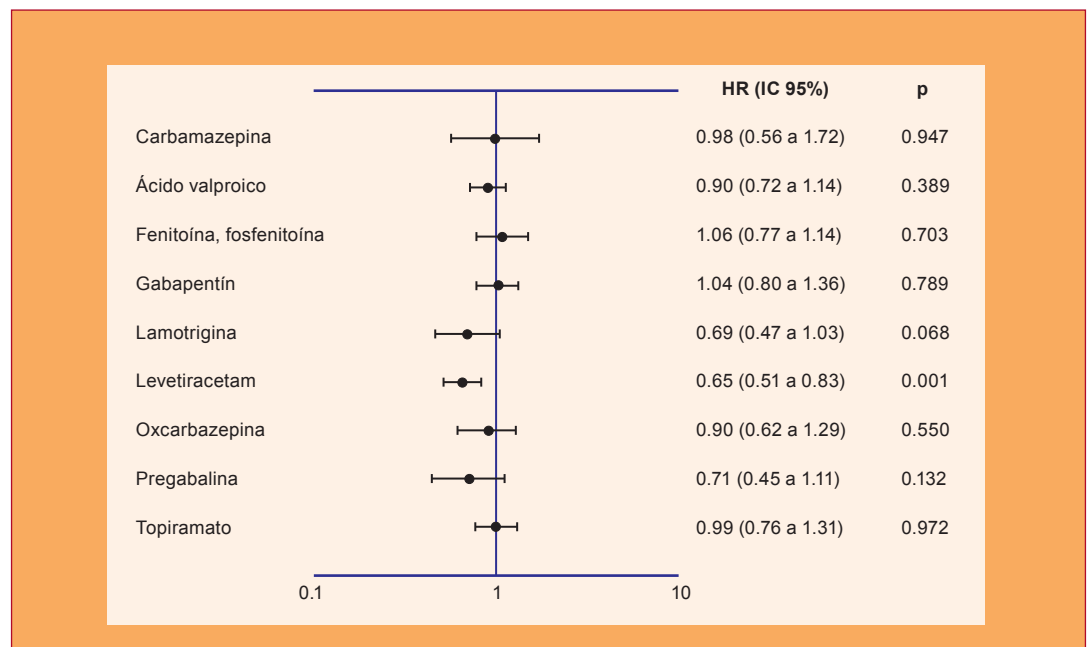


Figura 1. Supervivencia general del paciente con glioblastoma multiforme tratado con fármacos antiepilepticos. HR, hazard ratio; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

Tabla 1. Comparación del riesgo de supervivencia según el uso de LEV y el estado del promotor *MGMT*.

Estado <i>MGMT</i>	Cantidad de pacientes		HR (IC 95%)	p
	LEV	No LEV		
Metilación	66	4	0.174 (0.050 a 0.608)	0.006
Sin metilación	148	7	0.810 (0.351 a 1.874)	0.623

LEV, levetiracetam; *MGMT*, O6-metilguanina-ADN metiltransferasa; HR, *hazard ratio*; IC 95%, intervalo de confianza del 95%.

de la supervivencia en comparación con el uso de AV u otros FAE, en monoterapia o politerapia. En ausencia de control sintomático con un FAE, se recomienda el agregado de un segundo fármaco, ya que la eficacia será superior en comparación con su reemplazo por otro FAE. En el presente estudio, aproximadamente el 60% de los pacientes con GBM recibían más de dos FAE. El LEV fue el fármaco más empleado debido a su perfil de tolerabilidad y eficacia terapéutica. La comparación de los pacientes incluidos en los grupos solo LEV y solo AV no arrojó diferencias significativas en términos de supervivencia, en tanto que la consideración de ambos grupos en conjunto arrojó una supervivencia general de 22 meses. No obstante, tanto ambos grupos en conjunto como el grupo solo LEV presentaron un patrón similar, mientras que el grupo solo AV tuvo un índice de supervivencia inferior frente a dichos grupos. Puede indicarse que los pacientes tratados con LEV presentan una supervivencia más prolongada, en comparación con aquellos que recibieron AV, según lo observado en la última evaluación de seguimiento. De acuerdo con lo registrado en la cohorte evaluada, la administración de LEV puede aumentar la supervivencia general en pacientes con GBM, en comparación con la administración de AV. Este hallazgo tuvo lugar aun al comparar al grupo solo LEV frente al grupo solo AV. Además, se halló una correlación entre la edad y la supervivencia general. Otros autores informaron que el índice de supervivencia de los pacientes con GBM es inferior cuanto mayor es la edad. Este resultado coincide con lo verificado en pacientes con otras enfermedades, ya que la asociación entre la edad avanzada y la disminución de la supervivencia no se restringe al GBM.

Tanto la administración de LEV como la metilación del promotor del gen *MGMT* fueron los factores principales asociados con la prolongación de la supervivencia en pacientes con GBM. Es decir, la administración de LEV tuvo un efecto positivo sobre la supervivencia de los pacientes con metilación de la región promotora del gen *MGMT* en el momento del diagnóstico (Tabla 1). En cuanto al aumento de la sensibilidad al tratamiento con TMZ asociado con el uso de LEV, no existen datos concluyentes. Según lo informado, el LEV inhibe la actividad del promotor del gen *MGMT*. Otros autores comunicaron que el LEV inhibe la expresión del gen *MGMT* mediante un mecanismo diferente de la metilación. En pacientes con GBM, la expresión del promotor del gen *MGMT* sería inhibida por el LEV, con el consiguiente aumento de la eficacia de la TMZ. Es necesario contar con más estudios al respecto.

En conclusión, la administración de levetiracetam puede aumentar la supervivencia de los pacientes con glioblastoma multiforme que reciben temozolomida, en comparación con la administración de otros FAE.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en **siicsalud**



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/163110

Fuente: Neuroscience
431:25-33, Abr 2020
Autores: Imai T, Sugiyama
T, Hara H y colaboradores
Institución: Gifu
Pharmaceutical University,
Gifu, Japón
Título: Levetiracetam,
an Antiepileptic Drug has
Neuroprotective Effects on
Intracranial Hemorrhage
Injury

Acción Neuroprotectora del Levetiracetam

El levetiracetam es un fármaco útil para reducir el daño cerebral posterior a un accidente cerebrovascular hemorrágico. Según lo observado en animales de experimentación, tiene un efecto neuroprotector asociado con la disminución de la apoptosis neuronal.

Introducción y objetivos

El accidente cerebrovascular (ACV) se asocia con índices elevados de morbilidad y mortalidad. El 20% de los casos de ACV se debe a hemorragia intracraneal (HIC), cuadro asociado con un índice de mortalidad de hasta el 50%. La HIC aumenta el daño vascular y el derrame de la sangre hacia el parénquima cerebral. A su vez, los componentes sanguíneos inducen citotoxicidad mediante mecanismos de oxidación e inflamación. Como resultado, se observa daño cerebral secundario, con edema cerebral y muerte neuronal. Hasta el momento, no se cuenta con fármacos para el tratamiento del daño cerebral posterior a una HIC.

El levetiracetam (LEV) es un fármaco antiepiléptico que resultó eficaz en pacientes con crisis epilépticas posteriores a un ACV hemorrágico o isquémico. El efecto del LEV tiene lugar mediante la modulación de la liberación de los neurotransmisores al actuar sobre la proteína de la vesícula sináptica tipo 2A (SV2A) e inhibir los canales de calcio tipo N. Además, es sabido que tiene funciones neuroprotectoras. De todos modos, hasta el momento se desconocen los efectos precisos del LEV sobre el daño asociado con la HIC.

El presente estudio se llevó a cabo con el objetivo de investigar si el LEV tiene un efecto protector sobre el daño cerebral generado por la HIC. Los autores emplearon dos modelos que imitan la fisiopatología de la HIC: inyección de colagenasa (lesión primaria) e inyección de sangre autóloga (lesión secundaria). También se evaluaron los efectos neuroprotectores del LEV mediante un modelo de daño neuronal *in vitro*.

Métodos

Se utilizaron 138 ratas machos ddY de 8 semanas, alojadas en condiciones controladas de luz y temperatura, con acceso ilimitado al agua y los alimentos. En el modelo de inyección de sangre autóloga (sHIC), las ratas fueron anestesiadas para recibir sangre autóloga obtenida de la vena yugular y aplicada mediante cirugía, a través de un orificio en el cráneo a nivel del cuerpo estriado izquierdo. El modelo de inducción de HIC con inyección de colagenasa (cHIC) también se realizó mediante un procedimiento quirúrgico a nivel del cuerpo estriado izquierdo. Las ratas fueron divididas en tres grupos para recibir solución salina, 50 mg/kg/día de LEV o 150 mg/kg/día de LEV, por vía oral.

La evaluación neurológica incluyó mediciones de coordinación sensitivomotora y cuantificación del volumen del edema y del hematoma cerebral. También se realizaron cultivos de células humanas de neuroblastoma (SH-SY5Y) para analizar la muerte celular. Los datos fueron procesados mediante el programa *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

Resultados

De acuerdo con lo observado en el modelo sHIC, la exposición al LEV se asoció con una atenuación del edema y del déficit neurológico. Ambas dosis de LEV disminuyeron significativamente el contenido de agua cerebral en la región circundante al hematoma. En cuanto a la coordinación sensitivomotora, la administración de dosis elevadas de LEV atenuó en forma significativa el déficit neurológico. En consecuencia, se sugiere que el LEV tiene un efecto neuroprotector

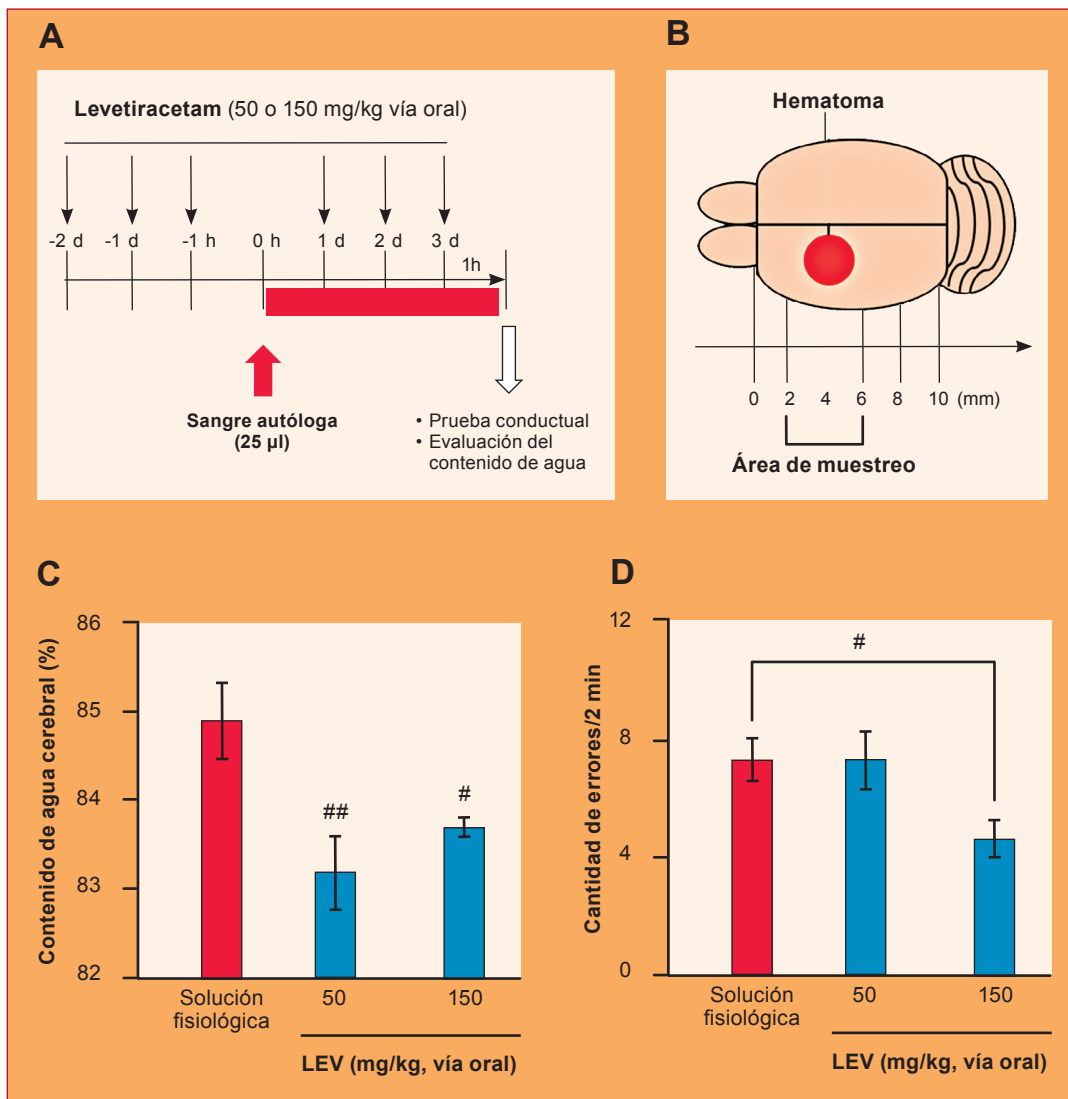


Figura 1. Efecto protector del levetiracetam en un modelo de inyección de sangre autóloga.

(A) Protocolo experimental. La hemorragia intracraneal (HIC) fue inducida mediante la inyección de 25 µl de sangre autóloga (sHIC). Las ratas recibieron tratamiento por vía oral con solución fisiológica o levetiracetam (LEV), (50 o 150 mg/kg) en 6 oportunidades.

(B) Esquema de muestreo para evaluar el contenido de agua cerebral luego de la sHIC. Se tomaron muestras del área de 2 mm a 6 mm circundante al hematoma.

(C) El contenido de agua cerebral fue evaluado 3 días después de la inducción de la HIC. ## $p < 0.01$, # $p < 0.05$ frente a solución fisiológica.

(D) La cantidad de errores motores fue evaluada para analizar el déficit neurológico a los 3 días de la inducción de la HIC. # $p < 0.05$ frente a solución fisiológica. Todos los datos son expresados como media \pm desviación estándar.

que contribuiría con la disminución del edema cerebral. Además, el uso de LEV inhibió la apoptosis mediante la modulación de las quinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) fosforiladas (Figura 1).

Los estudios realizados *in vitro* indicaron que el LEV tuvo un efecto neuroprotector directo al inhibir la muerte neuronal inducida por factores hemorrágicos, como la hemoglobina o la hemina (Figura 2). Otro efecto del LEV fue la disminución signifi-

cativa del déficit neurológico con el uso de dosis altas. Según lo observado en el modelo cHIC, el fármaco no afecta la alteración vascular inducida por la colagenasa, pero tiene un efecto neuroprotector.

Discusión

El LEV es un inhibidor de la liberación presináptica de neurotransmisores que actúa mediante la unión a la proteína SV2A. Según lo observado en la práctica clínica,

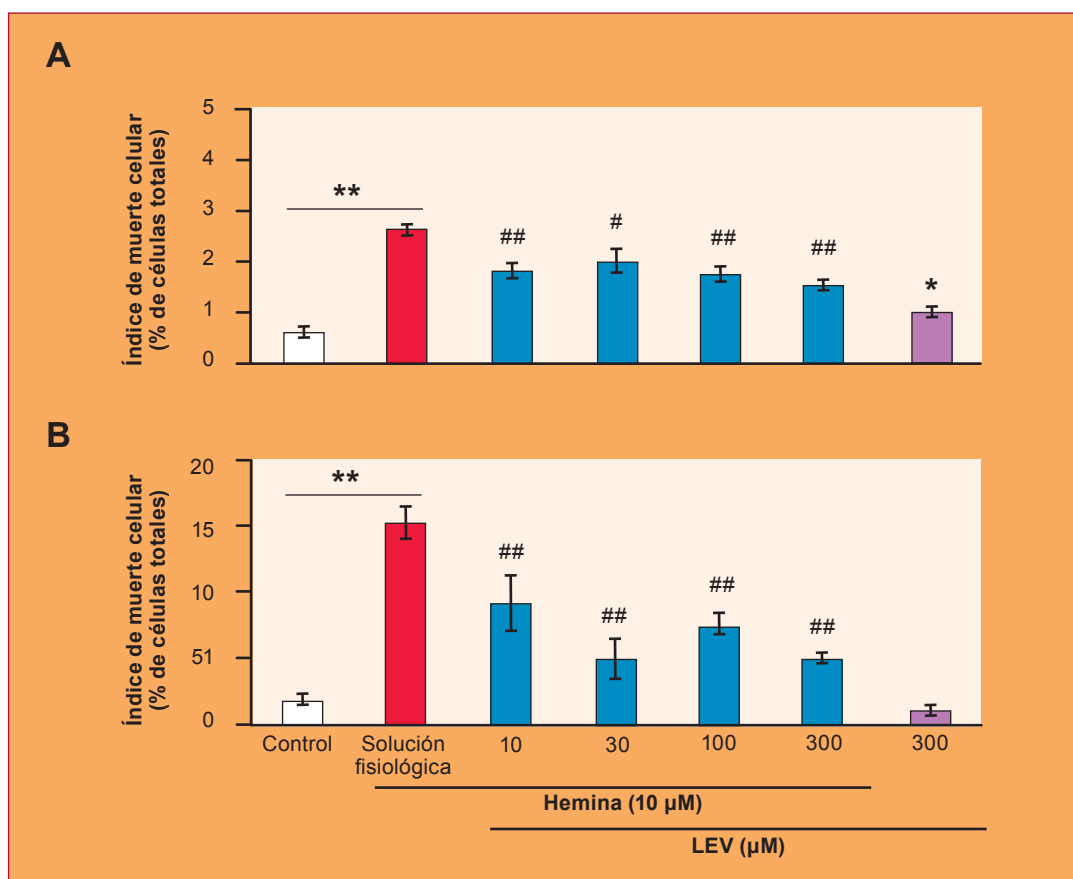


Figura 2. Efecto protector del levetiracetam (LEV) sobre el daño neuronal *in vitro*.

Evaluación realizada en cultivos de células SH-SY5Y tratadas con LEV (10, 30, 100, 300 μM) y hemoglobina (Hb; 25 μM) o hemina (10 μM).

(A) Muerte celular luego de la incubación con Hb durante 4 h. (B) Muerte celular luego de la incubación con hemina durante 24 h.

**p < 0.01, **p < 0.05 vs. control, ##p < 0.01, #p < 0.05 frente a solución fisiológica. Todos los datos son expresados como media \pm desviación estándar.

el fármaco tiene efecto antiepiléptico y neuroprotector en pacientes con enfermedades neurodegenerativas. En el presente estudio, los autores evaluaron el uso de LEV en presencia de isquemia y traumatismo cerebral. Tanto el uso de 50 mg/kg como la administración de 150 mg/kg de LEV por vía oral se asociaron con la disminución significativa del edema circundante al hematoma cerebral luego de 3 días de la HIC.

Es sabido que el edema cerebral es importante en términos de evolución neurológica y mortalidad. Según los resultados de otros estudios, el edema cerebral posterior a una HIC provoca la activación de los astrocitos y la microglía al aumentar el ingreso de calcio. El LEV inhibe la liberación de calcio favorecida por el glutamato. Se propuso que su efecto sobre el edema cerebral tiene lugar mediante la modulación de la acuaporina 4. Es posible que el LEV reduzca el edema cerebral mediante la regulación de la activación de los atrocitos y los canales de agua.

El edema cerebral se asocia con muerte neuronal y déficit neurológico. En el presente estudio, el uso de LEV en dosis altas redujo el déficit neurológico. Es posible que la exposición a dosis altas del fármaco permita lograr neuroprotección. Dichas dosis también se asociaron con la supresión de la vía ERK y la consiguiente disminución de la apoptosis, lo cual brindaría un efecto neuroprotector. La disminución de la muerte neuronal provocada por el LEV también se asoció con la reducción del efecto de la hemoglobina y de la hemina, proteínas liberadas durante la hemorragia que constituyen factores principales vinculados con el daño cerebral secundario posterior a una HIC.

En un principio, la HIC se asocia con la expansión del hematoma, el daño de la sustancia blanca y el estrés mecánico que contribuye con la disfunción. La colagenasa causa degradación de la matriz extracelular y colapso vascular, con la consiguiente ampliación del hematoma. En el modelo cHIC, la

exposición a dosis altas o bajas de LEV no afectó el volumen del hematoma cerebral. No obstante, las dosis más altas de LEV se asociaron con una atenuación significativa del déficit neurológico. Por lo tanto, los autores sugieren que el LEV tiene un efecto neuroprotector.

Los resultados obtenidos permiten indicar que el LEV es útil para mejorar la salud neuronal luego de una hemorragia. No obstante, existen limitaciones que deben considerarse a la hora de analizar los resultados obtenidos. En primer lugar, no se midió la concentración de LEV en el parénquima cerebral. Tampoco se evaluó el efecto de la administración del fármaco luego del daño. De todos modos, los autores consideran que el tratamiento con dosis frecuentes de LEV por vía oral es suficiente para lograr un efecto protector en modelos de HIC. No se evaluó el mecanismo implicado en la neuroprotección generada por el LEV, con excepción de la inhibición de la apoptosis. Es sabido que el LEV puede regular la activación de los astrocitos y la reacción inflamatoria. Es necesario contar con más estudios con el

fin de conocer el mecanismo implicado en la supresión del edema cerebral y el déficit neurológico.

Conclusión

El LEV tiene un efecto neuroprotector ante el daño provocado por la HIC en modelos efectuados en animales de experimentación. El fármaco inhibiría la muerte neuronal mediante la modulación de la vía ERK, entre otros mecanismos. Puede indicarse que el LEV es útil para reducir el daño cerebral posterior a un ACV hemorrágico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud	
	Código Respuesta Rápida <i>(Quick Response Code, QR)</i>
	Datos adicionales de los autores, palabras clave, patrocinio, conflictos de interés, especialidades médicas, autoevaluación. www.siicsalud.com/dato/resiic.php/163111

Fuente: Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 29(4):104628, Abr 2020

Autores: Pinto D, Prabhakaran S, Tipton E, Naidech A

Institución: Marquette University, Milwaukee; University of Chicago, Chicago; Northwestern University, Chicago; EE.UU.

Título: Why Physicians Prescribe Prophylactic Seizure Medications after Intracerebral Hemorrhage: An Adaptive Conjoint Analysis

Prevención de las Convulsiones en Neurología

Las convulsiones son una complicación frecuente en pacientes con hemorragia intracraneal y aumentan el riesgo de hernias y epilepsia, además de estar asociadas con peor pronóstico. El objetivo de este trabajo fue determinar los factores que afectan la decisión del médico al momento de administrar levetiracetam como profilaxis en pacientes con hemorragia intracraneal.

Introducción

La aparición de convulsiones es una complicación frecuente de las hemorragias intracraneales (HIC), y se asocia con convulsiones subclínicas continuas, cambios en línea media y muerte.

Su prevención mediante medidas de profilaxis es una terapia que podrá mejorar los resultados clínicos de los pacientes con HIC.

La administración de fenitoína en forma preventiva se recomendaba en muchas normativas de tratamiento de las HIC, aunque suele estar asociada con fiebre y empeoramiento de los resultados del paciente, por lo que, en la actualidad, se desaconseja su uso y se sugiere emplear levetiracetam; en la actualidad, el 40% de los pacientes con HIC en los EE.UU. recibe este último fármaco.

El puntaje CAVE es un instrumento de diagnóstico validado para predecir convulsiones posteriores, al menos una semana después de la HIC.

Por su parte, el uso indiscriminado de levetiracetam puede tener efectos negativos sobre la función cognitiva, por lo que es necesario administrarlo solo en pacientes con alto riesgo convulsivo.

Este fármaco suele estar asociado con síntomas neurocognitivos, por lo que este estudio tuvo el objetivo de probar el tratamiento de profilaxis para las convulsiones, administradas en pacientes con HIC, se correlacionan con atributos clínicos observables al momento de la presentación.

Metodología

Se incorporaron profesionales médicos miembros del *NIH StrokeNet Working Group*, los cuales recibieron un vínculo para una página web que realizó el análisis conjunto adaptativo (ACA). Este análisis adaptó preguntas de la prueba CAVE (edad, ubicación y volumen del hematoma). Se incorporó, además, el nivel de conciencia según la *Glasgow Coma Scale*, dado que podría dar idea de las convulsiones subclínicas. El sistema ACA indaga a un paciente que respondió para seleccionar entre pares de criterios con el fin de tomar una decisión terapéutica.

La encuesta determina el peso que representa la importancia relativa de cada atributo para cada participante.

Los datos fueron representados como media \pm desviación estándar, mediana o N (%).

Resultados

Respondieron a la encuesta 42 médicos, con una edad promedio de 43.4 ± 9.4 años. Los resultados de la encuesta señalaron los criterios utilizados para tomar la decisión de administrar levetiracetam como profilaxis. No hubo asociación entre estas respuestas y completar totalmente el ACA.

La ubicación del hematoma lobar fue el predictor más fuerte de la decisión de administrar levetiracetam, seguido por un nivel deprimido de conciencia (Figura 1). Los rangos de importancia relativa para la toma de decisiones fueron estadísticamente diferentes ($p < 0.0001$).

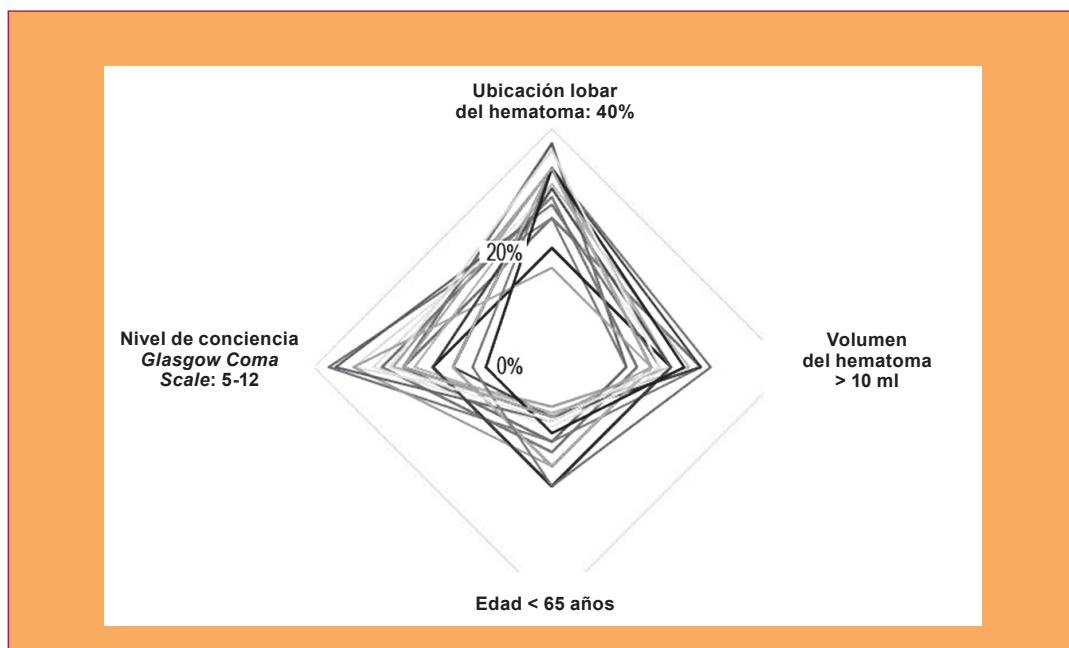


Figura 1. Gráfico de radar de los pesos de los criterios sobre la decisión de prescribir levetiracetam como profilaxis después de la hemorragia intracraneal. La ubicación del hematoma lobular y el nivel deprimido de conciencia (*Glasgow Coma Scale* 5-12) influyeron más en la decisión. Cada línea representa una respuesta.

Discusión

Este trabajo determinó, mediante una encuesta a médicos especialistas, que el atributo más importante al momento de decidir la administración de levetiracetam como profilaxis es la ubicación lobar del hematoma, en primer lugar, y el nivel de conciencia, en segundo lugar (Tabla 1). Estos hallazgos permiten planificar el cuidado clínico y la investigación en los pacientes que requieren tratamiento de profilaxis de sus convulsiones. Se seleccionaron criterios sobre la base de la literatura publicada. Los puntajes CAVE predicen convulsiones tardías a partir de criterios como convulsiones tempranas, edad menor de 65 años, volumen del hematoma mayor de 10 ml y ubicación lobar del hematoma; este último criterio fue el que mayor

peso tuvo al momento de tomar la decisión antes mencionada.

Además, los médicos que respondieron no fueron propensos a administrar levetiracetam a pacientes menores de 65 años, probablemente porque consideraron que la mayor edad es un predictor de mayor gravedad de daño o de mayor probabilidad de convulsiones.

En este estudio se tuvo en cuenta la etnia, dado que se informaron asociaciones entre el empleo de levetiracetam y esta variable. Sin embargo, durante esta encuesta, la ubicación del hematoma tuvo mayor peso que la etnia o la raza.

No se incorporaron criterios electroencefalográficos, dado que, al momento en el que se realizó este análisis, no se disponía de in-

Tabla 1. Médicos que indicaron un criterio que influiría independientemente su decisión de administrar levetiracetam como profilaxis luego de una hemorragia intracraneana.

Criterio	N (%)
Ubicación lobar del hematoma	18 (43)
Nivel deprimido de conciencia	17 (40)
Volumen de hematoma > 10 ml	3 (7)
Edad menor de 65 años	1 (2)

formación acerca del valor predictivo de las interpretaciones electroencefalográficas. En la actualidad existe una brecha respecto de las recomendaciones de las normativas, con respecto al uso de levetiracetam como profilaxis, y la práctica clínica. Los pacientes que pueden beneficiarse de las medidas de profilaxis son los que tienen mayor riesgo de convulsiones. Son necesarios más estudios para determinar si este subgrupo de pacientes puede beneficiarse con estas medidas, mediante ensayos prospectivos o de observación.

Conclusión

Con el empleo de una encuesta adaptativa se determinó que el fenotipo del hematoma lobar y la depresión del estado de conciencia

son los criterios más importantes a la hora de decidir la administración de levetiracetam después de una HIC. Son necesarios más estudios respecto de estas características clínicas con el fin de lograr la mejor atención de estos pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

www.siicsalud.com/dato/resic.php/163112

Fuente: Brain & Development 42(2): 165-170, Feb 2020
Autores: Karatoprak E, Tosun O
Institución: Medeniyet University, Estambul, Turquía
Título: Effects of Valproic Acid and Levetiracetam Monotherapy on Carotid Intima-Media and Epicardial Adipose Tissue Thickness in Non-Obese Children with Epilepsy

El Ácido Valproico Aumentaría el Riesgo de Aterosclerosis Subclínica en Pacientes Pediátricos

Un estudio evaluó los efectos de dos antiepilépticos en pediatría en busca de marcadores de aumento de peso. Los niños no obesos con epilepsia en tratamiento con ácido valproico o levetiracetam en monoterapia podrían tener mayor riesgo de presentar aterosclerosis subclínica, además de valores lipídicos normales en sangre.

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos pediátricos más comunes, y requiere el uso de fármacos antiepilépticos de manera crónica. Este tipo de medicación se asocia con muchos efectos adversos cardiovascular, y algunos estudios informan que podrían vincularse con mayor riesgo de aterosclerosis, además de mayor inflamación vascular y estrés oxidativo.

La evaluación del grosor de la íntima y media en carótida (GIMC) es un método económico, simple y no invasivo de evaluación de la aterosclerosis preclínica.

Además, el grosor del tejido adiposo a nivel epicárdico (GTAE) sería un marcador predictor temprano de enfermedad vascular coronaria, independiente del índice de masa corporal (IMC). El valor de estos marcadores no ha sido todavía validado en pediatría.

El ácido valproico es un agente antiepiléptico de uso muy frecuente en pediatría, que tiene acción inhibitoria a nivel enzimático y se asociaría, según algunos estudios, con el aumento en el GIMC. Por su parte, el levetiracetam es un antiepiléptico de nueva generación sin acciones sobre la actividad enzimática.

El objetivo de este estudio fue evaluar el riesgo de aterosclerosis subclínica, de manera independiente de la obesidad y de los altos niveles lipídicos en sangre, en pacientes pediátricos con epilepsia idiopática en tratamiento con ácido valproico o levetiracetam.

Métodos

Este estudio transversal se realizó en los consultorios externos pediátricos de neurología y cardiología de un hospital de Estambul, Turquía.

En total, se incluyeron 75 participantes con epilepsia de origen presuntamente genético, en tratamiento con monoterapia con ácido valproico o levetiracetam, y 75 sujetos sanos, con las mismas características de IMC, sexo y edad, como grupo control.

Los pacientes en tratamiento con ácido valproico recibían dosis de 10 a 40 mg/kg/día, y aquellos tratados con levetiracetam, dosis de 20 a 45 mg/kg/día, durante al menos 12 meses; todos se hallaban libres de convulsiones por lo menos desde 12 meses atrás.

Se realizaron mediciones antropométricas para calcular el IMC, y análisis de sangre luego de 12 horas de ayuno para determinar parámetros lipídicos y función tiroidea. Los pacientes tratados con ácido valproico se sometieron además a determinaciones de dicha molécula en plasma.

Un cardiólogo pediátrico evaluó los parámetros de GIMC y GTAE.

Los criterios de exclusión fueron los trastornos cardíacos congénitos o adquiridos, cualquier afección crónica además de la epilepsia, hipertensión arterial, obesidad, pacientes que estuvieran recibiendo otros fármacos, con retraso mental, epilepsia sintomática o convulsiones refractarias, hi-

perlipidemia e hipotiroidismo subclínico. Los pacientes con epilepsia fueron divididos según el fármaco que recibían, en grupo de ácido valproico y grupo de levetiracetam, con el fin de evaluar el efecto de cada una de estos sobre el GIMC y el GTAE.

Desde el punto de vista ecocardiográfico, para la evaluación del tejido adiposo epicárdico se eligió el espacio hipoecoico anterior a la pared ventricular derecha, dado que es la capa de mayor grosor de adiposidad epicárdica absoluta.

Resultados

El estudio incluyó 75 participantes (38 hombres y 37 mujeres, con una edad promedio de 127.2 ± 37.9 meses), con epilepsia idiopática en tratamiento con monoterapia con ácido valproico o levetiracetam, y 75 participantes sanos (40 hombres y 35 mujeres, edad promedio de 133.8 ± 38.7 meses). No hubo diferencias estadísticas significativas en relación con la edad, el sexo y el IMC, tampoco en la presión arterial, los valores lipídicos en sangre y los valores de hormona tiroidea. Sí hubo una diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de GIMC y GTAE entre el grupo con epilepsia y el grupo control.

El diagnóstico de los participantes fue: 64% con convulsiones generalizadas, 30.7% con convulsiones focales y 5.3% con convulsiones de origen desconocido. Las imágenes

de diagnóstico del cerebro fueron normales. La duración promedio del tratamiento con antiepilépticos fue de 27.6 ± 10.5 meses, con un período promedio sin convulsiones de 21.4 ± 6.8 meses.

Del grupo de participantes con epilepsia, 45 estaban en tratamiento con ácido valproico, con dosis de 10 a 40 mg/kg/día durante 29.8 ± 11.2 meses. Los 30 participantes restantes estaban tratados con levetiracetam, con dosis de 20 a 40 mg/kg/día durante 24.4 ± 8.6 meses.

Estos grupos no presentaron diferencias significativas entre sí, en términos de la presión arterial, los niveles de lípidos en sangre o de hormonas tiroideas. Aunque se hallaron valores normales, los niveles de hormona estimulante de la tiroides fueron estadísticamente más elevados en el grupo tratado con ácido valproico. El parámetro de GIMC fue mayor en el grupo que recibió ácido valproico, aunque no alcanzó una diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo tratado con levetiracetam. Las mediciones del GTAE fueron significativamente mayores en el grupo de ácido valproico.

Hubo una diferencia estadísticamente significativa y correlativa entre las mediciones de GTAE y GIMC en el grupo con epilepsia. No se halló correlación entre la dosis ni en la duración del tratamiento con respecto a las mediciones de GTAE y GIMC en el grupo de participantes epilépticos.

Tabla 1. Eficacia de los gabapentinoides frente a los comparadores en una reseña sistemática con respecto a la eficacia de la analgesia de gabapentín y pregabalina en los niños y adolescentes.

	Grupo de ácido valproico (n = 45)		Grupo de levetiracetam (n = 30)		p
					0.74
Sexo (masculino/femenino)	Femenino	24	Femenino	35	
	Masculino	21	Masculino	40	
Edad (meses)	127.2 ± 37.9		133.8 ± 38.7		0.29
IMC (kg/m ²)	19.1 ± 2.9		18.9 ± 2.8		0.8
Presión arterial sistólica (mm Hg)	101.3 ± 12.3		102.3 ± 10.3		0.6
Presión arterial diastólica (mm Hg)	64.2 ± 10.1		64.2 ± 9.5		0.99
Colesterol total (mg/dl)	154.3 ± 22.3		150.4 ± 21.7		0.27
Lipoproteína de baja densidad (mg/dl)	85.5 ± 18.2		83.8 ± 17.3		0.55
Lipoproteína de alta densidad (mg/dl)	53.2 ± 12.8		50.3 ± 10		0.12
Triglicéridos (mg/dl)	77.2 ± 26.8		80.9 ± 34.2		0.46
TSH (uIU/ml)	2.46 ± 1		2.3 ± 1		0.33
rT4 (ng/dl)	1 ± 0.1		1.06 ± 0.27		0.2
EIMC	0.6 ± 0.08		0.49 ± 0.15		< 0.001
TAE	5.96 ± 0.8		3.7 ± 0.5		< 0.001

IMC, índice de masa corporal; TSH, hormona estimulante de tiroides; EIMC: Espesor íntima-media carotídeo; TAE: tejido adiposo epicárdico.

Discusión

Los antiepilépticos se consideraron asociados con mayor riesgo de aterosclerosis.

En este estudio, los niños con epilepsia en tratamiento con ácido valproico o levetiracetam tuvieron valores de GTAE y GIMC más altos, a pesar de presentar valores de IMC y niveles de lípidos similares.

Los valores de GTAE fueron mayores en los pacientes tratados con ácido valproico, en comparación con aquellos que recibían levetiracetam.

Algunos estudios previos hallaron que los antiepilépticos, y, en particular, el ácido valproico y la carbamazepina, se asociaban con mayores valores de GIMC en los adultos, aunque los datos para pacientes pediátricos eran controvertidos. Una investigación informó que los valores de GIMC eran mayores en adolescentes epilépticos en tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, lamotrigina, topiramato y levetiracetam, en comparación con el grupo control.

Otro estudio halló que el parámetro de GIMC fue mayor en 75 niños en tratamiento con ácido valproico o levetiracetam, en comparación con un grupo control, aun a pesar de presentar niveles normales de lípidos en sangre.

Según trabajos recientes, el GTAE estaría asociado con la aterosclerosis preclínica, que es independiente de los niveles lipídicos en sangre y la obesidad.

La grasa visceral que se encuentra alrededor del corazón secretaría citoquinas y péptidos vasoactivos, los cuales se han relacionado con cambios a nivel coronario.

En el presente estudio se evaluó tanto el GIMC como el GTAE para determinar la presencia de aterosclerosis subclínica, y se detectó un incremento estadísticamente significativo en estos dos parámetros en los pacientes en tratamiento con antiepilépticos. Algunas investigaciones pudieron evaluar aumentos de lipoproteínas, homocisteína o marcadores de estrés oxidativo. Los autores del presente estudio opinan que es posible que estos parámetros desempeñen un papel en la aparición de la aterosclerosis subclínica.

Se demostró que el ácido valproico y el levetiracetam aumentarían los valores de GTAE y GIMC en niños con epilepsia. De manera comparativa, se halló que el ácido valproico se asocia con valores más altos de GIMC, en comparación con el levetiracetam. Además,

los valores de GTAE fueron significativamente mayores en el grupo de ácido valproico, con respecto al levetiracetam.

El ácido valproico se ha vinculado con aumento de peso, y en estudios recientes se ha informado que, cuando comienza el incremento de peso, el tejido adiposo epicárdico es una de las primeras localizaciones en las que se acumulan las grasas. Dado que el GTAE fue mayor en los participantes tratados con ácido valproico, se ha sugerido que la acumulación de grasa, que es el primer indicador de aumento de peso, comenzaría en el tejido adiposo epicárdico en pacientes en tratamiento con ácido valproico, aun antes de presentar aumento del IMC.

El estudio halló que no habría asociación entre la duración y la dosis de cada agente antiepiléptico con respecto al GIMC y el GTAE. La duración promedio del uso de antiepilépticos fue de 27.6 ± 10.5 meses, lo que podría ser un tiempo corto de duración, en comparación con los adultos.

Una de las limitaciones del estudio fue su diseño transversal, además de no haberse evaluado otros factores de riesgo para la aparición de aterosclerosis subclínica, como la homocisteína y los marcadores de estrés oxidativo.

Conclusión

Los autores concluyen que, en que los niños no obesos con epilepsia que reciben ácido valproico o levetiracetam como monoterapia, podrían tener mayor riesgo de presentar aterosclerosis subclínica, más allá de mostrar valores lipídicos normales en sangre. El efecto del ácido valproico fue más notorio en el grosor de la adiposidad epicárdica.

Además, los investigadores, consideran que el seguimiento de los parámetros de GIMC y GTAE podría ser importante para tomar precauciones en relación con cambios en el estilo de vida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

Datos adicionales de los autores,
palabras clave, patrocinio, conflictos
de interés, especialidades médicas,
autoevaluación.
www.siicsalud.com/dato/resic.php/163113

Fuente: *Epileptic Disorders* 22(1):90-102, Feb 2020

Autores: Araki K, Nakamura T, Katsuno M y colaboradores

Institución: Nagoya University Graduate School of Medicine; Nagoya University Hospital y otros centros participantes; Aichi, Japón

Título: Pharmacological Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy Patients on Haemodialysis

La Importancia de Monitorizar los Fármacos Antiepilépticos en Pacientes con Epilepsia que se Dializan

Es necesario controlar las concentraciones terapéuticas de los fármacos antiepilépticos en pacientes con epilepsia sometidos a hemodiálisis.

Introducción

A medida que aumenta la expectativa de vida, la prevalencia de ciertas enfermedades, como la epilepsia, también se incrementará en las personas ancianas. La enfermedad renal crónica (ERC) es un trastorno frecuente en los este grupo de edad. Se estima que el número de adultos mayores sometidos a hemodiálisis (HD) aumentará en los próximos años y, en muchos casos, estos pacientes también recibirán antiepilépticos. La ERC y la HD pueden modificar el perfil farmacocinético de algunos fármacos antiepilépticos (FAE); por lo tanto, la monitorización terapéutica de fármacos (MTF) sería muy importante durante la HD.

El objetivo del presente estudio fue investigar los perfiles farmacocinéticos de los FAE en pacientes epilépticos durante la HD, utilizando datos de la MTF.

Métodos

Esta investigación, realizada en Japón, analizó de manera retrospectiva pacientes con epilepsia que recibieron HD en hospitales generales entre junio de 2014 y mayo de 2018. El diagnóstico de epilepsia fue efectuado por médicos especialistas de acuerdo con los criterios de la *International League Against Epilepsy* (ILAE). La epilepsia focal se especificó como epilepsia de los lóbulos frontal, temporal, parietal u occipital. Se registró la edad, el sexo, la edad a la que iniciaron los ataques, el diagnóstico de epilepsia, la etiología de la epilepsia, la edad al comienzo de la HD y la razón por la cual el paciente se dializaba. También se registra-

ron los FAE indicados y la respuesta a estos. Se consideró que el paciente respondía al tratamiento si no había tenido una convulsión durante 12 meses después de iniciado el tratamiento con FAE, mientras que los sujetos que habían manifestado una o más dentro de los 12 meses a pesar de tener valores de FAE en sangre dentro del rango de referencia, fueron considerados pacientes que no respondían al tratamiento. Los ataques epilépticos se clasificaron, de acuerdo con lo propuesto por la ILAE, en ataque focal consciente (AFC), ataque focal que afecta la conciencia (AFAC) y ataque focal a bilateral tónico-clónico (AFBTC). La electroencefalografía (EEG) interictal se realizó de acuerdo con las pautas de la *American Clinical Neurophysiology Society*. La actividad de fondo y los hallazgos de la EEG interictal fueron evaluados y clasificados. Se valoró mediante imagenología cerebral de la cabeza la presencia de atrofia y la distribución de lesiones. Las concentraciones séricas de los FAE se midieron en la sangre arterial antes de la HD y después de esta. Los FAE incluidos fueron el levetiracetam, el ácido valproico, la fenitoína, la carbamazepina, el clobazam y el fenobarbital. Las comparaciones de las concentraciones de FAE se basaron en rangos de referencia. Se calculó la tasa de depuración durante la HD. La concentración de FAE se trazó en comparación con la dosis, teniendo en cuenta el perfil farmacocinético de los FAE en pacientes con HD. La tasa de concentración/dosis (CD) se usó como parámetro farmacológico.

Resultados

En total, se analizaron 36 pacientes con epilepsia sometidos a HD 3 veces por semana. El promedio de edad fue 65.3 años y más de la mitad de los participantes fueron varones. La edad promedio al inicio de la epilepsia fue de 60.2 años, y la edad promedio al comienzo de la HD fue de 53.9 años. En la mayoría de los pacientes ($n = 32$), la HD precedía a la epilepsia. En todos los participantes incluidos se produjo un ataque de epilepsia 6.1 años después de comenzar la HD. Treinta y tres sujetos tenían epilepsia focal, de los cuales 8 presentaban AFC, 16 tenían AFAC y 15, AFBTC. Las etiologías de epilepsia más frecuente fueron los infartos cerebrales ($n = 12$) y las hemorragias ($n = 11$). La causa más frecuente por la que el paciente se dializaba fue la diabetes. Once participantes tenían estado epiléptico convulsivo, 3 presentaban estado epiléptico no convulsivo y 1 tenía ataques psicogénicos no epilépticos. La mayoría de los pacientes presentaba auras. En 12 individuos se registraron convulsiones durante la HD, en 22 entre sesiones de HD y en 2 tanto durante las sesiones de HD como entre estas. De los 26 pacientes sometidos a EEG interictal, la actividad de fondo fue lenta en 16 de ellos y normal en los 10 restantes. En 11 pacientes no se registró ninguna onda interictal lenta intermitente (LI)/lenta intermitente rítmica (LIR), espigada o en punta. Uno de los 8 pacientes con onda LIR tenía actividad frontal intermitente rítmica delta, y los otros presentaban actividad temporal intermitente rítmica delta, actividad occipital intermitente rítmica delta o actividad multilobal intermitente rítmica delta. En 2 pacientes se observaron ondas o espigas intermitentes en puntas; en 3 individuos diagnosticados con estado epiléptico se registraron ondas y espigas generalizadas, y en 3 participantes se registró sincronización periódica generalizada.

El FAE más usado fue el levetiracetam ($n = 20$). A todos los sujetos que usaron este medicamento se les administraron dosis suplementarias después de la HD. Únicamente 4 pacientes que usaron levetiracetam no respondieron al tratamiento. Entre los participantes que utilizaron otros FAE se observó un porcentaje mayor de pacientes que no respondía al tratamiento, en comparación con el levetiracetam.

El nivel sérico de ácido valproico antes de la HD fue notablemente más bajo (aunque sin

significación estadística) en el paciente que no respondió al tratamiento que en aquellos que sí lo hicieron. Las tasas CD pre-HD y pos-HD para la fenitoína fueron significativamente más bajas en los pacientes que no respondían al tratamiento, en comparación con aquellos que sí lo hacían. Ocho pacientes recibieron más de un FAE. En total, 33 pacientes respondían al tratamiento y 3 no lo hacían. La tasa de depuración durante la HD fue 0.65 para el levetiracetam, 0.33 para el ácido valproico, 0.41 para la carbamazepina, 0.29 para la fenitoína, 0.24 para el clobazam y 0.63 para el fenobarbital. La tasa CD en pacientes que recibían levetiracetam, ácido valproico, fenitoína o carbamazepina fue más baja después de esta que antes de la HD ($p < 0.001$ para todas). En los pacientes que recibían 1 g de levetiracetam por día se observó que la concentración sanguínea pre-HD tendió a ser mayor que el rango de referencia. En los sujetos que recibían 500 mg de levetiracetam por día ($n = 18$), el promedio de concentración sérica antes de la HD fue 34.2 $\mu\text{g/ml}$; ninguno de estos sujetos experimentó efectos adversos, pero en 3 el control de la epilepsia no fue eficaz. Las concentraciones séricas de fenitoína y carbamazepina estuvieron dentro de los rangos de referencia, pero la del ácido valproico tendió a ser más baja que el rango de referencia antes de la HD y después de esta. No se evaluó la tasa CD del fenobarbital y el clobazam debido al escaso número de pacientes.

Discusión

A menudo, los ancianos suelen presentar diversas comorbilidades, ingerir numerosos medicamentos y recibir tratamientos como la HD. En el presente estudio, 23 de 36 pacientes con epilepsia focal tenían más de 60 años y la prevalencia estimada de epilepsia en los 4 centros de diálisis fue mayor que la de la población general de individuos mayores de 60 años (2.36% frente a 0.72%). Los infartos cerebrales, las hemorragias y los hematomas informados en el presente estudio fueron más frecuentes que en investigaciones previas. Si bien la epilepsia no provocaría ERC, la diabetes se considera un factor de riesgo de epilepsia. En este trabajo, la elevada incidencia de epilepsia en pacientes sometidos a HD estaría vinculada con la diabetes y los trastornos cerebrovasculares concomitantes. Las características de las convulsiones en los 36 pacientes epilépticos en HD incluidos en el presente estudio

fueron similares a la de informes previos de adultos mayores con epilepsia. Sin embargo, la incidencia de estado epiléptico fue mayor que la de investigaciones previas. Esto indicaría que los pacientes con ERC que requieren HD tendrían más riesgo de estado epiléptico. La incidencia de estado epiléptico y estado epiléptico no convulsivo sería alta en sujetos mayores de 60 años. Es posible que en esta investigación se haya subdiagnosticado el estado epiléptico no convulsivo en pacientes en HD. La actividad de fondo tendió a tener un ritmo lento (62%), y se observaron con frecuencia ondas LI/LIR (38%). Esto sería útil para predecir la aparición de epilepsia.

No está determinado cuál es el mejor FAE para pacientes en HD que tienen ataques focales o convulsiones bilaterales. La cantidad de individuos que respondieron al tratamiento con levetiracetam fue mayor que la de otros FAE. Sin embargo, de todos los FAE analizados, el levetiracetam tuvo la tasa de depuración más alta. No se observó diferencia entre los pacientes que respondió al tratamiento y aquellos que no lo hicieron, para la tasa CD de ácido valproico después de la HD, por lo que el tipo de convulsión sería determinante para los efectos terapéuticos de este fármaco. Posiblemente, los pacientes que no respondieron a la fenitoína, por el contrario, habrían estado subtratados. El levetiracetam se elimina principalmente por excreción renal, y el ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína se eliminan por metabolismo hepático. La tasa de depuración durante la HD fue mayor para el levetiracetam y menor para el fenobarbital, la carbamazepina, el ácido valproico, la fenitoína y el clobazam. Estos datos concuerdan con los de otros estudios. Se observó que el 33% del ácido valproico, el 41% de la carbamazepina

y el 29% de la fenitoína fueron reducidos por los dializadores de alta eficiencia utilizados en el presente estudio. Las investigaciones indican que, debido a su tasa alta de depuración, sería necesario suplementar la dosis de levetiracetam después de la HD. La concentración de levetiracetam tendió a ser mayor que el rango de referencia antes de la HD. Los hallazgos del presente estudio indican que existe el riesgo de sobredosificar el levetiracetam en pacientes en HD. Por lo tanto, es importante controlar la concentración de este fármaco antes de la HD y después de esta, y realizar los ajustes correspondientes en la dosis suplementaria. Las tasas CD del ácido valproico, la carbamazepina y la fenitoína fueron más bajas, tanto antes de la HD como después de esta. Esto sugiere la necesidad de realizar MFT para no correr el riesgo de subdosificar estos FAE durante la HD.

Conclusión

En pacientes epilépticos que se someten a HD, sería necesario controlar las concentraciones terapéuticas de los FAE como el levetiracetam, el ácido valproico y la fenitoína, antes de la HD y después de esta, para garantizar la dosificación adecuada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2020
www.siicsalud.com

Acceda a este artículo en siicsalud



Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)

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

www.siicsalud.com/dato/resic.php/163164

Investigación+Documentación S.A.
Arias 2624 (C1429DXT) Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4702 1011
i+d@siicsalud.com
www.siic.info

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

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

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

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