



Baliarda en NEUROLOGÍA

Año 12 • Vol. 12, Nº 1 • Abril 2022



Terapia Adyuvante con Lacosamida en Adultos con Epilepsia Refractaria

Frontiers in Neurology 12(712717):1-11, Dic 2021. Pág. 3

Seguridad y Tolerabilidad de la Lacosamida

Frontiers in Pharmacology 12(694381):1-12, Sep 2021. Pág. 6

Tratamiento de la Epilepsia Infantil con Espigas Centrotemporales

Brain & Development 1-6, Feb 2022. Pág. 9

Uso de Lacosamida en Pacientes Pediátricos con Epilepsia

Epilepsy & Behavior 129:1-5, Abr 2022. Pág. 12

Tratamiento Adyuvante para Pacientes con Epilepsia Focal Refractaria Asociada con Discapacidad Intelectual o Psiquiátrica

Epilepsy & Behavior 128:1-8, Mar 2022. Pág. 15

Fuente: Frontiers in Neurology 12(712717):1-11, Dic 2021

Autores: Hou L, Peng B, Zhao J y colaboradores

Institución: Dalian Medical University, Dalian, China

Título: Clinical Efficacy and Safety of Lacosamide as an Adjunctive Treatment in Adults with Refractory Epilepsy

Terapia Adyuvante con Lacosamida en Adultos con Epilepsia Refractaria

La terapia adyuvante con lacosamida, tanto a corto como a largo plazo, es eficaz, segura y bien tolerada en pacientes adultos con epilepsia refractaria.

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más prevalentes. Los fármacos anti-epilépticos (FAE) tienen un papel importante en el abordaje de la epilepsia en la clínica. Sin embargo, se estima que entre el 20% y el 30% de los pacientes con epilepsia tienen epilepsia refractaria. Esta se asocia con mayor morbilidad y mortalidad, consecuencias psicosociales graves y deficiencias sociales. La lacosamida es un nuevo FAE aprobado como tratamiento adyuvante en adultos con convulsiones de inicio parcial o sin generalización secundaria. Este agente tiene un mecanismo de acción diferente al de los FAE tradicionales. Diversos ensayos han demostrado la eficacia, seguridad y rentabilidad de la lacosamida como terapia adyuvante de la epilepsia refractaria. Sin embargo, según los autores, aún no se ha realizado ningún metanálisis para evaluar el efecto de la lacosamida como tratamiento adyuvante de la epilepsia refractaria.

El propósito de la presente investigación fue evaluar la seguridad y eficacia de la lacosamida como tratamiento adyuvante en pacientes adultos con epilepsia refractaria.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorizados (ECA) y estudios observacionales de la práctica clínica, publicados en idioma inglés o chino, con tamaño de muestra superior a 10, que informaron sobre la eficacia y seguridad de la lacosamida como tratamiento adyuvante (duración del tratamiento de más de 8 semanas) en sujetos adultos (≥ 16 años) con convulsiones focales que no remiten de forma eficaz con la terapia con al menos 2 FAE. La búsqueda bibliográfica se realizó en las

bases de datos PubMed, Embase, *Chinese National Knowledge Infrastructure* y Wanfang (China) hasta el 18 de mayo de 2020. Además, se efectuó una búsqueda manual para recuperar bibliografía adicional de las listas de referencias de los estudios identificados. Los datos se extrajeron de forma independiente.

Los criterios de valoración principales fueron la tasa de respuesta del 50% (reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones en el período de tratamiento, en comparación con el período inicial), la tasa de pacientes sin convulsiones, la incidencia efectos adversos (EA) y la tasa de interrupción del tratamiento por EA. Las tasas agrupadas se calcularon con intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se realizaron análisis de subgrupos según el tipo de estudio (ECA y estudios observacionales) y la duración del tratamiento. La heterogeneidad entre los trabajos se evaluó mediante la prueba Q de Cochran y el estadístico I^2 . El sesgo de publicación se evaluó con las pruebas de Begg y Egger. El valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El metanálisis cuantitativo se realizó con la versión 12.0 del programa STATA.

Resultados

Se incluyeron un total de 16 artículos (5 ECA y 11 estudios observacionales de la práctica clínica) con 3191 pacientes. Todos los trabajos se publicaron entre 2007 y 2016. En los 5 ECA, 1642 pacientes recibieron lacosamida como tratamiento complementario para la epilepsia refractaria. Se administró lacosamida en dosis de 200, 400 o 600 mg/día con un programa de titulación fijo. Todos los ensayos tuvieron un período de mantenimiento de 12 semanas y un período de

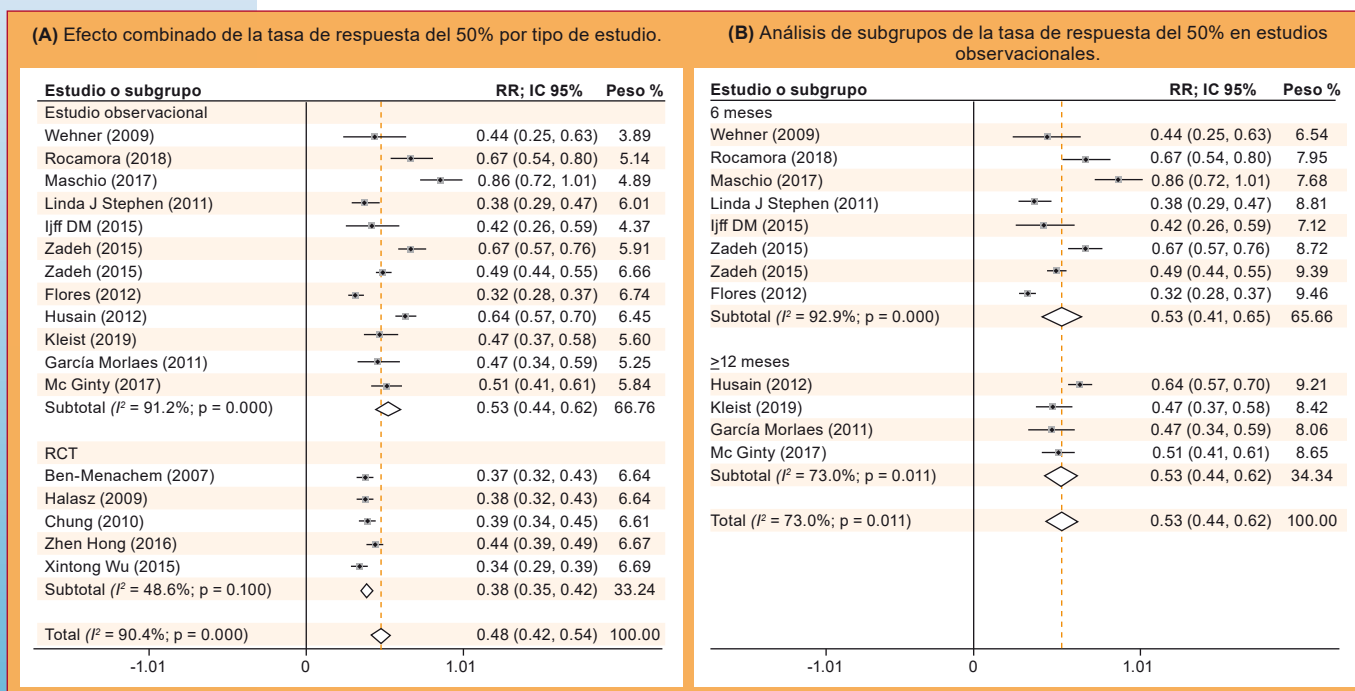


Figura 1. Metanálisis de la tasa de respuesta del 50%.

titulación de 4 a 6 semanas. En los 11 estudios observacionales con 1549 pacientes, la lacosamida se administró como tratamiento complementario para la epilepsia refractaria junto con uno a tres FAE más. La duración del tratamiento con lacosamida varió de 6 a 24 meses.

La tasa agrupada de respuesta del 50% fue del 48% (IC 95%: 0.42 a 0.54) en todos los estudios, con heterogeneidad significativa (P^2 : 90.4%). El análisis de subgrupos demostró que la tasa agrupada de respuesta del 50% fue del 53% (IC 95%: 0.44 a 0.62) entre los estudios observacionales y del 38% (IC 95%: 0.35 a 0.42) entre los ECA. La tasa agrupada de respuesta del 50% después de 6 meses de la adición de lacosamida fue del 53% (IC 95%: 0.41 a 0.65), con heterogeneidad significativa entre los estudios (P^2 : 92.9%). La tasa agrupada de respuesta del 50% después de 12 meses de la adición de lacosamida fue del 53% (IC 95%: 0.44 a 0.62), con heterogeneidad significativa entre los estudios (P^2 : 91.2%).

La tasa agrupada de pacientes sin convulsiones fue del 9% (IC 95%: 0.06 a 0.11), con heterogeneidad elevada entre los estudios (P^2 : 87.4%). El análisis de subgrupos demostró que la tasa agrupada de pacientes sin convulsiones fue del 13% (IC 95%: 0.09 a 0.18) entre los estudios observacionales y del 4% (IC 95%: 0.06 a 0.11) entre los ECA. La tasa

agrupada de pacientes sin convulsiones a los 6 meses de la adición de lacosamida fue del 14% (IC 95%: 0.09 a 0.19), con una heterogeneidad alta entre los estudios (P^2 : 78.4%). La tasa agrupada de pacientes sin convulsiones a los 12 meses de la adición de lacosamida fue del 12% (IC 95%: 0.01 a 0.24), con heterogeneidad alta entre los estudios (P^2 : 91.4%). La mayoría de los EA informados fueron leves y transitorios. La incidencia agrupada de EA fue del 57% (IC 95%: 0.43 a 0.72), con heterogeneidad marcada entre los estudios (P^2 : 98.9%). En el análisis de subgrupos se demostró que la incidencia agrupada de EA fue del 59% (IC 95%: 0.42 a 0.76) entre los estudios observacionales y del 57% (IC 95%: 0.43 a 0.72) entre los ECA. La incidencia agrupada de EA a los 6 meses de la adición de lacosamida fue del 61% (IC 95%: 0.48 a 0.74), con heterogeneidad alta entre los estudios (P^2 : 92.8%). La incidencia agrupada de EA a los 12 meses de la adición de lacosamida fue del 55% (IC 95%: 0.42 a 0.76), con heterogeneidad alta entre las investigaciones (P^2 : 98.9%). La tasa agrupada de interrupción del tratamiento por EA fue del 13% (IC 95%: 0.10 a 0.16). El análisis de subgrupos demostró que la tasa agrupada de abandono del tratamiento debido a EA fue del 13% (IC 95%: 0.09 a 0.16) entre los estudios observacionales y del 13% (IC 95%: 0.08 a 0.18) entre los ECA. La tasa de abandono

del tratamiento después de 6 y 12 meses de la adición de lacosamida fue del 15.5% (IC 95%: 0.134 a 0.177) y del 9.7% (IC 95%: 0.039 a 0.155), respectivamente. No se detectó sesgo de publicación en las pruebas correspondientes.

Discusión

Comentan los autores, que los resultados del presente análisis de 16 estudios con 3191 pacientes indican que el tratamiento adyuvante con lacosamida es eficaz para controlar las convulsiones en pacientes con epilepsia refractaria. Además, se observó que la lacosamida parece ser eficaz durante un período prolongado. En general, los resultados de eficacia del tratamiento adyuvante con lacosamida en pacientes con epilepsia refractaria de los estudios observacionales de la práctica clínica fueron similares, o incluso mejores, que los de ECA. Los factores que podrían afectar la eficacia de la lacosamida como tratamiento adyuvante en adultos con epilepsia refractaria son: usar este agente como primer medicamento adicional, el régimen de dosificación flexible, el efecto de otros FAE y la cantidad de tratamientos previos con FAE. En lo referido a la seguridad, la incidencia de EA fue similar entre los ECA y los estudios observacionales de la práctica clínica. Los EA informados con mayor frecuencia, que ocurrieron en al menos el 10% de los pacientes en cualquier grupo de tratamiento, fueron mareos, dolor de cabeza,

vómitos, diplopía y náuseas en los ECA. Se informaron EA similares, incluidos mareos, diplopía y ataxia, en los estudios observacionales. En general, la lacosamida parece ser relativamente segura y bien tolerada para el tratamiento adyuvante a largo plazo en pacientes con epilepsia refractaria. La reducción de la dosis de los bloqueantes de sodio tradicionales concomitantes podría ser útil para evitar los EA. Además, se recomienda utilizar una dosificación flexible de lacosamida en función de las necesidades de cada paciente, como un método eficaz para obtener un control satisfactorio de las crisis y, al mismo tiempo, minimizar los EA.

Conclusiones

Los resultados del presente metanálisis de ECA y estudios observacionales de la práctica clínica confirman que la lacosamida es un fármaco eficaz y relativamente seguro cuando se utiliza como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia refractaria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
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. http://www.siic.info/data/resiic.php/169772

Fuente: Frontiers in Pharmacology 12(694381):1-12, Sep 2021
Autores: Yang C, Peng Y, Zhang L, Zhao L
Institución: Sichuan University, Chengdu, China
Título: Safety and Tolerability of Lacosamide in Patients with Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis

Seguridad y Tolerabilidad de la Lacosamida

En general, la lacosamida es segura y bien tolerada en pacientes con epilepsia; sus efectos adversos más frecuentes son sedación, mareos y fatiga.

Introducción

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos más prevalentes. Se calcula que un tercio de los pacientes con epilepsia no logran un control completo de las convulsiones con los fármacos antiepilépticos (FAE) clásicos, como la oxcarbazepina, la carbamazepina y la lamotrigina. La lacosamida es un FAE nuevo de tercera generación, aprobado y utilizado ampliamente en pacientes con epilepsia, ya sea como monoterapia o terapia adyuvante. Si bien ha demostrado ser eficaz, no hay pruebas concluyentes de la seguridad de la lacosamida en pacientes con epilepsia, especialmente en niños.

El objetivo de la presente revisión sistemática y metanálisis fue analizar la seguridad y tolerabilidad de la lacosamida en pacientes con epilepsia.

Métodos

La búsqueda bibliográfica se realizó en Medline, Embase, *Cochrane Library*, *Chinese Biomedical Literature Database*, *China Knowledge Resource*, *Integrated Database*, *VIP Database* y *Wanfang Database* desde el inicio hasta marzo de 2021. Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados (ECA), estudios de cohortes, series de casos e informes de casos que indicaron la incidencia de efectos adversos (EA), de interrupción del tratamiento debido a EA y de EA graves en pacientes de todas las edades y con todo tipo de epilepsia tratados con lacosamida (monoterapia o terapia adyuvante). Dos autores extrajeron de forma independiente los datos relevantes y evaluaron la calidad metodológica de los estudios. Se utilizaron herramientas estandarizadas para evaluar la calidad de los estudios incluidos. La prueba Q y el estadístico I^2 se aplicaron

para evaluar la heterogeneidad. Las tasas de incidencia se informaron con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Se incluyeron un total de 83 estudios (11 ECA, 16 estudios de cohortes, 53 series de casos y 3 informes de casos), con 12 268 pacientes de entre un mes de vida y 95 años. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con convulsiones de inicio focal.

La incidencia total de EA de la lacosamida fue del 38.7% (IC 95%: 35.1% a 45.8%). La incidencia de interrupción del tratamiento por EA fue del 10.8% (IC 95%: 9.1% a 12.6%) y la incidencia de EA graves fue del 6.5% (IC 95%: 4.0% a 8.9%). La mayoría de los EA involucraron el sistema nervioso y el sistema digestivo. Los EA más frecuentes fueron sedación, mareos, nasofaringitis y fatiga.

En los menores de 18 años, la incidencia total de EA causados por la lacosamida fue del 32.8% (IC 95%: 21.6% a 44.0%; $n = 16$ estudios), la mayoría de los cuales involucraron el sistema nervioso y el sistema digestivo. Los EA más frecuentes en este grupo poblacional fueron mareos (8.6%; IC 95%: 4.8% a 12.8%), náuseas/vómitos (8.6%; IC 95%: 4.3% a 12.9%) y somnolencia (6.8%; IC 95%: 3.7% a 10.0%).

Los EA que involucraron el sistema nervioso más frecuentes fueron la sedación (15.8%; IC 95%: 8.8% a 22.8%; $n = 8$ estudios), los mareos (15.7%; IC 95%: 12.7% a 18.7%; $n = 59$ estudios), la fatiga (9.4%; IC 95%: 6.7% a 12.1%), la somnolencia (7.9%; IC 95%: 6.3% a 9.4%) y el dolor de cabeza (6.6%; IC 95%: 5.1% a 8.2%). Además, se informaron con frecuencia ataxia y visión borrosa. Los tipos de EA relacionados con el sistema

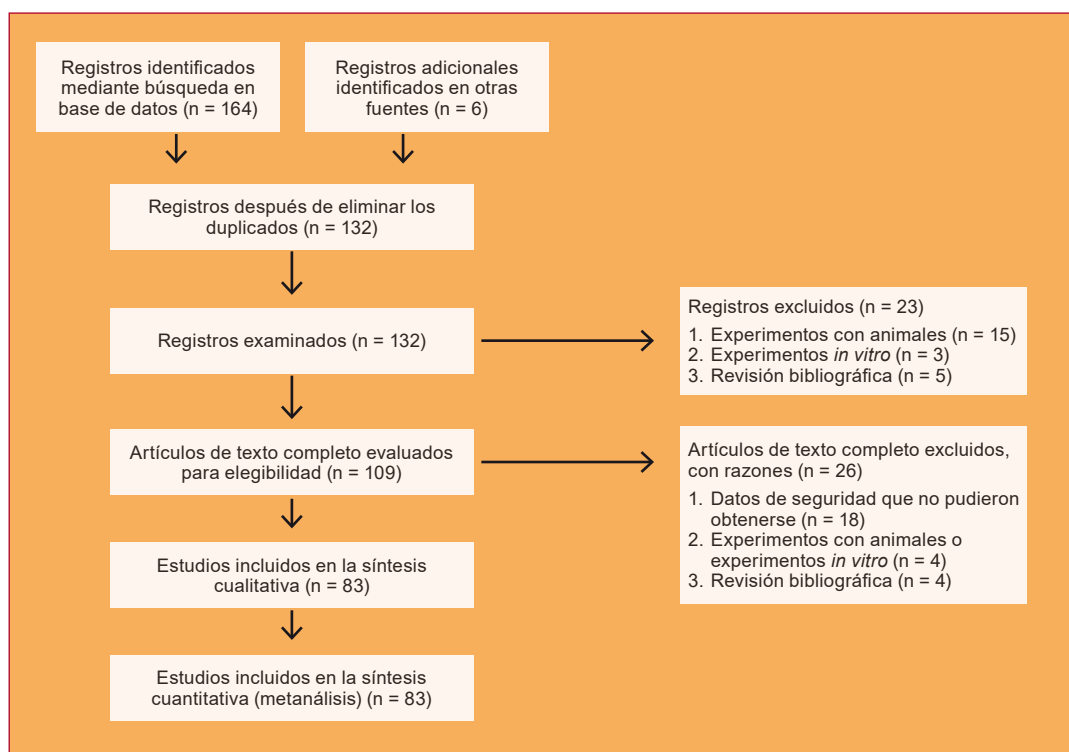


Figura 1. Diagrama de flujo de búsqueda bibliográfica y procedimiento de inclusión de estudios.

digestivo más prevalentes fueron las náuseas/vómitos (9.4%; IC 95%: 7.0% a 11.7%) y la dispepsia (6.8%; IC 95%: 0.4% a 13.2%). En el sistema respiratorio, los tipos de EA más notificados fueron la nasofaringitis (11.5%; IC 95%: 7.7% a 15.4%), la infección del tracto respiratorio superior (9.7%; IC 95%: 5.5% a 14.0%) y la influenza (2.0%; IC 95%: 0.7% a 3.3%). Los EA que involucraron el sistema circulatorio notificados fueron el bloqueo auriculoventricular y la prolongación del intervalo PR del electrocardiograma, ambos con una incidencia del 5.9% (IC 95%: 0.8% a 44.2%), y la bradicardia, con una incidencia del 2.5% (IC 95%: 0.2% a 36.9%). Los EA más frecuentes en el aparato locomotor fueron las caídas (5.5%; IC 95%: 1.1% a 26.5%), el temblor (3.8%; IC 95%: 2.5% a 5.1%) y los trastornos de conducta (3.0%; IC 95%: 0.6% a 5.4%). En la piel, la irritación (2.7%; IC 95%: 1.3% a 4.1%) y la erupción (1.8%; IC 95%: 1.4% a 2.3%) fueron los EA más notificados. Otros EA menos frecuentes fueron la pérdida de peso, el aumento de peso, la xerostomía y el dolor torácico.

En general, la incidencia total de EA entre los pacientes tratados con lacosamida y placebo no fue significativamente diferente ($p = 0.15$). Sin embargo, hubo diferencias significativas entre estos grupos para todos

los EA relacionados con el sistema nervioso (mareos, sedación, dolor de cabeza, diplopía, fatiga, vértigo y visión borrosa; $p < 0.05$). La incidencia de náuseas/vómitos en pacientes tratados con lacosamida fue significativamente mayor que con placebo (riesgo relativo [RR]: 2.82; IC 95%: 1.85 a 4.28; $p < 0.001$). No se encontraron diferencias significativas entre lacosamida y placebo en la incidencia de eventos adversos relacionados con otros sistemas ($p > 0.05$). La incidencia total de EA entre la lacosamida y el topiramato no fue significativamente diferente ($p = 0.10$). Las incidencias de parestesia (RR: 0.05; IC 95%: 0.00 a 0.85; $p = 0.04$), fatiga (RR: 0.02; IC 95%: 0.00 a 0.40; $p = 0.009$), irritabilidad (RR: 0.04; IC 95%: 0.00 a 0.76; $p = 0.03$) y pérdida de peso (RR: 0.03; IC 95%: 0.00 a 0.57; $p = 0.02$) en el grupo de lacosamida fue significativamente menor que en el grupo de topiramato, pero no hubo otras diferencias significativas en la incidencia de EA que afectaran a otros sistemas ($p > 0.05$). La incidencia total de EA no fue significativamente diferente entre la lacosamida y la zonisamida ($p = 0.15$). La incidencia de mareos fue significativamente mayor en el grupo de lacosamida que en el grupo de zonisamida (RR: 9.32; IC 95%: 1.26 a 68.84; $p = 0.0$). La incidencia total de

EA entre la lacosamida y el levetiracetam fue significativamente diferente (RR: 0.67; IC 95%: 0.46 a 0.96; $p = 0.03$). Para los EA relacionados con el sistema nervioso, hubo diferencias significativas en la incidencia de sedación entre estos dos fármacos (RR: 0.21; IC 95%: 0.08 a 0.55; $p = 0.001$). Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas para los EA que involucran a otros sistemas ($p > 0.05$). Entre la lacosamida y la pregabalina se observó una diferencia significativa en la incidencia total de EA (RR: 0.45; IC 95%: 0.32 a 0.62; $p < 0.001$). La incidencia de sedación con el uso de lacosamida fue significativamente más baja que con el uso de pregabalina (RR: 0.23; IC 95%: 0.09 a 0.61; $p = 0.003$). No hubo diferencias significativas en ningún otro EA. La incidencia total de EA fue significativamente menor con lacosamida que con perampanel (RR: 0.63; IC 95%: 0.47 a 0.84; $p = 0.002$). No hubo diferencias significativas en la incidencia total de EA entre los grupos de lacosamida y de carbamazepina (RR: 0.46; IC 95%: 0.16 a 13.3; $p = 0.15$). La incidencia de somnolencia fue significativamente menor con lacosamida que con carbamazepina (RR: 0.11; IC 95%: 0.01 a 0.00; $p = 0.04$).

Discusión y conclusión

Los resultados del presente estudio indicaron que la incidencia de EA con el uso de lacosamida fue del 34.9%, y los más frecuentes fueron sedación, mareos y fatiga. La incidencia de interrupción del tratamiento por EA fue del 10.8%, y la incidencia de EA graves

fue del 6.5%. En niños, la incidencia total de EA de la lacosamida fue similar a la de la población general. Al igual que en otras investigaciones, se observó que el sistema nervioso fue el más comprometido por los EA de la lacosamida. En las comparaciones con otros FAE, los resultados del presente estudio concuerdan con los de la bibliografía. La lacosamida demostró mejor perfil de seguridad y tolerabilidad que la carbamazepina.

Es importante destacar que el presente estudio incluyó a pacientes de todas las edades y con todo tipo de epilepsia; en este sentido, la seguridad de la lacosamida puede diferir entre niños a adultos y debido a las diferentes dosis. Además, las medidas y la definición de los EA pueden diferir entre los estudios incluidos, especialmente para los EA graves, lo que puede causar heterogeneidad clínica. En general, la lacosamida demostró ser segura y bien tolerada en pacientes con epilepsia. Los EA más frecuentes fueron sedación, mareos y fatiga. Por lo tanto, es necesario prestar atención a la prevención y el enfoque de estos EA.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
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.

<http://www.siic.info/dato/resic.php/169773>

Fuente: Brain & Development 1-6, Feb 2022

Autores: Okanishi T, Fujii Y, Fujimoto A y colaboradores

Institución: Tottori University, Yonago; Hiroshima City Funairi Citizens Hospital, Hiroshima; Seirei Hamamatsu General Hospital, Shizuoka, Japón

Título: Lacosamide Monotherapy for the Treatment of Childhood Epilepsy with Centrotemporal Spikes

Tratamiento de la Epilepsia Infantil con Espigas Centrotemporales

La monoterapia con lacosamida ha demostrado ser eficaz y segura en el abordaje de la epilepsia infantil con espigas centrotemporales y, por lo tanto, puede ser utilizada como tratamiento de primera línea.

Introducción

La epilepsia infantil con espigas centrotemporales (CECTS, *childhood epilepsy with centrotemporal spikes*) tiene una incidencia de 10 a 20 por cada 100 000 niños de 0 a 15 años. En general, las convulsiones en la CECTS son focales e infrecuentes. Además, se caracterizan por ser únicas y breves. Antes de los 16 años suelen remitir las convulsiones. En caso de requerir tratamiento farmacológico se recomienda la monoterapia con carbamazepina, ácido valproico, sultiame, clobazam, levetiracetam o lamotrigina para controlar la CECTS. La lacosamida es un fármaco antiepiléptico de tercera generación que se utiliza como monoterapia y terapia adyuvante para las convulsiones de inicio focal, y como tratamiento complementario para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Aún no ha determinado el efecto de la monoterapia con lacosamida en sujetos con CECTS.

El objetivo de la presente investigación fue evaluar la eficacia y los efectos adversos de la monoterapia con lacosamida en niños diagnosticados con CECTS (posible CECTS según los criterios utilizados en el presente estudio).

Métodos

Los autores de la presente investigación realizada en Japón recopilaron y analizaron de manera retrospectiva los datos clínicos y la información sobre el tratamiento de todos los pacientes con CECTS que fueron tratados con lacosamida entre abril de 2013 y agosto de 2021. Se incluyeron pacientes diagnosticados por especialistas con CECTS, con edad de inicio de las convulsiones entre los 3 y los 13 años; convulsiones hemifacia-

les, orofaríngeas o ambas; descargas interictales en electrodos temporales centrales, medios o ambos, y sin discapacidad intelectual, que fueron tratados con monoterapia con lacosamida durante 6 meses. Como protocolo básico, la lacosamida se inició en dosis de 2 mg/kg/día, que se administró dos veces por día; esto se incrementó a 4 mg/kg/día (pacientes con 30 a 50 kg de peso corporal) y 6 mg/kg/día (pacientes < 30 kg de peso corporal), con aumento de la dosificación de 2 mg/kg/día. Se evaluaron la aparición de convulsiones durante 0 a 3, 4 a 6 y 7 a 12 meses desde el inicio del tratamiento y en los últimos 6 meses de seguimiento. Se consideró que el paciente estaba libre de convulsiones si no presentó convulsiones durante 6 meses y 3 veces la media del intervalo convulsivo antes del tratamiento en el último seguimiento. El paciente que requería un fármaco antiepiléptico adicional se consideró que tenía convulsión residual.

Resultados

Se incluyeron un total de 18 pacientes (6 mujeres y 12 varones), con promedio de edad de inicio de las convulsiones de 7 años y 8 meses. El promedio del período de seguimiento fue de 2 años y 5 meses. Todos los pacientes iban de forma regular al jardín o la escuela primaria. Tres niños fueron diagnosticados con trastorno del neurodesarrollo. Todos los pacientes (100%) presentaron convulsiones hemifaciales, y ocho (44%) manifestaron convulsiones orofaríngeas. Catorce (78%) y dieciséis (89%) pacientes experimentaron convulsiones con alteración de la conciencia durante el día, y convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales (generalización secundaria), respectivamente. Antes

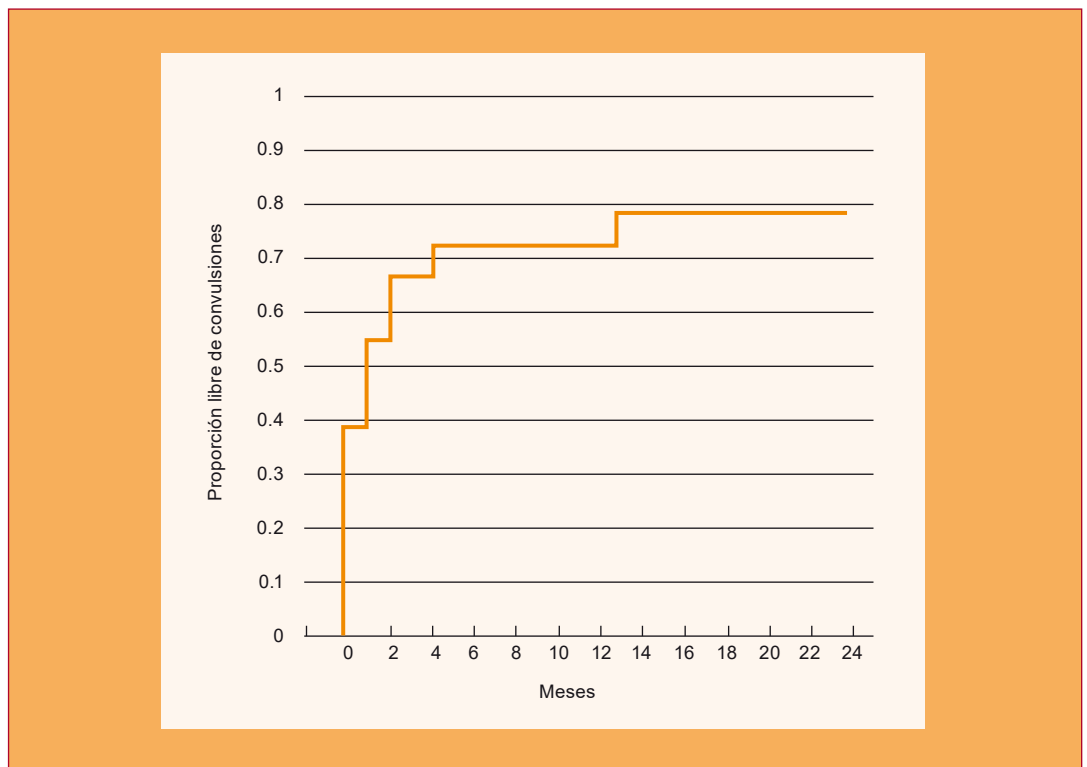


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de tiempo desde el inicio del tratamiento y proporción libre de convulsiones (el momento de la última convulsión desde el inicio del tratamiento se presumió como libre de convulsiones) durante 24 meses. Cada uno de los pacientes fue seguido durante 13 y 14 meses.

del tratamiento con lacosamida, el número de convulsiones y las frecuencias fueron de 2 a 8 veces y de 1 a 5 veces por semana, respectivamente. El electroencefalograma (EEG) reveló espigas en un paciente, ondas agudas en 12 pacientes, espiga y ondas lentas en 8 y ondas agudas y lentas en 7. Las descargas aparecieron predominantemente en los electrodos central (13 pacientes [72%]) o mediotemporal (16 pacientes [89%]). El agravamiento de las descargas epilépticas durante el sueño se observó en 14 participantes (78%). No se confirmó que ningún paciente tuviera remisión de las convulsiones. Un niño fue tratado con levetiracetam por 15 meses, que se sustituyó por lacosamida. La duración desde el inicio de la CECTS y el tratamiento con lacosamida varió de 0 a 18 meses (media: 6 meses). El período de seguimiento desde el inicio del tratamiento con lacosamida fue de 13 a 88 meses (media: 29 meses). Dieciséis (89%) pacientes fueron seguidos durante 18 meses desde el inicio del tratamiento.

Las dosis máximas de lacosamida mantenidas en el período de mantenimiento, oscilaron entre 1.6 y 6.5 mg/kg/día (media: 5.1 mg/kg/día). Desde el momento del inicio

del tratamiento, la lacosamida demostró la máxima eficacia en cada paciente de 0 a 13 meses. Un paciente requirió tratamiento con un fármaco antiepiléptico adicional. El 39%, el 67% y el 72% de los participantes estuvieron libres de convulsiones a los 0 a 3, 4 a 6 y 7 a 12 meses desde el inicio del tratamiento, respectivamente. Quince pacientes (83%) se consideraron libres de convulsiones en la última visita de seguimiento. El 72% de los individuos estaba libre de convulsiones durante los primeros 4 meses de tratamiento. De los 12 pacientes a los que se les realizó EEG durante el tratamiento con lacosamida, 5 presentaban reducción en la frecuencia y extensión de las descargas interictales, y los 7 restantes no demostraron cambios notables.

Todos los pacientes (100%) continuaron el tratamiento con lacosamida durante el seguimiento. Cuatro niños (22%) experimentaron eventos adversos. Tres (17%) pacientes presentaron somnolencia y uno (6%) informó fatiga. Estos síntomas desaparecieron a las 4 semanas. No se observó alteración cognitiva durante el período de tratamiento de mantenimiento. No se informaron eventos adversos graves.

Discusión y conclusión

El presente estudio demostró que la monoterapia con lacosamida es eficaz y segura para controlar las convulsiones en pacientes con CECTS.

Diversos fármacos antiepilépticos se utilizan para el tratamiento de la CECTS, entre los cuales el levetiracetam demuestra resultados relativamente buenos y menos efectos adversos. En esta investigación, la ausencia de convulsiones con la monoterapia con lacosamida se logró en más del 80% de los pacientes y durante los primeros 4 meses en el 72% de los pacientes. Esto indica que la lacosamida tiene eficacia comparable a la del levetiracetam. En lo referido a la seguridad, la lacosamida no parece generar efectos adversos asociados con la función cognitiva o los aspectos psicológicos y, por lo tanto, no interrumpe con la vida diaria y el aprendizaje. Ningún paciente incluido en el

presente estudio interrumpió el tratamiento con lacosamida, lo que demuestra su buena tolerabilidad. Los efectos adversos informados fueron leves y transitorios.

Los autores de esta investigación indican que, por su eficacia, pocos efectos adversos y tolerabilidad, la lacosamida puede ser considerada un fármaco de primera línea adecuado para pacientes pediátricos con CECTS.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
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. http://www.siic.info/dato/resic.php/169789

Fuente: Epilepsy & Behavior 129:1-5, Abr 2022

Autores: Ishikawa N, Eguchi Y, Okada S y colaboradores

Institución: Hiroshima University Hospital, Hiroshima, Japón

Título: Clinical Impact of the Dose and Blood Concentration of Lacosamide in Japanese Pediatric Patients with Epilepsy: A Cohort Study

Uso de Lacosamida en Pacientes Pediátricos con Epilepsia

La lacosamida ha demostrado ser eficaz y bien tolerada en el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos, y debe usarse a la dosis máxima tolerable, aumentando de forma gradual, en pacientes con un control insuficiente de las convulsiones.

Introducción

La epilepsia es un trastorno neurológico que puede afectar a sujetos de todas las edades y ambos sexos. Esta enfermedad se controla con fármacos antiepilépticos (FAE). Los niños suelen tener manifestaciones clínicas de la epilepsia distintas a las de los adultos, y esto influye en el tratamiento de la enfermedad. La lacosamida está indicada para tratar la epilepsia, tanto en adultos como en niños. El objetivo de la presente investigación fue analizar la relación entre la eficacia/tolerabilidad del tratamiento y la dosis/concentración en sangre de lacosamida, en una cohorte clínica de pacientes pediátricos japoneses con epilepsia.

Métodos

Los autores del presente análisis retrospectivo revisaron las historias clínicas de pacientes tratados con lacosamida durante > 6 meses, en el Departamento de Pediatría del Hospital Universitario de Hiroshima, desde septiembre de 2017 hasta enero de 2021. Los datos recopilados fueron la edad, el sexo, el tipo de epilepsia, el tipo de convulsión, la frecuencia de las convulsiones antes y después del inicio del tratamiento, los eventos adversos que llevaron a la interrupción del tratamiento, la dosis en cualquier punto de evaluación, la concentración en sangre de lacosamida y los FAE concomitantes. Los tipos de convulsiones y los síndromes de epilepsia se clasificaron según los criterios de la *International League Against Epilepsy*. Se registró la incidencia de eventos adversos causados por el tratamiento (EAT) y la frecuencia de las convulsiones. La eficacia se evaluó mediante la comparación de la fre-

cuencia de las convulsiones durante las 4 semanas previas al inicio del tratamiento con la frecuencia de convulsiones durante las 4 semanas posteriores a haber alcanzado la dosis máxima aceptable de lacosamida. Para niños con una frecuencia de convulsiones baja (< una por mes), la frecuencia de convulsiones durante el período de 3 meses antes del inicio del tratamiento con lacosamida se comparó con la frecuencia de las convulsiones durante el período de 3 meses después que se alcanzó la dosis máxima aceptable de lacosamida. Durante las visitas mensuales de los pacientes al hospital se controló la eficacia, el estado funcional y los eventos adversos.

Resultados

Se incluyeron 51 pacientes (31 varones) de entre 2 y 19 años. Todos los pacientes eran japoneses. La epilepsia se clasificó como focal en 44 participantes, generalizada en 6 pacientes y combinada en uno. Este último presentaba espasmos epilépticos acompañados de convulsiones tónicas y convulsiones focales con alteración de la conciencia. La mayoría de los participantes (n = 15, 29.4%) habían sido tratados con un FAE concomitante, 13 pacientes (25.5%) habían sido tratados con dos FAE, y 8 pacientes (15.8%) habían recibido FAE inductores enzimáticos (carbamazepina, fenitoína y fenobarbital). Ocho participantes no habían recibido FAE concomitantes.

En pacientes que pesaban > 25 kg, la dosis inicial de lacosamida fue de 25 mg/día una o dos veces al día, y se aumentó en 25 mg/día a intervalos de una a 2 semanas hasta la dosis

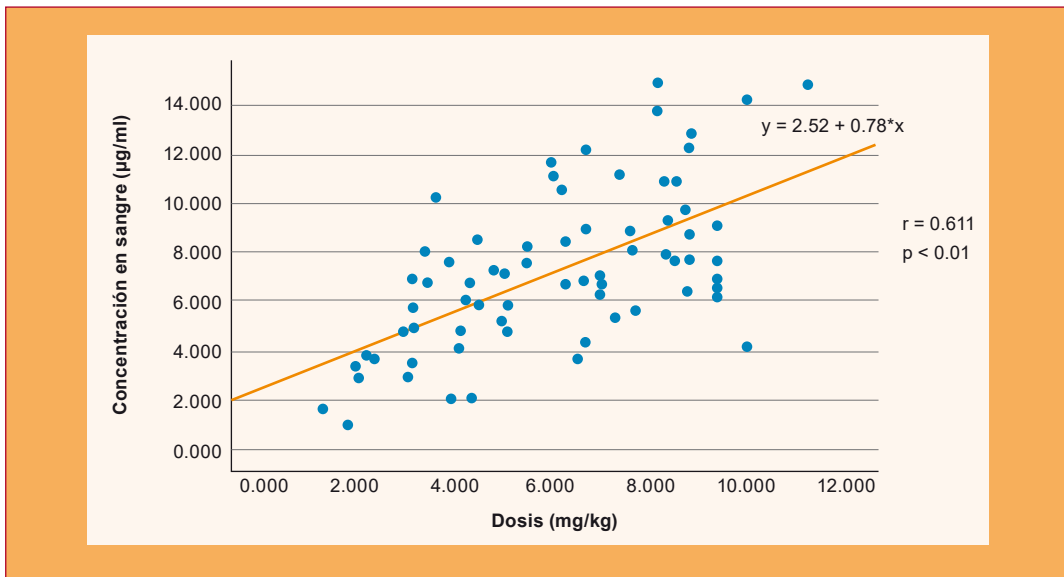


Figura 1. Correlación positiva entre la dosis y la concentración sanguínea de lacosamida.

máxima aceptable (hasta 400 mg/día dos veces al día). En pacientes que pesaban <25 kg se inició lacosamida a una dosis de 1 mg/kg/día dos veces al día, y se aumentó en 1 mg/kg/día a intervalos de 1 a 2 semanas, hasta alcanzar la dosis máxima aceptable (hasta 15 mg/kg/día o 400 mg/día). La dosis de lacosamida se incrementó hasta que se logró una reducción del 50% de las convulsiones o la desaparición de las convulsiones sin la aparición de eventos adversos. En pacientes que experimentaron EAT, la dosis de lacosamida se mantuvo en la dosis inicial o se interrumpió el tratamiento.

Las concentraciones en sangre de lacosamida se midieron en 71 momentos de evaluación en 34 pacientes, y se analizaron como la dosis por peso corporal ($r: 0.611$, $p < 0.01$). El promedio de la relación concentración/dosis fue 1.28 µg/ml/mg/kg (rango: 0.41 a 2.86).

El tratamiento con lacosamida se suspendió dentro de los primeros 3 meses en 8 pacientes, entre los 3 y 6 meses en un participante y entre los 6 y 12 meses en 2 pacientes. Los motivos fueron falta de eficacia en el 9.8% ($n = 5$), efectos adversos intolerables en el 4.5% ($n = 1$) y empeoramiento de las convulsiones en el 9.8% ($n = 5$) de los pacientes. La tasa de respuesta del 50% para el tratamiento con lacosamida fue del 56.9%. Siete pacientes experimentaron un control completo de las convulsiones (ausencia de convulsiones durante 6 meses antes de la visita de seguimiento). Entre los participantes con

tasa de respuesta del 50% a la lacosamida, el porcentaje que logró una tasa de reducción de las convulsiones del 50% fue mayor en pacientes con epilepsia focal (61.3%) que en aquellos con epilepsia generalizada (33.3%), aunque hubo pocos pacientes con epilepsia generalizada. La media de la frecuencia de las convulsiones disminuyó significativamente en el 50% de los participantes que respondieron al tratamiento con lacosamida, de 27.56 por mes al inicio a 3.09 por mes después del tratamiento ($p < 0.01$), pero no en los pacientes que no respondieron al tratamiento con lacosamida (122.35 por mes al inicio frente a 119.66 por mes después del tratamiento). Aunque la concentración en sangre de lacosamida fue mayor en el grupo de pacientes que respondieron al tratamiento que en el grupo de los que no respondieron al tratamiento (7.86 µg/ml frente a 6.16 µg/ml; $p = 0.028$), no hubo diferencias significativas en la dosis entre ambos grupos. En más de la mitad de los pacientes en los que el tratamiento logró reducir > 50% los episodios de convulsiones, la lacosamida demostró eficacia después de alcanzar una dosis de 5 mg/kg/día.

Los EAT incluyeron empeoramiento de las convulsiones en 5 pacientes, irritabilidad en 2 participantes y somnolencia y erupción medicamentosa en un paciente cada uno. Las crisis empeoraron en un niño con epilepsia combinada y en cuatro pacientes con epilepsia focal. Todos los participantes cuyas convulsiones se agravaron presentaron

aumento en la frecuencia del mismo tipo de convulsiones que antes. La mediana de la frecuencia de convulsiones aumentó de 6 por mes al inicio a 12 por mes después del tratamiento. Además, se informaron duraciones más prolongadas de las convulsiones después del tratamiento en 3 pacientes con epilepsia focal. La etiología fue estructural en 2 participantes, y genética en 3; cuatro pacientes tenían discapacidad intelectual de leve a moderada, y un paciente estaba en el límite. Un participante experimentó agravación y somnolencia; otro paciente presentó agravación e irritabilidad. En seis individuos con EAT, estos aparecieron dentro de un mes después del inicio del tratamiento y condujeron a la interrupción del tratamiento con lacosamida. Un paciente con irritabilidad pudo continuar el tratamiento con la dosis inicial de lacosamida.

Discusión

Al igual que en otras investigaciones, en el presente estudio se demostró que la lacosamida es eficaz y segura en pacientes pediátricos con epilepsia. Solo un paciente experimentó un efecto adverso intolerable que requirió la interrupción del tratamiento. Sin embargo, el agravamiento de las convulsiones, con irritabilidad o somnolencia o sin estas, ocurrió en el 9.8% de los participantes. El hecho que los EAT que llevaron a la interrupción del tratamiento ocurrieron poco después de comenzar la terapia destaca la importancia y necesidad de monitorizar cuidadosamente a los pacientes pediátricos durante la fase inicial del tratamiento con lacosamida. La concentración en sangre de lacosamida fue mayor en pacientes que respondieron al tratamiento que en aquellos que no respondieron a este. Debido a que la

dosis no difirió significativamente entre los grupos, este resultado puede estar asociado con la divergencia entre la dosis y la concentración en sangre de lacosamida, aunque generalmente se observó una relación entre la dosis y la concentración en sangre. Sobre la base de los hallazgos de que más de la mitad de los pacientes tratados con > 5 mg/kg/día de lacosamida experimentaron una reducción $> 50\%$ de las convulsiones, los autores del presente estudio indican que la lacosamida debe usarse a la dosis máxima tolerable en pacientes con un control insuficiente de las convulsiones.

Conclusión

La lacosamida es útil para el tratamiento de la epilepsia en pacientes pediátricos japoneses, y el efecto de este agente aumenta a medida que aumenta la dosis. En general, la lacosamida es bien tolerada por los pacientes pediátricos, aunque puede ocurrir un empeoramiento de las convulsiones, con irritabilidad o somnolencia o sin estas. En el presente estudio no se demostró relación entre la dosis de lacosamida y los EAT. Por lo tanto, la lacosamida debe usarse a la dosis máxima tolerable (que debe aumentarse gradualmente) en pacientes con un control insuficiente de las convulsiones.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
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. http://www.siic.info/dato/resiic.php/169790

Fuente: Epilepsy & Behavior 128:1-8, Mar 2022

Autores: Pozzi M, Zanotta N, Zucca C y colaboradores

Institución: Scientific Institute IRCCS Eugenio Medea, Lecco, Italia

Título: Lacosamide Effectiveness and Tolerability in Patients with Drug-resistant Epilepsy and Severe Disability under Polytherapy: Therapy Optimization as Emerging from an Observational Study

Tratamiento Adyuvante para Pacientes con Epilepsia Focal Refractaria Asociada con Discapacidad Intelectual o Psiquiátrica

La terapia adyuvante con lacosamida reduce la frecuencia de las convulsiones y tiene buena tolerabilidad, incluso a dosis altas, en pacientes con epilepsia focal refractaria a fármacos asociada con discapacidad intelectual o psiquiátrica.

Introducción

La lacosamida es un agente que se utiliza solo o junto con otros fármacos antiepilépticos para tratar la epilepsia. El abordaje de pacientes con epilepsia refractaria a los medicamentos con discapacidades neurológicas e intelectuales es sumamente complejo, debido a la tasa elevada de refractariedad a fármacos y la dificultad de evaluar la tolerabilidad y eficacia de los medicamentos por la incapacidad de los pacientes para comunicar los efectos adversos. La refractariedad a los medicamentos en pacientes con discapacidad grave se ha relacionado con el polimorfismo de las convulsiones y la generalización secundaria, ambos considerados marcadores de refractariedad en el electroencefalograma (EEG), así como con la gravedad de la discapacidad intelectual. Se ha observado que la titulación más lenta de la lacosamida en los primeros meses puede ayudar a aumentar la tasa de adhesión terapéutica y causar menos efectos secundarios conductuales.

El propósito de la presente investigación fue analizar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la lacosamida, combinada otros fármacos antiepilépticos, en pacientes con epilepsia focal refractaria a fármacos asociada con discapacidad intelectual o psiquiátrica.

Métodos

El presente estudio observacional prospectivo se realizó entre 2018 y 2021 en Italia. Se incluyeron pacientes con epilepsia focal o multifocal con deficiencias neurológicas o psiquiátricas graves, que estaban bajo tratamiento con medicamentos antiepilépticos, pero que este no lograba controlar de forma eficaz las convulsiones o no era tolerado debido a sus efectos adversos, y en los que era posible introducir lacosamida en la terapia farmacológica actual, como complemento o sustituto de otro fármaco. Todos los procedimientos médicos se eligieron basándose únicamente en el juicio clínico. Se analizaron los datos demográficos y clínicos, que incluyeron la monitorización de los niveles plasmáticos mínimos de lacosamida y del EEG. Las concentraciones plasmáticas de lacosamida se cuantificaron utilizando un método cromatográfico. Los criterios de valoración principales fueron la reducción de la frecuencia de las convulsiones, en comparación con el valor inicial. Los criterios secundarios fueron: la mejoría del EEG; la mejoría epileptógena juzgada por el médico; la disminución gradual y la retirada de un fármaco presente antes de la lacosamida; las reacciones adversas y la retención de fármacos. La mejoría del EEG se calificó en función de la presencia de anomalías lentas,

Tabla 1. Relación entre la reducción de las convulsiones y la mejora del electroencefalograma (EEG).

	% de reducción de la frecuencia inicial de las convulsiones				
	0	25	50	75	100
Epilepsia focal	2 + 0	7 + 5	6 + 6	3 + 3	2 + 1
Epilepsia multifocal	2 + 0	3 + 3	1 + 0	0 + 0	0 + 0

Para cada nivel de % de reducción de las convulsiones, se informa el número de pacientes con EEG sin mejoría + pacientes con EEG con mejoría

anomalías epileptiformes y su distribución focal, multifocal o difusa. Se consideró un EEG mejorado si presentaba desaparición o reducción significativa (> 50%) de las anomalías o de su difusión con respecto al EEG anterior.

Resultados

Un total de 44 pacientes, predominantemente adultos, fueron seguidos durante una media de 23.8 meses. El promedio de edad fue de 32.7 años. Más del 50% de los participantes tenía discapacidad intelectual grave. La epilepsia se debió a alteraciones genéticas o cromosómicas en 10 casos (22.7%) y a daño cerebral en 12 casos (27.3%). La mediana de la edad de inicio de la epilepsia fue de 3.5 años. La mayoría de los pacientes tenían epilepsia focal (86%). Al inicio, casi la mitad de los pacientes sufría más de una convulsión por día. Treinta y nueve participantes (88.6%) cumplían la definición de farmacoresistencia al inicio del estudio y predominaba la politerapia. El 70.5% de los pacientes estaba siendo tratado con bloqueantes de los canales de sodio y no bloqueantes de los canales de sodio.

La lacosamida se introdujo a una media de dosis de 4.5 mg/kg y se tituló hasta 5.5 mg/kg, con alta heterogeneidad. Un total de 19 pacientes (43.2%) utilizaron la dosis de lacosamida más alta recomendada de 400 mg/día o más. El promedio de los niveles mínimos de lacosamida en plasma (49 determinaciones, de 25 pacientes) fue de 6.0 ± 2.4 mg/l (coeficiente de variación interindividual 40%), el cual estaba dentro del rango de referencia, excepto por 3 mediciones (4.3%) ligeramente por encima de ella; la medida máxima fue de 12.5 mg/l. Los niveles plasmáticos mínimos de lacosamida demostraron una correlación lineal con la dosis diaria administrada y estuvieron influidos por las dosis prescritas en mg/kg de lacosamida y lamotrigina positivamente, y de zonisamida y clobazam negativamente.

La adición de lacosamida redujo en un 42% la frecuencia inicial de las convulsiones, y el 50% de los pacientes informó una reducción de la frecuencia de las convulsiones $\geq 50\%$. Se observó desaparición o reducción significativa de las convulsiones repetitivas agudas (en racimo) o convulsiones prolongadas en el 60% de los casos. En el 89% de los pacientes con generalización secundaria, las convulsiones perdieron la generalización secundaria. La reducción de la frecuencia de las convulsiones fue significativamente mayor en los pacientes expuestos a dosis altas de lacosamida (mayor de 400 mg por día u 8 mg/kg por día). La eficacia se correlacionó positivamente con la dosis de lacosamida en mg/kg, los niveles plasmáticos mínimos, la edad de los pacientes, la suspensión de otros fármacos antiepilépticos y el uso de topiramato, y de manera negativa con la frecuencia de convulsiones al inicio del estudio y el uso de oxcarbazepina. La dosis de lacosamida se asoció negativamente con la dosis prescrita de oxcarbazepina, lamotrigina y topiramato. Los perfiles de EEG mejoraron en el 40.9% de los pacientes, y esto no se correlacionó de manera significativa con la reducción de la frecuencia de las convulsiones. Los cambios en los EEG se asociaron de manera positiva con la dosis prescrita de lacosamida, la edad de los pacientes, la frecuencia de convulsiones al inicio del estudio, el uso de carbamazepina, lamotrigina, levetiracetam o clonazepam, y de forma negativa con la epilepsia multifocal. El 54.5% de los pacientes demostraron una mejoría significativa en la escala de calificación Impresión Clínica Global.

Después de la introducción de lacosamida, los bloqueantes de los canales de sodio se redujeron en el 87.9% de los usuarios, en particular la carbamazepina y la oxcarbazepina, y secundariamente la lamotrigina; todos los pacientes que tomaban rufinamida la interrumpieron. Los fármacos no bloqueantes de los canales de sodio se redujeron en dos tercios de los usuarios, el tratamiento

con levetiracetam se interrumpió en todos los casos y solo el 20.8% de los usuarios redujeron el ácido valproico. Se notificaron 37 eventos adversos. El único factor asociado con la aparición de reacciones adversas fue el uso de ácido valproico. La tasa general de interrupción de lacosamida fue del 20.5%. Los factores que influyeron en la reducción o interrupción del tratamiento con lacosamida fueron una mayor dosis prescrita de lacosamida, el uso de oxcarbazepina y la epilepsia multifocal, mientras que el único factor que redujo la probabilidad de reducción de lacosamida fue la discapacidad intelectual. Las tasas de retención del tratamiento con lacosamida fueron del 88.6% a un año, del 86.4% a los 2 años y del 72.7 % a los tres o más años.

Discusión

En el presente estudio se observó que en alrededor del 50% de los pacientes con epilepsia refractaria y discapacidad intelectual grave, la introducción de lacosamida logró disminuir al menos un 50% la frecuencia de las convulsiones. El factor más significativo asociado con la reducción de las convulsiones fue la dosis de lacosamida. Esto respalda la posibilidad de que dosis mayores de lacosamida puedan aumentar su eficacia, sin reducir su tolerabilidad. La lacosamida se prescribió en dosis más bajas cuando se combinó con otros fármacos antiepilépticos, que se informó que eran sinérgicos. La eficacia de la lacosamida no se vio afectada por el mantenimiento de otros bloqueantes de los canales de sodio. Sin embargo, cuando estos últimos estaban presentes en los regímenes terapéuticos, la lacosamida se prescribió a una dosis reducida y, por lo tanto, afectaría su eficacia. La tasa de adhesión terapéutica

con lacosamida fue muy alta; esta variable está relacionada estrechamente con la tolerabilidad y la seguridad. Se debe tener en cuenta que la gravedad de la discapacidad intelectual se vinculó con la adhesión terapéutica. Los efectos adversos informados fueron leves y transitorios. El efecto de la lacosamida sobre el EEG no coincidió con el efecto clínico. Es importante destacar que la introducción de lacosamida permitió simplificar la politerapia indicada, y la mayoría de los casos disminuyó la dosis de un medicamento o suspendió uno de estos. La lacosamida se usó en combinación con bloqueantes de los canales de sodio, no bloqueantes de los canales de sodio o ambos, lo que apoya indirectamente que estas combinaciones son factibles. Los niveles mínimos de lacosamida en plasma pueden ser útiles para optimizar la dosificación.

Conclusiones

En pacientes con discapacidad intelectual predominantemente grave y epilepsia refractaria a los medicamentos, la introducción de lacosamida es eficaz y segura para controlar las convulsiones. Además, tiene buena tolerabilidad por parte de los pacientes y permite simplificar la politerapia utilizada.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2022
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. http://www.siic.info/dato/resic.php/169791

Investigación+Documentación S.A.
i+d@siic.salud.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.