



Nuevos y viejos anticonvulsivantes

Rodrigo Pardo Turriago, Profesor Asistente, Unidad de Neurología, Departamento de Medicina Interna, Hospital San Juan de Dios, Universidad Nacional de Colombia.

La Epilepsia es una enfermedad común, con muchas formas y causas. Puede ser compleja y de muy difícil control, requiriendo tratamientos prolongados. Cerca de un 30% de pacientes con crisis convulsivas tienen una enfermedad neurológica o sistémica que las explica. El resto, sufre de una epilepsia idiopática o criptogénica. El diagnóstico se basa en la descripción de las crisis y el contexto clínico en el cual ocurren. El EEG puede ser útil para confirmar la presencia de descargas paroxísticas, pero su normalidad no excluye la existencia del trastorno. Generalmente el tratamiento con drogas anticonvulsivas se inicia cuando el paciente ha sufrido más de una crisis no explicada de cualquier tipo.

La decisión de iniciar un tratamiento debe hacerse tras una clara discusión con el paciente o sus padres acerca de los riesgos y beneficios del mismo. En la selección apropiada de un anticonvulsivante, es fundamental clasificar adecuadamente el tipo de crisis. Se selecciona la mejor droga para el tipo de crisis, la que se administra en una dosis suficiente para alcanzar el control con mínimos efectos secundarios. La elección de una droga puede depender de la facilidad de su uso, el tipo de crisis contra las cuales es efectiva, los efectos colaterales, las interacciones con otras drogas y el costo.

La farmacoterapia en epilepsia ha avanzado desde 1857 cuando en

Londres se introdujeron los bromuros para el tratamiento de las crisis. El bromuro de potasio fue el tratamiento de elección hasta la introducción del fenobarbital en 1912, lo que significó el inicio de una nueva era de farmacoterapia. En 1938 se confirmaron las propiedades anticonvulsivantes de la fenitoína. En los años siguientes se desarrollarían cerca de 20 productos diferentes, algunos de los cuales han resistido la prueba del tiempo, otros han sido retirados de uso por sus efectos tóxicos o secundarios y otros más han definido mejor sus indicaciones y su lugar en el tratamiento de las crisis. Los progresos en la comprensión de la farmacocinética han contribuido enormemente en el empleo racional de los medicamentos. El tiempo hasta la concentración pico (Tmax), la vida media, el rango terapéutico, la distribución de la droga, el metabolismo y los metabolitos, el tipo de cinética, las posibles interacciones y las presentaciones galénicas, son elementos a conocer y a tener en cuenta en cada caso para planear un régimen terapéutico adecuado.

La Carbamacepina, fenitoína, ácido valproico, fenobarbital y primidona son todas efectivas en la reducción de la frecuencia de las crisis parciales, pero las dos primeras son las drogas de elección, mientras se le asigna un lugar secundario al fenobarbital por su capacidad de

causar sedación y depresión en los adultos e hiperactividad y agresión en los niños.

El ácido valproato, la fenitoína y la carbamacepina son efectivas en pacientes con crisis generalizadas. El valproato es la droga de elección en pacientes con crisis tónico-clónicas y descargas de punta-onda en el EEG y en otras formas de epilepsia generalizada como las crisis de ausencia y mioclonías. En casos de varios tipos de crisis generalizadas, se prefiere el valproato igualmente.

En un buen número de pacientes con epilepsia, las crisis pueden controlarse con las drogas antiepilépticas conocidas. Sin embargo, 25 a 30 por ciento de pacientes continúan presentando crisis a pesar de una terapéutica óptima, mientras otros se controlarán con una variedad de efectos indeseables inaceptables. Es por ello que se requiere no solo de nuevos medicamentos, sino adicionalmente nuevas estrategias en el tratamiento de las epilepsias.

Las drogas antiepilépticas son aprobadas para el tratamiento de tipos específicos de crisis cuando se ha establecido tanto su eficacia como su seguridad. El proceso inicial de evaluación de un nuevo antiepiléptico incluye la determinación de su eficacia para reducir la frecuencia de crisis en pacientes que continúan presentándolas a pesar de un

tratamiento adecuado con las drogas existentes. Este es un requisito exigente y en los diversos estudios pocos pacientes han logrado un estado libre de crisis. 25 a 50 por ciento de los pacientes logran una reducción del 50 por ciento o mayor en la frecuencia de las crisis. Algunos pacientes logran además una reducción en la severidad de sus manifestaciones.

La necesidad de obtener nuevos fármacos antiepilépticos se reconoció formalmente en los Estados Unidos como una de las seis metas de investigación en relación con la epilepsia, incluida en el Plan de Implementación para la década del cerebro desarrollada por los Institutos Nacionales de Salud. Se fundamenta en la existencia de un subgrupo de pacientes resistente a las drogas convencionales, en la necesidad de drogas que sean mejor toleradas y que puedan utilizarse en dosis máximas efectivas sin efectos secundarios, así como en la necesidad de desarrollar compuestos dirigidos a mecanismos específicos, críticos en el proceso epiléptico, pero que no afecten negativamente la función del cerebro normal.

La necesidad de contar con nuevas drogas anticonvulsivantes, ha propiciado un considerable esfuerzo para descubrir y desarrollar nuevos medicamentos. Paralelamente a los avances en la comprensión de la patología y los mecanismos moleculares y celulares de acción de las drogas, se han sentado las bases para el diseño de nuevos fármacos.

En 1989 Engel elaboró una lista de 32 drogas potencialmente útiles bajo investigación clínica, cuyos mecanismos hipotéticos categorizaba de la siguiente manera:

- * aumento en la acción del GABA
- * competencia con los aminoácidos

excitatorios.

- * bloqueo de los canales de calcio.
- * mecanismos similares a las drogas conocidas.
- * nuevos diseños.

En el contexto de los nuevos fármacos y en décadas de ensayos clínicos no concluyentes con las drogas tradicionales, resulta útil revisar la información disponible sobre la eficacia de los anticonvulsivantes. Se han desarrollado relativamente pocos estudios comparando los regímenes de monoterapia para el tratamiento de las crisis parciales o crisis secundariamente generalizadas. Muchos de ellos no informan diferencias significativas de eficacia entre fenitoína, carbamacepina y valproato. Estos informes deben evaluarse cuidadosamente debido a la dificultad en comparar los diseños de los diferentes estudios disponibles. Las grandes series existentes parecen mostrar que la mayoría de los pacientes se controlan aceptablemente con monoterapia, pero que el control total no es muy satisfactorio y que cerca de una tercera parte de los pacientes no reciben beneficio con monoterapia con las drogas actualmente disponibles.

La selección de los medicamentos estará determinada por:

- * su eficacia esperada en el control de las crisis o reducción de las mismas
- * tolerabilidad
- * equilibrio entre eficacia y toxicidad
- * propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas
- * costo

Las drogas hoy en uso, así como algunas de las nuevas, actúan fundamentalmente sobre los canales

voltaje-dependiente de sodio o calcio y los canales receptores de GABÁa. Entre los efectos adversos crónicos sistémicos se mencionan, hiponatremia con la carbamacepina, alteraciones del tejido conjuntivo con el fenobarbital, hipertrofia gingival e hirsutismo con la fenitoína y aumento de peso con el valproico.

Metas del tratamiento

No crisis, monoterapia, no efectos colaterales, rehabilitación y ajuste social

Carbamacepina. Efectiva en el tratamiento de crisis generalizadas tónico-clónicas y parciales. No se recomienda en ausencias o mioclonías.

Actúa al prevenir la descarga repetitiva de potenciales de acción en las neuronas despolarizadas a través del bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje.

El tratamiento se inicia a dosis bajas las que se van incrementando hasta una dosis de mantenimiento que controle las crisis por completo. La carbamacepina induce su propio metabolismo.

Los efectos secundarios más molestos son diplopia, mareo, náusea y cefalea. Así mismo, puede originar reacciones idiosincráticas dermatológicas menores o potencialmente serias como el síndrome de Stevens-Johnson. La discracia sanguínea o la hepatitis tóxica son muy raras pero es frecuente una disminución en el conteo total de leucocitos. Adicionalmente, su uso se acompaña de hiponatremia frecuentemente leve y asintomática, por su efecto antidiurético. Debe utilizarse con precaución cuando el paciente recibe propoxifeno, diltiazem, eritromicina, isoniacida o verapamilo.

Fenitoína. Eficaz en el tratamiento de las crisis generalizadas tónico-clónicas y parciales. Mecanismo de acción similar a la carbamazepina, induce un bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. Puede producir efectos adversos de tipo idiosincrático. Induce cambios cosméticos que pueden llegar a ser molestos como acné, hipertrofia gingival e hirsutismo. En el sistema nervioso, las dosis altas se acompañan de somnolencia, disartria, temblor, ataxia y nistagmus.

Ácido Valproíco. Efectivo en pacientes con todo tipo de crisis, especialmente con epilepsia idiopática generalizada. Disminuye la descarga neuronal repetitiva a través del bloqueo de canales de sodio dependientes de voltaje, pero podría tener otros efectos. Algunos de sus efectos colaterales comunes son el temblor, el aumento de peso dependiente de un aumento del apetito, la alopecia, las irregularidades menstruales. La aspirina desplaza al valproato de su sitio de unión a las proteínas e inhibe su metabolismo. Ya que no existe una relación precisa entre la concentración plasmática, efecto y toxicidad y debido a su amplia variación en las concentraciones plasmáticas a lo largo del día, el examen rutinario de sus niveles no es útil.

Fenobarbital. Util en crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales. Prolonga los potenciales inhibitorios post-sinápticos aumentando el tiempo promedio de apertura de los canales de cloro y a través de este mecanismo, incrementando la acción del GABA. Su principal limitación es su capacidad para afectar los aspectos cognoscitivos, el afecto y el comportamiento.

En los adultos, la droga produce fatiga y torpeza, mientras en los

Tabla 1. *Propiedades farmacocinéticas de los anticonvulsivantes tradicionales.*

Droga	Tmax	Unión a Proteínas	Vida media	Metabolitos activos	Rango terapéutico
CBZ	5-10	75	11-32	10-11 epóxido	4-12
Clonazepam	1-4	80-90	30-40	no	20-80
Etosuxim.	1-4	0	30-60	No	30-60
Fenobarb.	6-8	40-60	53-140	No	15-40
Fenitoína	8-12	90	Depende de dosis	No	10-20
Primidona	1.5-3	0-20	5-12	FBT feniletil malonam	5-12
Valproato	1-6	90	5-20	No	50-150

niños insomnio, hiperactividad y agresión, afectando en ocasiones el proceso de escolaridad. Es el arquetipo del inductor enzimático y acelera el metabolismo de muchos medicamentos solubles en lípidos.

Primidona. Se metaboliza a fenobarbital y a fenil-etil-malonamida, metabolito igualmente activo. Su efecto es similar al del fenobarbital. Es pobremente tolerada.

Clonazepam. Es efectivo para prevenir las crisis generalizadas de ausencia, mioclónicas y tónico-clónicas. Su limitación más importante radica en su efecto sedativo y en el desarrollo de tolerancia. Hoy en día su indicación principal está en el control de las crisis mioclónicas refractarias, en ocasiones como terapia de asociación.

Gabapentina. Aprobada en 1994 en los Estados Unidos, como coadyuvante para el tratamiento de adultos con crisis parciales. La gabapentina se estudió en los años setenta como un agente antiespástico debido a su similitud estructural con el baclofén.

Su mecanismo de acción no es completamente conocido. Originalmente se diseñó como una estructura

similar al GABA capaz de penetrar la barrera hematoencefálica. La droga se une a un receptor específico en el cerebro, inhibe las corrientes de sodio voltaje-dependientes y puede incrementar la liberación o la acción de GABA. En su diseño se pretendía copiar la acción del GABA y actuar aumentando la inhibición dependiente de cloruros. Si bien la droga parece actuar en los sistemas de neurotransmisores gabaérgicos, no se ha logrado demostrar un efecto específico sobre los mismos. Su eficacia en adultos con crisis parciales intratables fue demostrada en tres ensayos clínicos controlados que reunieron cerca de 800 pacientes.

Su vida media es aproximadamente de seis horas (se requieren múltiples dosis diarias). Se absorbe bien. No se metaboliza. No se liga a las proteínas del plasma. Su excreción es renal, sin cambios (las dosis deben ajustarse en pacientes con falla renal). Sus efectos colaterales son escasos: somnolencia, fatiga, ataxia, inestabilidad y molestias gastrointestinales. No tiene interacciones farmacocinéticas conocidas con otros antiepilépticos. Puede tener interacciones farmacodinámicas

Lamotrigina. Aprobada como coadyuvante en el tratamiento de

adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria. En 1991 se informaba que la lamotrigina bloquea la liberación de glutamato, demostrando una actividad anticonvulsivante en una amplia gama de modelos animales. Estos estudios le confieren propiedades similares a la fenitoína o carbamacepina. Inhibe las corrientes de sodio voltaje-dependientes.

Existe experiencia clínica con su uso en Europa, manteniendo su eficacia por más de tres años y se ha utilizado con éxito para el tratamiento del estado convulsivo por vía IV. Es eficaz en crisis parciales y generalizadas reduciendo la frecuencia de las crisis hasta en un cuarto en 45% de pacientes y por lo menos en la mitad en cerca del 20%. Podría tener igualmente utilidad en crisis mioclónicas, atónicas, de ausencia atípica. Resulta eficaz como monoterapia.

Se absorbe bien por vía oral. Su vida media aproximada es de 25 horas. Sus efectos colaterales más frecuentes son: cefalea, náusea, vómito, inestabilidad, diplopia y ataxia. A dosis altas puede producir temblor. Tiene interacciones significativas con otras drogas. Su asociación con CBZ puede elevar los niveles del metabolito epóxido. Su combinación con CBZ, fenitoína, fenobarbital o primidona disminuye la vida media de la lamotrigina en un 50%, mientras que la asociación con valproato la duplica.

Felbamato. Aprobado en 1993 como coadyuvante o monoterapia en adultos con crisis parciales con o sin generalización secundaria y en niños con crisis parciales o generalizadas asociadas al síndrome de Lennox-Gastaut. Es un dicarbamato con estructura similar al meprobamato.

Su mecanismo de acción es incierto. En la etapa preclínica de investigación, se encontró que prevenía la difusión de las crisis, aumentaba los niveles umbrales y su índice de protección era alto. Reduce las corrientes de sodio, aumenta las acciones inhibitorias del GABA y bloquea los receptores NMDA.

Se absorbe bien por vía oral. Su vida media es de 20 horas. Su metabolismo es mínimo y su excreción es renal. Interactúa con otras drogas antiepilépticas, cuando se usa combinada. Las dosis de carbamacepina, fenitoína o valproato deben reducirse en un 20% aproximadamente, cuando al tratamiento se añade felbamato.

Aun cuando fue bien tolerado en los ensayos clínicos, algunos efectos tóxicos no detectados previamente se hicieron prominentes tras su aprobación: anemia aplásica y hepatotoxicidad. La FDA recomienda que el Felbamato sea administrado únicamente a pacientes cuyas crisis sean refractarias a otras medicaciones y tras una consideración de riesgo-beneficio.

Clobazam. Ansiolítico conocido desde 1975. Disponible como medicamento coadyuvante en el tratamiento de las crisis en más de cincuenta países. No se utiliza con esta indicación en los EEUU. Es una 1,5-benzodiazepina, con menor capacidad para producir sedación. Potencia las acciones inhibitorias del GABA. Útil en el control de crisis parciales y otros tipos.

Puede administrarse en forma intermitente: profilaxis contra la epilepsia catamenial, en pacientes sensibles a sufrir varias crisis diarias. Pocos efectos colaterales. Buena absorción por vía oral. Se une a las proteínas en un 85%. Se metaboliza

por dealkilación e hidroxilación. Su vida media es de 30 horas.

Se desarrolla tolerancia a su efecto antiepiléptico. Sus efectos colaterales más importantes son sedación, inestabilidad, irritabilidad, depresión y desinhibición.

Vigabatrin. Inhibidor irreversible de la enzima transaminasa del GABA. Eficaz en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria.

Ampliamente utilizada en Europa para el tratamiento de crisis parciales en adultos y niños con espasmos infantiles y otras formas catastróficas de epilepsia. Bien tolerado, puede producir sedación y depresión.

En varios estudios entre un 50 y un 60% de pacientes experimentaron una reducción de por lo menos el 50% en la frecuencia de sus crisis cuando se añadió vigabatrina al tratamiento. Estudios de monoterapia comparando vigabatrina con carbamacepina demuestran una eficacia similar, con un menor perfil de efectos secundarios en favor de vigabatrina. No es neurotóxica y no produce alteración en las funciones mentales.

Oxcarbacepina. Análogo 10 ceto de la carbamacepina, con un perfil farmacocinético diferente.

Tan eficaz como la carbamacepina para reducir la frecuencia de crisis en pacientes con epilepsia parcial con o sin generalización secundaria, o crisis generalizadas tónico-clónicas. Parece ser mejor tolerada que la CBZ.

Se ha utilizado en el tratamiento de la neuralgia del trigémino y de los trastornos afectivos. No es útil para crisis de ausencia o mioclonias. 40 % del metabolito activo se liga a las proteínas. Tiene una menor tendencia

a inducir el metabolismo oxidativo y carece del metabolito epóxido. Produce hiponatremia como la CBZ. Debe considerarse como alternativa a la CBZ en pacientes que no toleren esta última, o con múltiples interacciones. Su vida media oscila entre 8 y 24 horas. Se metaboliza en forma diferente a la CBZ, y sus efectos secundarios son menores, causa menos reacciones idiosincráticas y tiene menor interacción con otras drogas.

Zonisamida. Aprobada en el Japón. En evaluación en los USA y en Europa. Espectro de acción similar a la fenitoína o carbamacepina. Mecanismo de acción desconocido. Bloquea los canales de sodio y calcio. Eficaz en pacientes con crisis parciales con o sin generalización secundaria. Se absorbe bien por vía oral y su vida media es prolongada.

Tiagabina. En forma similar a la vigabatrina, la tiagabina fue diseñada para actuar a través de un incremento en el GABA. Bloquea la recaptación del GABA prolongando su acción, tras la liberación sináptica. Podría actuar limitando la difusión de la crisis. Se investiga su acción como coadyuvante en adultos con epilepsia focal intratable. Su T_{max} es corto y su vida media entre 5 y 8 horas. No tiene autoinducción pero se liga a las proteínas en forma importante. Su metabolismo es hepático por oxidación y conjugación, pero sus metabolitos son inactivos.

Los efectos colaterales descritos son fatiga, mareo, confusión y molestias gastrointestinales.

Topiramato. Tiene efectos similares a la CBZ y la FNT y cuando se combina con estas drogas podría tener efectos aditivos. Su mecanismo de acción es desconocido.

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de los nuevos anticonvulsivantes.

Droga	T _{max}	Eliminación vida media	Unión a proteínas % hr.	metabolismo y excreción	fármaco cinética
Felbamato	2-6 hr	12-24	25	renal. 50% excretada sin cambio como glucuronido en orina	linear
Lamotrigina	2.5 hr	14-29	55	Se excreta sin cambio en orina	Linear
Gabapentina	3 hr	5-7	0	Se excreta sin cambio en orina	Linear
Vigabatrin	1 hr	7	0	Hepático oxidación conjugación	Linear
Tiagabina	1-2 hr	5-8	96	Renal	Linear
Topiramato	1.4-4.4 hr	20-24	9-17	Hepático	Saturación
Fenitoína	42 min IV	8-24	90		
prodroga	151 min IM				

Bloquea los canales de sodio, atenúa las respuestas inducidas por kainato y aumenta la acción inhibitoria del GABA. Su vida media es de 20 a 24 horas. Se une pobremente a las proteínas y su metabolismo es fundamentalmente renal. Sus metabolitos parecen ser inactivos.

Los estudios iniciales la han demostrado eficaz como coadyuvante en epilepsia parcial refractaria con pocas interacciones con otros antiepilepticos.

Pocos efectos secundarios. Puede producir cálculos renales. Aprobada en 1995 en el Reino Unido, se estudia en la actualidad en los USA.

Fosfenitoína. Prodroga de la fenitoína que muy rápidamente se convierte metabólicamente a fenitoína en la sangre. Es un éster fosfato disódico de 3 hidroximetil, 5,5 difenil-hidantoína. Comparada con la fenitoína es más soluble y causa menor irritación en el sitio de inyección. Su administración produce mínimos efectos secundarios y mantiene las mismas indicaciones de

la fenitoína, especialmente su utilidad en el tratamiento del estado epiléptico.

Recomendaciones actuales de empleo. La monoterapia vs. politerapia ha sido motivo de permanente debate en el tratamiento de la epilepsia, a pesar de los pocos datos en apoyo de cada una de las posturas. El tratamiento con una sola droga ofrece varias ventajas: menores efectos adversos, mayor eficacia en algunos pacientes, mejor adherencia al tratamiento, menores costos y potencialmente menor posibilidad de interacciones farmacológicas.

A pesar de la conveniencia aparente de la monoterapia, a menudo es preciso combinar drogas en pacientes con crisis que no se controlan. Las combinaciones deben seleccionarse con base en los ensayos clínicos que demuestran un índice terapéutico mayor al combinar las drogas que cuando ellas se usan separadamente.

Para ello se recomienda:

- * seleccionar drogas con mecanismos de acción diferentes.

- * combinar drogas con acciones farmacocinéticas complementarias
- * evitar combinar drogas de perfiles similares de efectos secundarios

Las nuevas drogas deben recomendarse para uso en adultos con crisis parciales resistentes a otros medicamentos o con efectos intolerables a los mismos. Gabapentina y Lamotrigina pueden llegar a ser drogas de elección para pacientes nuevos. En favor de la Gabapentina se mencionan la facilidad de su empleo, ausencia de metabolismo o interacción con otras drogas y relativamente pocos efectos secundarios. Puede ser especialmente útil en pacientes ancianos con epilepsia parcial y otras patologías y por lo tanto con otras drogas.

La lamotrigina tiene gran aceptación en Europa por su amplio espectro de acción, su amplio índice terapéutico, la ausencia de acción sedante y su baja toxicidad.

La oxcarbacepina gana popularidad en

Europa por su espectro similar a la CBZ con mejor tolerancia.

No hay información sobre la potencialidad teratogénica de estos medicamentos. La mayoría de los nuevos antiepilépticos no inducen el citocromo P450 en el hígado y por lo tanto no interfieren con las hormonas anticonceptivas.

Los efectos informados de los antiepilépticos tradicionales sobre las funciones cognitivas varían ampliamente debido quizá a las diferencias de las pruebas psicológicas y otras variables en diferentes estudios. Los efectos sedantes de algunos de ellos como el fenobarbital, primidona y benzodiazepinas pueden inducir una disminución en las capacidades intelectuales. Este efecto no parece permanente. Los anticonvulsivantes más importantes, fenitoína, fenobarbital, carbamacepina y valproato tienen efectos adversos leves, sin diferencias importantes entre ellos. Fenobarbital y primidona

inducen alteraciones en la memoria de corto término y en la atención. La carbamacepina, etosuximida y el clobazán parecen tener efectos mínimos, así como la gabapentina en monoterapia. No se han informado diferencias entre la oxcarbacepina y la fenitoína, y la lamotrigina podría tener efectos bondadosos.

No disponemos aún de un medicamento ideal que satisfaga todos los requisitos señalados para el tratamiento exitoso de aquellos casos de difícil control. Nuevas drogas aparecerán en los próximos años, algunas quizá superarán la prueba del tiempo. Más allá de demostrar su eficacia, deberán poseer un perfil de seguridad y toxicidad aceptable y tener un costo que les permita convertirse en una alternativa real para los miles de pacientes que las requieren. Simultáneamente, el desarrollo de técnicas quirúrgicas más refinadas en pacientes cuidadosamente seleccionados, se ofrecerá como una posibilidad legítima complementaria.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Brodie MJ, Dichter MA.** Drug Therapy: Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:168-175
- **Dichter MA, Brodie MJ.** Drug Therapy: New Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-1590.
- **Patrias JM, Gates JR.** Advances in medical treatment of epilepsy. *Med J HealthSpan* 1992;1:27-31
- **Gates JR, Penovich PE, Ritter FJ.** The newest antiepileptic drugs. *Med J HealthSpan* 1993;2:21-26.
- **Lorenzana P.** Nuevas drogas anticonvulsivas. en Casasbuenas J, Pérez GE, eds. Actas XIII Curso anual Departamento de Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Acta Medica Colombiana, Bogotá 1995:193-205.
- **Chadwick D.** Valproate in the Treatment of Partial Epilepsies. *Epilepsia* 1994;35(suppl5):S96-S98.
- **Grant SM, Faulds D.** Oxcarbazepine. *Drugs* 1992;43:873-888
- **Mattson RH. Managing.** Epilepsy: The role of gabapentin. *Neurology* 1994;44 (suppl 5):S3-S9
- **Fisher R, Kalviainen R, Tanganelli P, Regesta G.** Newer antiepileptic drugs as monotherapy: data on vigabatrin. *Neurology* 1996; 47: S2-S5
- **Mónaco F.** Cognitive effects of vigabatrin: a review. *Neurology* 1996;47:S6-S11
- **Pedley TA.** The challenge of intractable epilepsy en Chadwick D. New trends in epilepsy management: the role of gabapentine. International congress and symposium series. Royal Society of Medicine Services Limited. London 1993:3-11