



Volumen 12, número 1-2, 2003

Página principal

Aspectos Históricos del Tratamiento Farmacológico de la Epilepsia.

Tamara Roussó, Anay Cordero, Yamira Rodríguez, Idalmis Suárez, Esther Alonso.

Presentación

Departamento de Farmacología del Instituto de Neurología y Neurocirugía de Cuba.

Equipo directivo y comité científico

Correspondencia: Tamara Roussó

Instituto de

Información para los autores

Neurología y Neurocirugía. Departamento de Farmacología.

Calle 29 #139 esquina D. Vedado. Ciudad de La Habana, Cuba

INDICE

CP 10400, tamara.rousso@infomed.sld.cu

Revistas Anteriores

Envío de artículos

Enlaces a revistas médicas

Congreso virtual de neurología

Resumen: En el presente trabajo se realiza una revisión histórica de los diferentes tratamientos que se han empleado para la epilepsia, abarcando desde la antigüedad hasta nuestros días. El artículo recorre diferentes períodos tales como: La creencia entre los Incas y Aztecas de que la epilepsia era debido a la acción de espíritus malignos y el tratamiento se valía de métodos mágicos y religiosos; el comienzo de la terapia farmacológica en la segunda mitad del siglo XIX a partir del empleo de los bromuros, el descubrimiento de las propiedades antiepilépticas del fenobarbital por Alfred Hauptmann en 1912 y de la fenitoína por H. Houston Merrit y Tracy Jackson Putnam en 1937, hasta la introducción de nuevos fármacos antiepilépticos tales como la vigabatrina, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, etc. en la década de los noventa.

Summary: In the present work, we make an historical revision on the different treatments that had been employed for epilepsy since ancient times through the present. This article reviews different periods such as: the believe between the Incas and the Aztecas that the cause of epilepsy was the action of malignant spirits and the basements of the treatments in magical and religious methods; the starting of pharmacological treatment in the XIX century with the use of bromides, the discovery of the antiepileptic drug phenobarbital by Alfred Hauptmann in 1912, phenytoin by H. Houston Merrit and Tracy Jackson Putnam in 1937, through the introduction of new antiepileptic drugs such as lamotrigine, tiagabine, vigabatrine, levetiracetam, etc. in the nineties.

A través de la historia de la humanidad, el desarrollo del tratamiento de la epilepsia ha evolucionado lentamente, desde el uso de métodos mágicos y religiosos hasta el tratamiento farmacológico con las nuevas generaciones de antiepilépticos. El siguiente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión acerca de los diversos tratamientos que se han utilizado desde la antigüedad hasta el nuevo milenio.

INICIO

Antes del siglo XIX, los acercamientos terapéuticos a la epilepsia estuvieron rodeados por una atmósfera de miedo y misticismo. El hombre antiguo no podía encontrar fundamento alguno a esta rara enfermedad que podía provocar súbitamente la aparición de fuertes contracciones, la expulsión de espuma por la boca o la pérdida repentina de la conciencia, salvo que no fuese debido a la acción de demonios o a la

indicación de algún castigo divino sobre la persona que la padecía. Esta creencia estuvo presente en diferentes tipos de cultura. Distintas comunidades relacionaban la epilepsia con la magia y el tratamiento se apoyaba muchas veces en métodos de adivinación para curar la enfermedad.

Paul Broca, eminente antropólogo y cirujano francés, comentó en 1867 acerca de un cráneo peruano precolombino que presentaba una trepanación. Según Broca, la trepanación había sido llevada a cabo mientras la persona estaba viva. Posteriormente, estudió cráneos más antiguos encontrados en Francia y que también presentaban trepanaciones. En 1870, Broca concluyó que el hombre antiguo atribuía las convulsiones a espíritus diabólicos para los cuales la trepanación podía constituir una vía de escape. ⁽¹⁾

Lazaratos y Zi. ⁽²⁾ reportan en su artículo acerca de la epilepsia del Emperador Miguel IV, el Paflagonio, las descripciones brindadas por los cronistas e historiadores de la época. Este emperador reinó desde el 1034 al 1041 n.e. A partir de los estudios realizados de las crónicas de aquella época, se dedujo que sufría de ataques tónico-clónicos. Según expresaba la opinión popular, su enfermedad era como una posesión demoníaca que constituía un castigo divino por el adulterio e intento de asesinato cometidos por el emperador.

Tanto los aztecas como los incas relacionaban la epilepsia con la religión y la magia. El médico-curandero desempeñaba un papel importante recurriendo a métodos de adivinación para encontrar la solución. Los incas y especialmente los aztecas, usaban un gran número de medicinas botánicas y preparaban diversos remedios a partir de elementos naturales. ⁽³⁾ Cruz-Campos reporta algunos de los tratamientos utilizados ⁽⁴⁾. Entre las plantas empleadas se encontraban el alhelí y la pimpinela; de los animales se utilizaban la sangre y la carne del cóndor, la llama, la golondrina, el zorzal, el puma y el perro. También empleaban un polvillo obtenido a partir del raspado de piedras.

En su artículo: "Historia de la epilepsia en la medicina iraní medieval" Gorji menciona las recomendaciones generales

referidas por dos de los médicos más brillantes de su tiempo: Rhazes (860-940 n.e) y Avicena (980-1037 n.e), quienes aconsejaban evitar la natación, el calor fatigante, mirar objetos brillantes incluyendo el sol y la luna y evadir las emociones fuertes. Eran recomendados los masajes con aceite de sésamo, castor y narciso desde la zona del pecho hasta los órganos bajos. Consideraban de gran importancia además, la comida y la dieta. La terapia dietética jugaba un papel fundamental en el manejo de los epilépticos, ejemplo de ello lo constituía la abstinencia de zanahoria, cebollas, productos derivados de la leche, frutas secas, pescado y vino.⁽⁵⁾

INTRODUCCIÓN DE LOS BROMUROS

Con el transcurso del tiempo el interés médico continuaba enfrascado en descubrir un tratamiento adecuado para la epilepsia, dado que no se había encontrado medicamento alguno que mostrase efecto. No fue hasta la segunda mitad del siglo XIX que se reportaron un número de sales inorgánicas de bromuros por producir un buen efecto sedante y fueron aceptadas en la práctica médica. Sir Charles Locock en 1857, utilizó el bromuro de potasio para el tratamiento de las crisis catameniales. Él reportó su éxito a la Real Sociedad Médico-Quirúrgica introduciendo la terapia farmacológica para las epilepsias. Este descubrimiento, permitió a otros médicos administrar bromuros a sus pacientes y observar la disminución de la frecuencia de las crisis, lo que favoreció el establecimiento de su eficacia y la subsecuente sustitución de la terapia no farmacológica. Fue así que comenzó el tratamiento moderno de las epilepsias.⁽⁶⁻⁹⁾

Los bromuros fueron administrados a pacientes epilépticos durante largo tiempo. Muchos pacientes toleraron está exposición crónica pobremente. Cuando la administración era prolongada, resultaba común la aparición de síntomas sicóticos. En 1875, Voisin describió una intoxicación dosis dependiente con psicosis y signos neurológicos.⁽¹⁰⁾

Durante un período de 50 años, los bromuros pasaron a ser la base de la terapia farmacológica para la epilepsia, debido a la ausencia de otros agentes efectivos.^(11,12)

INTRODUCCIÓN DEL FENOBARBITAL

En 1912, H. Hoerlein alteró la estructura del Veronal (dietilfenilacetamida) con el objetivo de obtener un compuesto sedante más estable, para ello, sustituyó un radical fenilo por uno de los dos radicales etilos en el anillo del ácido barbitúrico obteniendo como producto de la reacción el ácido 5,5 feniletilbarbitúrico (fenobarbital).⁽¹³⁾ Dicho compuesto fue comercializado por la firma Winthrop con el nombre de Luminal como hipnótico-sedante. En ese mismo año aparecieron reportes en la literatura alemana relacionados con su uso clínico. Alfred Hauptmann, psiquiatra y neurólogo alemán, reportó una disminución en la frecuencia de crisis de un paciente epiléptico que había recibido fenobarbital. Las siguientes experiencias clínicas reafirmaron la eficacia de este fármaco como antiepiléptico. El fenobarbital probó ser más efectivo y menos tóxico que los bromuros en los pacientes que lo tomaron.⁽¹⁴⁻¹⁷⁾

Con el transcurso del tiempo, conocido el éxito logrado con el fenobarbital se intentaron utilizar otros barbitúricos; como el mefobarbital, el cual comenzó a emplearse para el tratamiento clínico en el año 1932 y la primidona en 1952. La actividad de dichos fármacos resultó semejante a la de su predecesor y fueron comercializados para un uso similar.⁽¹⁸⁻²⁰⁾

INTRODUCCIÓN DE LA FENITOÍNA

En 1937, Spiegel reportó una nueva técnica de electroshock para producir convulsiones experimentales en el cráneo intacto.⁽²¹⁾ H. Houston Merrit y Tracy Jackson Putnam realizaron una técnica similar, en ese mismo año, para probar la actividad anticonvulsivante de diferentes compuestos con el propósito de encontrar nuevos fármacos que mostrasen ventaja sobre los antiepilépticos existentes hasta ese momento. Entre 1936 y 1945, Merrit y Putnam usaron su técnica experimental para probar más de 700 compuestos. En uno de sus trabajos, los posibles anticonvulsivantes probados fueron divididos en tres grupos: compuestos que eran relativamente inefectivos a bajas dosis y solo mostraban efecto a dosis que producían narcosis completa; compuestos que eran inefectivos y compuestos que eran efectivos a dosis que no producían narcosis, aunque producían reacciones adversas a las dosis utilizadas. Dentro del tercer grupo se encontraba la difenilhidantoína (fenitoína), la cual resultó uno de los compuestos que mostró una mayor actividad anticonvulsivante combinada con un menor efecto sedante.⁽²²⁻²⁵⁾ Debido a que los estudios toxicológicos de la fenitoína fueron bien tolerados por los animales de laboratorio, se pasó a los ensayos clínicos. En septiembre del año 1938 Merrit y Putnam publicaron en la revista JAMA el artículo titulado: "Difenilhidantoína sódica en el tratamiento de las enfermedades convulsivas",⁽²⁶⁾ donde se propusieron determinar la efectividad de este compuesto en humanos. Para ello seleccionaron 200 pacientes que habían tenido crisis convulsivas frecuentes durante años y que habían obtenido poco o ningún beneficio con los tratamientos empleados usualmente (bromuros, fenobarbital, dieta cetogénica). Los resultados demostraron que la difenilhidantoína sódica fue efectiva en el control de las crisis convulsivas en parte del grupo seleccionado de pacientes.⁽²⁷⁾ En 1939, el Consejo de Farmacia y Química de la Asociación Médica Americana, aceptó la difenilhidantoína dentro de los Remedios Nuevos y No Oficiales comercializándose con el nombre de Dilantin. Este fue indicado para los "pacientes epilépticos que no eran beneficiados por el fenobarbital o los bromuros y en aquellos en los cuales estos fármacos provocaban reacciones adversas desagradables".⁽²⁸⁾ Influyeron en su rápida comercialización la ausencia de un efecto sedante, el número de epilépticos para quienes los barbituratos o los bromuros eran inefectivos y la mejoría observada cuando la fenitoína era adicionada al tratamiento con barbituratos.

Años después, se introdujeron dos análogos de la fenitoína, la mefenitoína y la etoína en 1947 y 1957 respectivamente.⁽⁸⁾

ANTIEPILEPTICOS INTRODUCIDOS DESPUÉS DE LA FENITOÍNA

Después de la introducción de la fenitoína, comenzó a comercializarse en Estados Unidos la trimetadiona en el año 1946, como fármaco de elección para las crisis de ausencia. ^(8,29)

Con el tiempo se fueron desarrollando nuevos ensayos para determinar la actividad anticonvulsivante de otros principios activos. Entre los grupos estudiados se encontraban las succinimidas, estas eran químicamente distintas al grupo de las hidantoínas y los barbituratos de larga duración y resultaron efectivas en el tratamiento de las crisis de ausencia. Las primeras en comercializarse fueron la fensuximida y la methsuximida (1953 y 1957 respectivamente).

Posteriormente se propuso en el año 1958 una tercera, la etosuximida, que se convirtió en el fármaco prototipo de este grupo. ^(30,31) La methsuximida resultó ser tan efectiva como la etosuximida pero más tóxica y la fensuximida era menos efectiva que las otras dos ^(19,32-34).

Aunque el número de fármacos antiepilepticos había aumentado, existían pacientes que padecían determinados tipos de crisis que no podían ser controladas con los medicamentos existentes.

En 1963 se realizó el primer ensayo clínico del diazepam, el cual se comenzó a comercializar en Estados Unidos en el año 1968 y que pertenecía al grupo de las benzodiazepinas. Este se convirtió en el fármaco de elección para el tratamiento del estatus epiléptico. ^(35,36) Posteriormente se incluyó el clonazepam, que resultó efectivo en el tratamiento del síndrome Lennox-Gastaut y como una variante en las crisis de ausencia y mioclónicas. ⁽³⁷⁾ Con el paso del tiempo, se han ido incluyendo otras benzodiazepinas que poseen acción antiepileptica, la mayoría de estas son 1, 4 benzodiazepinas y estas incluyen al clorazepato y al midazolam. El clobazam, una 1, 5 benzodiazepina, constituye también un antiepileptico efectivo. ⁽³⁸⁾

En 1968 fue aprobada la carbamazepina inicialmente para el tratamiento de la neuralgia del trigémino. Este compuesto, derivado de los iminoestilbenos está emparentado químicamente con los antidepresivos tricíclicos. La carbamazepina ha resultado uno de los fármacos antiepilepticos más comúnmente prescritos y a partir de 1974 constituyó un fármaco de primera elección en las crisis parciales complejas y en las crisis generalizadas. ^(19,39,40)

En 1978, el ácido valproico fue comercializado en Estados Unidos para el tratamiento de las crisis de ausencia. Aunque el valproato fue sintetizado en 1881, su actividad anticonvulsivante permaneció desconocida hasta su redescubrimiento ochenta y dos años después cuando fue utilizado como solvente para la búsqueda experimental de nuevos compuestos antiepilepticos. Su actividad clínica antiepileptica fue demostrada en 1964 y fue comercializado en Francia tres años más tarde. ⁽⁴¹⁾ Su amplia distribución en Europa y los reportes de su eficacia clínica abrieron su licenciamiento en Estados Unidos. El valproato resultó ser un antiepileptico de amplio espectro que se utiliza en las epilepsias generalizadas idiopáticas con ausencia, crisis tónico-clónicas y en las crisis parciales complejas y mioclónicas ^(8,42,43)

NUEVAS GENERACIONES

Desde 1978 hasta 1992, ningún antiepileptico fue licenciado en los Estados Unidos. Durante este tiempo, los fármacos ya establecidos, principalmente la fenitoína, el fenobarbital, la primidona, la carbamazepina, el valproato y la etosuximida constituían los fármacos de elección para el tratamiento de la epilepsia. Posteriormente se introdujeron nuevos antiepilepticos en Europa, Estados Unidos y otras partes del mundo. El felbamato inició esta segunda generación que abarcó los fármacos aprobados desde 1993 hasta el 2000. El mismo se utilizó en la monoterapia de las crisis tónico clónicas o parciales y como una terapia adjunta en niños con el síndrome Lennox-Gastaut, pero debido a la alta incidencia de anemia aplásica asociada con su empleo, tanto los fabricantes como la FDA, recomendaron su eliminación del mercado. ⁽⁴⁴⁾ En los años siguientes, comenzaron a estar disponibles la lamotrigina, el topiramato, la gabapentina, la vigabatrina, la tiagabina, oxcarbazepina, levetiracetam y zonizamida. ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾ Algunos representan modificaciones estructurales de compuestos pre-existentes y otros han sido desarrollados con el objetivo específico de modificar la función neurotransmisora. Como resultado, existe un amplio número de antiepilepticos alternativos para el tratamiento de cada tipo de epilepsia, sobre todo en el mejoramiento del control de las crisis generalizadas secundarias y parciales. ⁽⁴⁹⁾ En general, la nueva generación se caracteriza por mostrar menor potencial de interacciones farmacológicas que los clásicos, este es el caso, por ejemplo de la vigabatrina y la gabapentina, las cuales son eliminadas por vía renal sin transformación y tienen un potencial pequeño de interacciones. ⁽⁵⁰⁾ A diferencia de los antiepilepticos más antiguos, la vigabatrina, la lamotrigina, la gabapentina y la tiagabina están libres de propiedades inhibitorias o de inducción enzimática significativa. Además de ello, son frecuentemente mejor tolerados cuando son empleados en monoterapia o como terapia adjunta. ⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

CONCLUSIONES

El siglo xx fue testigo del desarrollo y progreso de los fármacos antiepilepticos, ahora en pleno siglo xxi, la búsqueda de nuevas generaciones se mantiene vigente. Los científicos, conjuntamente con los clínicos, continúan en su empeño para encontrar antiepilepticos más efectivos asociados a una menor cantidad de efectos adversos, disminuyendo de este modo la razón riesgo-beneficio al ser utilizados en la práctica clínica.

REFERENCIAS

1. Clower WT, Finger S. Discovering trepanation: the contribution of Paul Broca. *Neurosurgery* 2001; 49 (6): 1417- 25
2. Lascaratos J, Zis PV. The epilepsy of Emperor Michael IV, Paphlagon (1034- 1041 A.D): accounts of Byzantine historians and physicians. *Epilepsia* 2000; 41 (7): 913-7

3. Elferink JG. Epilepsy and its treatment in the ancient cultures of America. *Epilepsia* 1999; 40 (7): 1041-6
4. Cruz- Campos G. Concept and historical evolution in epilepsy in pre- columbian and vigerency Peru. *Rev Neurol* 1998; 27 (159): 862-6
5. Gorji A. History of epilepsy in Medieval Iranian Medicine. *Neurosci Biobehav Rev* 2001; 151 (15- 17): 397- 402
6. Sourkes TL. Early clinical neurochemistry of CNS- active drugs. Bromides. *Mol Chem Neuropathol* 1991; 14 (2): 131-42
7. Locock C. Discussion of a paper by EH Sieveking. Analyses of 52 cases of epilepsy observed by the author. *Lancet* 1857; 1: 527
8. Krall RL, Penry JK, Kupferberg HJ, Swinyard EA. Antiepileptic drug development: I. History and a program for a progress. *Epilepsia* 1978; 19(4): 393- 408
9. Scott DF. The discovery of antiepileptic drugs. *J Hist Neurosci* 1992; 1(2): 111-8
10. Lund M. Does bromide cause conversion of epilepsy to psychosis?. *J Hist Neurosci* 1997; 6 (1): 61- 71
11. Steinhoff BJ. Antiepileptic therapy with bromides- historical and actual importance. *J Hist Neurosci* 1992; 1(2):119- 23
12. Friedlander WJ. The rise and fall of bromide therapy in epilepsy. *Arch Neurol* 2000; 57:1782- 5
13. Putnam, Merrit and the discovery of the Dilantin. *Epilepsia* 1986; 27 Suppl 3: S1- 20
14. Dundee JW, Mclroy PD. The history of barbiturates. *Anaesthesia* 1982, 37(7): 726- 34
15. Hauptmann A. Luminal bei Epilepsie. *Munich Med Wochenschr* 1912; 59:1907-9
16. Kumbler E, Haack K. Alfred Hauptmann- the fate of a german neurologist of jewish origin. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2002; 70(4):204-9
17. Impen E. Pharmakologisches ilber luminal oder phenylethylbarbitursaeure. *Dtsh Med Wochenschr* 1912 ; 38: 945-7
18. Heyde W. Ubre Prominal- und Luminawirkung bei scweren epileptischen erkrankugen. *Klin Wochenschr* 1932; 50: 696-8
19. Keltner NL, Folks DG. Seizures disorders. En: *Psychotropic drugs-2nd ed.* Mosby- Year Book, Inc. 1997
20. Woodbury DM, Penry JK, Schmidt RP (Eds) *Antiepileptic drugs.* Raven Press, New York, 1972; 536pp
21. Spiegel EA. Quantitative determination of the convulsive reactivity by electrical stimulation of the brain with the skull intact. *J Lab Clin Med* 1937; 22: 1274
22. Putnam TJ, Merrit H.H. Experimental determination of the anticonvulsant properties of some phenyl derivatives. *Science* 1937; 85:525-526
23. Glazco AJ. Discovery of phenytoin. *Ther Drug Monit* 1986; 8(4):490-7
24. Merrit HH, Putnam TJ. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animal. *Trans Am Neurol Assoc* 1937; 63:123-8
25. Merrit HH, Putnam TJ. A new series of anticonvulsant drugs tested by experiments on animals. *Arch Neurol Psychiatry* 1938; 39:1003-15
26. Merrit HH, Putnam TJ. Sodium diphenil hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. Landmark article 1938; Sept 17.
27. Woodbury DM. Phenytoin: Introduction and history. *Adv Neurol* 1980; 27:305
28. Council on Pharmacy and Chemistry, American Medical Association. Dilantin sodium. *JAMA* 1939; 113:1734-5
29. Spielman MA. Some analgesic agents derived from oxazolidine-2,4-dione. *J Am Chem Soc* 1944; 66:1244-45
30. Zimmerman FT and Burgemeister BB. A new drug for petit mal epilepsy. *Neurology (Minneap)* 1958; 8:769- 775
31. Penry JK, Porter RJ, White BG, White PT. Ethosuximide in the treatment of absence (petit mal) seizures. *Neurology (Minneap)* 1975; 25:515- 524
32. Mattson RH. Efficacy and adverse effects of established and new antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 suppl 2: S13-26
33. Chen G, Wetson JK, Bratton AC. Anticonvulsant activity and toxicity of phensuximide, methsuximide and ethosuximide. *Epilepsia* 1963; 4:66-76
34. Porter RJ, Penry JK, Lacy JR, Newmark ME, Kupferberg HJ. The clinical efficacy and pharmacokinetics of phensuximide and methsuximide. *Neurology (Minneap)* 1976; 27:375-376
35. Nicol CF, Tutton JC, Smith BH. Parenteral diazepam in status epilepticus. *Neurology* 1969; 19:332-43
36. Lowenstein DH. Current concepts: status epilepticus. *N Engl J Med* 1998; 338(14):970- 976
37. Gastaut H. Excerpta Medica International Congress Series No.193, 4th International congress of neurological Surgery and 9th international Congress of Neurology. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, 1969:5
38. Rho JM, Sankar R. The pharmacologic basis of antiepileptic drug action. *Epilepsia* 1999; 40 (11):1471

39. Cereghino JJ, Brock JT, Van Meter JC, penry JK, Smith LD, White BG. Carbamazepine for epilepsy. A controlled prospective evaluation. *Neurology (Minneapolis)* 1974; 24:401-410
40. Spina E, Pisani F, Perucca E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with carbamazepine. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31(3):198-214
41. Meunier G, Carraz G, Meunier Y, Evmard P, Aimard M. Propriétés pharmacodynamiques de l'acide n-dipropylacétique. *Thérapie* 1963 ; 18:435-438
42. Lempriere T. Brief history of the development of valproate in bipolar disorders. *Encephale* 2001; 57 (11 suppl 4):S1-4
43. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid: a reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs* 1994; 47:332-72.
44. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate:1997 update. *Epilepsia* 1997; 38:1261-1264
45. Perucca E. Marketed new antiepileptic drugs: are they better than old generation agents? *Ther Drug Monit* 2002; 24 (1):74-80
46. McCabe PH. New antiepileptic drugs for 21st century. *Expert Opin Pharmacother* 2000; 1 (14):633- 74
47. Benbadis SR, Tatum WO 4th. Advances in the treatment of epilepsy. *Am Fam Physician* 2001; 64 (1):91-8
48. Baulac M. New antiepileptic drugs: new therapeutic options. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158 (5 Pt2):4S46- 54
49. Gatti G, Bonomi I, Jannuzzi G, Perucca E. The new antiepileptic drugs: pharmacological and clinical aspects. *Curr Pharm Dis* 2000; 6(8):839-60
50. Natsch S, Hekster YA, Keyser A, Deckers CL, Meinardi H, Renier WO. Newer anticonvulsants drugs: role of pharmacology, drug interactions and adverse reactions in drug choice. *Drug Saf* 1997; 17 (4):228- 40
51. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic drug pharmacokinetics and interactions: impact on treatment of epilepsy. *Pharmacotherapy* 2000; 20 (8 Pt2):139S- 151S
52. Asconape JJ. Some common issues in the use of antiepileptic drugs. *Semin Neurol* 2002; 22 (1):27- 40
53. Hachad H, Ragueneau- Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit* 2002; 24 (1):91- 103
54. Perucca E. Clinical pharmacology and therapeutic use of the new antiepileptic drugs. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15 (6):405-17

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com

www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos

- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Desea más información? [Búsquela en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)