

NUEVOS ANTIEPILEPTICOS

Por JORGE G. BURNEO* y LUIS C. MAYOR**

RESUMEN

Aunque la epilepsia es una entidad nosológica relativamente común, su diagnóstico y tratamiento requiere considerable juicio y conocimiento. Nuevos métodos de control de las convulsiones, como la intervención quirúrgica y el estimulador del nervio vago, tienen ya un lugar importante en el tratamiento de la epilepsia. Pero, la administración de drogas antiepilepticas, permanece siendo el baluarte de ésta. En los últimos años se ha visto un incremento de estas últimas, dejando en muchos casos a los neurólogos y epileptólogos con información insuficiente debido a su rápida comercialización. La idea de este artículo es la de presentar en forma concisa y clara, las características fármaco-terapéuticas así como las indicaciones clínicas de estas drogas.

SUMMARY

Even though epilepsy is a relatively common pathology, its diagnosis as well as its treatment requires basic knowledge and wisdom. New treatments for the management of seizures are available now, like surgical interventions or the vagus nerve stimulation; but antiepileptic medications are still the cornerstone of the treatment. In recent years, an invasion of the pharmaceutical market by new drugs has not been allowed the neurologists and epileptologists to keep up with these advances. The reason for this paper is to present in a concise way, the pharmacotherapeutic characteristics as well as clinical indications of them.

PALABRAS-CLAVE : Epilepsia, antiepilepticos, convulsiones.

KEY WORDS : Epilepsy, antiepileptics, seizures.

Aunque la epilepsia es una entidad nosológica relativamente común, su diagnóstico y tratamiento requiere considerable juicio y conocimiento. Nuevos métodos de control de las convulsiones, como la intervención quirúrgica y el estimulador del nervio

vago, tienen ya un lugar importante en el tratamiento de la epilepsia. Pero, la administración de drogas antiepilepticas, permanece siendo el baluarte de ésta. Los fármacos antiepilepticos llamados clásicos, incluyen a la fenitoína, carbamazepina, valproato,

* Departamento de Neurología. Epilepsy Center. University of Alabama at Birmingham. USA. Correspondencia: Department of Neurology, Epilepsy Center, UAB, 312 Civitan International Research Center, 1719 6th Avenue South, Birmingham, AL. 35294, USA. E-mail: jburneo@uab.edu. Fax: (205) 975-6255. Teléfono: (205) 934-7202.

** Director de la Clínica de Epilepsia. Sección de Neurología-Departamento de Medicina Interna. Fundación Santa Fe de Bogotá. Colombia.

primidona, clonazepam y fenobarbital, y han sido de gran ayuda y amplio uso en el tratamiento de la epilepsia por cerca de 20 años. Durante la última década, nuevos fármacos expandieron los horizontes y las esperanzas de ofrecer un mejor tratamiento a los pacientes con epilepsia.

En los últimos años este gran incremento en el número de medicamentos para epilepsia, ha llevado a un mayor entendimiento de la forma de acción de éstos y de algunos mecanismos implicados en la etiología de la epilepsia, al igual que un relativo mejor control de pacientes con este mal. Lamentablemente, la aparición de varios fármacos en un periodo de tiempo relativamente corto, ha imposibilitado que muchos médicos, incluyendo neurólogos, se familiaricen con éstos. Esta es la intención por la cual la presente revisión es llevada a cabo.

FELBAMATO (FBM)

Las propiedades farmacológicas de esta medicación, incluyen la inhibición de receptores NMDA, potenciación de la actividad del GABA, e inhibición de los canales de sodio¹. Veinticinco por ciento (25%) de FBM se une a las proteínas del plasma y el 50% es metabolizado por el sistema P450 del hígado. Su vida media se encuentra entre las 15 y las 24 horas. Interacciona con otros antiepilépticos, incrementando los niveles séricos de fenitoína, valproato y fenobarbital. Al mismo tiempo, disminuye los niveles séricos de carbamazepina². Cuando se use las drogas mencionadas en combinación con FBM, es aconsejable reducir su dosis en un tercio y chequear niveles séricos en varias ocasiones³. FBM fue la primera medicación de los nuevos anticonvulsivantes aprobada en los Estados Unidos, luego de varios años del ingreso de valproato. Medicamento este

último que ha demostrado gran efectividad en epilepsias generalizadas y en especial en la epilepsia mioclónica juvenil.

El FBM ha mostrado ser útil como monoterapia y como tratamiento coadyuvante en la epilepsia de tipo parcial en origen y en convulsiones del tipo tónico-clónica en pacientes mayores de 14 años. También es eficaz como tratamiento conjunto en las convulsiones de tipo parcial y generalizadas (incluyendo convulsiones atónicas) asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en niños⁴.

Los efectos colaterales típicos del FBM son, insomnio, cefalea, anorexia, somnolencia, emesis, baja de peso y mareos. Luego de un año después de ser aprobada por la FDA para su uso en los Estados Unidos, se descubrió que estaba asociada con una incidencia relativamente alta de anemia aplásica algunas veces fatal y falla hepática, esto llevó al inmediato retiro de esta droga en la mayoría de los pacientes que en ese momento la recibían. El total de casos asociados a anemia aplásica fueron de 34 hasta 1997, de los cuales 5, al parecer fueron directamente relacionados al uso de FBM⁵. En el resto de casos, otras medicaciones, conocidas por su riesgo de producir anemia aplásica, eran también consumidas por aquellos pacientes. La incidencia estimada del riesgo de producir anemia aplásica, asociada con el consumo de FBM es de 1:5000⁶.

Los estudios retrospectivos han mostrado que los pacientes más susceptibles de desarrollar aplasia medular o hepatotoxicidad han sido previamente alérgicos a otros medicamentos antiepilépticos o tienen una colagenosis asociada. Debido a estos problemas, FBM ha sido restringido para aquellos pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut o epilepsia refrac-

taria que no han respondido a otros medicamentos y en los cuales el beneficio de la medicación, sobrepasa el riesgo.

La dosis debe de ser escalada durante un periodo de varias semanas, con constante monitoreo del hígado y de las series sanguíneas, a un promedio de 1800-4800 mg por día en adultos y 15-45 mg/kg/d en niños⁷. En el Perú aun no se dispone del fármaco.

GABAPENTINA (GBP)

Los mecanismos de acción de la GBP son desconocidos al momento, pero se sabe que no se une a los receptores GABA en el sistema nervioso central. Se sabe que GBP inhibe la síntesis de glutamato y es un inhibidor débil de la enzima GABA-transaminasa, lo cual lleva a una potenciación de la liberación de GABA a través de un mecanismo desconocido. Lo que no se sabe es si estos cambios tienen acción antiepiléptica¹.

GBP presenta unión a las proteínas (menor al 10%) lo cual es considerado como una unión despreciable, no es metabolizada, ni tampoco induce o inhibe enzimas hepáticas, por lo cual carece de interacciones con otras medicaciones. Su vida media es de 4-9 horas. Como esta droga es eliminada por el riñón, es necesario modificar su dosis en pacientes con insuficiencia renal.

GBP esta recomendada para el tratamiento coadyuvante de la epilepsia con convulsiones parciales con o sin generalización secundaria en pacientes mayores de 12 años de edad⁸. Su eficacia en otro tipo de convulsiones no ha sido establecida, y al parecer no es útil en epilepsias primarias⁹. Algunos estudios han mostrado efectividad del medicamento como monoterapia en pacientes con crisis parciales.

Sus efectos colaterales son mínimos y transitorios. Somnolencia, ataxia y mareos, son los más frecuentes. A altas dosis puede producir, flatulencia, diarrea y mioclonus⁷. GBP viene en presentaciones de cápsulas de 300, 400 y 600 mg.

La dosis varía de 900 a 2400 mg/d, e incluso, se han reportado buenas respuestas a dosis tan altas como 4800 mg/d, sin muchos efectos colaterales¹⁰. Usualmente se inicia con 300 mg/d con incrementos de 300 mg diarios, interdiarios o cada tres días hasta obtenerse respuesta o la aparición de efectos secundarios.

Está por definirse aun la mejor utilidad del medicamento, pero como se comentó, su baja unión a proteínas, el hecho de no metabolizarse en el hígado y la carencia de interacción con otros medicamentos, hacen que sea fácil de adicionar a otro tratamiento ya establecido. Una utilidad grande se abre en pacientes con enfermedad hepática que requieren tomar anticonvulsivantes, en pacientes con múltiples medicamentos, en aquellos con fondo alérgico importante, en ancianos y posiblemente en epilepsias benignas.

LAMOTRIGINA (LTG)

Al parecer LTG ejerce su efecto antiepiléptico a través de la prolongación de la inactivación que se produce en los canales de sodio¹, de esta manera previene la liberación de neurotransmisores excitatorios, como glutamato y aspartato.

LTG es metabolizada en el hígado, y no parece afectar la eliminación de otros antiepilépticos. Varios fármacos antiepilépticos como carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, y primidona reducen la vida media de la LTG de 24 a 16 horas. Por otro lado valproato incrementa la vida media de LTG de 24 a 60 horas¹¹.

LTG tiene un amplio espectro de actividad antiepiléptica tanto en crisis primarias generalizadas como parciales. Es útil en el tratamiento de ausencias típicas y atípicas, así como ausencias con mioclonus¹². Este fármaco también es efectivo en el manejo de las convulsiones atónicas y tónico-clónicas generalizadas primarias, así como en el manejo del síndrome de Lennox-Gastaut^{13,14}. Se ha visto buenos resultados en pacientes que tienen problemas en el aprendizaje con diversos tipos de convulsiones^{7,35}.

Su efecto colateral más importante es el rash, el cual se ve hasta en un 10% de pacientes que toman LTG¹⁵. Este rash es usualmente maculo-papular y, en casos leves, puede resolverse una vez retirada la droga. En un pequeño número de pacientes, el rash se acompaña de fiebre, artralgias, mialgias, linfadenopatía y eosinofilia. Casos de eritema buloso multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica han sido reportados. El riesgo de una reacción severa a la piel está entre 1 en 1000 y 1 en 200 para adultos y niños, respectivamente¹⁵. La introducción gradual de la medicación, disminuye el riesgo de desarrollar rash, mientras que el riesgo es mayor en pacientes tomando valproato concomitantemente a LTG¹⁶, ya que estos dos medicamentos juntos tienen acción sinérgica. Otros efectos colaterales incluyen cefalea, náuseas, insomnio, emesis, mareos, diplopía, ataxia y tremor⁷.

LTG viene en presentación de tabletas de 25, 50 y 100 mg. Las dosis varían de 600 a 800 mg/d cuando el paciente no toma valproato, y de 150-200 mg/d si lo toma.

En general se recomienda iniciar en adultos con 25 mg/d en una toma cuando se trata de monoterapia, 12.5 mg/d cuando el pacien-

te esta recibiendo valproato y 50 mg/d cuando se toma otro anticonvulsivante diferente a valproato. La introducción de la droga debe ser gradual con incrementos aproximadamente cada dos semanas, reduciendo de esa manera el riesgo de hipersensibilidad a lamotrigina³.

TOPIRAMATO (TPM)

Esta medicación tiene un triple mecanismo antiepileptogénico: inhibición de los canales de sodio dependientes de voltaje, inhibición / atenuación de los receptores AMPA y potenciación de la neurotransmisión GABAérgica¹. TPM también inhibe a la enzima anhidrasa carbónica⁷.

Solo el 30% del TPM consumido, se somete a degradación hepática, por lo que sus niveles séricos pueden disminuir cuando se combina con fenitoína, fenobarbital o carbamazepina. También se ha reportado que el TPM, incrementa la eliminación de anticonceptivos orales que contengan etinilestradiol¹⁷.

TPM está indicado en el manejo de las convulsiones parciales y tónico-clónico generalizadas, es efectivo en el tratamiento de las epilepsias mioclónicas, incluyendo los más severos síndromes de la niñez. No es claro aún qué tan efectivo es en el manejo de las crisis de ausencia, pero al parecer es útil en el manejo del síndrome de Lennox-Gastaut y en los espasmos infantiles¹⁸⁻²⁰.

Sus efectos colaterales incluyen ataxia, confusión, disminución en la concentración, disfasia, mareos, fatiga, parestesias, somnolencia y lentitud del proceso cognoscitivo²¹, en niños se describe ocasional dificultad en encontrar las palabras adecuadas. Anorexia y baja de peso, son tam-

bién efectos colaterales relativamente comunes. TPM incrementa el riesgo de nefrolitiasis (ocurre en 1.5% de pacientes)³, por lo tanto no está recomendado en pacientes con historia de cálculos renales ni en aquellos pacientes que toman calcio o altas dosis de vitamina C⁷, y se recomienda aumentar la toma de líquidos diarios.

Las dosis a usar de TPM varían de 50 a 1000 mg/d. Debe ser introducido lentamente, y en el caso de concomitante uso de fenitoína o carbamazepina, es recomendable usar mayores dosis. En el caso de aquellas pacientes tomando anticonceptivos orales, la dosis indicada de etinilestradiol debe ser mayor de 50ug^{7,22}.

En el Perú tiene presentación de tabletas de 25 y 50 mg. En adultos se aconseja iniciar con 50 mg/d e incrementos de 50 mg cada semana.

TIAGABINA (TGB)

Inhibe en forma selectiva la toma de GABA por las células gliales y las neuronas, por lo tanto potencia la inhibición mediada por GABA¹. Es metabolizada en el hígado, por una de las isoenzimas (CYP3A) del sistema P450. Se une a proteínas en el plasma en un 96%. Su vida media es de 5 a 8 horas²³.

TGB está indicada como tratamiento coadyuvante en epilepsia parcial refractaria^{7, 23, 24}.

Sus efectos adversos incluyen mareos, náuseas, astenia, intranquilidad, alteración en la concentración, letargia y depresión^{3,7}. Casos de pacientes con status epilepticus del tipo no-convulsivo han sido reportados con su uso²⁵.

Las dosis van de 20-30 mg/d a 80 mg/d de TGB. Debido a su corta vida media, es recomendado en dosis de tres veces al día. Las presentaciones disponibles en el extranjero son tabletas de 2, 4, 12 y 16 mg. En el Perú aun no se cuenta con esta droga.

ZONISAMIDA (ZSD)

Actúa bloqueando los canales T de calcio, así como prolongando la inactivación de los canales de sodio. También tiene, propiedades similares a la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica. Es metabolizada por el hígado, y su vida media es prolongada, permitiendo dosificarla dos veces al día. Sus niveles séricos disminuyen cuando hay uso concomitante de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital²⁶.

Tiene un amplio espectro de acción mostrando efectividad en crisis parciales y posiblemente en primarias generalizadas. Está indicada en crisis parciales como tratamiento co-adyuvante o como monoterapia. Es efectiva en convulsiones mioclónicas y en algunos pacientes con síndromes epilépticos mioclónicos progresivos. Es útil también, en el manejo del síndrome de Lennox-Gastaut^{27, 29}.

Sus efectos colaterales incluyen nefrolitiasis en un 3.5%, anorexia, náuseas y ataxia^{30, 31}.

Las dosis son de 100-300 mg/d, y su introducción no es tan lenta como con LTG, TPM o TGB³. En el extranjero, viene en tabletas y cápsulas de 100 mg. No está disponible en el Perú aun. Se inicia en adultos con 100 mg e incrementos de 100 mg cada 1 a 2 semanas.

FOSFENITOINA (FFT)

Un éster fosforilado de la fenitoína, rápidamente convertido en fenitoína a través de una fosfatasa una vez administrado. Es más soluble que la fenitoína, por lo tanto menos irritante a los tejidos de la piel debido a que tiene un pH menos alcalino que la fenitoína. La fosfenitoína tiene un pH de 8.6-9 siendo un poco más neutro que la fenitoína con pH de 12. Conserva en general los mismos efectos cardiovasculares de la fenitoína³.

Tiene las mismas indicaciones que la fenitoína, pero con las ventajas de que puede ser administrado por vía intramuscular, en aquellos pacientes de difícil acceso intravascular y sin producir necrosis o absorción errática. Su uso se está volviendo más popular debido a casos reportados del síndrome del guante morado luego de la administración endovenosa de fenitoína³². Un estudio prospectivo, demostró luego que aquellas conclusiones eran exageradas³³.

El equivalente con respecto a fenitoína, es de 1 mg de fenitoína = 1.5 de fosfenitoína. El vial de 750 mg de fosfenitoína es igual a 500 mg de fenitoína y se equipara siempre con esta última para no tener confusiones en su administración.

Ofrece la ventaja de poder ser administrado a una tasa más rápida en status convulsivo de 100-150 mg/minuto IV en adultos. Esta dosis de administración permite aplicar toda la medicación en un tiempo de 7-10 minutos comparado con 20 minutos en promedio con fenitoína en adultos. La medicación es más costosa con respecto a su predecesor. No está disponible en el Perú.

OXCARBAZEPINA (OXC)

Es un análogo de la carbamazepina. Es una pro-droga (como la fosfenitoína), por lo

que es rápidamente metabolizada en el hígado, al metabolito activo. A diferencia de la carbamazepina carece de autoinducción enzimática y de metabolitos activos. Bloquea los canales de sodio y modula las corrientes de potasio y calcio. Tiene las mismas indicaciones de la carbamazepina.

Sus efectos colaterales son mareos, cefalea, diplopía, náuseas, emesis, ataxia e hiponatremia³⁴. Rash también se presenta, pero con menos frecuencia que con carbamazepina. Al parecer no está asociada con hepatotoxicidad.

La dosis indicada máxima de OXC es de 3000-4000 mg/d, dividida dos veces al día³⁷. OXC viene en tabletas de 300 y 600 mg, así como en suspensión al 6%.

Comparada con carbamazepina (CBZ), 1 mg de CBZ es igual a 1.5 mg de OXC. La medicación es usualmente iniciada en adultos con 150 mg cada 12 horas e incrementada en 300 mg cada 3 días aproximadamente hasta 900-1200 mg/día y posteriores incrementos según respuesta.

La OXC puede ser intercambiada con CBZ sin requerir transición en pacientes que tienen buena respuesta a la CBZ pero aquejan efectos secundarios. Este medicamento es posible que en corto tiempo sea uno de primera elección en pacientes con crisis parciales como ha ocurrido en algunos países europeos.

LEVETIRACETAM (LTM)

Su mecanismo de acción es desconocido. Su unión a proteínas es despreciable y no tiene metabolismo hepático. Es excretado en la orina en un 95%, por lo que su dosis debe ser ajustada en pacientes con insuficien-

cia renal³⁰. Está indicada en el manejo de crisis parciales como tratamiento coadyuvante o como monoterapia. Sus efectos colaterales son mínimos e incluyen astenia, incoordinación, labilidad emocional y ansiedad. La dosis recomendada es de 500-1000 mg/d, pero con la posibilidad de incrementarla hasta 3000 mg/d en casos de epilepsia refractaria^{3, 30}.

Está disponible en el extranjero, en tabletas de 250, 500 y 1000 mg. La medicación es de fácil administración y carece de interacción con otros medicamentos incluyendo anticonvulsivantes. En adultos se inicia con 500 mg cada 12 horas e incrementos de 500/1000 mg cada 2 semanas según respuesta. En pacientes que refieren efectos secundarios con estas dosis se puede iniciar con 250 mg dos veces al día.

VIGABATRINA (VGB)

El mecanismo de acción de esta medicación está relacionado a lo que se conoce como inhibición suicida de la enzima GABA transaminasa, encargada de la degradación del GABA. Está indicada para convulsiones de tipo parcial, con o sin generalización secundaria. Empeora la mioclonía así como las crisis de ausencia. VGB es muy usada en Europa como tratamiento para los espasmos infantiles, con bastante éxito especialmente en pacientes con esclerosis tuberosa.

Los efectos colaterales más frecuentes son cansancio, mareos, cefaleas y subida de peso. Puede empeorar trastornos del comportamiento en pacientes que tienen ese diagnóstico. Cerca de 25% de pacientes pueden desarrollar constricción de los campos visuales en forma bilateral. Esta "visión en túnel" es muy inusual, y no se conoce la razón por la cual se produce; por lo cual, se recomienda un estrecho seguimiento con el oftalmólogo^{36,37}.

Este fármaco no está disponible en el Perú. Las dosis de inicio recomendadas son de 500 mg una a dos veces al día. Respuesta favorable se ve en dosis de 2000 a 3000 mg al día. Al momento de discontinuarlo, es necesario hacerlo en forma gradual ya que se han visto casos de psicosis asociada a la discontinuación brusca.

A pesar del tremendo arsenal de drogas antiepilépticas que se ven en el mercado mundial, muchas de ellas todavía no están disponibles en muchos países sudamericanos, incluyendo el Perú. Quizás la razón sea el alto costo, que en muchos países no es cubierto por seguros estatales o el seguro social, los cuales abarcan a la mayor parte de la población.

Los fármacos antiguos: fenitoína, carbamazepina, valproato, primidona y fenobarbital, todavía representan el primer paso en el tratamiento de la epilepsia, y son por lo tanto las primeras armas a usar, no sólo por su extraordinaria eficacia, sino también por su bajo costo. A pesar de que los nuevos antiepilépticos mencionados en este artículo, brindan muchas esperanzas tanto para médicos, como para pacientes y familiares de pacientes que padecen de este mal, éstos son muy costosos, y lamentablemente no son la prioridad en los programas de salud; ya que la epilepsia a pesar de ser una enfermedad relativamente común, no supera a las infecciones que son endémicas y altamente prevalentes en nuestros países.

La continua búsqueda de nuevas drogas antiepilépticas, se basa en encontrar fármacos que sean más eficaces, seguros y mejor tolerables. Esto sigue llevando al desarrollo de nuevos agentes, de los cuales los no mencionados en esta revisión incluyen rufinamida, stiripentol, ganaxolone, pregabalina,

losigamone y remacemida. Estos agentes todavía se encuentran en etapa de investiga-

ción, pero estamos seguros que muy pronto los veremos en el mercado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 51 (Suppl 4): S4-S11.
2. Graves NM. Felbamate. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 1073-81.
3. Cascino GD, Britton JW, Buchhalter J, et al. New treatments in epilepsy. En: *Epilepsia. Continuum (American Academy of Neurology)* 2000; 6(3): 21-44.
4. The felbamate study group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut syndrome). *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
5. Kaufman DW, Kelly JP, Anderson T, et al. Evaluation of case reports of aplastic anemia among patients treated with felbamate. *Epilepsia* 1997; 38: 1265-9.
6. Pellock JM, Brodie MJ. Felbamate: 1997 update. *Epilepsia* 1997; 38: 1261-4.
7. Brodie MJ, Schachter SC. *Epilepsy*. Oxford: Health Press; 2000.
8. The US Gabapentin Study Group No. 5. Gabapentin as add-on therapy in refractory partial epilepsy: a double blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Neurology* 1993; 43: 2292-8.
9. Chadwick D, Leiderman DB, Sauermann W, et al. Gabapentin in generalized seizures. *Epilepsy Res* 1996; 25: 191-7.
10. Beydoun A, Fakhoury T, Nasreddine W, et al. Conversion to high dose gabapentin monotherapy in patients with medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 188-93.
11. Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 531-43.
12. Mikati MA, Holmes GL. Lamotrigine in absence and primary generalized epilepsies. *J Child Neurol* 1997; 12 (suppl 1): S29-S37.
13. Farrell K, Connolly MB, Munn R, et al. Prospective, open-label, add-on study of lamotrigine in 56 children with intractable generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 16: 201-5.
14. Schulemberger E, Chavez F, Palacios L, et al. Lamotrigine in treatment of 120 children with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 359-67.
15. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40: 985-91.
16. Faught E, Morris G, Jacobson M, et al. Adding lamotrigine to valproate: incidence of rash and other adverse effects. Postmarketing Antiepileptic Drug Survey (PADS) Group. *Epilepsia* 1999; 40: 1135-1140.
17. Morell MJ. Guidelines for the care of woman with epilepsy. *Neurology* 1998; 51 (suppl 4):S21- S27.
18. Biton V, Montouris GD, Ritter F, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1330-7.
19. Glauser TA, Levisohn PM, Ritter F, et al. Topiramate in Lennox-Gastaut Syndrome: open-label treatment of patients completing a randomized controlled trial. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 1): S86-S90.
20. Glauser TA, Clark PO and MCGee K. Long-term response to topiramate in patients with

- West syndrome. *Epilepsia* 2000; 41(suppl 1): S91-S94.
21. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, et al. Cognitive effects of topiramate, gaba-pentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology* 1999; 52: 321-7.
 22. Garnett WR. Clinical pharmacology of topiramate: a review. *Epilepsia* 2000; 41 (suppl 1): S61-S65.
 23. Sachdeo RC, Leroy RF, Krauss GL, et al. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol* 1997; 54: 595-601.
 24. Kalviainen R, Brodie MJ, Duncan J, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of tiagabine given three times daily as add-on therapy for refractory partial seizures. Northern European Tiagabine Study Group. *Epilepsy Res* 1998; 30: 31-40.
 25. Adkins JC, Noble S. Tiagabine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the management of epilepsy. *Drugs* 1998; 55: 437-60.
 26. Perucca E, Bialer M. The clinical Pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs: focus on topiramate, zonisamide and tiagabine. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 29-46.
 27. Wallace SJ, Myoclonus and epilepsy in childhood: a review of treatment with valproate, ethosuximide, lamotrigine and zonisamide. *Epilepsy Res* 1998; 29: 147-54.
 28. Leppik IE, Willmore LJ, Homan RW, et al. Efficacy and safety of zonisamide: results of a multicenter study. *Epilepsy Res* 1993; 14: 165-73.
 29. Peters DH, Sorkin EM. Zonisamide: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs* 1993; 45: 760-787.
 30. Willmore LJ. Clinical pharmacology of new antiepileptic drugs. *Neurology* 2000; 55 (suppl 3):S17-S24.
 31. Seino M, Miyazaki H, Ito T. Zonisamide. *Epilepsy Res Suppl* 1991; 3: 169-74.
 32. O'Brien TJ, Cascino GD, So EL, et al. Incidence and clinical consequence of the purple glove syndrome in patients receiving intravenous phenytoin. *Neurology* 1998; 51: 1034-9.
 33. Burneo JG, Anandan JV, Barkley GL. A prospective study of the incidence of the purple glove syndrome. *Epilepsia* 2001; 42: 1156-9.
 34. Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001;104: 167-70.
 35. Sadler M. Lamotrigine associated with insomnia. *Epilepsia* 1999; 40:322-325.
 36. Aicardi J. El papel de los nuevos fármacos antiepilépticos en las epilepsias infantiles. *Rev Neurol* 1998; 27: 301-5.
 37. Stefan H, Bernatik J, Knorr J. Visual field defects due to antiepileptic drugs. *Nervenarzt* 1999; 70: 552-5.