

Tratamiento farmacológico de las epilepsias

Dr. Simón Brailowsky*
Dr. Oscar Prospero**

Introducción

Etimológicamente epilepsia significa sorpresa; no obstante de acuerdo al diccionario de las epilepsias de la OMS²³ ésta es una afección *crónica*, de *etiologías diversas*, caracterizada por la *repetición de crisis* resultantes de una descarga excesiva de neuronas cerebrales (“crisis epilépticas”) sean cuales fueran los síntomas clínicos o paraclínicos eventualmente asociados.

Podemos señalar que es una entidad neurológica que tiene una sustancial incidencia en la población mundial. Existen datos que afirman que el 6.2 de cada mil sujetos son epilépticos,³⁹ mientras que otros autores opinan que una persona de cada doscientas padece la enfermedad.³² Como puede apreciarse, no existe mucha diferencia en las opiniones de los diferentes autores, estando la mayoría de ellos de acuerdo en que su incidencia es mucho mayor que la de otras enfermedades neurológicas.

Debido a ésta situación, el tratamiento de las epilepsias se vuelve una práctica frecuente para el médico general, haciéndose hincapié en el farmacológico, que, como la estadística también nos muestra, es eficaz en el 80-85 por ciento de los pacientes. Esto hace que, a pesar de que en la mayoría de los casos el médico tiene que enfrentarse a epilepsias “esenciales”, el tratamiento medicamentoso resulta ser fundamental. No debemos olvidar que éste se instituye para adaptarse al tipo de epilepsia, por lo que un diag-

nóstico preciso de la variedad de crisis nos conducirá a un tratamiento más específico y efectivo,¹⁷ que se traducirá en una mejoría en el paciente, lo que le permitirá llevar una vida normal, objeto primario de la medicina.

Contrariamente a lo que pudiera pensarse, fue hasta mediados del siglo pasado cuando se empezaron a ensayar racionalmente fármacos para prevenir la enfermedad. Fue Locock quién inicia el ensayo de bromuros para el tratamiento de la epilepsia, un tanto empíricamente, hasta que Hauptmann y cols. reportan los efectos benéficos del fenobarbital en la prevención de las crisis.²¹

Actualmente, la epilepsia es objeto de concienzudos estudios no solo con el fin de desentrañar sus mecanismos etiopatogénicos, sino por que la misma enfermedad nos ha enseñado mucho sobre la fisiología del cerebro.

En éste trabajo se revisarán algunos conceptos teóricos sobre la fisiopatología de la epilepsia y otros prácticos sobre el tratamiento medicamentoso de la misma.

Clasificación de las epilepsias

Como la mayoría de las crisis de origen ignorado, y el mecanismo fisiopatológico preciso es desconocido, se ha visto la necesidad de clasificar las epilepsias de acuerdo a sus características clínicas y a su expresión electroencefalográfica; esto, como ya habíamos anotado, nos permitirá hacer el diagnóstico preciso y estaremos capacitados para instituir. El tratamiento farmacológico más adecuado, además de utilizar un lenguaje común, que facilita el intercambio de información a nivel mundial; pensando en ello, adjuntamos una versión modificada de la clasificación mundial de las epilepsias propuestas por el epileptólogo francés H. Gastaut, a la que adaptamos los diferentes fár-

*Coordinación de Investigación. Programa de Neurociencias: Neurofarmacología. E.N.E.P. Iztacala. UNAM.

**Ayudante de Profesor. Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina, UNAM.

macos que más se recomiendan en cada tipo de crisis (ver los cuadros 4 y 5, 2a. parte).

Etiología

Un foco epileptógeno es “la lesión localizada, alrededor de la cual las neuronas hiperexcitables son susceptibles de presentar descargas epilépticas focales.²⁴ En base a los mecanismos que producen dicho foco, la epilepsia puede ser de origen ignorado (idiopáticas o esenciales), o conocido dentro de las condiciones patológicas conocidas podemos citar: la lesión cerebral del nacimiento, anóxicas o de otro tipo, malformaciones congénitas y del desarrollo, incluyendo malformación arteriovenosa, secuela de meningitis o encefalopatía, traumatismos craneoencefálicos, factores metabólicos y nutricionales, como hipoglucemia, deficiencia de piridoxina (vitamina B6), deficiencia en los niveles de calcio, aumento extracelular de potasio, hipertermia en niños, etc.^{20,32,48} Condiciones de toxicidad provocada por medicamentos o por inhalación de monóxido de carbono también pueden desencadenar crisis convulsivas^{32,53} distinguibles de epilepsias verdaderas.

Naturaleza de las crisis convulsivas

Aunque el status actual en el conocimiento de las epilepsias es limitado, se han identificado factores neurofisiológicos y neuroquímicos que intervienen en su patogénesis, algunos de los cuales expondremos a continuación:

1. Mecanismos neurofisiológicos.

1.1. Deflexiones despolarizantes paroxísticas (DDP), que son cambios lentos de conductancia al sodio, que facilitan la despolarización producidos por estímulos aún no identificados. Son mucho más amplios y de mayor duración que los potenciales post-

sinápticos excitatorios (PPSE) normales.⁵⁰ Estas DDPs, que exceden rápidamente el nivel crítico de disparo (umbral), son acompañadas por grupos de múltiples espigas con frecuencia gruesamente proporcional al nivel de despolarización. Esta actividad se aprecia en el electroencefalograma (EEG) como *espigas*, elementos distinguibles de la actividad de fondo, con duración de 20-70 mseg. situadas en la vecindad del foco epiléptico.²⁰ Estas DDPs parecen deberse a cambios sinápticos aún no precisados, que no solo incluyen la membrana sino también los mecanismos neurohumorales.

1.2. Pérdida de los potenciales postsinápticos inhibitorios (PPSI); lo que por largo tiempo se ha sostenido como factor importante para que se presenten las crisis, ahora se cuestiona. Se ha reportado,⁵¹ que estos pueden estar aún presentes en neuronas neocorticales directamente involucradas en el foco epileptógeno, implicando que para el establecimiento de dicho proceso la eliminación de mecanismos inhibitorios no es crucial.

1.3. Descargas hipsincrónicas del mismo grupo columnar: dentro de los mecanismos de excitación neural, la sumación espacial y temporal (excitación simultánea de un número de terminales presinápticas sucesivas o descargas repetitivas de alta frecuencia de una misma terminal sináptica), parecen contribuir a nivel de las columnas corticales, a la generación de la actividad anormal. Por otra parte, se ha postulado que la actividad de la DDP se debe a procesos de excitación polisináptica, lo que incluiría cualquiera de los mecanismos antes citados.

1.4. Hipersensibilidad de denervación: Este término como fue descrito por Rosenbleuth y Cannon,¹² describe cambios en la

sensibilidad del elemento postsináptico a los impulsos nerviosos, descendiendo el umbral de excitación de la membrana postsináptica, cuando se eliminan las aferencias a ésta. Dicha característica debe jugar un papel importante en la presentación de las crisis y la cronicidad de la alteración.

1.5. Propagación de la actividad convulsiva. Inicialmente las descripciones sobre la difusión de la actividad epiléptica se centran sobre la corteza cerebral; sin embargo, de los años cuarenta a la fecha se ha dado importancia también a centros subcorticales (tálamo, putamen, núcleo caudado, etc.) los cuales pueden jugar un papel importante en la propagación de las descargas, en presencia de una corteza cerebral aparentemente intacta.⁵⁰ Se ha postulado la existencia de vías preferenciales para la propagación de las descargas; estas pueden incluir circuitos que son retroalimentados por el foco primario, de tal forma que una vez iniciado el ataque se mantiene por la recirculación de impulsos. Es factible que en un momento dado pueda ser eliminado el foco primario quedando activos los circuitos secundarios.

Un factor importante para la propagación y mantenimiento de la actividad convulsiva es la *potenciación postetánica* (PPT), aumento progresivo de la transmisión sináptica durante la estimulación repetitiva. La PPT es abolida selectivamente por la fenitoína.

1.6. Terminación de la actividad convulsiva. En un trabajo ya clásico, Rosenbleuth y Cannon mostraron que durante el silencio eléctrico cortical que aparece después de una crisis tipo gran mal, las células nerviosas no perdían su excitabilidad;¹² por otra, Caspers y Speckmann (ver ref. en 20), entre otros, demostraron que los cambios de pH, pO₂ y pCO₂ cerebrales no eran suficientes para explicar la autolimitación y súbita terminación de las crisis, disminuyendo así el peso de una explicación de "fatiga neuronal" de origen ambiental en la terminación brusca de las crisis. De ésta forma se han propuesto mecanismos de inhibición activa,

que se pondrían en marcha al final de la crisis.

Se ha descrito que durante la ocurrencia de las espigas corticales, algunas estructuras subcorticales (cerebelo, núcleo caudado, formación reticular, núcleo rojo, etc.), muestran manifestaciones electroencefalográficas de actividad deprimida, con retorno al ritmo normal en los periodos de silencio cortical,⁵⁰ o un poco antes de éste.⁶ Esta inversión de actividad ha sido tomada como evidencia de una influencia inhibitoria sobre la corteza cerebral.

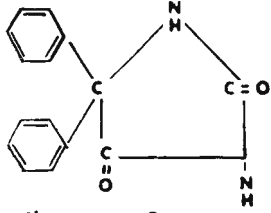
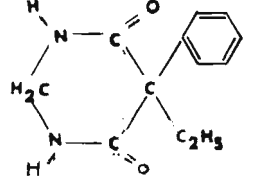
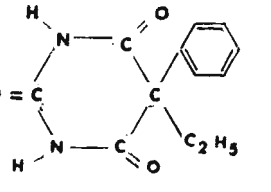
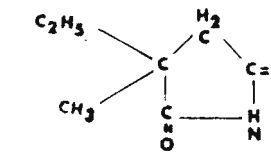
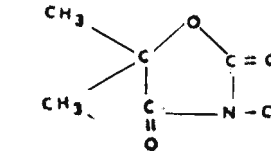
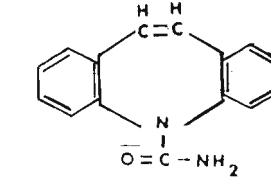
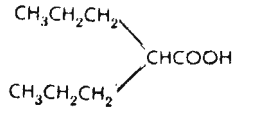
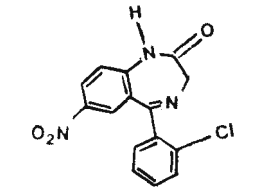
2. Mecanismos Neuroquímicos. A nivel experimental se han empleado fármacos de acción conocida que exhiben efectos epileptogénicos. El provocar crisis con estas sustancias nos permite considerar algunos aspectos bioquímicos participantes en la fisiopatología de la enfermedad.

Por otra parte, las descargas neuronales excesivamente sincrónicas que se presentan en todos los fenómenos epilépticos, posiblemente son iniciadas o mantenidas por alguna anomalía en la función de las membranas de las neuronas y/o de la glía. Dichas anomalías pueden ser facilitadas o inhibidas por drogas de acción conocida.

2.1. Membrana. La célula tiene propiedades bioeléctricas de las que depende la neurotransmisión. Todas las células cerebrales tienen una diferencia de potencial eléctrico a través de su membrana, resultante de la distribución desigual de iones a uno y otro lado de ella, por lo que se dice que están polarizadas. Los iones que intervienen son, principalmente, potasio al interior y sodio al exterior de la célula. Ocurre un transporte activo de cationes que produce una estabilidad en la membrana, en la célula en reposo.

Hay una serie de enzimas —ATPasas— unidas a la membrana que están asociadas al transporte activo del sodio y potasio (la llama bomba de sodio-potasio). La generación del potencial de membrana resulta esencialmente de la permeabilidad diferencial de la misma a los cationes citados. El repentino incremento de dicha permeabili-

Cuadro 1. Química de los anticonvulsivos

Fármaco	Estructura Química	Relación estructura-actividad
Fenitoína		Un sustituyente 5-fenilo u otro aromático es indispensable para la actividad contra los ataques tónico-clónicos. La metilación de N3 modifica algo el espectro, pero el radical metilo es eliminado en el hígado.
Fenobarbital		La mayoría de los fármacos antiepilépticos, se produjeron como variaciones estructurales del fenobarbital. Las sustituciones en el C5 contribuyen a la sedación, carácter ausente en la fenitoína.
Primidona		Puede considerarse congénere del fenobarbital, en el cual el oxígeno carbonílico de la fracción urea ha sido sustituido por dos átomos de hidrógeno.
Etosuccimida		La etosuccimida con sustitutivo alquilo, es la más activa contra convulsiones por pentilente-trazol y la más efectiva para ataques de pequeño mal (ausencias).
Trimetadiona		Los grupos alquilo del C5 la hacen antagonista selectivo del pentilente-trazol en animales, y en humanos, para las crisis de ausencias.
Carbamazepina		Relacionada químicamente con los antidepresivos tricíclicos. Es derivado del iminostilbeno con un grupo carbamilo en la posición 5; esta sustitución es esencial para que se presente su efecto antiepiléptico.
Acido Valproico.		Es una cadena simple ramificada del ac. carboxílico. Algunos otros derivados ramificados de este mismo ácido, de cadena más corta o igual, tienen potencia similar a la del ac. valproico. Los derivados de cadena más pesada tienen poca actividad.
Clonazepam		Aunque las benzodiazepinas están muy superficialmente relacionadas con los otros anticonvulsivos, tienen una configuración estérica muy parecida.

dad, generalmente provocada por un neurotransmisor, hace que el sodio se precipite al interior de la célula y el potasio al exterior, originando un potencial de acción.^{18,22,49} Fármacos como la ouabaina actúan a éste nivel: su aplicación tópica induce actividad convulsiva sostenida. Por otro lado, una concentración extracelular de potasio más alta que la necesaria para hiperpolarizar a la célula puede iniciar una actividad convulsiva, especialmente en el hipocampo. Posiblemente de las más consistentes anomalías citológicas características en las lesiones epileptógenas, aparte de la pérdida de las espinas dendríticas, apreciables en la tinción de Golgi,⁴ es la presencia de astrocitos fibrosos, los cuales son deficientes en la regulación del potasio exterior (ver ref. en 40).

2.2. Sinápsis. La excitabilidad de la membrana en la sinápsis depende de la liberación de neurotransmisores y neuromoduladores, de los cuales la literatura refiere más de 40 candidatos.^{19,52}

En términos generales, la acetilcolina (Ach), ac. glutámico, catecolaminas, serotonina (5-HT), etc. despolarizan la membrana postsináptica; mientras que el ac. gammaamino-butírico (GABA), glicina, taurina, prolina, etc., la hiperpolarizan.^{14,33,45}

Para algunos de estos neurotransmisores se han identificado macromoléculas que interactúan específicamente con ellos a nivel sináptico, los llamados receptores.⁴⁶

2.2.1. Acetilcolina. La inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa (AChE) cerebral, por la administración sistémica de compuestos como insecticidas organofosforados, provoca convulsiones generalizadas; la aplicación local de Ach en la corteza cerebral de animales pretratados con fisostigmina —inhibidor reversible de la AChE— induce descargas focales.

2.2.2. Glicina. Actúa como neurotransmisor inhibitorio a nivel de la médula espinal.³⁵ La administración de estriquina o alcaloides relacionados produce convulsiones, compitiendo con éste neurotransmisor por receptores específicos⁴⁷ produciendo un

desbalance hacia la excitación.

2.2.3. GABA. La evidencia de que el GABA media la inhibición postsináptica en varias áreas cerebrales —corteza cerebral, cerebelo, hipocampo, tálamo, estriado, etc.— es ampliamente conocida.^{33,45}

Los fármacos que bloquean la acción del GABA en los sitios postsinápticos o que inhiben su síntesis pueden provocar convulsiones.

Nos extenderemos más en la explicación de la interacción de fármacos con este neurotransmisor, con el único fin de ejemplificar los niveles de acción de los primeros e inferir la importancia de otros múltiples transmisores en el mecanismo fisiopatológico de la enfermedad.

La administración tópica cortical de picrotoxina, bicuculina, penicilina, tungsteno, etc. produce crisis por bloqueo del receptor del transmisor inhibitorio,^{35,43} mientras que la alilglicina, tiosemicarbazida e isoniazida, que también inducen crisis epilépticas, lo hacen por inhibición de la síntesis del GABA,^{40,45} v.g. la isoniazida facilita la excreción de piridoxina, la cual actúa como cofactor de la descarboxilasa del ac. glutámico, enzima responsable de la síntesis de GABA.⁵³

Por otro lado, Carter y cols.⁴ han reportado que el gamahidroxibutirato —metabolito del GABA— que se encuentra naturalmente en el cerebro de mamífero, puede producir clínicamente un estado de estupor que se ha asociado con el sueño y la anestesia, y eléctricamente con espigas que aparecen en el EEG; el cuadro recuerda al que se observa en casos de epilepsia generalizada variedad ausencias. Estos cambios fueron abolidos por la administración intravenosa de etosuccimida y clonazepam.⁵

Las benzodiazepinas, agentes eficaces en el tratamiento de algunos tipos de epilepsia (ver cuadro 5), facilitan la acción del GABA.^{8,35} Esto parece ser debido a que interactúan con una macromolécula específica (el “receptor benzodiazepínico”), potenciando la acción del transmisor.^{8,9,23} La existencia de este receptor, implica a su vez la

Cuadro 2. Interacciones farmacológicas.

Fármacos que *sinergizan* la acción de la DFH

Acetazolamida	Metilfenidato
Ac. Para-aminosalicílico	Fenotiazinas
Antihistamínicos	Fenilbutazona
Cloranfenicol	Salicilatos
Diazóxido	Sulfonamidas
Isoniazida	Valproato

Fármacos que *antagonizan* la acción de la DFH

Alcohol	Fluotane
Barbitúricos	Loxapina
Disulfiram	Piridoxina
Acido Fólico	Benzodiazepinas

Fármacos afectados por la DFH

Corticoesteroides	Metadona
Ciclofosfamida	Metirapone
Digitoxina	Primidona
Fluroxene	Tetraciclinas
Furosemida	Hormonas Tiroideas
Glucagón	Levo-Dopa

existencia de *ligandos endógenos* que existen normalmente en el organismo,^{10,41} que pudiendo afectarse, coadyuven a la patogenia de la enfermedad.

Por otro lado, estudios biológicos del ac. valproico³⁰ indican que produce un incremento en el nivel central de GABA, en parte por inhibición de la GABA-transaminasa (GABA-T), enzima responsable de la degradación de éste transmisor.

Resumiendo, podemos afirmar que, en términos generales, los GABAagonistas tienen efectos anticonvulsivos, mientras que los GABA-antagonistas incrementan la excitabilidad del cerebro.^{8,11,16,35}

Mecanismos de acción de los anticonvulsivos

Los mecanismos propuestos por Toman

y Goodman, referidos en varios textos clásicos de farmacología son:

1. Efectos sobre las lesiones no neurales (como normalización del riego sanguíneo de los focos corticales isquémicos).
2. Efectos limitados a las neuronas patológicamente alteradas del foco convulsivo, para evitar su descarga excesiva.
3. Efectos sobre las neuronas normales para evitar la detonación que en ellas produce el foco convulsivo.

Un posible cuarto mecanismo propuesto por Brailowsky,²⁰ es la activación, por los fármacos anticonvulsivos, de estructuras o sistemas inhibitorios que producirían un nuevo equilibrio entre los mecanismos de inhibición-excitación.

Un alto porcentaje de los fármacos utilizados en la actualidad actúan por el tercer mecanismo; es decir modificando la capacidad del cerebro para responder a estímulos desencadenantes de las crisis.

- a) Efectos sobre los *factores neurofisiológicos*. En este caso los fármacos podrían producir disminución de la DDP, aumento en el umbral excitatorio sináptico,⁵³ potenciación de la actividad inhibitoria de algunos sistemas,^{23,35} disminución de la PPT, alargamiento del periodo refractario, etc. Debe tomarse en cuenta que estos efectos pueden modificar la fisiología del cerebro y causar trastornos colaterales, v.g. disminución del nivel de atención, neuropatías periféricas, etc.
- b) Efectos sobre los *factores neuroquímicos*. Los cambios que se han investigado a éste nivel por acción farmacológica los revisamos anteriormente. Aquí únicamente ejemplificaremos algunos puntos importantes con los barbitúricos.

Estos fármacos tienen efectos presinápticos por un mecanismo semejante al de las benzodiazepinas,³⁵ además de que inhiben la excitación provocada por ac. glutámico.⁸ Hay evidencia de que el pentobarbital prolonga y potencia los cambios de conductancia producidos por GABA; también inhibe las respuestas mediadas por neurotransmisores excitadores, reduciendo la liberación de transmisor en las vías sensoriales aferentes, además de tener acciones directas sobre la membrana pre y postsináptica (efectos antagonizados por picrotoxina y penicilina).⁸

Química y relación estructura-actividad

El cuadro 1 muestra las estructuras químicas y algunas de las modificaciones en ellas, necesarias para la existencia del efecto anticonvulsivo.

Farmacocinética de los anticonvulsivos

El desarrollo de técnicas para la medición de concentraciones séricas de fármacos, uti-

lizando muestras pequeñas, representa un avance importante para el manejo de las epilepsias. Constituye un parámetro que nos permitirá abandonar las prescripciones rígidas que no toman en cuenta la variabilidad biológica y que facilitan la aparición de toxicidad. La ventaja más importante de este método es el ajuste preciso de la dosis, minimizando efectos indeseables y adecuándola a la necesidad de cada paciente.^{20,42,44,52}

1. Fenitoína (DFH). Es el fármaco representativo de las hidantoínas, medicamento primario para todos los tipos de epilepsia, excepto para las crisis de ausencias.⁵³

1.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción*. Su absorción puede variar dependiendo del sitio de aplicación, pH del mismo, solubilidad del compuesto (que depende de la fórmula de la tableta), la presencia de alimento en el estómago, etc.⁴² Las preparaciones microcristalinas en la que los cristales presentan una mayor superficie, se absorben mejor,⁴⁴ al igual que las preparaciones ácidas.²⁹

La fenitoína se conjuga en un 70-90 por ciento con las proteínas plasmáticas, lo que provoca una interacción farmacológica con todas aquellas sustancias que comparten esta afinidad v.g. bilirrubina, tiroxina, salicilatos, etc.⁴² La concentración de este fármaco en el líquido cefalorraquídeo puede considerarse como índice de la cantidad plasmática libre y correlacionarse directamente con la toxicidad. Es degradada por el metabolismo hepático, siendo su producto principal —derivado parahidroxilado— inactivo.⁵³ Se excreta por bilis; parte pasa a la circulación enterohepática para ser finalmente eliminado por orina en forma de glucurónidos.

2. Fenobarbital. Fármaco representativo de los barbitúricos. Fue el primer fármaco orgánico eficaz.

2.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción*. Se absorbe más rápido que la fenitoína por vía oral; se absorbe bien por vía intramuscular. No se recomienda su uso por vía I.V., sin embargo, se ha usado en casos de status epilepticus. Se une en un 40-50 por ciento con proteínas plasmáticas,

Cuadro 3. Toxicidad de los anticonvulsivos.

Aparato o Sistema		Fármaco más frecuentemente implicado
1. Sist. Nervioso	1.1. Alteraciones Cerebelosas	DFH, Fenobarbital, Ac. Valproico.
	1.2. Neuropatía Periférica	DFH
	1.3. Encefalopatía	DFH
	1.4. Alteraciones Psiquiátricas	DFH, Fenobarbital, Etosuccimida.
	1.5. Miastenia	DFH, Trimetadiona
	1.6. Parkinsonismo	Etosuccimida, Ac. Valproico.
	1.7. Diplopia	DFH, Primidona
2. Tej. Conjuntivo y piel	2.1. Hipertrofia gíngival	DFH
	2.2. Cambios faciales	DFH, Fenobarbital
	2.3. Contractura de Dupuytren	Anticonvulsivos + Alcohol
	2.4. Hirsutismo, Acné	DFH, Fenobarbital, Primidona
	2.5. Reacciones Dérmicas	Etosuccimida, DFH, Fenobarbital, Primidona, Carbamazepina.
3. Inmunológico	3.1. Pseudolinfoma e inmunosupresión.	DFH, Trimetadiona, Primidona, Fenosuccimida.
	3.2. Enfermedad autoinmune lupus eritematoso	DFH, Etosuccimida, Primidona
	3.3. Alergias medicamentosas.	Todos los fármacos
4. Hematopoyético	4.1. Anemia megaloblástica	DFH, Fenobarbital, Primidona
	4.2. Alteraciones de la coagulación,	DFH, Fenobarbital, Ac. Valproico.
5. Metabolismo	5.1. Deficiencia de folatos	DFH, Fenobarbital, Primidona, Fenurida.
6. T. Digestivo	6.1. Náusea, Vómito, Anorexia.	Etosuccimida, DFH, Primidona, Ac. Valproico.
7. Hígado	7.1. Inducción enzimática	DFH, Fenobarbital
	7.2. Necrosis hepática	DFH, Ac. Valproico
8. Endócrino	8.1. Cortisol elevado	DFH
	8.2. Alteración de hormonas sexuales	DFH, Fenobarbital
	8.3. Tiroides-Paratiroides	DFH
	8.4. Hiperglicemia	DFH, Fenobarbital
	8.5. Desbalance Hidro-Elect.	DFH

Modificado de 20

por lo que su interacción farmacológica a este nivel es considerablemente menor que para la fenitoína. El fenobarbital parece distribuirse mejor que ésta, sin embargo, se ha analizado la concentración de fármaco en el cerebro de ratas, observándose que en este tejido es mucho más alta que en sangre.

Un 40 por ciento es excretado inalterado por orina y el resto es parahidroxilado en el hígado. Su excreción es mucho más rápida en niños y la alcalinización de la orina facilita su eliminación.

Este fármaco es conocido inductor enzi-

mático a nivel hepático,^{29,37} por lo que puede estimular su eliminación y la de otros fármacos.

3. Primidona. Medicamento eficaz para cualquier tipo de epilepsia, representativo del grupo de los desoxibarbituratos. No debe administrarse en epilepsia variedad ausencias ya que puede exacerbarlas.⁵³

3.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción.* Se absorbe bien y rápidamente del tracto digestivo; su concentración sérica más alta se obtiene aproximadamente a las tres horas de la ingesta, pero presenta

variabilidad interindividual.⁴² Su unión a proteínas es muy variable, pero es baja en relación a la fenitoína.

Se metaboliza en el hígado, siendo sus metabolitos el fenobarbital y la feniletilmalonamida (FEMA), ambos activos y de vida media más larga que la del fármaco original; son los principales responsables de los efectos terapéuticos y tóxicos de este medicamento.

El 20 por ciento de la primidona es excretado por orina sin cambios.

4. Etosuccinimida. Fármaco representativo de la familia de las succinimidas. Es de primera elección en el tratamiento de las crisis de ausencias.⁴²

4.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción.* Se absorbe completamente en el tubo digestivo. Para fines prácticos, no se une a proteínas plasmáticas y es metabolizada en el hígado a dos metabolitos aparentemente inactivos: La 2 (1-hidroxietil) 2-metilsuccinimida y su derivado cetónico.

Se elimina alrededor del 20 por ciento sin modificar, por orina.

5. Carbamazepina. Este fármaco pertenece al grupo de los iminostilbenos. Sus efectos benéficos se aprecian más frecuentemente en casos de epilepsia focal con sintomatología compleja (del lóbulo temporal).

5.1. *Absorción, distribución, metabolismo y excreción.* Su absorción por vía oral es buena. Tiene una alta afinidad por las proteínas plasmáticas (70%); es reducida en el hígado a siete metabolitos que se eliminan, con parte del fármaco sin modificar, por orina.^{42,53}

6. Diazepam. De la familia de las benzodiazepinas. Es pobremente absorbido de los sitios de inyección intramuscular. Es de gran utilidad, veremos más adelante, en status epilepticus,^{25,28} donde su administración es endovenosa. La vía más utilizada es la oral. Las benzodiazepinas, en general, se unen altamente a proteínas plasmáticas (96%), son biotransformadas en el hígado a metabolitos N-desmetilados y C3 hidroxilados, farmacológicamente activos.⁴² Se eliminan por riñón como glucurónidos en su mayor

parte.

Otras benzodiazepinas. El clonazepam es otro fármaco de esta familia que parece ser más potente que el diazepam en algunos tipos de crisis experimentales. Ha llegado a ser un fármaco importante en el tratamiento de las crisis mioclónicas. La toxicidad aguda de este fármaco es relativamente baja a dosis clínicas usuales, sin embargo, puede ocurrir depresión cardiovascular y respiratoria después de su administración intravenosa. El principal efecto tóxico, tras la administración crónica y la interrupción brusca, es un síndrome de abstinencia acompañado de somnolencia, fatiga y letargia; ocasionalmente puede presentarse también incoordinación muscular y ataxia, al igual que hipotonía y disartria.

7. Acido valproico. (Dipropilacetato). Es una nueva droga introducida en E.U.A. (1978), para el tratamiento de las crisis de ausencias, aunque también se ha usado en otros tipo de epilepsia con buen éxito. Su mecanismo de acción es desconocido; sin embargo, se ha sugerido que incrementa las concentraciones de GABA en el tejido cerebral, probablemente por inhibición de la GABA-T o de la deshidrogenasa del semialdehído-succínico. Posiblemente también inhiba su recaptura por las células gliales y las terminaciones nerviosas.

Es rápidamente absorbido; sus concentraciones sanguíneas se alcanzan en 4 horas,⁴² sin embargo, hay fluctuaciones durante el día.¹³ Tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas; su metabolismo aún no es muy claro, pero se ha identificado un metabolito en la orina que es el ácido 2-n-propilglutárico (producto de omega-oxidación). Su vida media varía grandemente en relación a la edad, no obstante, se ha calculado que oscila entre 8-15 horas. La fenitoína, el fenobarbital y la primidona pueden acortar la vida media de ésta droga por un mecanismo no bien establecido.

Hay varios reportes que indican que es útil en la epilepsia de tipo ausencias, tónico-clónicas, mioclónicas, etc.,⁴² cuando se obtienen concentraciones plasmáticas que fluc-

Cuadro 4. Clasificación y terapéutica de las epilepsias.

Tipo	Características clínicas	EEG	Fármaco recomendado
A. Generalizadas			
1. Ausencias (Pequeño mal)	Breve y repentina pérdida de la conciencia, generalmente con alguna actividad motora clónica simétrica, que varía desde un parpadeo hasta sacudidas de todo el cuerpo. Algunas veces sin actividad motora.	Espiga-Onda (3 Hz.)	Etosuccimida Ac. Valproico Fensuccimida Clonazepam Trimetadiona.
2. Tónico-Clónicas (gran mal)	Convulsiones mayores, generalmente como consecuencia de espasmos tónicos máximos de toda la musculatura del cuerpo, seguidos de sacudidas y una depresión prolongada de todas las funciones centrales.	Espiga-Onda, Espiga, puntas, poliespigas.	Fenitoína Fenobarbital Primidona Mefenitoína Carbamazepina.
3. Mioclónica	Sacudidas clónicas aisladas.	Poliespiga-Onda Espiga-Onda (2-5 Hz.)	Clonazepam Diazepam. Nitrazepam.
4. Acinéptica	Deterioro de la conciencia y relajación de toda la musculatura.	Semejante al anterior	Semejante al anterior.
5. Espasmos Infantiles	Trastorno progresivo en niños, con espasmos motores u otros signos convulsivos. Deterioro mental progresivo.	Hipsarritmia	ACTH Nitrazepam
B. Focales			
6. Crisis parciales de sintomatología elemental (corticales focales)	Diversas manifestaciones, generalmente sin deterioro de la conciencia, incluyendo convulsiones a un solo miembro o grupo muscular (epilepsia motora jacksoniana). Trastornos sensoriales específicos y localizados (epilepsia sensorial jacksoniana)	Espigas focales y ondas agudas	Fenitoína Fenobarbital Primidona Mefenitoína Carbamazepina.
7. Crisis parciales de sintomatología compleja (epilepsia del lóbulo temporal o psicomotora).	Ataques de conducta anormal, generalmente con deterioro de la conciencia, con un amplia variedad de manifestaciones clínicas.	Espigas temporales y ondas agudas.	Fenitoína Primidona Mefenitoína Metsuccimida Carbamazepina Fenacemida.
8. Crisis parciales secundariamente generalizadas.	Aura que precede una crisis de gran mal. Eventos focales durante o precedentes a una crisis generalizada.	Descarga focal antes de la expresión generalizada.	

Modificado de 20, 27, 42

túan entre los 40-100 $\mu\text{g}/\text{ml}$.^{2,42} El tratamiento se recomienda empezar a bajas dosis (15 mg/kg/día) y si es necesario, ir aumentando la dosis paulatinamente.

8. ACTH. La hormona adrenocorticotropa se ha venido usando desde 1958 para el tratamiento sintomático del espasmo infantil. Algunos autores opinan que no está indicada ya que no se ha comprobado su eficacia en un estudio controlado.⁴² Sin embargo, en un estudio retrospectivo hecho en 18 pacientes con espasmo infantil, se observó mejoría en menos de tres semanas;² esta mejoría consistió en desaparición de las crisis clínicas y del patrón electroencefalográfico (hipsarritmia).

9. Magnesio. Este fármaco se ha utilizado para prevenir las crisis convulsivas producidas por alguna alteración metabólica como uremia o eclampsia.¹

Interacciones farmacológicas

La gran mayoría de las interacciones farmacológicas de los anticonvulsivos la realizan más importantemente la fenitoína y el fenobarbital dado que son los fármacos más utilizados.

Para explicar el mecanismo por el cual algunas drogas antagonizan o sinergizan el efecto de los anticonvulsivos deben tenerse los detalles de su farmacocinética ya que las interacciones se realizan en los diferentes niveles de la misma, v.g. inducción enzimática, con el consecuente aumento del metabolismo de los anticonvulsivos; saturación de las enzimas microsomales hepáticas, lo que provoca un retardo en la degradación de los fármacos y por lo mismo un aumento de la vida media; competencia por el sitio receptor de las proteínas plasmáticas, provocando un aumento del fármaco sérico libre,³⁰ etc.

Esto es de gran interés clínico ya que varios fármacos que concursan en éste tipo de interacciones son de uso muy difundido y aparentemente inofensivo (ver cuadro 2).

Toxicidad

Este capítulo es especialmente importante cuando se trata de terapia crónica, como

en el caso de la mayoría de las epilepsias. De acuerdo a Reynolds (ver ref. en 20), existen nueve factores, por lo menos, que predisponen a la toxicidad crónica y que están ligados al sujeto (edad de inicio del padecimiento, metabolismo, etc.), al medicamento (modificaciones farmacocinéticas, interacción con otros medicamentos, etc.) o al medio ambiente (disponibilidad del medicamento en el comercio, precio, etc.).

Clasificamos a la toxicidad crónica de acuerdo a sus repercusiones sobre aparatos y sistemas, ya que los efectos colaterales de la mayor parte de los anticonvulsivos pueden superponerse (ver cuadro 3).

Los factores que predisponen a la toxicidad crónica son:

1. Inicio de la enfermedad a temprana edad y necesidad de terapia a largo plazo.
2. Uso prolongado de fármacos anticonvulsivos.
3. Uso de varios fármacos a la vez: suma e interacción.
4. Variaciones farmacocinéticas, v.g. genéticos, hepáticos, renales, etc.
5. No detección de toxicidad aguda.
6. Exposición de tejidos en desarrollo.
7. Desnutrición, embarazo, hospitalización, hipoalbuminemia, patología concurrente, etc.
8. Factores específicos, v.g. diabetes.
9. Negligencia (del médico o del paciente) para la detección.

Indicaciones terapéuticas

1. La *elección inicial del medicamento* o la combinación de los mismos se funda en el tipo de epilepsia. Es necesario recordar que *la medicación se elige para adaptarse al paciente*. Para cada medicación prescrita existente, en principio, una dosis óptima variable de un paciente a otro que es justo la necesaria y suficiente para impedir las crisis sin producir efectos indeseables. Es recomendable, para obtener esta dosis "óptima", empezar a administrar dosis progresivamente crecientes del medicamento. Es importante hacer notar que la dosis de carga o im-

Cuadro 5. Posología.

Fármaco	Dosis oral		Concentración plasmática	
	Niños mg/kg/día	Adulto mg/día	Terapéutica ug/ml	Tóxica ug/ml
Fenitoína	4-8	200-400	10-20	20
Fenobarbital	2-5	60-300	10-30	40
Primidona	5-20	500-1550	5-12	15
Etosuccimida	20-60	750-2000	40-100	100
Carbamazepina	15-30	600-1200	8-12	15
Trimetadiona	20-60	900-2100	700 (de di- metadiona)	
Diazepam	0.1-1	5-10	0.1-1	
Ac. valproico	5-30	1500-2500	50-100	200
Mefenitoína	6-30	300-600		
Metsuccimida	20-60	300-1200	40-100	100
Fensuccimida		200-4000		
Clonazepam	0.01-0.03	1.5	0.005-0.07	
Acetazolamida	10-30	500-1000		

Modificado de 20,42

pregnación se emplea únicamente si la urgencia para dominar los ataques excede el peligro de efectos perjudiciales durante el tratamiento inicial. El médico debe tornarse perito en el manejo de los agentes primarios y no hacer ensayos esporádicos de diversos fármacos de valor limitado e incierto.^{27,53}

2. Las determinaciones de *concentraciones séricas* pueden abreviar el ensayo de diferentes dosis y dar mejor control de los efectos tóxicos.

Las indicaciones para la determinación de concentraciones séricas de la droga son:

- Cuando se hace un diagnóstico de epilepsia y se empieza a medicar, con el fin de establecer una concentración basal efectiva.
- Cuando después de un largo periodo de control se presenta una crisis súbita; debemos hacer una determinación para ver que tan lejos estamos de la concentración terapéutica y buscar la causa de este desajuste.
- Cuando hay signos de intoxicación.
- Si el paciente sigue teniendo crisis ante lo que parece ser una dosis adecuada, las concentraciones séricas del fármaco

anticonvulsivo deben de ser medidas y ajustadas a un nivel efectivo si la concentración es baja.

- Cuando el paciente está recibiendo varias drogas anticonvulsivas, las concentraciones deben medirse para determinar el ajuste de cada una de ellas,^{4,88} o identificar a la responsable de un eventual efecto tóxico.

3. Es recomendable empezar el tratamiento con los agentes primarios y con solo uno de ellos. En ocasiones es necesario administrar más de un agente, por lo que una combinación adecuada puede incrementar el control del cuadro convulsivo.

Es preciso no olvidar que los distintos medicamentos antiepilépticos combinan tanto sus efectos terapéuticos como sus efectos secundarios. Ahora bien, si es legítimo asociar dos antiepilépticos a dosis eficaces, es perfectamente inútil combinar cinco o seis productos a dosis infraliminales.^{4,20,27}

4. Habiéndose determinado la dosis óptima de uno o varios medicamentos se deben administrar diariamente sin interrupción, evitando sobre todo los pretendidos "periodos de reposo" durante los cuales, la abrup-

ta suspensión de la terapéutica puede provocar la pérdida del control de las crisis pudiendo presentarse el estado de mal epiléptico; si la medicación debe ser descontinuada, debe hacerse gradualmente. Se han descrito síndromes de abstinencia provocados por la suspensión brusca del medicamento, particularmente en el caso del fenobarbital.^{27,38,53}

5. Los anticonvulsivos deben de ser administrados tanto más frecuentemente cuanto más rápido sean eliminados. Alrededor de tres veces al día para dionas y succinimidas; dos veces al día para barbituricos; una vez al día para hidantoínas, etc. sin embargo los medicamentos deben de ser tomados a horas del día que no interfieran con las actividades rutinarias del paciente.

6. No debe intentarse reducir la dosis antes de la desaparición de las crisis, y en lo posible, cuando las anomalías electroencefalográficas intercríticas hayan sido controladas por lo menos un año.

7. Durante el embarazo debe tratarse de disminuir la dosis a niveles permisibles. El 90 por ciento de las madres epilépticas dan a luz niños normales. La posibilidad de aborto terapéutico debe considerarse solo en el caso de la trimetadiona.

Es recomendable recordar la adición de vitamina K durante el embarazo, ya que la fenitoína, el fenobarbital y la primidona tienden a disminuir sus niveles.

Comentarios

La epilepsia es una entidad clínica que el médico encuentra frecuentemente. El diagnóstico temprano y preciso de la variedad clínica presente permitirá la elección del fármaco específico; la dosificación basada en la determinación de las concentraciones séricas disminuirá la incidencia de toxicidad y aumentará las posibilidades de control de las crisis; igualmente, la detección oportuna de efectos indeseables evitará complicaciones en un tratamiento cuya cronicidad implica necesidad de una mayor vigilancia.

En general, la decisión de iniciar la terapia medicamentosa de la epilepsia se halla

basada en criterios clínicos que pueden acompañarse o no de fenomenología electroencefalográfica. Existen casos, especialmente en niños, en los que se detectan alteraciones eléctricas sin que exista un correlato clínico. Algunos de ellos muestran alteraciones conductuales o de aprendizaje que podrían justificar un ensayo terapéutico; si el tratamiento anticonvulsivo produce una mejoría de esa sintomatología al mismo tiempo que normaliza el trazo electroencefalográfico, la continuación de la terapia estará justificada.

Apéndice

Convulsiones febriles

Si un niño padece una convulsión única, breve y generalizada relacionada a una fiebre alta, y es hecho el diagnóstico tentativo de convulsión febril, debe ser seguido cuidadosamente y no se le debe administrar fármacos anticonvulsivos. El tratamiento debe orientarse a corregir el factor etiológico de la fiebre. El 50 por ciento de los niños no vuelven a tener otra convulsión febril. Si una segunda crisis llegase a ocurrir, fuera febril o afebril, se iniciará tratamiento anticonvulsivo.

Existe controversia acerca de la conveniencia de instituir tratamiento anticonvulsivo durante periodos de 6 a 24 meses después de crisis febriles. El hecho de que la probabilidad de que aparezca epilepsia en la población que ha tenido crisis febriles es mayor que en la población normal es uno de los argumentos principales.

Epilepsia post-traumática

La incidencia de epilepsia en sujetos que han sufrido traumatismos craneo-encefálicos con pérdida del conocimiento es también más alta que en la población normal. La administración profiláctica de fenitoína o fenobarbital durante 6 a 24 meses debe considerarse.

Estado de mal epiléptico

Se habla de estado de mal (*status epilepticus*) toda vez que una crisis persiste du-

rante un tiempo suficientemente prolongado (crisis prolongada) o cuando se repite con interrupciones suficientemente breves (crisis subintrantes) como para crear una condición epiléptica fija y duradera.^{2,27} Esta es una situación aguda de alto riesgo, que se puede presentar por una serie de causas ya anotadas arriba. En la infancia, el estado de mal se instaura más frecuentemente que en ulteriores periodos de la vida. El estado de mal con crisis tónico-clónicas, constituye un problema terapéutico de urgencia; se reporta un índice de mortalidad entre 30-50 por ciento.²⁶

Para el tratamiento del status epilepticus deben tenerse en cuenta los siguientes aspectos, según Dreyer.²⁶

- 1o. Si el status epilepticus es la primera manifestación de crisis, generalmente se trata de una grave reacción cerebral a lesiones o enfermedades, v.g. traumatismos, infecciones, etc.
- 2o. Si éste es el caso, se debe atender primero el status epilepticus y después el factor etiológico desencadenante.
- 3o. El tratamiento es de urgencia, ya que de la prontitud con que éste se instituya, depende el pronóstico.
- 4o. La terapéutica debe ajustarse a la edad del paciente, constitución y a la gravedad del cuadro. Dosis insuficientes son a veces más perniciosas que una posible sobre-dosificación.
- 5o. Las primeras medidas no deben enmascarar el cuadro del paciente, v.g. modificaciones del estado de conciencia o alteraciones cardiovasculares.
- 6o. Debe preferirse la vía I.V. de inicio ya que las otras no son suficientemente rápidas.
- 7o. El médico debe familiarizarse con varias sustancias de eficacia conocida con el fin de poder ensayar otra cuando la primera falle. Es más oportuno cambiar de medicamento que ir aumentando progresivamente la dosis, ya que esto disminuye el riesgo de toxicidad.
- 8o. La aparición repetida de estados de mal sin otras manifestaciones epilépti-

cas durante los intervalos, induce a pensar en una complicación cerebral, lo que obliga a revisar en la clínica el diagnóstico del caso aunque ya se haya hecho a raíz de otros episodios.

Fármacos recomendados

Diazepam. Este fármaco sigue siendo el de elección en el tratamiento del status epilepticus, desde que Gastaut reportó su eficacia.⁸² Debe administrarse por vía endovenosa a dosis de 2-10 mg. con velocidad de 1-2 mg. durante 10-30 segundos. Se puede repetir la dosis al cabo de una hora.

En niños mayores y adultos se aplican de 10-30 mg. I.V. pudiendo repetir la dosis. La dosis máxima en el lactante y primera infancia es de 10-30 mg., mientras que a partir de la segunda infancia es de 50-100 mg.

Fenitoína. Es eficaz solo cuando se administra por vía I.V. La dosis usual para lactantes y niños pequeños es de 6-10 mg./kg. Si no se obtiene remisión dentro de las dos primeras horas, puede repetirse la dosis; si ésta medida resulta insuficiente es recomendable usar otro agente.

Paraldehído. Su aplicación es generalmente I.M. Los lactantes toleran de un cuarto a media ampollita de 5 ml; los niños pequeños una ampollita de 5 ml y sujetos mayores hasta 10 ml. Estas dosis pueden repetirse al cabo de 2 a 3 horas.

Medidas complementarias.

Con la aplicación de diazepam, fenitoína o paraldeído por vía parenteral generalmente se yugulan las crisis. Sin embargo en ocasiones es necesario llegar a la anestesia general pudiendo utilizarse barbitúricos de acción corta o ultracorta. Es conveniente recordar que el estado de mal es una situación de emergencia máxima y que no hay que escatimar esfuerzos para resolverlo.

Además de los fármacos mencionados, se pueden utilizar agentes que combatan el edema cerebral eventualmente asociado: acetazolamida (250-750 mg/día), furozemia (10-20 mg cada 12 horas), urea (100 mg/kg/día), fructuosa (al 40%) o mani-

tol (30-60 mg/día).

En casos graves es necesario una infusión con soluciones de electrolitos y suero glucosado.

Es importante controlar la circulación y la respiración, acostando al paciente y manteniendo vías áreas permeables,. Para combatir la fiebre (especialmente en niños pequeños) se pueden utilizar medios físicos y medicamentosos. □

Bibliografía

1. Borges, L.F.; Guser, G.: Effect of magnesium on epileptic foci. *Epilepsia* 19:81-91, 1978.
2. Bruni, J.; Wilder, B.J.; Villarreal, A.J.; Thomas, M.; Crawford, L.E.M.: Clinical efficacy of valproic acid in relation to plasma levels. *Le journal Canadien des Sciences Neurologiques* 5:385-387, 1978.
3. Brown, D.A.: Extrasynaptic GABA systems. *Trends in Neurosci.* 1 271-273, 1978.
4. Carter Snead, O.: Gamma-Hydroxybutirate in the monkey. Electroencephalografic, behavioral and pharmacokinetic studies. *Neurology*. 28:636-642, 1978.
5. Carter Snead, O.: Gamma-Hydroxybutirate in the monkey. III Effects of intravenous anticonvulsant drugs. *Neurology* 28:1173-1178, 1978.
6. Fernández-Guardiola, A., Contreras, C.M., Calvo, J.M.; Ayala, F.; Brailowsky, S.; Solís, H.; Salgado, A.: Changes in spontaneous neuronal firing in cerebellum, red nucleus and rafe nuclear complex during convulsive activity. In: Cooper, I.S.; Riklan, M.; Snider, R.S. (eds.): *The cerebellum, Epilepsy and Behavior*. Plenum Press, New York, pp. 19-36. 1974.
7. MacDonald, R.L.; Barker, J.L.: Anticonvulsant and anesthetic barbiturates. Different postsynaptic actions in cultured mammalian neurons. *Neurology* 29:432-447, 1979.
8. MacDonald, R.L.; Barker, J.L.: Enhancement of GABA-mediated postsynaptic inhibition in cultured mammalian spinal cord neurons: a common mode of anticonvulsant action. *Brain Res.* 167:323-336, 1979.
9. Möhler, H. Okada, T.: Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by ³H-Diazepam binding. *Life Sci.* 22:985-996, 1978.
10. Möhler, H.; Polk, P.; Cumin, R.; Pieri, L.; Kettler, R.: Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine-like actions. *Nature* 278: 563-565, 1979.
11. Myslobodsky, M.S.; Ackerman, R.F.; Engel, J.: Effects of gamma acetylenic GABA and gamma-vinil GABA on metrazol-activated and kindled seizures. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 11:265-271, 1979.
12. Rosenbleuth, A.; Cannon, W.B.: Cortical responses to electrical stimulation. *Amer. J. Physiol* 135:690-741, 1942.
13. Rowan, A.J.; Binnie, C.D.; De Beer-Pawlikowski, N.K.B.; Gochart, D. M.; Gutter, T.; Van der Geest, P.; Meinardi, A.; Meijer, J.W. A.: Sodium valproate. Serial monitoring of

EEG and serum levels. *Neurology* 29:1450-1459, 1978.

14. Simmonds, M.A.: Presynaptic actions of gamma-aminobutyric acid and antagonists in a slice preparation of cuneate nucleus. *Br. J. Pharmacol.* 63: 495-502, 1978.
15. Steven, M.P.; Marangos, P.J.; Skolnick, P.: Receptors and putative endogenous "benzodiazepina-like" compounds. *Psychopharmacol. Bull.* 16: 9-20, 1978.
16. Tapia, R.; Drucker-Colin, R.R.; Treza-Ruiz, G.; Durán, L.; Levi, G.: Neuropharmacological and neurochemical studies on the action of the anticonvulsant gamma-Hydroxy, gamma Ethyl, gamma-Phenyl-Butyramide. *Epilepsia* 20:135-145, 1979.

Monografías y revisiones

17. Alving, J.: Classification of the epilepsies. *Act. Neurol. Scandinav.* 58:105-212, 1978.
18. Bachelard, H.S.: *Brain Biochemistry*. Chapman and Hall, London 1974.
19. Barchas, J.D.; Akil, H.; Elliot, G.R.; Holman, R.B.; Watson, S.J.: Behavioral neurochemistry: neuroreguladores and behavioral states. *Science* 200:964-973, 1978.
20. Brailowsky, S.: Neurofarmacología de la epilepsia. *Rev. Fac. Med.*, Méx. 20:30-46, 1977.
21. Bunker, H.A.: Epilepsy: A brief historical sketch. In *Epilepsy*. Hoch, P.H. and Knight, R. P. (ed.) Hafner Publishing company, New York and London, pp. 1-14. 1965.
22. Cooper, J.R.; Bloom, F.E.; Roth, R.H.: *The biochemical basis of neuropharmacology*. 2nd. Ed. Oxford University Press, New York, 1974.
23. Costa, E.; Guidotti, A.: Molecular mechanisms in the receptor action of benzodiazepines. *Ann Rev. Pharmacol. Toxicol.* 19:531-545, 1979.
24. *Diccionario de la epilepsia. Parte I. Definiciones*. Organización mundial de la salud. Ginebra 1973.
25. Dosse, H.: Spezielle probleme der antikonvulsiven therapie. In modern problems of pharmacopsychiatry. Herausgegeben von, Niedermeyer, E. (eds.) S. Karger Basel, Nueva York. pp. 246-260. 1970.
26. Dreyer, R.: *Farmacoterapia de la epilepsia*. Acta Clin. Switzerland, 1971.
27. Gastaut, H.: *Epilepsias*. 4a. ed. Universitaria de Buenos Aires, 1975.
28. Gastaut, H.: Exceptional Anticonvulsive properties of a new benzodiazepine (demonstrated by screening method), pp. 261, 270. (ver ref. en 25).
29. Goldstein, A.; Aronow, L.; Kalman, S.M.: *Farmacología*. 2a. ed. Limusa, México 1978.
30. Griffin, J.P.; D'Arcy, P.F.: *A manual of adverse drugs interactions*. Wright, J. and sons LTD, 1975.
31. Hansten, P.D.: *Drug interactions*. 4th. ed. Henry Kimpton Publishers, London, 1979.
32. Harris, P.: Clinical and Biochemical aspects of epilepsy In: *Biochemistry and Neurology*. Bradford, H.F. Marsden D.C. (ed.). Academic Press. Londres, Nueva York, pp. 125-141, 1976.
33. Iversen, L.L.: The chemistry of the brain. *Sci. A.*, 241:118-129, 1979.
34. Johnson, J.L.: Glutamic acid as a synaptic transmitter in the nervous system. A review.

- Brain Res. 1-19, 1978.
35. Johnston, G.A.R.: Neuropharmacology of aminoacid inhibitory transmitters. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18:269-289, 1978.
 36. Koelle, G.B.: Transmisión neurohumoral y sistema nervioso autónomo. En: Bases farmacológicas de la terapéutica. 5a. ed. Goodman, L. y Gilman, A. (ed.) Interamericana, México 1978.
 37. Levine, R.R.: *Pharmacology: drugs actions and interactions* 2nd. ed. Little, Brown and Company. Boston 1978.
 38. Livingston, S.: General principles of drug therapy of epilepsy. pp. 232-245. (ver ref. en 25).
 39. Malsberg, J.: The incidence and prevalence on intramural epilepsy. pp. 42-47. (ver ref. en 21).
 40. Meldrum, B.S.: Experimental epilepsy: its relations to clinical problems pp. 143-161 (ver ref. en 32).
 41. Miyamoto, M.D.: The actions of cholinergic drugs on motor nerve terminals. *Pharmacol. Rev.* 29:221-245, 1978.
 42. Penry, J.K.: The use of antiepileptic drugs *Ann. Intern Med.* 90:207-218, 1979.
 43. Purpura, D.P.; Penry, J.K.; Towe, D.; Woodbury, D.: (eds.). *Experimental models of epilepsy.* Raven Press, New York, 1972.
 44. Richens, A.: *Drugs treatment of epilepsy.* H. Kimpton publ. Londres 1976.
 45. Roberts, E.: Gamma-amino-butyric acid and nervous system function. A perspective. *Biochem. Pharmacol.* 23:2637-2649, 1974.
 46. Snyder, S.H.; Benett, J.P.: Neurotransmitter receptors in the brain: biochemical identification. *Ann. Rev. Physiol.* 38:153-175, 1974.
 47. Straughan, D.W.: Aminoacid transmitters: pharmacological and electrophysiological aspects. pp. 213-232 (ver ref. en 32).
 48. Sutherland, J.M.; Tait, H. Eadie, M.J.: *Epilepsias: diagnóstico y tratamiento. El manual moderno.* México 1977.
 49. Thompson, R.F.: *Fundamentos de psicología fisiológica.* Trillas, México 1976.
 50. Walker, A.E.: The propagation of epileptic discharge. pp. 13-28, (ver ref. en 25).
 51. Ward, A.A.; Jasper, H.H.; Pope, A.: Clinical and experimental challenges of the epilepsies. In basic mechanism of the epilepsies. Jasper, H.H.; War, A.A.; Pope, A. (eds.). Little, Brown and company, Boston pp. 1-12, 1969.
 52. Wisniewski, K.: Some aspects of interactions of biologically active substances in the CNS. *Pol. J. Pharmacol. Pharma* 31: 347-358, 1979.
 53. Woodbury, D.M.; Fingl, E.: Fármacos eficaces para tratar la epilepsia. pp. 169-191 (ver ref. en 36).