

Aspectos farmacológicos relevantes de los antiepilépticos nuevos

Alicia Zapata Martínez,¹ Germán M. Vergel Rivera² y Luisa Paz Sendín³

RESUMEN

Dada la importancia de la epilepsia como enfermedad crónica no transmisible, se decidió realizar una revisión de los fármacos nuevos que en los últimos años han sido comercializados para su tratamiento en el mundo. Se enfatizó en la necesidad de establecer una correcta relación beneficio/riesgo/costo a partir del conocimiento de la eficacia, seguridad, conveniencia y costo de los fármacos empleados en el tratamiento de cualquier enfermedad, y por supuesto, de la epilepsia. Los nuevos medicamentos antiepilépticos todavía no han demostrado de forma convincente ser superiores a los ya conocidos, y de los cuales también se exponen sus principales características farmacológicas. Aunque en la mayoría de las ocasiones no son mejores, sí no hay dudas que son más caros e incrementan el precio de los tratamientos.

Palabras clave: Epilepsia, medicamentos antiepilépticos, anticonvulsivantes.

La epilepsia es un trastorno frecuente del SNS que está caracterizado por la repetición de episodios súbitos y transitorios (crisis) de fenómenos anormales de origen motor (convulsiones), sensorial, autónomo o psíquico. Se han identificado más de 40 tipos de crisis, y estas son causadas por descargas neuronales excesivas e hipersincrónicas que se propagan por el encéfalo a partir del foco.¹⁻³

Las epilepsias se consideran un síndrome en el que se incluyen, además del tipo de crisis convulsiva, un determinado patrón encefalográfico y datos pronósticos, fisiológicos y etiológicos.^{1,2} Las crisis epilépticas a menudo obstaculizan las actividades de estudio y trabajo. El tratamiento es sintomático, puesto que si bien los fármacos disponibles inhiben o disminuyen la aparición de las crisis, no se dispone de métodos curativos.¹⁻³

El objetivo principal del tratamiento es mantener al paciente libre de crisis, sin interferir con su actividad normal (mínimo de reacciones adversas) y con el menor número de fármacos posibles (preferiblemente monoterapia). Con una buena selección del antiepiléptico (AE), teniendo en cuenta el tipo de crisis, del 70 al 80 % de los pacientes pueden llevar una vida normal.³⁻⁵

Entre un 0,5 % y el 1 % de la población mundial padece de epilepsia. Es más frecuente en menores de 20 años, se ha comprobado que disminuye en la adultez y vuelve a incrementarse por encima de los 70 años, y se habla de un predominio masculino.¹⁻³

En Cuba se han realizado varios estudios epidemiológicos sobre epilepsia que reportan prevalencias entre 3,3/1 000 hab-6,2/1 000 hab (Lozano DV. Prevalencia de la epilepsia en la Isla de la Juventud. Tesis de Especialista de I Grado en Medicina Interna. Isla de la Juventud, 1988).

El desarrollo de nuevos medicamentos no siempre se acompaña de una mejoría del tratamiento para los pacientes,⁶ y ello se debe a los múltiples intereses económicos que

se mueven alrededor de la industria farmacéutica, pues no existe equilibrio entre el progreso terapéutico y el crecimiento del gasto farmacéutico.⁶ Ello es particularmente importante en los países donde los sistemas de salud cubren todo o parte de los gastos a sus pacientes.

El incremento del gasto farmacéutico pone en peligro la estabilidad de dichos sistemas. En Cuba, aunque nuestro sistema sanitario por sus características especiales ya conocidas no está expuesto a una comercialización indiscriminada de la gestión de salud, tampoco está libre de todo peligro. La apertura económica, el incremento de las relaciones comerciales y las misiones internacionalistas que realizan nuestros profesionales, nos exponen a estos peligros. En los últimos años ha surgido un número importante de AE como resultado de la búsqueda científica, pero en ocasiones también comercial. Ellos persiguen dar solución a un grupo no despreciable de pacientes epilépticos (20-30 %) que no mejoran con los ya conocidos.³⁻⁵

Como en muchos otros campos de la terapéutica, los fármacos nuevos encarecen el tratamiento,⁶ pues los nuevos medicamentos, al estar protegidos por patentes, resultan mucho más caros. Luego es imprescindible conocer su relación beneficio/riesgo/costo para poder hacer una buena selección al tratar a los pacientes. Para ello es necesario tener en cuenta su eficacia, seguridad, conveniencia y costo.⁶ La información necesaria para poder realizar esta evaluación necesita de tiempo, pero las firmas farmacéuticas tienen mucho interés en recuperar rápidamente los gastos económicos en que incurrieron al comercializar dicho producto.⁶⁻⁸

Por lo anteriormente señalado, creímos fuera de interés hacer una breve revisión de los AE que se han comercializado en los últimos años, con el propósito de alertar e informar a nuestro personal de salud. Debemos recordar que los pacientes que necesitan de este grupo de medicamentos (AE) son atendidos en la atención secundaria o terciaria, pero seguidos por nuestros Médicos de Familia.

DESARROLLO

Los AE son los medicamentos con eficacia probada en el tratamiento de la epilepsia. El término antiepiléptico se usa como sinónimo de anticonvulsivante, aunque como ya se sabe, todas las epilepsias no son convulsivas.³⁻⁵ En el anexo 1 se resumen algunas características farmacológicas relevantes de los que más se emplean en nuestro medio.^{3-5,9}

Estos medicamentos pueden inhibir o disminuir la aparición de las crisis por 3 mecanismos generales:³⁻⁵

- a) Incrementando la transmisión por Ácido Gama Amino Butírico (GABA).
- b) Inhibiendo la excitabilidad neuronal, al inhibir los canales de sodio dependientes de voltaje.
- c) Impidiendo la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje, conocidos como canales T de calcio.

Aunque la mayoría de los AE que se emplean hoy día fueron descubiertos a través de su eficacia en modelos animales, no hay dudas de que los nuevos conocimientos sobre los fenómenos neuroquímicos involucrados en la epilepsia, deben favorecer el desarrollo de

medicamentos para su tratamiento.^{3,5} Se conocen medicamentos que también actúan bloqueando el receptor para el glutamato (neurotransmisor excitatorio) que están en fase preclínica de su estudio. Los que se han probado en humanos, han exhibido un margen de seguridad tan estrecho, que no han permitido su uso clínico.⁵

a) Incrementan la acción del GABA:³⁻⁵

- Por facilitar la activación de los receptores GABA-A (benzodiazepinas y fenobarbital).
- Por inhibir la GABA-transaminasa, enzima encargada de la inactivación del GABA, luego aumentan sus concentraciones a nivel de las sinapsis (vigabatrina).
- Por inhibir la recaptación del GABA (tiagabina).
- Por liberar el GABA desde la terminal presináptica, la gabapentina, aunque en realidad este mecanismo no está muy claro.

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro, se sintetiza en él a partir del glutamato por acción de la enzima ácido glutámico descarboxilasa, y es degradado por una transaminasa. Posee 2 tipos de receptores: GABA-A y GABA-B⁸ El estímulo del primero está ligado a un aumento de la permeabilidad de la membrana celular a los iones cloruro, y por lo tanto, a una disminución de la excitabilidad neuronal. Un aumento de la transmisión mediada por el GABA, por cualquier vía, produce hiperpolarización y disminución de las descargas neuronales.^{3-5,8}

b) Inhibición de la función de los canales de sodio dependientes de voltaje:

La carbamazepina (CBZ), la difenilhidantoína (DFH) y el valproato, son medicamentos frecuentemente empleados, y también el nuevo (lamotrigina), actúan todos disminuyendo la excitabilidad de la membrana neuronal y la generación de potenciales de acción (PA). Esta acción la realizan por bloquear los canales de sodio dependientes de voltaje, responsables de la generación del PA. El bloqueo ocurre preferentemente sobre las células que están descargando repetidamente, lo que sucede en los pacientes epilépticos. Mientras mayor es la frecuencia de descarga de las neuronas, mayor es el bloqueo (fenómeno *use-dependence*).³⁻⁵ La preferencia parece estar relacionada con la capacidad de estos fármacos de discriminar entre los diferentes estados de los canales de sodio (reposo, inactivo y abierto). Los medicamentos AE tienen preferencia por el estado inactivo de los canales de sodio, e impiden su paso al estado de reposo, forma en que están disponibles para la despolarización.^{3,5}

c) Impiden la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje.

La etosuximida, medicamento cuya única indicación clínica es el tratamiento de las crisis de ausencias, parece actuar impidiendo la entrada de calcio a las células. Ella bloquea los canales de calcio dependientes de voltaje (canales T), lo que impide las descargas de grupos específicos de neuronas.^{3-5,7,10} Parte de la acción AE del valproato también se relaciona con este mecanismo, pues pequeñas concentraciones de este medicamento son capaces de inhibir estos canales y justifican su uso como terapéutica alternativa en el tratamiento de las crisis de ausencia.^{7,10}

El AE ideal que suprima todos los ataques epilépticos sin ocasionar reacciones adversas (RA) no existe.³ Los medicamentos hoy día usados, no son capaces de suprimir los ataques en un 20-30 % de los pacientes, y con demasiada frecuencia ocasionan RA, que van desde molestias leves a nivel del SNC, hasta la muerte por aplasia medular o daño hepático.^{3-7,10} La monoterapia siempre no es posible, especialmente en pacientes en que coinciden más de un tipo de ataque, en ellos el riesgo de RA por la aparición de interacciones medicamentosas, se eleva considerablemente.^{3-5,11,12}

El seguimiento clínico de los pacientes epilépticos, especialmente los de reciente diagnóstico, es una condición indispensable para lograr el cumplimiento del tratamiento, y por lo tanto, el objetivo planteado. Se sabe que en todas las enfermedades crónicas, la adhesión al tratamiento constituye algo indispensable para alcanzar los objetivos terapéuticos, lo que puede ser todavía mejorar con una buena relación médico-paciente-familia. Hay estudios que reportan mejor cumplimiento del tratamiento y control de los ataques, cuando se acorta el intervalo entre las consultas médicas.^{7,10}

ANTIÉPILEPTICOS NUEVOS

Al inicio de este trabajo planteamos que la mayoría de los pacientes mejoraban su calidad de vida con los fármacos AE disponibles, pero que entre un 20 y un 30 % permanecían sintomáticos aún. Para ese grupo de pacientes, y para tratar de encontrar fármacos con menos reacciones adversas y menos interacciones medicamentosas, se continúan las investigaciones, tanto en la búsqueda de nuevos fármacos, como en el conocimiento de la enfermedad para poder diseñarlos.³⁻⁵ Surgen en la década de los 90 y aún se busca su lugar exacto en la terapéutica.^{5-7,10,12-14}

Los ensayos clínicos con los nuevos AE solo han proporcionado información incompleta para evaluar de manera comparativa la relación beneficio/riesgo.¹³ Salvo algunos pacientes con epilepsias de difícil control, la relación beneficio/riesgo/costo hasta ahora, no es superior a los AE clásicos.^{6,10,12-14} En los anexos 2 y 3, se muestran sus características clínico-farmacológicas relevantes en forma de resumen.^{3-7,10,12-14}

En las nuevas recomendaciones elaboradas por los británicos para el uso de los AE nuevos en niños, recomiendan que solo deben administrarse cuando no hay respuesta a los AE convencionales, o por alguna razón mayor que no permita su empleo. 14 Algunos especialistas señalan que tienen características farmacocinéticas más sencillas (tabla), y por lo tanto son de más fácil manejo. Tienen menor tiempo de vida media, no actúan sobre sistemas enzimáticos en el hígado, y por lo tanto, deben tener menos interacciones medicamentosas. Claro esto no es válido para todos.^{6,7,10}

TABLA. Características farmacológicas de algunos AE nuevos

Medicamentos	Espectro de acción	Tiempo medio en h*	Metabolismo y eliminación	Reacciones adversas
Gabapentina **	Estrecho	5 - 7	Renal	Irritabilidad e incremento del peso corporal
Lamotrigina (deprimidos ?)	Amplio	7 - 60***	Hepática	Rash cutáneo
Levetiracetan ****	Amplio	4 - 8	Renal	Irritabilidad

Oxicarbazepina	Estrecho	7 - 12	Hepática	Fatiga y ataxia
Tiagabina	Estrecho	4 - 9	Hepática	Letargo y confusión mental
Topiramato (migrañosos ?)	Amplio	12 - 20	Hepática y renal	Glaucoma, irritabilidad, hiperactividad, disminución del peso corporal y torpeza mental
Zonisamida	Amplio	20 -50	Hepática	Hipertermia, oligohidrosis y rash cutáneo

* Tiempo de vida media de eliminación.

**Incertidumbre sobre efectividad clínica y efectos adversos (astenia, sedación, depresión).

***Depende de la administración de otros fármacos. Con valproato se incrementa el tiempo medio de eliminación.

****Pocas interacciones medicamentosas. Por ello lo recomiendan en mayores de 60 años.

***** Su efecto es mayor que el esperado para su tiempo medio, por lo que permite regímenes de 2 administraciones diarias.

Entre los AE nuevos algunos consideran está la oxicarbazepina, derivado de la CBZ, del cual se dice que es tan efectivo como la CBZ y mucho mejor tolerado. Hay algunos ensayos clínicos que hablan a su favor.¹² Creemos que falta tiempo y estudios para ser categóricos en la afirmación.⁶

La lamotrigina ^{7,10,12} gana terreno en el tratamiento de todas las formas clínicas, aunque todavía se reserva para pacientes de difícil control.^{10,12} A pesar de que parece ser bastante segura, ¹⁵ debemos estar conscientes que solo tiene aproximadamente 10 años de comercializado, y estamos hablando de trastornos crónicos que llevarán medicamentos por períodos muy prolongados o de por vida.

Es bueno decir que según valoración de la *Revista Prescrire*, el topiramato fue considerado en el año 2004, como una *mejoría modesta* para el tratamiento de pacientes con epilepsias refractarias.¹⁶ Otros, como el felbamato (aplasia medular) y la vigabatrina (trastornos visuales serios) han sido retirados del mercado en muchos países que inicialmente los comercializaron, por los efectos adversos graves y fatales a que dieron lugar. Solo se reservan para muy contados casos, como los pacientes que sufren de síndrome de Webs y de Lennox-Gastaut.^{3-5,7,10}

CONCLUSIONES

Los criterios de eficacia/seguridad/conveniencia/costo son imprescindibles para poder realizar una selección correcta del fármaco en cada paciente. Para ello es necesario disponer de información confiable y no parcial (no proveniente de la industria farmacéutica).

La revisión de la literatura disponible con un juicio crítico es necesaria para que la información a los médicos de asistencia posea las características antes mencionadas. Algunos de los nuevos AE como la lamotrigina, se van incorporando sin duda al arsenal terapéutico, pero de la mayoría todavía falta información para incorporarlos a la

terapéutica habitual, ya que podemos hacer correr riesgos innecesarios a los pacientes (felbamato) y encarecer la terapéutica. No hay dudas de que los AE clásicos son todavía los que resuelven la mayor parte de las situaciones médicas relacionadas con la epilepsia.

Anexo 1

Antiepilépticos de uso frecuente

• Los más empleados en el mundo hoy día son: CBZ, DFH, valproato y etosuximida.
• CBZ
- Inhibidora de los canales de sodio dependientes de voltaje.
- Efectiva en el tratamiento de la mayoría de los tipos de epilepsias, menos en las ausencias.
- También se emplea en la neuralgia del trigémino y glossofaríngeo.
- Inductora enzimática, por lo que pueden ocurrir numerosas interacciones medicamentosas.
- Mejor tolerado de los AE de uso frecuente y el menos teratogénico.
• DFH
- Igual mecanismo y espectro AE que CBZ.
- Farmacocinética compleja por poseer un metabolismo saturable, luego las concentraciones plasmáticas suelen ser muy variables.
- Poderoso inductor enzimático, por lo tanto provoca numerosas interacciones medicamentosas.
- RA dependientes de la dosis (niveles plasmáticos), lo que unido a lo anterior las hace muy frecuentes.
• Valproato
- Mecanismo de acción complejo; inhibe canales de sodio, aumenta el GABA, inhibe canales de calcio.
- Amplio mecanismo de acción, amplio espectro AE; parciales, tónico-clónicas generalizadas, ausencias y mioclonías.
- A diferencia de las anteriores es un inhibidor de las enzimas hepáticas.
- Es el más teratogénico (espina bífida) de los AE de uso frecuente.
- Los TGI* son las RA más frecuentes (16 %).
• Etosuximida
- Su único uso terapéutico es en las crisis de ausencia.
- Bloquea los canales T-calcio.
- Bien tolerado, principalmente TGI*.
• Fenobarbital
- Primer AE de uso clínico.
- Eficacia similar a CBZ y DFH.
- Buena relación beneficio/riesgo/coste pero por la sedación y por los trastornos del aprendizaje en niños ha sido sustituido por otros AE.
- Incrementa las concentraciones de GABA en el cerebro.

*TGI = Trastornos gastrointestinales.

Anexo 2. AE nuevos con más de 10 años de aprobación

• Vigabatrina
- Es el primero de los AE nuevos.
- Inhibidor irreversible de la GABA-transaminasa , por lo que incrementa concentraciones de GABA en el cerebro.
- Solo en el tratamiento a pacientes con epilepsias de difícil control, especialmente en los espasmos infantiles.
- Las afectaciones del campo visual son las RA más temidas. Se debe vigilar el campo visual y valorar la relación beneficio/riesgo.
- Vía oral.
• Lamotrigina
- Aprobado en 1994 por la FDA *.
- Posiblemente el más usado de los nuevos.
- Inhibe los canales de sodio semejante a DFH y CBZ.
- Efectiva frente a diferentes tipos de epilepsias, incluyendo las crisis de ausencias.
- El valproato inhibe su degradación hepática, por lo tanto en su presencia aumentan las concentraciones de lamotrigina en plasma.
- No produce sedación ni afecta el estado de conciencia de forma relevante, puede mejorar el estado de ánimo.
- Las reacciones de hipersensibilidad ligeras son las RA más frecuentes (rash).
- Vía oral.
• Felbamato
- Aprobado en 1993 por la FDA.
- Análogo del meprobamato.
- Mecanismo de acción no bien reconocido. Incrementa transmisión por GABA y disminuye por glutamato.
- A pesar de ser efectivo frente a la mayoría de las epilepsias, solo se recomienda en pacientes pediátricos con síndrome de Lennox-Gastaut por riesgo de aplasia medular y hepatitis mortales.
- Ha sido retirado en muchos países por mala relación beneficio/riesgo.
• Gabapentina
- Aprobado en 1993 por FDA.
- Se cree aumenta la liberación del GABA.
- La absorción oral es buena y se excreta sin cambios en la orina. No tiene interacciones medicamentosas importantes.
- Es bien tolerado por lo que se conoce hasta el momento.
- Se recomienda en terapia combinada.

*FDA = Food Drugs Administration (agencia reguladora de medicamentos de EE.UU.).

Anexo 3. AE nuevos con menos de 10 años de aprobación

• Topiramato
- Aprobado en 1996 por la FDA.
- Mecanismo de acción complejo. Inhibición de los canales de sodio, incremento de la trasmisión por GABA y disminución de la transmisión por glutamato.
- Se recomienda para casi todas las formas clínicas, exceptuando las crisis de ausencia.
- Disminuye las concentraciones de estradiol. Puede disminuir la eficacia de

contraceptivos orales.
- Seguridad controvertida. Algunos plantean que es bien tolerado, pero otros lo rechazan por los trastornos sobre el SNC, la pérdida de peso y la aparición de glaucoma (reversible). Ajustando las dosis pueden disminuir las RA y se mantiene el efecto.
- Se encuentra en algunos países y es de los más recomendados entre los más recientes.
• Tiagabina
- Aprobado en 1998 por la FDA.
- Inhibidor de la recaptación del GABA, no bien evaluado aún.
- Solo recomendado en terapia combinada en pacientes de muy difícil control, pero no en crisis de ausencias.
- En terapia combinada puede acortarse el tiempo de vida media hasta 3 h.
- Las RA más frecuentes hasta el momento son somnolencia, mareos y temblor.
- Administración oral.
• Levetiracetan
- Aprobado por la FDA en 1999.
- El mecanismo de acción no se conoce.
- Solo se recomienda en el tratamiento de crisis parciales no controladas y en terapia combinada.
- Es bien tolerado hasta el momento.
- Vía oral.
• Zonisamida
- Aprobado en el año 2000 por la FDA.
- Derivado de las sulfas.
- Mecanismo de acción similar a DFH, pero también inhibe los canales de calcio tipo T.
- Solo para pacientes con crisis parciales no controladas con otros fármacos.
- Interacciones con DFH, CBZ, y Lamotrigina, y se afectan sus concentraciones plasmáticas.
- Poca información de utilidad terapéutica.
- Hasta el momento bien tolerado, solo ataxia y somnolencia ligeras y anorexia.

SUMMARY

Relevant pharmacological aspects of the new antiepileptic drugs

Due to the importance of epilepsy as a non-communicable chronic disease, it was decided to make a review of the new drugs that in the last years have been commercialized for its treatment in the world. Emphasis was given to the need of establishing a correct benefit/risk/cost relation, starting from the knowledge of efficiency, safety, convenience and cost of the drugs used in the treatment of any disease and, of course, of epilepsy. The new antiepileptic drugs have not proved yet to be superior than the already known, whose main pharmacological characteristics are also exposed. Though in most of the occasions they are not better, they are undoubtedly more expensive and increase the prices of the treatments.

Key words: Epilepsy, antiepileptic drugs, anticonvulsants.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fauci AS , Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL et al. Principios de medicina interna. Compendio. 14 ed. España: S.A.U.McGraw-Hill. 1999. p.1026-33.
2. Pedley TA. Las epilepsias. En: Bennett JC, Plum F. Tratado de Medicina Interna de Cecil. 20ª ed. Mexico: Editorial McGraw-Hill Interamericana; 1996. p.2443-57.
3. Mc Namara JO. Fármacos eficaces para el tratamiento de las epilepsias. En: Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ma ed. México: Editorial Mc. Graw-Hill; 2001. p.529-56.
4. Peter RJ, Meldrum BS. Antiseizure drugs. En: Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. 8va ed. New York: Editorial Lange Medical Books/Mc Graw-Hill; 2001. p.395-418.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 4 th ed. Edinburgh : Editorial Churchill Livingstone; 1999:566-78.
6. Anónimo. Gasto en medicamentos e innovación terapéutica. Boletín GROC 2004;17:13-8.
7. Schachter SC. Antiepileptic drug therapy: General treatment, principles and application for special populations. Epilepsia 1999;40;Sup 9:20-5.
8. Morón-Levy. Farmacología General. La Habana : Editorial Ciencias Médicas; 2002.
9. Cires M, Vergara E. Guía terapéutica para la atención primaria de salud en Cuba. La Habana: Editorial José Martí; 1995:121-6.
10. Morgan F. Drug treatment of epilepsy. BMJ 1999;318:106-9.
11. González R. Un análisis sobre las interacciones de los medicamentos antiepilépticos y su relevancia clínica. Rev Cubana Farm. 1990;24(2):153-8.
12. Bergey GK, Colmes GL. Recent advances in the management of epilepsy (Live Web Conference) CME. Release date: January 14, 2004. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewprogram/2885?mpid=23738> [Consultado: 2 de abril de 2004].
13. Acharya NV , Pickering RM, Wilton LW, Shakir SAW. The safety and effectiveness of newer antiepileptics: a comparative postmarketing cohort study. J Clin Pharmacol. 2005;45:385-93.
14. Mayor S. NICE gives guidance on use of new antiepileptic drugs in children. BMJ 2004;328:1093.
15. Shechter T, Shorer Z, Kramer U, Lerman-Sagie T, Ronen R, Gorodischer R. Adverse reactions of topiramate and lamotrigine in children. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005;14:187-92.
16. Anónimo. Le palmars 2004 des médicaments. Prescrire 2005;25:85-7.

Recibido: 14 de junio de 2005. Aprobado: 17 de junio de 2005.

Dra. *Alicia Zapata Martínez*. Cervantes No. 83 entre Goicuría y Destrampes, municipio 10 de Octubre, Ciudad de La Habana, Cuba.

¹Especialista de II Grado en Farmacología. Profesora Auxiliar de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera".

²Especialista de II Grado en Farmacología. Máster en Farmacología. Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas "Enrique Cabrera".

³Especialista de II Grado en Neurología. Profesora Auxiliar de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas "Finlay-Albarrán".

