

Hospital Pediátrico Universitario "William Soler"

Algunas consideraciones en relación con los medicamentos antiepilépticos de nueva generación en los niños

Dr. Desiderio Pozo Lauzán¹ y Dra. Albia J. Pozo Alonso²

RESUMEN

El objetivo de este trabajo es revisar las principales drogas antiepilépticas de segunda generación y su administración en los niños: vigabatrina, felbamato, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, zonisamida, levetiracetam y stiripentol. Al inicio se recomendaron en pacientes adultos con epilepsias focales refractarias, sin embargo desde hace varios años, se ha demostrado su eficacia en diferentes tipos de crisis en los niños. La lamotrigina y el topiramato se consideran medicamentos de amplio espectro. Se enfatiza en el metabolismo, vías de eliminación, indicaciones, dosis en los niños, interacciones medicamentosas y efectos colaterales de los medicamentos antiepilépticos de segunda generación. Se mencionan algunos de los nuevos medicamentos que actualmente están en investigación como antiepilépticos y que constituyen una tercera generación.

Palabras clave: Drogas antiepilépticas, epilepsia refractaria, efectos colaterales.

El tratamiento de la epilepsia ya no es puramente anticonvulsivante, actualmente se dirige a la modificación del pronóstico de dicha entidad y a minimizar su fármacorresistencia.

El desarrollo de drogas antiepilépticas comenzó con la experimentación animal. Durante la segunda mitad del siglo pasado se fue imponiendo el denominado diseño racional de las drogas, lo cual condujo a la aparición, luego de aproximadamente 20 años sin nuevos medicamentos antiepilépticos, de los llamados medicamentos antiepilépticos de segunda generación.¹

La producción de las nuevas drogas se basó fundamentalmente en los mecanismos siguientes:

- A) modulación de los canales iónicos dependientes del voltaje. Lo anterior está relacionado con la propagación del potencial de acción;
- B) potenciación de la acción inhibitoria del ácido gammaaminobutírico (GABA) y
- C) supresión de la acción excitadora del ácido glutámico.¹

Los nuevos fármacos antiepilépticos se indicaron al inicio en las epilepsias focales. Sin embargo, a través de los años algunos han demostrado poseer un amplio espectro. Desde su introducción fueron indicados en adultos y más adelante, la mayoría se comenzó a emplear en la epilepsia refractaria de los niños.

En la década de los 90, la Administración de Drogas y Alimentos del Gobierno de los Estados Unidos de América, aprobó 8 antiepilépticos de nueva generación.² Con anterioridad, algunos de ellos ya se utilizaban en Europa y otros países. Los medicamentos autorizados fueron los siguientes:² felbamato (1993); gabapentin (1993); lamotrigina (1994); topiramato (1996); zonisamida (1996); tiagabina (1997); oxcarbazepina (1999); levetiracetam (1999).

Desde septiembre de 1998 comenzamos a introducir de forma paulatina algunos de los medicamentos de segunda generación (lamotrigina, vigabatrina, topiramato y otros) en pacientes ingresados con epilepsia refractaria u otras epilepsias en el Servicio de Hospitalización del Departamento de Neuropediatría del Hospital Pediátrico Universitario William Soler. Esto se ha podido realizar gracias a la colaboración del Ministerio de Salud Pública, el cual ha hecho posible la adquisición de dichos medicamentos, que son entregados a los familiares sin costo alguno.

MEDICAMENTOS ANTIEPILÉPTICOS DE SEGUNDA GENERACIÓN

Vigabatrina

De todos los nuevos antiepilépticos, la vigabatrina es el primero. Se comercializa en España y en otros países europeos desde 1990,³ pero aún no ha sido aprobado en los Estados Unidos de América.² Tiene una estructura análoga al ácido gammaaminobutírico (GABA) y un apéndice vinil con una capacidad de inhibición irreversible de la GABA transaminasa, encargada del catabolismo del GABA (catabolizar).⁴ Este neurotransmisor es sintetizado a partir del ácido glutámico por la acción de la decarboxilasa del ácido glutámico. El GABA es un neurotransmisor inhibitorio y se encuentra ampliamente distribuido por el sistema nervioso central.

La vigabatrina establece su mecanismo de acción inhibiendo de forma irreversible la GABA transaminasa.³ La absorción es elevada después de su ingestión y no se afecta por la alimentación. Alcanza su pico de concentración a las 2 horas, mientras que el nivel plasmático se alcanza entre el segundo y tercer día después de iniciado el tratamiento.^{3,5} La vigabatrina debe administrarse en dos tomas diarias y se excreta por vía renal el 90 % y el 10 % mediante el hígado.⁶

Indicaciones: Preferentemente en los espasmos infantiles, en especial en aquellos que se acompañan del complejo esclerosis tuberosa.⁷ Se indica también en las epilepsias parciales.

Dosis: Comenzar con 40-50 mg/kg/día, aumentar cada 4 días. En caso necesario, se puede administrar un máximo de 200 mg/kg/día.

Efectos colaterales: Somnolencia, mareos, apatía, irritabilidad, hiperactividad, incremento del apetito, ataxia, diplopía, cuadros de carácter psicótico.³ Desde 1997 se ha informado de la existencia de reducción concéntrica del campo visual.^{8,9}

Felbamato

El felbamato se introdujo en 1978 y fue el primero de los antiepilépticos de segunda generación comercializado en Estados Unidos después del ácido valproico.¹⁰ Debemos aclarar que este medicamento se comenzó a emplear en Europa y otros países con anterioridad.

El felbamato es un dicarbamato, está relacionado con el meprobamato¹¹ y su mecanismo de acción parece estar relacionado con el bloqueo del receptor para el N-metyl-aspartato (MMDA) -alterando la permeabilidad del calcio- y con el bloqueo de los canales del sodio dependientes de voltaje. Se metaboliza mediante el citocromo P-450 (15 %), glucuronidación (10 %) e hidrólisis (25 %) y se excreta por el riñón en el 40 al 50 %.¹²

La eliminación en los niños es más rápida que en los adultos. Se emplea en monoterapia y en politerapia, fundamentalmente en los ataques refractarios. La absorción oral es aceptable.

Indicaciones: Síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia parcial compleja. Se debe emplear en niños entre los 2 y 14 años.

Dosis: 15-45 mg/kg/día, cada 6-8 horas.

Efectos colaterales: anorexia, vómitos, insomnio, somnolencia, cefaleas náuseas, ataxia. La aparición de reportes de anemia aplásica y hepatotoxicidad ha dado lugar a que en los Estados Unidos y en otros países se haya recomendado su empleo de forma muy limitada.¹³

Lamotrigina

Este medicamento pertenece al grupo de las feniltriazinas¹⁴ y su mecanismo de acción no está completamente dilucidado, aunque se conoce que inhibe los canales de sodio dependientes o sensitivos del voltaje. También disminuye la excitabilidad neuronal, ya que inhibe la liberación excesiva de neurotransmisores excitatorios, fundamentalmente el glutamato y el aspartato.

La lamotrigina no altera el metabolismo de otros fármacos, aunque puede reducir en un 25 % los niveles de ácido valproico.¹⁵ Se emplea como monoterapia o terapia adjunta.

Este medicamento tiene muy buena absorción después de la administración oral. La ingestión de alimentos no afecta la absorción.¹⁴ Se metaboliza primariamente en el hígado por glucuronización, mientras que el 10 % se excreta por la orina.¹⁵

Esta droga antiepiléptica alcanza un pico de máxima concentración entre la primera y tercera hora después que es administrada. Después existe una segunda elevación entre las 4 y 6 horas.¹⁴

Indicaciones: Es de amplio espectro. Epilepsias parciales y generalizadas (epilepsia con ausencias, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Lennox-Gastaut, crisis neonatales refractarias).¹⁵ No debe indicarse en la epilepsia mioclónica severa del lactante (síndrome de Dravet), porque puede agravar las crisis mioclónicas. Debe aclararse que este medicamento puede agravar las crisis mioclónicas en algunos pacientes con epilepsia mioclónica juvenil.

En pacientes que han recibido antes ácido valproico (inhibidor enzimático), la dosis de comienzo es 0,15 mg/kg/día durante 2 semanas. Debe aumentarse hasta una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg/día. En los que reciben antiepilépticos inductores enzimáticos la dosis de comienzo debe ser 0,6 mg/kg/día durante 2 semanas y se aumentará de forma gradual hasta 5-15 mg/kg/día.

Si se emplea en monoterapia debe comenzarse a 0,3 mg/kg/día durante 2 semanas y se aumenta de forma gradual hasta 2-8 mg/kg/día.

Efectos colaterales: rash, síndrome de Stevens Johnson, ataxia, insomnio, vómitos, linfadenopatía, visión borrosa, hirsutismo.¹⁵

Topiramato

Es un monosacárido derivado del D-enantiómero de la fructosa y su estructura química es diferente a la de otras drogas antiepilépticas.¹⁵ Posee varios mecanismos de acción:¹⁶⁻¹⁸

- A) Bloquea los canales de sodio dependientes del voltaje.
- B) Aumenta la actividad del ácido gammaaminobutírico en los receptores GABA-A.
- C) Reduce la liberación del glutamato (neurotransmisor excitatorio).
- D) Inhibe la anhidrasa carbónica eritrocitaria.

El topiramato se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal.¹⁵ Se elimina el 50-80 % por la orina, sin cambios¹⁹ y se metaboliza en el hígado en el 20 %.^{20,21} La vida media es de 20-30 horas.

Indicaciones: Es de amplio espectro, se indica principalmente en las epilepsias parciales y generalizadas, el síndrome de West, síndrome de Lennox-Gastaut, epilepsia mioclónica juvenil, epilepsia mioclónica severa de la lactancia (síndrome de Dravet).²²⁻²⁴

Dosis: monoterapia o terapéutica adjunta. Dividida dos veces al día. La dosis inicial es de 0,25-2 mg/kg/día y la máxima de 25 mg/kg/día, en el síndrome de West.²⁴

Efectos colaterales: vértigos, somnolencia, ataxia, alteración de la concentración, pérdida de peso, aumento del riesgo de nefrolitiasis (1,5 %), confusión, fatiga, trastornos del lenguaje, náuseas, diplopía, El riesgo de cálculos renales se incrementa con la administración concomitante de inhibidores de la anhidrasa carbónica y también con el tratamiento con dieta cetogénica.²⁵

Si existen antecedentes familiares de cálculos renales no deberá indicarse este medicamento.²⁵ Se ha reportado glaucoma con ángulo cerrado.²⁶

Tiagabina

Es un derivado del ácido nípecótico. Inhibe la GAT-1, una de las cuatro proteínas transportadoras del ácido gammaaminobutírico (GABA) sináptico. La tiagabina impide la recaptación de dicho neurotransmisor por las células gliales y por las neuronas, aumentando la cantidad de GABA que permanece en las sinapsis.

El 96 % se une a las proteínas del plasma y se metaboliza por la enzima CYP3 del citocromo P450 del hígado. Solamente se elimina el 2 % por la orina, sin cambios. El metabolismo es inhibido ligeramente por el ácido valproico^{27,28} y se absorbe de forma rápida por vía oral.

Indicaciones en adultos: Se asocia a otros antiepilépticos en ataques parciales refractarios. También se emplea en ataques generalizados. Se ha utilizado en monoterapia. Las referencias sobre la eficacia de la tiagabina en los niños son muy escasas.¹⁵

Indicaciones en niños: Terapéutica adjunta en epilepsias parciales y en espasmos infantiles. Se recomienda una dosis inicial desde 0,25-0,5 mg/kg/día, con incrementos de 0,25-0,5 mg/kg/día e intervalos de 2 a 4 semanas. La dosis máxima es de 1-2 mg/kg/día.²⁹

Efectos colaterales: Vértigo, cefaleas, somnolencia, dificultad en la concentración, astenia.^{27,29}

Oxcarbapentina

El mecanismo de acción específico aún no está aclarado, pero su acción antiepiléptica está relacionada con el bloqueo de los canales de sodio por su metabolito activo, el derivado monohidroxi-10.^{30,31} Puede ser una alternativa eficaz de la carbamazepina.

Indicaciones: Epilepsias generalizadas (con ataques tónico-clónicos) y epilepsias parciales.

Dosis: 10-45 mg/kg/día.

Efectos colaterales: Son menores que con la carbamazepina: mareos, somnolencia, fatiga, cefaleas.^{30,31}

Zonisamida

Es una sulfonamida, desarrollada originalmente en Japón.³² El mecanismo de acción no está completamente precisado. Sin embargo, estudios *in vitro* sugieren que está relacionado con el bloqueo de los canales de sodio dependientes de voltaje. También reduce las corrientes de calcio tipo T dependientes de voltaje, estabilizando las membranas de las neuronas.

La zonisamida se metaboliza en el hígado por el citocromo P450. Alrededor del 30 % del medicamento se excreta sin cambios por la orina. Se absorbe totalmente después de su ingestión oral y alcanza su nivel plasmático entre las 2 y 4 horas.³³⁻³⁵

Indicaciones: Ataques parciales, espasmos infantiles, ausencias, epilepsias mioclónicas progresivas.^{34,36,37}

Dosis: 3-12 mg/kg/día.

Gabapentina

Está relacionada estructuralmente con el ácido gammaaminobutírico (GABA). No se ha demostrado que actúe sobre los receptores gabaérgicos. Su mecanismo de acción es desconocido, sin embargo se ha sugerido que tenga efecto sobre los canales de sodio dependientes de voltaje.

A diferencia del GABA, este medicamento atraviesa la barrera hematoencefálica y compite con el transporte de aminoácidos: L-leucina, L-soleucina, L-valina y L-fenilalanina, que son precursores del glutamato (neurotransmisor excitatorio). Debido a lo expuesto con anterioridad es posible que disminuya la producción del glutamato.^{34,38}

Indicaciones: Como terapéutica adjunta en crisis parciales.

Dosis inicial: 10 mg/kg/día

Dosis de mantenimiento: máximo de 100 mg/kg/día.

Efectos colaterales: Somnolencia, fatigas, ataxia, mareos, náuseas, diplopía, mioclonias.^{5,34,38}

Levetiracetam

Es una pirrolidona, cuyo mecanismo de acción en la epilepsia se desconoce. No se metaboliza en el hígado y la mayor parte se excreta en la orina sin modificaciones. No existen interacciones medicamentosas de significación.^{38,39} y se refieren varios reportes de su utilización en niños.⁴⁰

Indicaciones: Terapéutica adjunta en epilepsias mioclónicas y epilepsias parciales.

Dosis inicial: 10 mg/kg/día. Se incrementa hasta un máximo de 40-60 mg/kg/día, dividido 2 veces al día.

Efectos colaterales: Somnolencia, astenia, vértigos, trastornos de la coordinación, trastornos de conducta, apatía, depresión, síntomas psicóticos.⁴⁰

Stiripentol

Esta droga antiepiléptica fue descrita por primera vez en 1978.⁴¹ y es derivada del phenyl-1-pentenol. El mecanismo de acción en humanos permanece aún en investigación, pero se plantea que inhibe la actividad del citocromo P450.^{42,43} Lo anterior provoca el aumento de las concentraciones plasmáticas de otros antiepilépticos administrados juntamente.⁴²

Indicaciones: Se recomienda como terapéutica concomitante con carbamazepina, en los pacientes con crisis parciales refractarias a la vigabatrina. Debe administrarse en niños con

epilepsia mioclónica severa de la lactancia junto con clobazán. En lactantes con crisis epilépticas migratorias de la lactancia puede mostrar una respuesta positiva en combinación con carbamazepina.⁴²⁻⁴⁴

Dosis de inicio: 50 mg/kg/día. Se aumenta de forma gradual hasta 100 mg/kg/día.

Efectos colaterales: Trastornos de conducta, trastornos gastrointestinales, somnolencia, ataxia, hipotonía, diplopía, anorexia, pérdida de peso.^{42,43}

NUEVOS ANTIEPILÉPTICOS EN DESARROLLO

Desde hace varios años se están investigando nuevas drogas antiepilépticas que se plantea que tienen algunas ventajas en comparación con las de segunda generación. Dicha afirmación de basa en los aspectos siguientes:⁴⁵⁻⁴⁷

1. Aumento de la tolerancia a través de cambios en la estructura química.
2. Nuevas combinaciones de los mecanismos de acción.
3. Mejoría de las propiedades farmacológicas.

En estos momentos se están investigando nuevos medicamentos de tercera generación. Los nombres originales de algunos de ellos son:⁴⁵⁻⁴⁸ carbamazepina, felbamate, lamotrigina, topiramato, tiagabina, oxcarbazepina, zonisamida, levetiracetam y stiripentol. At the beginning, they were recommended in adult patients with focal refractory epilepsies; however, their efficacy in different types of seizures in children has been proved for some years. Lamotrigine and topiramate are considered drugs of wide spectrum. Emphasis is made on metabolism, routes of elimination, indications, doses in children, drug interactions and side effects of the second generation antiepileptic drugs. Some of the new drugs that are currently under study as antiepileptic and that constitute a third generation, are mentioned.

SOME CONSIDERATIONS IN RELATION TO THE NEW GENERATION ANTIEPILEPTIC DRUGS IN CHILDREN

The objective of this paper is to review the main second generation antiepileptic drugs and their administration in children: vigabatrin, felbamate, lamotrigine, topiramate, tiagabine, oxcarbazepine, zonisamide, levetiracetam and stiripentol. At the beginning, they were recommended in adult patients with focal refractory epilepsies; however, their efficacy in different types of seizures in children has been proved for some years. Lamotrigine and topiramate are considered drugs of wide spectrum. Emphasis is made on metabolism, routes of elimination, indications, doses in children, drug interactions and side effects of the second generation antiepileptic drugs. Some of the new drugs that are currently under study as antiepileptic and that constitute a third generation, are mentioned.

Key words: Antiepileptic drugs, refractory epilepsy, side effects.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Garaizar C, Villaverde A, Pérez T, Herrera M, Alvarez A. Fármacos antiepilépticos utilizados en la infancia. Nuevos productos y nuevos conceptos. *Anales Pediatr.* 2003; 58:136-45.
2. Benbadis S. Advances in the Treatment of Epilepsy. *Am Fam Phys.* 2001;108:1046-7.
3. Casas C. Datos actuales sobre la vigabatrina. *Rev Neurol.* 2000;(Supl1):S115-S120.
4. Herranz JL, Arteaga R, Armijo JA. Nuevos Antiepilépticos: Vigabatrina, Lamotrigina y Felbamato. *Rev Neurol.* 1994;9:410-7.
5. Malagón-Valdez J. Nuevos antiepilépticos: indicaciones y efectos colaterales. *Rev Neurol.* 2004;39:570-75.
6. Ben-Menachen E. Vigabatrin. Chemistry, absorption, distribution and elimination. En: Levy RH, Meldrum BS, eds. *Antiepileptic Drugs*. 4ed. New York: Raven Press; 1995. p.15-23.
7. Elterman RD, Shields WD, Manfield G. Infantile Spasms. *Neurology.* 2001;57:1416-21.
8. Eke T, Talbot JF, Lawden MC. Severe persistent visual field constriction associated with Vigabatrin. *Br Med J.* 1997;314:180-1.
9. McDonagh J, Stephen LJ, Dolan FM, Parks S, Dutton GH, Kelly K *et al.* Peripheral Retinal Dysfunction in patients taking Vigabatrin. *Neurology.* 2003;61:1690-4.
10. Yoon Y, Jagoda A. New Antiepileptic Drugs and Preparations. *Em Med Clin North Am.* 2000;18:755-65.
11. Brodie MJ. Felbamate: a New Antiepileptic Drug. *Lancet.* 1993;341:1445-6.
12. Theodore WH. Felbamate. En: Fadie MG, Vajda F, eds. *Antiepileptic Drugs: Pharmacology and Therapeutics*. Berlin: Springer; 1999. p.499-514.
13. Pellock JM. Felbamate. *Epilepsia.* 1999;40 Suppl 5: 57-62.
14. Garnett WR. Lamotrigine: Pharmacokinetics. *J Child Neurol.* 1997;12 Suppl 1: 10-5.
15. Bergin A, Connolly. New Antiepileptic Drug Therapies. *Neurol Clin.* 2002;20:1163-72.
16. Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett.* 1997;231:123-6.
17. Brown SD, Wolf HH, Swinyara EA. The Novel Anticonvulsant Topiramate reduces GABA-mediated chloride flux. *Epilepsia.* 1993;34 Suppl 2: 122-123.
18. Kuzniecky R, Hetherington H. Topiramate increases cerebral GABA in Healthy Humans. *Neurology.* 1998;51:627-9.
19. Shank RP, Gardocki JF, Vaughn JL. Topiramate: preclinical, evaluation of a structurally novel anticonvulsant. *Epilepsia.* 1994;35:450-60.
20. Herranz JL. Datos actuales sobre el Topiramato. *Rev Neurol.* 2000;30 Suppl 1: 123-1360.
21. Garnett WR. Clinical Pharmacology of Topiramate: a review. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1: 132-136.
22. Ritter F, Glauser TA, Elterman RD, Wyllie E. Effectiveness, tolerability and safety of Topiramate in children with partial-onset seizures. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1: 82-85.
23. Glauser TA, Levisonh PM, Ritter F, Rajeesh CS. Topiramate in Lennox-Gastaut Syndrome: open-label Treatment of Patients Completing a Randomized Controlled Trial. *Epilepsia.* 2000;41 Suppl 1: 86-90.
24. Glauser TA, Clark PO, Mcgee K. Long-Term Response to Topiramate in Patients with West Syndrome. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 1: 91-94.
25. Kuo RL, Moran ME, Kiim DH, Abrahams HM, White MD, Lingeman JE. Topiramate-induced Nephrolithiasis. *J Endourol* 2002;16:229-31.
26. Banta JT, Hooffman K, Budenz DL, Ceballos E, Greenfield. Presumed Topiramate-induced bilateral acute angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2001;132:112-4.
27. Herranz JL. Datos actuales sobre la Tiagabina. *Rev Neurol.* 2000;30 Suppl 1: 139-141.
28. Faught E. Pharmacokinetic considerations in prescribing antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2001;42:19-23.

29. Pellock JM. Tiagabine experience in children. *Epilepsia* 2001;42 Suppl 3: 49-5.
30. Wellington K, Goa KL. Oxcarbazepine. An Update of Its Efficacy in the Management of Epilepsy. *CNS DRUGS* 2001;15:137-63.
31. Bang LM, Goa KL. Oxcarbazepine:a review of its use in children with epilepsy. *Pediatr Drugs* 2003;5:557-73.
32. Seino M, Ito T. Zonisamide. En: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: a comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lipincolt-Raven; 1997. p.1619-26.
33. Rock DM, Macdonald RL, Taylor CP. Blockade of sustained repetition actions potentials in cultures of spinal cord neurons by Zonisamide (AD810,CI912). A novel anticonvulsant. *Epilepsy Research* 1989;3:138-43.
34. Mellalbaldauf C. Novas Drogas Antiepilépticas. En: Cukiert A, ed. *Tratamento Clínico E Cirúrgico Das Epilepsias de Difícil Controle*. Sao Paulo: Lemos Editorial; 2002. p. 50-67.
35. Morantz C, Torrey B. Practice Guideline Briefs. *Am Fam Phys*. 2005;71:334-44.
36. Henry TR, Leppick IE, Gummit RJ, Jacobs M. Progressive Myoclonus Epilepsy Treated with Zonisamide. *Neurology* 1998;388:928-31.
37. Susuki Y, Imaik K, Toribe Y, Ueda H, Yanagihara K, Shimono K, *et al*. Long term response to Zonisamide in patients with West Syndrome. *Neurology* 2002;58:1556-9.
38. Cloyd JC, Remmel RP. Antiepileptic Drug Pharmacokinetics and Interactions:impact of Treatment of Epilepsy. *J Human Pharmacol Drug Ther*. 2000;20:1404-515.
39. Shorvon S. Pyrrolidone derivatives. *Lancet*. 2001;358:1885-92.
40. Bourgeois BFD, Holder DL, Valencia. Open label assesment of Levetiracetam efficacy and adverse effects in a pediatric population. *Epilepsia* 2001;42 Suppl: 36-9.
41. Astoin J, Marivain A, Riveron A, Crucify M, Lapotre M, Torres Y. Action de nouveaux alcools alpha-ethyleniques sur le systeme nerveux central. *Euro J Chem Chim Ther*. 1978;13:41-7.
42. Pérez J, Chiron C, Musiac C, Rey E, Bleaut H, d'athis P, Vincent J, Dulac O. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1618-26.
43. Chiron C, Marchand Mc, Tran A, Rey E, d'Athis P, Vincent J, *et al*. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy:a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet*. 2000;356:1638-41.
44. Coppola G, Plouin P, Chiron C, Robain O, Dulac O. Migrating partial seizures in infancy: a malignant disorder with developmental arrest. *Epilepsia* 1995;36:1017-24.
45. Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15:339-50.
46. Nicolson A, Leach JP. Future prospects for the drug treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2001;15:955-68.
47. Hovinga CA. Novel Anticonvulsants in Development. *Expert Opin Investing Drugs* 2002; 10:1387-406.
48. Bialan M, Johannessen SI, Kuferberg HJ, Levy RH, Loiseau P, Perucca E. Progress Report On New Antiepileptic Drugs. A summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI). *Epilepsy Res*. 2002;51:31-71.

Recibido: 21 de mayo de 2005. Aprobado: 16 de junio de 2005.

Dr. Desiderio Pozo Lauzán. Calle 100 y Perla. Altahabana. CP 10800. Boyeros. Ciudad de la Habana. Cuba.

Correo electrónico: pozo@infomed.sld.cu

¹Especialista de II Grado en Pediatría y en Neurología. Profesor Titular. Doctor en Ciencias Médicas.
²Especialista de II Grado en Pediatría y en Neurología. Profesora Auxiliar.

Rev Cubana Pediatr. 2005;77(2)