

REVISIÓN BIBLIOGRAFICA

Manejo terapéutico actual de la epilepsia refractaria a los medicamentos antiepilépticos clásicos

Current therapeutic management of epilepsy refractory to classic antiepileptic drugs

Dra. Tania García Arias*, Dra. Indira López Gutiérrez**, Dra. Lourdes María García Illán***

*Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Máster en Longevidad Satisfactoria. Residente de Farmacología. Profesora Instructora. **Especialista de Primer Grado en Farmacología. Profesora Asistente. ***Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Farmacología. Máster en Educación Médica Superior. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas "Carlos J. Finlay", Camagüey, Cuba. **Correspondencia a:** Dra. Indira López Gutiérrez, correo electrónico: indigutierrez@iscmc.cmw.sld.cu.

RESUMEN

La epilepsia es una afección frecuente del sistema nervioso central y una de las primeras causas de morbilidad neuropediátrica. Un problema terapéutico actual es el número de pacientes con epilepsia refractaria a los medicamentos antiepilépticos clásicos. Se realizó una revisión bibliográfica actualizada, empleando los servicios disponibles en la red Infomed, sobre los nuevos enfoques terapéuticos de la epilepsia refractaria a los antiepilépticos clásicos. En la literatura se evidencia cómo se ha revolucionado el tratamiento médico y el pronóstico, al complementar el manejo tradicional de esta entidad con la introducción de los antiepilépticos de segunda generación o nuevos antiepilépticos.

Palabras clave: EPILEPSIA; TERAPÉUTICA.

Descriptor: EPILEPSIA; TERAPÉUTICA.

SUMMARY

Epilepsy is a common central nervous system disease and one of the first causes of neuro-pediatric morbidity. A current therapeutic problem is a number of patients who suffer from epilepsy refractory to classic antiepileptic drugs. An updated bibliographical review about the new therapeutic approaches for epilepsy refractory to classic antiepileptic drugs was carried out using the resources available in Infomed network. In the specialized literature it is evident how medical treatment and prognosis have been revolutionized at the time of complementing the traditional management of this entity with the introduction of antiepileptic drugs of second generation or new antiepileptic drugs.

Key words: EPILEPSY; THERAPEUTICS.

Descriptor: EPILEPSY; THERAPEUTICS.

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una afección frecuente del sistema nervioso central, afecta entre 0,5 y 1 % de la población mundial. (1, 6) Según los criterios de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), la prevalencia de ésta oscila entre 1,5 y 10,8 por cada 1 000 habitantes y la incidencia entre 20 y 70 por cada 100 000 habitantes por año. (2) Ocupa uno de los primeros lugares en la morbilidad neuropediátrica (3) y se estima una prevalencia entre el ocho y el 15 % por cada mil niños en países desarrollados. (4, 5) Es más frecuente en menores de 20 años, disminuye en la adultez y vuelve a incrementarse por encima de los 70 años. Se habla de un predominio masculino. (6)

En América Latina por lo menos cinco millones de personas padecen este trastorno. (7) En nuestro país, según estudios epidemiológicos realizados sobre la prevalencia de la epilepsia, ésta se encuentra entre un seis y un ocho por ciento por cada 1 000 habitantes. (2)

La ILAE plantea que del 80 al 85 % de los epilépticos se controlan satisfactoriamente con los fármacos antiepilépticos clásicos (FAE) y que de un 15 a un 20 % requieren otra opción medicamentosa o procedimiento quirúrgico. (2) Algunos autores consideran que solo del cinco al diez por ciento de los enfermos no pueden controlarse con los medicamentos conocidos y se catalogan como



epilepsias de difícil control, refractarias o intratables. (2, 8)

Con el objetivo de lograr un mayor control de las epilepsias refractarias u otros tipos de crisis al tratamiento convencional, en 1990 en Europa, Estados Unidos de América y otros países, se comenzaron a introducir medicamentos anticonvulsivantes de segunda generación (felbamato, lamotrigina, vigabatrina, gabapentina, oxcarbazepina y topiramato) y en 1998 se comenzó a incorporar en el servicio de hospitalización del departamento de neuropediatría del hospital pediátrico universitario "William Soler" de la Habana, de forma paulatina, algunos de ellos como: la lamotrigina, la vigabatrina y el topiramato, en pacientes con dichas epilepsias. (2, 9)

Según la opinión de expertos de la "American Academy of Neurology" y la "American Epilepsy Society", todos los antiepilépticos clásicos o de primera generación son medicamentos eficaces, que continúan desempeñando un papel importante en el tratamiento actual de la epilepsia. Estos fármacos en la actualidad se emplean en el tratamiento como primera opción para muchos tipos de crisis epilépticas o síndromes epilépticos, (7) pero no son capaces de suprimir los ataques en un 20-30 % de los pacientes y con demasiada frecuencia ocasionan reacciones adversas, que van desde molestias leves a nivel del SNC, hasta la muerte por aplasia medular o daño hepático. (6)

Los antiepilépticos de segunda generación fueron aprobados inicialmente como terapia adjunta, y con posterioridad en monoterapia para varios tipos de crisis epilépticas en el adulto y en los niños. (7) Algunos especialistas británicos señalan que han aportado beneficios favorables respecto a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas, siendo más sencillas, por lo que son de más fácil manejo. Tienen menor tiempo de vida media, no actúan sobre sistemas enzimáticos en el hígado y, por lo tanto, tienen menos interacciones medicamentosas, lo que ha potenciado la utilización de estos MAC en entidades clínicas ajenas a la epilepsia. (6, 10)

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 en Europa, Estados Unidos de América y otros países, fueron indicados en adultos y más adelante la mayoría se comenzó a emplear en la epilepsia refractaria de los niños. (9) Estos MAC de segunda generación cuentan entre sus ventajas con una menor incidencia de efectos secundarios (11) y algunos hasta pueden modificar el pronóstico de la enfermedad. (2)

En Cuba, estos fármacos se comercializan desde el año 2002; inicialmente vigabatrina y más tarde lamotrigina, topiramato y gabapentina, gracias a un gran esfuerzo de nuestro sistema de salud, que ha garantizado su suministro de forma estable, a pesar

del costo elevado de los mismos. Todavía es reducido el número de pacientes que utilizan estas drogas, por lo que no existe experiencia suficiente con su uso. Ello motivó la realización del presente trabajo, con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre la utilización de estos fármacos en los casos de epilepsia de difícil control.

DESARROLLO

Se realizó una revisión bibliográfica actualizada sobre la utilización de los nuevos antiepilépticos en los casos de difícil control, empleando los servicios de la red Infomed. La mayor parte de la información se obtuvo de las revistas médicas cubanas disponibles en Scielo, así como de textos clásicos de Farmacología Clínica.

Según Morón, la epilepsia es un trastorno frecuente del SNC, 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 éstas son causadas por descargas neuronales excesivas e hipersincrónicas, que se prolongan por el encéfalo a partir del foco. (1, 6)

Las epilepsias se consideran un síndrome en el que se incluyen, además del tipo de crisis convulsiva, un determinado patrón electroencefalográfico y datos pronósticos, fisiológicos y etiológicos. (6)

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones: parciales (focales) o generalizadas. Las parciales son aquellas, en las que la actividad convulsiva se circunscribe a zonas delimitadas de la corteza cerebral. Las convulsiones generalizadas abarcan regiones difusas del encéfalo simultáneamente. Las primeras por lo general aparecen en caso de anomalías estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anomalías celulares, bioquímicas o estructurales, que tienen una distribución más amplia. (12)

En 1981, la ILAE publicó una versión modificada de la Clasificación internacional de las convulsiones epilépticas, que continúa siendo un método útil de clasificación. Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas de las convulsiones y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG). (12)

La descarga paroxística de un foco epiléptico es consecuencia de un fracaso en el equilibrio entre mecanismos de carácter excitador e inhibitor. Aunque las bases de la epilepsia humana no son todavía conocidas y la mayor parte de los datos se han obtenido en modelos experimentales de crisis parciales, parece que en el inicio y la propagación de la descarga paroxística intervienen: a) la capacidad de un grupo de neuronas para generar la descarga; b) la capacidad del sistema excitador glutamatérgico, en especial de los receptores para N-metil-D-aspartato (NMDA), para amplificar la señal,

generándola y propagándola y c) la capacidad del sistema inhibitor GABAérgico, para regular la activación de los receptores NMDA, impedir la génesis de la descarga y controlar su propagación intracerebral. (13)

Inicio de la actividad epiléptica. Las crisis suelen originarse a partir de los cambios paroxísticos de despolarización (PDS), que se observan en el foco epiléptico. El inicio de la descarga se atribuye a la activación de receptores glutamatérgicos para el ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxiazol-propiónico (AMPA), que permite una rápida entrada de sodio; la prolongación de la descarga y la despolarización mantenida se atribuyen a la estimulación de receptores glutamatérgicos NMDA que provocan, además de una entrada rápida de sodio, una lenta entrada de calcio; la hiperpolarización que le sigue al parecer se debe a una salida activa de potasio, que se atribuye a una reacción inhibitora GABAérgica que, en condiciones normales, limita la extensión de la descarga. (13)

Sincronización de la descarga. Para que se propague la descarga paroxística de un foco epiléptico debe haber una sincronización de la descarga, es decir, un reclutamiento de neuronas normales vecinas que descarguen simultáneamente.

Propagación de la descarga. La descarga se propaga a otras áreas corticales del neocórtex y del otro hemisferio, a los núcleos subcorticales (tálamo y ganglios basales), al bulbo y a la médula. (13)

La mayor parte de los fármacos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epiléptico; más bien impiden la propagación de la descarga a estructuras normales vecinas. Los efectos de los antiepilépticos que se observan a concentraciones terapéuticas que al parecer tienen mayor influencia sobre la génesis y la propagación de las crisis son: la inhibición de los canales de sodio, la facilitación de la inhibición GABAérgica, la inhibición de la excitación glutamatérgica y la inhibición de los canales T de calcio talámicos. (13)

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. (6) Debido a ello, el objetivo del tratamiento de la epilepsia es disminuir o controlar las crisis epilépticas para garantizar una adecuada calidad de vida en los pacientes. (7)

Los MAC constituyeron un paso de avance en el campo de la medicina, el primer producto utilizado como antiepiléptico fue el bromuro de potasio (1857). Durante 55 años, no hubo otro fármaco con propiedades similares, hasta que en 1912 se sintetizó el fenobarbital. Desde entonces y hasta 1978 fueron poco a poco apareciendo la fenitoína (DFH), primidona (RM), etosuximida (ESM), diazepam (DZP), clonacepam (CLZ) y ácido valproico (VPA). (2)

El MAC ideal no existe y menos aún el destinado para uso infantil. Esta MAC ideal debería tener un amplio espectro de actividad anticonvulsiva como el ácido valproico, no inducir a interacciones droga-droga, como la gabapentina, tener una vida media larga permitiendo espaciar las dosis a una vez al día, como el fenobarbital, que tiene un tiempo de vida media de 96 horas y no tener efectos colaterales sistémicos, cognoscitivos, conductuales o teratógenos. El MAC ideal también debería tener un mecanismo de acción dependiente, en el que la droga se encuentra inactiva y solo se activara por el desencadenamiento de un proceso epileptogénico. (14, 15)

La década de los 90 fue declarada como «la década del cerebro», por los significativos avances en la investigación neurológica y en el tratamiento farmacológico de la epilepsia. El primer fármaco antiepiléptico de esta nueva generación fue la vigabatrina (VB) en 1990, pero la American Food and Drug Administration (FDA) retrasó su aprobación hasta 1998. En 1993 se autorizó el Felbamato (FBM), el cual se puso oficialmente en 41 años más tarde por la aparición de casos con aplasia medular. A continuación aparecieron: gabapentina (GB) en 1993, lamotrigina (LMT) en 1994, topiramato (TP) en 1996 y tiagabina (TGB). Entrados ya en el nuevo milenio, se pudo conocer de la oxcarbazepina (OXC) y el levetiracetam (LEV). (2)

En la actualidad el control de la epilepsia resulta más fácil que antes, pues se realizan diagnósticos más precisos de los síndromes epilépticos y han surgido nuevos fármacos anticonvulsivantes, además de la cirugía de la epilepsia, la dieta cetogénica y la estimulación del nervio vago. (2) Cuando se inicia un tratamiento antiepiléptico, la elección de un fármaco se realiza según el tipo de crisis, independientemente de su etiología, y se tiene en cuenta, además, la edad del paciente y los efectos secundarios del medicamento. (3) Se prefiere la monoterapia a la politerapia y se opta por criterios farmacológicos racionales, basados en la epileptogénesis. (3)

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

- a) modulación de los canales iónicos dependientes de voltaje. Lo anterior está relacionado con la propagación del potencial de acción;
- b) potenciación de la acción inhibitora del ácido gammaaminobutírico (GABA);
- c) supresión de la acción excitadora del ácido glutámico. (9)

Se ha demostrado que la gabapentina, la lamotrigina, la oxcarbazepina y el topiramato son eficaces en reducir la frecuencia de las crisis parciales, como terapia adjunta en epilepsias focales refractarias. (7) La lamotrigina y el topiramato se consideran medicamentos de amplio espectro. (9)

La gabapentina es un anticonvulsivante, ampliamente utilizado en el tratamiento del dolor neuropático, como la neuralgia del trigémino en casos en que la

carbamazepina no sea bien tolerada, debido a sus efectos adversos (16) en los desórdenes bipolares, y es generalmente un MAC bien tolerado. Este MAC ofrece una nueva herramienta para el alivio del dolor post-operatorio, aliviando el mismo, disminuyendo el consumo de opioides y sus efectos secundarios. (17) Se estima que la gabapentina se une a la proteína alfa2-gama-1, que es una subunidad de los canales de calcio, dependientes del voltaje, lo que disminuye la liberación sináptica de neurotransmisores. (18) Entre sus efectos secundarios más frecuentes se describen: nistagmo, diplopía, cefalea, somnolencia y cansancio. (19)

La vigabatrina es un anticonvulsivante agonista gabaérgico, empleado en monoterapia en el Síndrome de West y en combinación con otros MAC, en el tratamiento de los pacientes con epilepsia parcial resistente, con o sin generalización secundaria. (20) Además, este antiepiléptico ha mostrado un efecto favorable en monoterapia o como tratamiento adjunto en pacientes con espasmos infantiles. (21) Es un fármaco que actúa aumentando las concentraciones del neurotransmisor inhibidor GABA en los tejidos cerebrales, bloqueando la enzima GABA transaminasa. (20) Se conoce desde 1997 que los pacientes tratados con vigabatrina pueden desarrollar constricciones campimétricas, a menudo asintomáticas, (22) además puede producir otras alteraciones oftalmológicas, como epitelopatías pigmentarias, daño en el haz papilo-macular y estrechamiento arterial; por tanto ante las lesiones oftalmológicas de carácter irreversibles, se aconseja el uso estricto y justificado de este fármaco y el seguimiento oftalmológico minucioso de los pacientes. (20)

La lamotrigina es un MAC no aromático de segunda generación, (23) aprobado en 1994 por la FDA2, (6) gana terreno en el tratamiento de todas las formas clínicas de epilepsia, aunque todavía se reserva para pacientes de difícil control. Posiblemente es el más usado de los nuevos MAC; (6) actúa inhibiendo la liberación neuronal del ácido glutámico, principal aminoácido excitador rápido del cerebro, implicado en la génesis de las crisis epilépticas. (24) Se considera un medicamento de amplio espectro, (9) se emplea en epilepsias parciales y generalizadas (epilepsia con ausencia, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de lennox-gastaut, crisis neonatales refractarias). Al igual que otros MAC, tiene utilidad en la profilaxis de la migraña y el tratamiento del dolor neuropático. (2, 25) Las aplicaciones de la lamotrigina han rebasado el campo de la neurología y se ha extendido a otros, como la psiquiatría, donde se emplea en los trastornos bipolares. (2, 26) El

perfil de seguridad limita su uso, el principal efecto adverso de esta droga son las erupciones cutáneas de diversa índole. El riesgo de aparición de toxidermias se incrementa con el ajuste rápido de las dosis, con el uso de dosis más altas que las recomendadas y la utilización concomitante de ácido valproico. (18, 27)

El topiramato, aprobado como terapia adjunta en niños mayores de dos años con convulsiones parciales, parciales secundariamente tónicas clónicas generalizadas y en el síndrome de Lennox-Gastaut; en adultos y niños mayores de diez años con convulsiones parciales o parciales secundariamente tónicas clónicas generalizadas, además se demostró su eficacia en las convulsiones mioclónicas, los espasmos infantiles y las convulsiones parciales refractarias. (11) Los efectos adversos más frecuentes son la somnolencia/fatiga, pérdida de peso/anorexia, nerviosismo, cefaleas, astenia, alteraciones conductuales. Las reacciones adversas aparecen al comienzo del tratamiento y están relacionadas con el rápido escalonamiento de las dosis, mientras que éstas son menores con el tratamiento a largo plazo. (18)

A pesar de la gran utilización terapéutica de estos MAC de segunda generación, la Dirección nacional de medicamentos y tecnología médica (2014) realizó varias transformaciones al Programa Nacional de Medicamentos (sexta versión), con el objetivo de lograr un uso racional de los mismos. Solo existen en el Cuadro Básico de Medicamentos 2014: lamotrigina 100mg, vigabatrina 500mg y gabapentina 300mg, que deben ser prescritos por especialistas en neurología a pacientes con diagnóstico de epilepsia, y en el caso de la gabapentina, su utilización como medicamento de segunda línea de tratamiento, prescrita por especialistas de neurología que laboran en los servicios provinciales. (27, 28) En el Cuadro Básico de Medicamentos 2015 se incluyó el topiramato 100mg. (29)

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con epilepsia refractaria al tratamiento con los medicamentos clásicos responden a los antiepilépticos de segunda generación. En Cuba están disponibles: lamotrigina, vigabatrina, gabapentina y topiramato. El más utilizado es la lamotrigina. Entre las ventajas de este grupo se destacan la menor incidencia de reacciones adversas y de interacciones medicamentosas, así como la capacidad de algunos de modificar el pronóstico de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zapata Martínez A. Desórdenes convulsivos. En: Morón Rodríguez FG, Borroto Regalado R, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Cruz Barrios MA, Fernández García A, et al. Farmacología Clínica. AI. La Habana: ECIMED; 2010. p. 59-72.

2. Valdivia Álvarez I, Abadal Borges G. Epilepsia de difícil control en Pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. *Rev Cubana Pediatr [revista en internet]*. 2005 [citado 13 de febrero 2015]; 77(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
3. Valdivia Álvarez I, Ganelo Loaeza M, Bonet Quesada E, Odales Ibarra R, García García R, Marrero Martínez P. Eficacia de la vigabatrina en la epilepsia refractaria del niño. *Rev Cubana Pediatr [revista en internet]*. 2007, Jul-Sep [citado 13 de febrero 2015]; 79(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312007000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
4. Saygi S, Erol I, Alehan F. Early clinical predictors of intractable epilepsy in childhood. *Turk J Med Sci [revista en internet]*. 2014 [citado 13 de febrero 2015]; 44(3): 490-5. Disponible en: Academic Search Premier.
5. Werz M. Pharmacotherapeutics of epilepsy: use of lamotrigine and expectations for lamotrigine extended release. *Ther Clin Risk Manag [revista en internet]*. 2008, Oct [citado 13 de febrero 2015]; 4(5): 1035-1046. Disponible en: MEDLINE Complete.
6. Zapata Martínez A, Vergel Rivera GM, Paz Sendín L. Aspectos farmacológicos relevantes de los antiepilépticos nuevos. *Rev Cubana Med Gen Integr [revista en internet]*. 2005 [citado 13 de febrero 2015]; 21(5-6). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086421252005000500018&lng=es&nrm=iso.
7. Pozo Alonso AJ, Pozo Lauzán D. Tratamiento con medicamentos antiepilépticos en el niño. *Rev Cubana Pediatr [revista en internet]*. 2013 [citado 13 de febrero 2015]; 85(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312013000400010&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
8. Pozo Lauzán D, Pozo Alonso A. Antiepilépticos de tercera generación. *Rev Cubana Pediatr [revista en internet]*. 2010 [citado 13 de febrero 2015]; 82(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312010000100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
9. Pozo Lauzán D, Pozo Alonso AJ. Algunas consideraciones en relación con los medicamentos antiepilépticos de nueva generación en los niños. *Rev Cubana Pediatr [revista en internet]*. 2005 [citado 13 de febrero 2015]; 77(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000200006&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
10. Pérez Guirola Y. ¿Son útiles los opioides y adyuvantes en el dolor agudo? *Rev Cuba Anestesiol Reanim [revista en internet]*. 2012 [citado 13 de febrero 2015]; 11(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182012000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
11. Calderón E, Vidal MA, Pernia A, Martínez Rodríguez E, Torres LM. Disfunción sexual asociada al uso de gabapentina en el tratamiento del dolor central. *Rev Soc Esp Dolor [revista en internet]*. 2006, Jun [citado 13 de febrero 2015]; 13(5). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113480462006000500004.
12. Lowenstein DH. Convulsiones y Epilepsia. Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser LS, Longo DL, Jameson JL, y Isselbacher KJ, editors. Harrison. Principios de Medicina Interna [en línea]. 18a ed. McGraw-Hill; 2012 [citado 13 de febrero 2015]. p. 12236-12296. Disponible en: <http://www.accesspharmacy.com/content.aspx?aID9105879>.
13. Armijo JA. Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. En: Flores J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3a ed. Masson multimedia; 1997. p. 489-512.
14. Italiano D, Capuano A, Alibrandi A, Ferrara R, Cannata A, Trifiro G, et al. Indications of newer and older antiepileptic drug use: findings from a southern Italian general practice setting from 2005-2011. *Br J Clin Pharmacol [revista en internet]*. 2014, dic [citado 13 de febrero 2015]; doi: 10.1111/bcp. 12577. Disponible en: MEDLINE Complete.
15. Avery AJ, Anderson C, Bond CM, Fortum H, Gifford A, Hannaford PC, et al. Evaluation of patient reporting of adverse drug reactions to the UK Yellow Card Scheme: literature review, descriptive and qualitative analyses and questionnaire surveys. *Health Technol Assess [revista en internet]*. 2011, may [citado 13 de febrero 2015]; 15(20): 1-234. Disponible en: MEDLINE Complete.
16. Sada Ovalle T, Kassian Rank A. Probable relación entre la neuralgia del trigémino y patología de columna cervical. *Rep orte de Casos. Rev Soc Esp Dolor [revista en internet]*. 2008 [citado 13 de febrero 2015]; 15(5). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1134-804620080005&lng=es&nrm=iso.
17. Bafna U, Rajarajeshwaran K, Khandelwal M, Verma AP. A comparison of effect of preemptive use of oral gabapentin and pregabalin for acute post-operative pain after surgery under spinal anesthesia. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol [revista en internet]*. 2014, Jul [citado 13 de febrero 2015]; 30(3): 373-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4152678/>.

18. Chung A, Eiland L. Actualización sobre Antiepilépticos de Segunda Generación. *Pediatric Drugs* [revista en internet]. 2008, Jun-Ago [citado 12 de Agosto 2014]; 10(4). Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/neuroweb469.htm>.
19. Torregrosa de Juan E, Olagüe Díaz P, Royo Maicas P, Fernández Nájera E, García Maset R. Fracaso renal agudo por gabapentina. Descripción de un caso y revisión de la literatura. *Nefrología (Madr.)* [revista en internet]. 2012 [citado 13 de febrero 2015]; 32(1). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000100031&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
20. Asensio Sánchez VM. Constricción del campo visual por vigabatrina. *An Med Interna (Madrid)* [revista en internet]. 2002, Dic [citado 13 de febrero 2015]; 19(12). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992002001200016&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
21. Pozo Alonso AJ, Pozo Lauzán D, Cordero López G. Efecto a corto plazo de la vigabatrina en los espasmos infantiles. *Rev Cubana Pediatr* [revista en internet]. 2007, Ene-Mar [citado 13 de febrero 2015]; 79(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003475312007000100007&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
22. Suárez Baraza J, Suárez Parra S. Retinopatía tóxica por vigabatrina. *Arch Soc Esp Oftalmol* [revista en internet]. 2007, Nov [citado 13 de febrero 2015]; 82(11). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912007001100010&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
23. Pablo Reyes S, Paulina Silva P. Meningoencefalitis aséptica como manifestación de un síndrome de rash con eosinofilia y síntomas sistémicos asociados a drogas por lamotrigina. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr* [revista en internet]. 2014, Mar [citado 13 de febrero 2015]; 52(1). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272014000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
24. Gutiérrez Díaz A, Ramón Rodríguez L, Breña Escobar D, Busto Aguiar R, Font Pavón L, Reyes Carmenate V, et al. Alteraciones hematológicas asociadas al síndrome de hipersensibilidad por anticonvulsivantes en una paciente tratada con lamotrigina. *Rev Med Electrón* [revista en internet]. 2009, May-Jun [citado 13 de febrero 2015]; 31(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S168418242009000300015&lng=es&nrm=iso.
25. López Correa T, Vargas MC, Doménech B, Sánchez Montero FJ, Santos JI, Muriel C. Lamotrigina en el dolor neuropático: revisión bibliográfica. *Rev SocEsp Dolor* [revista en internet]. Ago, 2006 [citado 13 de febrero 2015]; 13(6). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/dolor/v13n6/2006-06-06.pdf>.
26. Bernik V. Aspectos novos: lamotrigina previne recidivas em bipolares, e classe médica analisada, estresse e mortes. *Neuropsiquiatria* [revista en internet]. 2013, Mar-Abr [citado 12 Ago 2014]; 70(2). Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILA CS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=704907&indexSearch=ID>.
27. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2014. Medicamentos dispensados por tarjeta control; p.14.
28. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2014. Medicamentos por certificado médico; p.20.
29. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de Medicamentos. La Habana: ECIMED; 2015. Medicamentos por certificado médico; p.22.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.