

Fármacos antiepilépticos y función cognitiva.

M. E. Garrido

Instituto de Neurociencias "Federico Oloriz"
Universidad de Granada (España)

Correspondencia:

C/ Mano de Hierro, 12 3º izquierda.
18001 Granada (España)
Tel.629/710250 958/244329 Fax: 958/243064
E-mail: person9@ugranada.ugr.es

ARTÍCULO DE REVISIÓN

[\[Resumen\]](#) [\[Abstract\]](#)

- ▶ [Introducción.](#)
 - ▶ [Perspectiva histórica](#)
 - ▶ [Factores implicados en los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos](#)
 - ▶ [Antiepilépticos clásicos y función cognitiva](#)
 - ▶ [Nuevos antiepilépticos y función cognitiva](#)
 - ▶ [Conclusiones](#)
-

Introducción

Todos los fármacos usados en el tratamiento de las epilepsias actúan directamente sobre el Sistema Nervioso Central por lo que, potencialmente, tienen la capacidad de alterar los procesos cognitivos. El objetivo del tratamiento no debe centrarse únicamente en el control de las crisis, sino que debe tender a la integración de los pacientes en su ambiente psicosocial: familiar, académico, laboral, etc.. En otras palabras, el objetivo último debe ser mejorar la calidad de vida del paciente. En este contexto, pequeñas alteraciones en el funcionamiento cognitivo, entendido como capacidad para usar la información del medio de manera adaptativa, pueden llegar a tener un gran impacto en la vida diaria de los pacientes, por lo que conocer los efectos cognitivos adversos de estos fármacos, así como los factores que pueden incrementarlos es esencial para tomar decisiones individualizadas e informadas a la hora de administrarlos. Este artículo pretende presentar una visión general del conocimiento actual de las relaciones entre fármacos antiepilépticos (FAEs) y función cognitiva, atendiendo tanto a los efectos adversos descritos en la literatura, como a los factores que influyen en su aparición, que pueda ayudar al manejo del creciente número de herramientas farmacológicas disponibles en función de las necesidades del paciente concreto.

Perspectiva histórica

Inicialmente, la investigación se centró en el control de las crisis, prestándose escasa atención a los efectos cognitivos ¹. La introducción del fenobarbital (PB) en el tratamiento de la epilepsia en 1912, seguida del de la fenitoína (PHT) en 1938 fueron los principales avances en el tratamiento de esta enfermedad hasta los años cincuenta. Durante este periodo fueron los únicos fármacos eficaces en el control de las crisis. Los primeros estudios sobre los efectos del fenobarbital sobre la función cognitiva no encontraron ningún efecto ² o incluso encontraron efectos beneficiosos ³. En ambos casos las mejoras en el funcionamiento cognitivo posiblemente producidas por el control

de las crisis no se tuvieron en cuenta, convirtiéndose en un factor que probablemente enmascaraba los efectos cognitivos del fármaco ¹.

Durante los años cincuenta y sesenta a pesar de la aparición de otro fármaco eficaz en el control de las crisis, la carbamazepina (CBZ), continuó sin prestarse excesiva atención a los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos (FAEs). No fue hasta la década de los setenta, coincidiendo con la introducción del valproato Sódico (VPA), que el énfasis de la investigación se fijó sobre los efectos cognitivos adversos asociados al uso de FAEs.

En los últimos diez años un cambio en la metodología de investigación farmacológica ha permitido la aparición sucesiva en el mercado una nueva generación de fármacos antiepilépticos - vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), gabapentina (GBP), felbamato (FBM), tiagabina (TGB) y topiramato (TPM) -. El conocimiento sobre los mecanismos de aparición de los distintos fenómenos antiepilépticos ha aumentado. Se han formulado hipótesis que vinculan la epileptogénesis con alteraciones de los canales de sodio y de calcio que modifican los fenómenos de polarización y repolarización de la membrana neuronal y con disfunciones en los mecanismos transmisores inhibitorios y excitatorios. Algunos de los nuevos fármacos antiepilépticos han sido diseñados en base a estas propuestas teóricas de mecanismo de acción. Sin embargo, el conocimiento de los mecanismos de acción tanto de los antiguos como de los nuevos FAEs dista mucho de ser completo. Algunos fármacos no tienen un único mecanismo de acción, no habiéndose clarificado cual de ellos contribuye en mayor medida a su eficacia. Los mecanismos responsables de los efectos secundarios motores y cognitivos de los FAEs tampoco se conoce a fondo. Generalmente se asume que los efectos secundarios cognitivos están relacionados con los mecanismos anticonvulsionantes, pero otros mecanismos aún no identificados podrían estar contribuyendo a estos efectos adversos ⁴; también los efectos sistémicos de estos fármacos -endocrinos y metabólicos- pueden afectar indirectamente la función cerebral ⁵. La tabla 1 resume el conocimiento actual sobre los mecanismos de acción tanto de los antiguos como de los nuevos FAEs.

Tabla 1. Mecanismos de acción específicos de los fármacos antiepilépticos (FAEs)					
FAE	Na ⁺	Ca ⁺⁺ (T)	Ca ⁺⁺ (L,N,P,O)	GABA _A	GLUTAMATO
fenitoína	+++	.	+	+	.
carbamazepina	+++	.	.	+	.
fenobarbital	++	.	+	++	++
valproato	++	+	.	.	+
etosuximida	.	+++	.	.	.
diazepam	+	.	+	+++	.
lamotrigina	+++	.	+	.	.
vigabatrina	.	.	.	+++	.
tiagabina	.	.	.	+++	.
gabapentina	+	.	.	++	.

felbamato	+	.	+	+	++
topiramato	++	.	.	++	++
<p>+++ acción bien documentada que se cree da cuenta de la mayor parte del efecto anticonvulsivo del fármaco; ++ efecto de probable significación clínica; + efecto caracterizado tentativamente o visto sólo a concentraciones supraterapéuticas.</p> <p>Adaptado de Meldrum B.S. (4)</p>					

Las revisiones recientes de la investigación de los efectos cognitivos de los FAEs clásicos [1](#) [6](#) [7](#) [8](#) [9](#) [10](#) coinciden en señalar los serios problemas metodológicos de los que adolece la investigación en este campo, y que hacen muy difícil llegar a conclusiones claras, ya que, como se podrá observar en las tablas 2 a 5, los resultados de estos estudios en ocasiones son dispares e incluso contradictorios. No obstante parece que estas críticas han sido escuchadas y que en los últimos años se observa un mayor rigor metodológico en la investigación de los efectos cognitivos de los FAEs [10](#).

Al margen de las críticas metodológicas, las citadas revisiones coinciden en señalar dos de los factores que más contribuyen a la aparición de efectos cognitivos adversos en el uso de los fármacos antiepilépticos: la politerapia y el empleo de dosis altas de fármaco, que junto con otros factores, como puede ser la edad, que contribuyen, si no a la aparición, sí a la importancia de los estos efectos cognitivos adversos, , serán analizados en el siguiente apartado.

Factores implicados en los efectos cognitivos de los fármacos antiepilépticos.

Politerapia

Existen muchos estudios que sustentan la idea de que con la politerapia no se consigue una mejoría importante en el control de las crisis y sin embargo aumenta la incidencia de efectos adversos, incluso cuando los niveles plasmáticos se mantienen dentro del rango terapéutico estándar. Por ejemplo, el estudio del Collaborative Group for Epidemiology of Epilepsy, Milan [11](#) muestra que la reducción en el número de FAEs se acompaña de disminución de la somnolencia e incremento en la ejecución psicomotora en pacientes institucionalizados. Schain et al. [12](#) mostraron una mejora general en atención y alerta al cambiar el régimen de 45 niños de politerapia a monoterapia con carbamazepina. Shorvon y Reynolds [13](#) redujeron el tratamiento de 40 pacientes epilépticos crónicos de politerapia a monoterapia; el 55% de los que pacientes cuyas crisis fueron mantenidas bajo control con la monoterapia mostraron mejorías en estado de ánimo, sociabilidad, concentración, atención y conducción. Thompson y Trimble [14](#) indican que tanto la función motora como la cognición, incluyendo atención, exploración visual y memoria visual y verbal de 35 pacientes epilépticos adultos mejoraron tras la disminución en el número de FAEs administrados. Ludgate [15](#) un año después del cambio de politerapia a monoterapia en 12 pacientes epilépticos, observó una mejora del IQ en la escala WAISS, además de incrementos en las puntuaciones de algunas escalas como diseño de bloques, ensamblaje de objetos, dígitos simbólicos y test de retención visual de Benton. Prevey [16](#) observó mejora en siete medidas cognitivas y una de estado de ánimo tras el cambio de politerapia a monoterapia con valproato sódico.

Dosis de fármaco

Parte de la investigación sobre los efectos cognitivos de los FAEs se ha centrado en el deterioro asociado con el incremento de las dosis de fármaco y de los niveles plasmáticos del mismo.

Tchicaloff y Gaillard ¹⁷ demostraron que el aumento de la dosis de fenobarbital estaba relacionado con decrementos en las puntuaciones de algunos subtests del WAISS en 20 pacientes epilépticos. Reynolds y Travers ¹⁸ encontraron que en 57 pacientes niveles significativamente altos de fenitoína y fenobarbital se relacionaban con reducción de la velocidad psicomotora. Dekaban y Lehman ¹⁹ evaluaron secuencialmente los niveles plasmáticos y la función cognitiva a dosis bajas, medias y altas de FAEs en 15 pacientes epilépticos. Los resultados indicaban mejoras en la vigilancia y el tiempo de reacción con las dosis más bajas. Thompson y Trimble ²⁰ encontraron mejoras en las puntuaciones en test de concentración y recuerdo en pacientes a los que se les administraban dosis bajas respecto a los que recibían dosis altas de fármaco.

Edad

Algunos estudios señalan que los FAEs causan poco o ningún deterioro comportamental y cognitivo tanto en niños como en adultos ²¹ y que los efectos cognitivos de la mayoría de los FAEs son comparables a lo largo del ciclo vital ⁷. Sin embargo en otros estudios en animales y humanos se ha observado que varios FAEs pueden afectar al Sistema Nervioso Central en desarrollo ^{22 23}. Los niños parecen ser mas susceptibles a los efectos negativos de los fármacos debido al desarrollo físico y cognitivo que ocurre durante los primeros años de vida ²⁴. Si bien aún no está establecido el efecto de la exposición prenatal a los FAEs, hay evidencia de que los hijos de madres tratadas con FAEs durante el embarazo tienen mas riesgo de presentar retraso evolutivo y retardo mental ^{25 26}.

Aunque los estudios en esta población son limitados y se necesita más investigación con mayor control de otras variables, los datos sugieren que es especialmente necesario el escrutinio de los posibles déficits atencionales o de "arousal" que puedan contribuir a déficits en aprendizaje y memoria durante un periodo en el que se están adquiriendo las bases de la competencia cognitiva y social cruciales para el ajuste a largo plazo en los campos académico e interpersonal.

No menos importante es el impacto de los FAEs en la vejez dónde el efecto de las crisis y la medicación puede sumarse a un deterioro preexistente de las funciones cognitivas. Se ha observado que este grupo de edad es más vulnerable a los efectos cognitivos adversos de los fármacos debido al declive general en el funcionamiento físico y cognitivo que ocurre típicamente con la edad ²⁷. Los pacientes geriátricos han recibido muy poca atención en la investigación sobre FAEs. Una excepción la constituye el estudio de Craig y Tallis ²⁸ en el que se compararon los efectos de fenitoína y valproato en pacientes de edad avanzada con crisis epilépticas de comienzo reciente. Sólo se observaron diferencias mínimas entre estos dos FAEs o entre la ejecución antes y después de la administración del fármaco.

Antiepilépticos clásicos y función cognitiva

Fenobarbital

Tabla 2.Efectos cognitivos asociados

AUTORES	DISEÑO	TRATAMIENTOS	N	DURACIÓN
Población : niños con epilepsia				
Ounsted, 1955 (29)	?	PB / PRM	70	?
Camfield et al., 1979 (30)	doble ciego	PB / Plac	65	8 a 12 meses
Bourgeois et al., 1979 (31)	prospectivo	FAEs a nivel tóxico	72	4 años
Corbert et al., 1985(32)	?	Politerapia	312	
Vining et al., 1987 (33)	cruzado, (R)	PB x VPA	21	6 meses
Mitchel y Chavez, 1987(34)	paralelo	CBZ / PB	?	1 año
Calandre et al., 1987(35)	paralelo	PB/VPA/ninguno	23/26/40	9-12 meses
Herranz et al., 1988 (36)	?	PB	392	
Farwell et al., 1990 (37)	paralelo	PB / Plac	217	2 años
Población: adultos con epilepsia				
Tchicaloff y Gaillard, 1970 (17)	?	PB	20	?
McLeod et al., 1978 (38)	paralelo	(PB _{bajo} →PB _{alto}) /ninguno	19 / 20	7-8 días
Población : voluntarios sanos				
Hutt et al., 1968 (39)	?	PB	4	hasta 1 mes
Meador et al., 1994 (7)	cruzado, (R)	PBxPHTxVPA	59	?

El fenobarbital (PB) ha sido asociado con diversos efectos nocivos sobre la cognición y la conducta tanto en pacientes epilépticos (niños y adultos) como en voluntarios sanos. Como puede apreciarse en la Tabla 2 diversos estudios muestran que la administración

de PB puede deteriorar algunas funciones cognitivas mientras que otros no observan dichas alteraciones. Las revisiones recientes [1](#), [8](#), [9](#), [10](#) achacan estos resultados contradictorios a los problemas metodológicos que ha venido sufriendo la investigación en éste área. No obstante en la mayoría de los estudios se observa algún efecto nocivo del fenobarbital sobre la cognición.

Fenitoín

Tabla 3. Efectos cognitivos asociados

AUTORES	DISEÑO	TRATAMIENTOS	N
Población : niños con epilepsia			
Stores y Hart , 1976 (40)	?	E. focal / E. generalizada	34
Bourgeois et al., 1983 (31)	prospectivo	FAEs a nivel tóxico	72
Corbert et al. 1985 (32)	?	Politerapia	312
Herranz et al., 1988 (36)	transseccional	PHT _{bajo} x PHT _{alto}	
Aman et al., 1994 (41)	cruzado (R)	PHT _{bajo} x PHT _{alto} /ninguno	50
Tonnby et al. (1994)	paralelo	discontinuación PHT/CBZ/VPA/ ninguno	10/56/17
Población : adultos con epilepsia			
Thompson y Trimble, 1982b (14)	?	PHT _{bajo} x PHT _{alto}	?
Andrewes et al., 1986 (43)	seguimiento tests a intervalos regulares	CBZ / PHT /ninguno	21/21/21
Gallasi et al., 1987 (44)	pretest- posttest con grupo control	PHT / ninguno	10
Duncan et al., 1990 (45)	paralelo	Politerapia /Politerapia→ P _{PHT} / P _{CBZ} / P _{VPA})	25/20- 21/14- 15/22
Dodrill y Troupin, 1977 (46)	cruzado (R)	CBZ x PHT	40

Dodrill y Troupin, 1991 (47)	cruzado (R)	CBZ x PHT	40
Población : voluntarios san			
Ideström et al., 1972 (48)	cruzado (R)	PHT x Plac	15
Stephens et al., 1974 (49)	cruzado (R)	ninguno → (PHT _{bajo} x PHT _{alto})	107
Smith et Lowrey, 1975 (50)	cruzado (R)	ninguno → (PHT x Plac)	10
Thompson et al., 1980 (51)	cruzado (R)	PHT x Plac CBZ x Plac	8 8
Thompson et al., 1981 (52)	cruzado (R)	ninguno → (PHT x Plac)	8

Los efectos de la fenitoína sobre la conducta y las funciones cognitivas en niños parecen ser generalmente leves, sin embargo este fármaco actualmente no se emplea en niños debido a otros efectos tóxicos que provocan anomalías en el crecimiento tisular. Estudios con pacientes con crisis bien controladas encuentran pocos efectos cognitivos adversos. Sí aparecen, en cambio, en pacientes con síndromes epilépticos complejos, pacientes con problemas neuroconductuales coexistentes y con niveles plasmáticos tóxicos de PHT. La Tabla 3 resume los resultados de la investigación de este fármaco.

La mayoría de los estudios bien controlados con adultos demuestran algunos efectos adversos conductuales y cognitivos de la PHT, siendo éstos generalmente leves y dosis-dependientes. Estos efectos encontrados son, sin embargo, controvertidos. Mientras algunos autores afirman que es uno de los FAEs más tóxicos ^{46 53}, algunos encuentran efectos positivos en reducción de la ansiedad, la angustia y la irritabilidad (especialmente en poblaciones no epilépticas) y otros encuentran un perfil similar a otros FAEs o bien no encuentran ningún efecto ¹. La cinética de orden cero de este FAE hace que con pequeños cambios de dosis se puedan producir marcados incrementos de los niveles plasmáticos. Cuando se controlan los niveles tóxicos desaparecen la mayor parte de los efectos cognitivos adversos importantes ⁵⁴.

Carbamazepina

Tabla 4. Efectos cognitivos relacionados con			
AUTORES	DISEÑO	TRATAMIENTOS	N
Población : niños con epilé			
Schain et al., 1977 (12)	?	Politerapia → CBZ	?
Forsythe y Sills, 1984 (55)	?	discontinuación CBZ /	?

		PHT /VPA	
Mitchell y Chavez, (34)	paralelo	CBZ / PB	30
O'Dougherty et al., 1987 (56)	paralelo	ninguno → (CBZ _{bajo} x CBZ _{alto}) / ninguno	6-11
Aman et al., 1990 (57)	cruzado (R)	CBZ _{bajo} x CBZ _{alto} /ninguno	50
Forsythe et al., 1991 (58)	paralelo (R)	ninguno → (CBZ/PHT/VPA/ninguno)	14/14/14/3
Aldenkamp et al., 1993 (21)	paralelo	discontinuación PHT/CBZ/VPA/ ninguno	10/56/17
Población : adultos con epile			
Dalby, 1971 (59)	?	Politerapia + CBZ	93
Dodrill y Troupin, 1977 (46)	cruzado (R)	CBZ x PHT	40
Thompson y Trimble, 1982a (14)	paralelo	$P/(P \rightarrow_{red}/(P_{red} + CBZ))$	6
Thompson y Trimble, 1982b (14)	cruzado ?	CBZ _{bajo} x CBZ _{alto}	?
McPhee et al., 1986 (60)	cruzado (R)	CBZ + (dosis adicional x Plac)	8
Andrewes et al., 1986 (44)	seguimiento tests a intervalos regulares	CBZ / PHT /ninguno	21/21/21
Meador et al., 1990 (61)	cruzado (R)	PB x PHT x CBZ	15
Gillham et al., 1990 (62)	solo posttest no aleatorio	PHT/CBZ/VPA/ninguno	19/35/30
Dodrill y Troupin, 1991 (48)	cruzado (R)	CBZ x PHT	40
Rönnerberg et al., 1992 (63)	paralelo	(ninguno→ CBZ) / ninguno	14

Helmsteadter et al., 1993 (64)	paralelo	ninguno → (CBZ / VPA) / ninguno	11/5
--------------------------------	----------	---------------------------------	------

Distintos estudios con niños muestran que la CBZ produce sólo pequeños efectos adversos conductuales y cognitivos a dosis terapéuticas [21](#) [65](#). Los resultados de los estudios son contradictorios; se han encontrado tanto efectos beneficiosos en niños con desórdenes psiquiátricos con y sin epilepsia como ausencia de cambios conductuales o consecuencias adversas sobre la conducta, especialmente en niños con retraso mental o problemas neuroconductuales. No aparecen correlaciones consistentes entre niveles de CBZ y medidas conductuales ya que se ha observado tanto leve empeoramiento como mejoras en los mismos y en distintos tests [1](#). La mayoría de los estudios con adultos muestran poco o ningún deterioro cognitivo relacionado con la CBZ. No obstante varios estudios han hallado evidencia de problemas conductuales y cognitivos asociados a la CBZ que son dosis-dependientes pero que en algunos individuos pueden aparecer con dosis bajas.

Durante los últimos 15 años estudios bien controlados han establecido la efectividad de la CBZ en el tratamiento profiláctico del trastorno bipolar y el tratamiento de la [66](#) [67](#). Se ha encontrado cierta evidencia de efectividad en el tratamiento de trastornos depresivos [68](#) e incluso algunos estudios de casos sugieren posibilidades de efectividad para el tratamiento de la esquizofrenia o la ansiedad, aunque estudios bien controlados no encuentran eficacia en estos trastornos [69](#). A la vista de tan dispares resultados parece necesario una mayor profundización en el estudio de los efectos cognitivos y conductuales de este fármaco.

Valproato

Tabla 5. Efectos cognitivos asociados a				
AUTORES	DISEÑO	TRATAMIENTOS	N	D
Población : niños con epilepsia				
Bourgeois et al., 1983 (31)	prospectivo	FAEs a nivel tóxico	72	4
Herranz et al., 1988 (36)	transseccional	VPA _{bajo} x VPA _{alto}	?	?
Aman et al., 1987 (70)	cruzado (R)	VPA _{bajo} x VPA _{alto}	46	?
Vining et al., 1987 (33)	cruzado (R)	PB x VPA	21	6
Población : adultos con epilepsia				
Sommerbeck et al., 1977 (71)	cruzado (R)	VPA x Plac	20	1
Thompson y Trimble, 1982b (14)	cruzado ?	VPA _{bajo} x VPA _{alto}	?	3

Prevey et al., 1989 (16)	intragrupo pretest- posttest	P → VPA	8	5
Gallassi et al., 1990 (72)	pretest- posttest con grupo control	VPA / ninguno	20	2
Duncan et al., 1990 (46)	paralelo	P / (P → (P _{PHT} /P _{CBZ} /P _{VPA}))	25/20- 21/14- 15/22	4
Población : de voluntarios s:				
Thompson y Trimble, 1981 (73)	cruzado (R)	ninguno→(VPAx Plac)	10	2
Meador et al., 1994 (7)	cruzado (R)	PBxPHTxVPA	59	?

A niveles terapéuticos el VPA no parece mostrar mucha toxicidad conductual o cognitiva en la mayoría de los niños. Sin embargo hay alguna evidencia de aparición de efectos nocivos dosis dependientes. En adultos el VPA presenta un buen perfil conductual y cognitivo a dosis terapéuticas (50-100 µ g/ml), no obstante, a este nivel pueden observarse ligeros deterioros en atención, función visomotora, complejo decisión-acción y velocidad psicomotora. La mayoría de los estudios no encuentran relación entre niveles plasmáticos y función cognitiva en este rango ¹. Estudios con voluntarios sanos muestran leves efectos tanto negativos - sedación, deterioro en decisión-acción) como positivos -aumento de la vigilancia, autoevaluación del nivel de alerta, coordinación-.

Al igual que la CBZ, el VPA se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la manía y el trastorno bipolar ^{74 75}. Se ha postulado cierta eficacia en el tratamiento de la depresión y el trastorno esquizoafectivo ^{76 77}.

Estudios comparativos

A comienzos de los años 80 se comenzó a enfatizar la importancia de los efectos cognitivos adversos en la elección de fármacos. Se llevaron a cabo una serie de estudios sobre efectos cognitivos diferenciales de distintos FAEs - fenitoína, fenobarbital, clonazepam y carbamazapina - tanto en pacientes con epilepsia ^{44 47 78} como en voluntarios sanos ^{20 53 75}. La conclusión general a la que se llegó con estos estudios fue que los distintos FAEs presentaban diferentes perfiles en cuanto a producción de efectos cognitivos, resultando favorecida la carbamazepina respecto al resto, especialmente respecto a la fenitoína. Sin embargo a principio de los años 90 se hizo notar que los estudios mencionados adolecían de serios problemas metodológicos. Diseños más depurados y reanálisis de estos primeros estudios mostraron que las diferencias en efectos cognitivos producidos por estos dos FAEs eran sutiles ¹⁰.

Los efectos cognitivos diferenciales de los antiepilépticos clásicos continúan siendo

controvertidos. Se han observado resultados contradictorios entre pacientes y controles sanos ⁶. Aunque los efectos cognitivos de algunos FAEs clásicos - carbamazepina, fenitoína y valproato - parecen ser modestos, se ha observado consistentemente efectos adversos con fenobarbital, benzodiazepinas y bromuros ^{7 79}. Estudios posteriores con voluntarios sanos con los que ha sido posible controlar factores como el efecto de las crisis y el daño cerebral preexistente arrojan resultados similares a los obtenidos con grupos de pacientes: No se observan diferencias consistentes en la ejecución cognitiva de voluntarios sanos a los que se ha administrado carbamazepina, fenitoína o valproato, en cambio, se observa una ejecución ligeramente peor en medidas neuropsicológicas tras la administración de fenobarbital ^{80 81 82}.

Nuevos antiepilépticos y función cognitiva

Al contrario de lo sucedido con los FAEs clásicos, los efectos nocivos de estos nuevos fármacos han sido investigados en la fase previa a su comercialización. En los últimos años se han llevado a cabo varias investigaciones sobre los efectos cognitivos de los nuevos FAEs en pacientes epilépticos, a pesar de lo cual el conocimiento de los mismos es aún incompleto. Los efectos diferenciales de estos nuevos fármacos y su razón riesgo-beneficio respecto a los clásicos continúa siendo problemática. La tabla 6 ofrece una visión general de los resultados de la investigación de los efectos nocivos sobre la cognición de los nuevos FAEs recientemente introducidos en el mercado español.

Tabla 6: Efectos cognitivos relacionados con			
Estudio	diseño	tratamientos	Pop
Felbamato			
preclínicos			
Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome ,1993 (83)	grupos paralelos	FAEs + (FBMx PLAC)	niños con Lennox
Dodson, 1993 (84)	seguimiento 12 meses	FAEs + (FBMx PLAC)	niños con Lennox
Gabapentina			
Dodrill et al., 1992 (85)	X-over	CBZx GBPx (CBZ+GBP)	volunt
Arnett y Dodrill, 1995 (86)	?	P → GBP	adultos
Lee et al., 1996 (87)	seguimiento	FAEs + GBP	niños con
Leach et al., 1997 (88)	X-over	GBZ (1200 x1800 x 2400 mg/día) x Plac	adultos
Lamotrigina			

Smith et al., 1993 (89)	paralelo (R)	P + (LTG / Plac)	adultos
Mervaala et al., 1995 (90)	?	ninguno → LTG	Vol jóvene
Vigabratina			
Gillham et al., 1993 (91)	X-over (R)	P + (LTG / Plac)	adultos
Grunewald et al., 1994 (92)	paralelo (R)	P + (LTG / Plac)	adultos
Kälviäinen et al., 1995 (93)	seguimiento 12 meses	CBZ / VGB	paciente
Dodrill et al , 1995 (94)	paralelo	FAEs + (VGB / Plac)	paciente
Provinciali et al., 1996 (95)	paralelo	FAEs + (VGB / Plac)	paciente
Mónaco, 1996 (96)	revisión bibliográfica	VGB	paciente
Topiramato			
Privitera et al., 1995 (97)	seguimiento 15 meses	FAEs + TPM	adultos
Burton y Harden, 1997 (98)	seguimiento 3 meses	TPM	adultos
Bittermann y Steinhoff , 1997 (99)	prospectivo	FAEs + TPM	adultos
Tiagabina			
Sveinborjnsdottir et al., 1994 (100)	seguimiento 7 semanas	TGB /Plac	adultos
Dodrill et al., 1995 (101)	seguimiento 12 semanas	TGB /Plac	adultos
Kälviäinen et al., 1995 (102)	paralelo (R)	FAEs + (TGB /Plac)	adultos
Dodrill et al., 1997(103)	paralelo (R)	FAEs +	adultos

Conclusiones

El concepto epilepsia engloba una serie de síndromes diversos pero en cualquier caso bastante incapacitantes para la vida diaria de los pacientes. El contar con tan amplio arsenal farmacológico capaz en gran parte de los casos de mantener un control aceptable de las crisis ha mejorado muchísimo las expectativas de calidad de vida de estos pacientes. Sin embargo no hay que olvidar que el tratamiento farmacológico introduce un factor que puede interferir con esta calidad de vida.

De la presente revisión se desprende que todos los fármacos analizados interfieren en alguna medida con el funcionamiento cognitivo. Sin perder de vista el objetivo principal que es el control de las crisis, hay que evitar los factores que contribuyen a incrementar los efectos cognitivos nocivos: la politerapia y las dosis elevadas. La investigación ha demostrado que siempre que los niveles plasmáticos se mantengan dentro del rango terapéutico estándar y se evite el empleo simultáneo de más de un fármaco la interferencia que producen sobre la función cognitiva es leve.

Otros factores como la edad de los pacientes deben ser tenidos en cuenta a la hora de aplicar el tratamiento farmacológico. Si bien los FAEs parecen tener un perfil similar de efectos cognitivos en niños y en adultos, en la población infantil es especialmente importante el tratar de evitar disfunciones cognitivas que pueden acarrear alteraciones del desarrollo o el rendimiento académico. Es importante asimismo, investigar la respuesta de sujetos de edad avanzada en los que los fármacos puedan incrementar déficits cognitivos preexistentes.

Ningún fármaco antiepiléptico, con la excepción del fenobarbital que muestra un perfil más nocivo que el resto en cuanto a efectos cognitivos, parece ser superior a los demás, por lo que ninguno de ellos puede considerarse el fármaco de elección en lo que respecta a la protección de la función cognitiva.

Por último, no todos los pacientes tienen la misma respuesta ante estos fármacos, ni la demanda sobre su funcionamiento cognitivo en la vida diaria es la misma para todos ellos. Por todo ello la sugerencia de que el tratamiento debe ser siempre individualizado en función de las necesidades y respuesta de cada paciente parece la conclusión más adecuada para este artículo.

Referencias

1. Devinsky O. Cognitive and behavioral effects of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1995; 36 Supp2: 46-65.
2. Sommerfeld-Zisking E, Zinkind E. Effect of phenobarbital on the mentality of epileptic patients. *Arch Neurol Psychiatry* 1940; 43:70-79.
3. Lennox WG. Brain injury, drugs and environment as causes of mental decay in epilepsy. *Am J Psychiatry* 1942; 99:174-180.
4. Meldrum BS. Update on the mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996; 37 (6): 4-11.
5. Engel J, Bandler R, Griffith NC, et al. Neurobiological evidence for epilepsy-induced interictal disturbances. En: Smith DB, Treiman DM, Trimble MR, edito

- Neurobehavioral Problems in Epilepsy. New York: Raven Press; 1991. p. 97-11
6. Nichols ME, Meador KJ, Loring DW. Neuropsychological effects of antiepileptic drugs: a current perspective. *Clin Neuropharmacol* 1993; 16: 471-84.
 7. Meador KJ. Cognitive effects of antiepileptic drugs. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 1994; 21(3): 12-16.
 8. Vermeulen J, Aldenkamp AP. Cognitive side effects of chronic antiepileptic drug treatment: a review of 25 years of research. *Epilepsy Research* 1995; 22: 65-95.
 9. Kälviäinen R, Äikiä M, Riekkinen PJ. Cognitive adverse effects of antiepileptic drugs. incidence mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 1996; 5: 68.
 10. Drane DL, Meador KJ. Epilepsy, anticonvulsant drugs and cognition. *Baillière's Clinical Neurology* 1996; 34: 877-85.
 11. Milano Collaborative Group of Studies on Epilepsy. Long-term intensive monitoring in the difficult patient: preliminary results of 16 months of observation-usefulness and limitations. En: Gardner-Thorpe, editores. *Antiepileptic drug monitoring*. Tunbridge Wells, England: Pitman, 1977; 197-213.
 12. Schain RJ, Ward JW, Guthrie D. Carbamazepine as an anticonvulsant in children. *Neurology* 1977; 27:476-480.
 13. Shorvon SD, Reynolds EH. Reduction of polypharmacy for epilepsy. *BMJ* 1979; 1023-25.
 14. Thompson P, Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive functions. *Epilepsy* 1982; 23: 531-44.
 15. Ludgate J, Keating J, O'Dwyer R, Callaghan N. An improvement in cognitive function following polypharmacy reduction in a group of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1985; 71:448-452.
 16. Prevey ML, Mattson RH, Cramer JA. Improvement in cognitive functioning and mood state after conversion to valproate monotherapy. *Neurology* 1989; 39: 164
 17. Tchicalof M, Gaillard F. Quelques effets indésirables des médicaments antiepileptiques, sur le rendements intellectuels. *Rev Neuropsychol infant* 1970; 599-602..
 18. Reynolds EH, Travers RD. Serum anticonvulsant concentration in epileptic patients with mental symptoms. *Br J Psychiatry* 1974; 124: 440-5.
 19. Debakan AS, Lehman EJB. Effects of different dosages of anticonvulsant drugs on mental performances in patients with chronic epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1975; 19-30.
 20. Thompson PJ, Trimble MR. Anticonvulsant serum levels: relationship to impairment of cognitive functioning. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 227-3.
 21. Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, Blennow G. Et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children - effects on cognitive function: the multicenter holmfrid study. *Neurology*. 1993; 43: 41-50.
 22. Gaily EK, Granström ML, Hiilesmaa WK et al.. Head circumference in children of epileptic mothers: contribution of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Research* 1990; 5: 217-22.
 23. Ramson BR, Elmore JG.. Effects of antiepileptic drugs on developing central nervous system. En: Smith DB, Treiman DM, Trimble MR editores. *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. Advances in Neurology Vol 55. New York

Raven Press; 1991. p. 225-37.

24. Morselli PL. Pharmacokinetics in infancy, childhood and adolescence. En: Willi Editor. *The Treatment of Epilepsy*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1993. p. 752-61
25. Fishman RAB, Yanai J. Long-Lasting effects of early barbiturates on central ner system and behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1983; 7: 19-28.
26. Dansky LV, Finnell RH. Parental epilepsy anticonvulsant drug and reproductive outcome: epidemiologic and experimental findings spanning three decades, 2: hu studies. *Reproductive Toxicology Reviews* 1991; 5: 301-35.
- 27.
28. Craig Y, Tallis R... The impact of sodium valproate and phenitoin on cognitive function in elderly patients: results of a single-blind randomized comparative stu *Epilepsia* 1994; 35: 301-35.
29. Ounsted C. The hiperkinetic syndrome in epileptic children. *Lancet* 1955; 2: 303
30. Camfield CS, Chaplin S, Doyle AB, Shaphiro SH, Cummings C, Campfield PR. effects of phenobarbital in toddlers, behavioral and cognitive aspects. *J Pediatric* 1979; 95: 361-65.
31. Bourgeois BFD, Prenskey AL, Palkes H.S, Talent BK, Busch SG. Intelligence in epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983; 14: 438-44.
32. Corbert JA, Trimble MR, Nichol RC.. Behavioral and cognitive impairments in children with epilepsy: the long-term effects of anticonvulsant therapy. *J Am Ac Child Psychiatry* 1985; 24: 17-23.
33. Vining EPG, Mellits ED, Dorsen MM et al.. Psychological and behavioral effect antiepileptic drugs in children: a double-blind comparision between phenobarbit and valproic acid. *Pediatrics* 1987; 80: 165-74.
34. Mitchell WG, Chavez JM. Carbamazpine versus phenobarbital for partial onset seizures in children. *Epilepsia* 1987; 28: 56-60.
35. Calandre EP, Dominguez-Granados, R, Gomez-Rubio M et al. Cognitive effects long-term treatment with phenobarbital and valproic acid in school children. *Act Neurol Scand* 1990; 81: 504-506.
36. Herranz JL, Armijo JA, Arteaga R. Clinical side effects of phenobarbital primide phenytoin, carbamazepine and valproate during monotherapy in children. *Epilep* 1988; 29: 794-804.
37. Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures-effects on intelligence and seizure recurrence. *England Journal of Medicine* 1990; 322: 364-69.
38. Macleod CM, Dekaban AS, Hunt E. Memory impairment in epileptic patients: selective effects of phenobarbital concentration. *Science* 1978; 202: 1102-42.
39. Hutt SJ, Jackson PM, Belsham A, Higgins G. Perceptual-motor behaviour in rea to blood phenobarbitone level: a preliminary report. *Dev Med Child Neurol* 1968; 626-32.
40. Stores G, Hart J. Reading skills of children with generalized or focal epilepsy attending ordinary school. *Dev Med Child Neurol* 1976; 18: 705-16.
41. Aman MG, Werry JS, Paxton W, Turbott SH. Effects of phenytoin on cognitive-motor performance in children as a function of drug concentration, seizure type ; time of medication. *Epilepsia* 1994; 35: 172-80.

42. Tonny B, Nilsson H, Aldenkamp AP et al. Withdrawal of antiepileptic medication in children – Correlation of cognitive function and plasma concentration – The multicentre "Holmfrid" study. *Epilepsy Res* 1994; 19: 141-152.
43. Andrewes DG, Bullen JG, Tomlinson L, Elwes RDC, Reynolds EH. A comparative study of the cognitive effects of phenytoin and carbamazepine in new referrals with epilepsy. *Epilepsia* 1987; 27: 128-34.
44. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S et al. Cognitive effects of phenytoin during monotherapy and after withdrawal. *Acta Neurol Scand* 1987; 75: 258-261.
45. Duncan JS, Shorvon SD, Trimble MR. Effects of removal of phenytoin, carbamazepine and valproate on cognitive function. *Epilepsia* 1990; 31: 584-91.
46. Dodrill CB, Troupin AS. Psychotropic effects of carbamazepine in epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Neurology* 1977; 27: 1023-28.
47. Dodrill CB, Troupin AS. Neuropsychological effects of carbamazepine and phenytoin: A reanalysis. *Neurology* 1991; 41: 141-143.
48. Ideström CM, Schalling D, Carlquist U et al. Behavioral and psychological studies. Acute effects of diphenylhydantoin in relation to plasma levels. *Psychol Med* 1972; 2: 111-120.
49. Stephens JH, Schaffer JW, Brown CC. A controlled comparison of the effect of diphenylhydantoin and placebo on mood and psychomotor functioning in normal volunteers. *J Clin Pharmacol* 1974; 14: 543-551.
50. Smith WL, Lowrery JB. Effects of diphenylhydantoin on mental abilities in elderly. *J Am Geriatr Soc* 1975; 23: 207-211.
51. Thompson PJ, Huppert F, Trimble MR. Anticonvulsant drugs, cognitive function and memory. *Acta Neurol Scand* 1980; 23: 207-211.
52. Thompson PJ, Huppert FA., Trimble MR. Phenytoin and cognitive function: effects on normal volunteers and implications for epilepsy. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 2: 155-62.
53. Trimble MR. Anticonvulsant drugs and cognitive function: a review of the literature. *Epilepsia* 1987; 28 (3): 37-45.
54. Dodrill CB. Effects of antiepileptic drugs on behavior. En: Devinsky O, Theodore WH, editors. *Epilepsy and behavior*. New York: Wiley-Liss; 1991. p. 37-46.
55. Forsythe WI, Sills MA. One drug for childhood grand mal: medical audit for three year remissions. *Dev Med Child Neurol* 1984; 26: 742-8.
56. O'Dougherty M, Wright FS, Cox S, Walson P. Carbamazepine plasma concentration relationship to cognitive impairment. *Arch Neurol* 1987; 44: 863-7.
57. Amman MG, Werry JS, Paxton JW et al. Effects of carbamazepine on psychomotor performance in children as a function of drug concentration, seizure type and timing of medication. *Epilepsia* 1990; 31: 51-60.
58. Forsythe I, Butler R, Berg I et al. Cognitive impairment in new cases of epilepsy randomly assigned to carbamazepine, phenytoin and sodium valproate. *Dev Med Child Neurol* 1991; 33: 524-534.
59. Dalby MA. Antiepileptic and psychotropic effect of carbamazepine (Tegretol) in the treatment of psychomotor epilepsy. *Epilepsia* 1971; 12: 325-34.
60. Macfee GJA, McPhail EM, Butler E, Brodie MJ. Controlled evaluation of a

supplementary dose of carbamazepine on psychomotor function in epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 1986b; 31: 195-99.

61. Meador KJM, Loring DW, Huh K et al. Comparative cognitive effects of anticonvulsants. *Neurology* 1990; 40: 391-394.
62. Ghillham RA, Williams N, Weidemann KD et al. Cognitive function in adult epileptic patients established on anticonvulsant monotherapy. *Epilepsy Res* 1990; 2: 219-225.
63. Rönnerberg J, Samuelsson S, Söderfeldt K. Memory effects following carbamazepine monotherapy in patients with complex partial epilepsy. *Seizure* 1992; 1: 247-253.
64. Helmstaedter C, Wagner G, Elger CE. Differential effects of first antiepileptic drug application on cognition in lesional and non-lesional patients with epilepsy. *Seizure* 1993; 2: 125-30.
65. Mitchell WG, Chavez JM, Zhou Y, Guzman BL. Carbamazepine influences reaction time and impulsivity in children with epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29: 681.
66. Okuma T, Inanaga K, Otsuki S et al. A preliminary double-blind study of the efficacy of carbamazepine in prophylaxis of manic-depressive illness. *Psychopharmacology* 1981; 73: 95-6.
67. Post RM, Uhde T.W, Ballenger JC, Squillace KM. Prophylactic effect of carbamazepine in manic-depressive illness. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1602-04.
68. Post RM, Altshuler LL, Ketter TA, Denikoff K, Weiss SB. Antiepileptic drugs and affective illness: clinical and theoretical implications. In Smith DB, Treiman DM, Trimble MR editors. *Neurobehavioral Problems in Epilepsy*. New York: Raven Press; 1991. p. 239-77.
69. Carpenter WT Jr, Kurtz R, Kirpatrick P, et al.. Carbamazepine maintenance therapy with outpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 69-72.
70. Aman MG, Werry JS, Paxton JW, Turbott SH. Effect of sodium valproate on psychomotor performance in children as a function of dose fluctuations in concentration and diagnosis. *Epilepsia* 1987; 28: 115-28.
71. Sommerbeck KW, Theilgaard A, Rasmussen KE. Valproate sodium: Evaluation of so-called psychotropic effect. A controlled study. *Epilepsia* 1977; 18: 159-162.
72. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaresi E, Baruzzi A. Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res* 1990; 5: 160-4.
73. Thompson PJ, Trimble MR. Sodium Valproate and Cognitive Functioning in Normal Volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 819-24.
74. McElroy SL, Keck PE, Pope HG. Sodium valproate: its use in primary psychiatric disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 16-24.
75. Calabrese CS, Delucchi GA. Spectrum of efficacy of valproate in 55 patients with rapid-cycling bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 431-34.
76. Pope HG, McElroy SL, Satlin TA et al. Head injury, bipolar disorder and response to valproate. *Compr Psychiatry* 1988; 29: 34-38.
77. Pies R, Adler DA, Ehrenberg BL. Sleep disorders and depression with atypical features: response to valproate. *J Clin Psychopharmacol* 1989; 9: 352-57.
78. Smith DB, Mattson RH, Cramer JA et al. Results of a Nationwide Veterans Administration Cooperative Study comparing the efficacy and toxicity of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone. *Epilepsia* 1987; 28: 5

79. Meador KJ, Loring DW. Cognitive effects of antiepileptic drugs. En: Devinsky C Theodore WH editores. *Epilepsy and Behaviour*. New York: Wiley-Liss 1991. p 151-70.
80. Meador KJ, Loring DW, Allen ME et al. Comparative cognitive effects of carbamazepine and phenytoin in healthy adults. *Neurology* 1991; 41: 1537-40.
81. Meador KJ, Loring DW, Abney OL et al. Effects of carbamazepine and phenytoin on EEG and memory in healthy adults. *Epilepsia* 1993; 34: 153-57.
82. Meador KJ, Loring DW, Moore EE et al.. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin and valproate in healthy adults. *Neurology* 1995; 45: 1-99.
83. Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy lennox-gastaut syndrome. *N Engl J Med* 1993; 328: 29-33.
84. Dodson WE. Felbamate in the treatment of lennox-gastaut syndrome: results of a 6-month, open-label study following a randomized clinic trial. *Epilepsia* 1993; 34: 18-S24.
85. Dodrill CB, Willensky J, Ojemann LM. Neuropsychological mood and psychosocial effects of gabapentin [abstract]. *Epilepsia* 1992; 33(3): 117-18.
86. Arnett JL, Dodrill CB. Effects of gabapentin on cognitive functioning and mood [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36(3): 32.
87. Lee DO, Steingard RJ, Cesena M, Helmers SL, Riviello JJ. Behavioral side effects of gabapentin in children [abstract]. *Epilepsia* 1996; 37: 87-90.
88. Leach JP, Girvan J, Paul A, Brodie MJ. Gabapentin and cognition: a double-blind, dose-ranging, placebo-controlled study in refractory epilepsy [abstract.]. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1997; 62: 372-76.
89. Smith D, Baker G, Davies G et al. Outcomes of add-on treatment with lamotrigine in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 312-22.
90. Mervaala E, Koivisto K, Hänninen T et al. Electrophysiological and neuropsychological profiles of lamotrigine in young and age-associated memory impairment subjects [abstract]. *Neurology* 1995; 46 (4): 259.
91. Gillham RA, Blacklaw J, Mckee PJW et al. Effect of vigabatrin on sedation and cognitive function in patients with refractory epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 53: 1271-75.
92. Grunawald RA, Thompson PJ, Corcoran R et al.. Effects of vigabatrin on partial seizures and cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 1057-61.
93. Kälviäinen R, Äikiä M, Saukkonen AM et al. Vigabatrin vs carbamazepine monotherapy in patients with newly diagnosed Epilepsy. *Arch Neurol* 1995; 52: 96.
94. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW et al.. Effects of differing dosages of vigabatrin on cognitive abilities and quality of life in epilepsy. *Epilepsia* 1995; 36: 164-73.
95. Provinciali L, Bartolini M, Mari F, Delpesce M. Influence of vigabatrin on cognitive performances and behavior in patients with drug-resistant epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica* 1996; 94: 12-18.
96. Monaco F. Cognitive effects of vigabatrin. *Neurology* 1996; 47(1):6-11.
97. Privitera M. Long-term cognitive effects of topiramate [abstract.]. *Epilepsia* 1996; 37: 100-101.

3: 152.

98. Burton LA, Harden C. Effect of topiramate on attention. *Epilepsy Research* 1997; 27: 29-32.
99. Bittermann HJ, Steinhoff BJ. Topiramate -an efficacious new antiepileptic drug- open prospective study. *Nervenarzt* 1997; 68: 86-38.
100. Sveinborjnsdottir S, Sander JWAS, Patsalos PN et al. Neuropsychological effect tiagabine: a potential new antiepileptic drug. *Seizure* 1994; 3: 29-35.
101. Dodrill C, Arnett JL, Sommerville K, et al. Tiagabine [abstract]. *Epilepsia* 1995; (3): 31.
102. Kälviäinen R, Äikiä M, Mervaala E et al.. Long-term cognitive effects of tiagabi [abstract]. *Epilepsia* 1995; 36 Supp 3: 149.
103. Dodrill CB, Arnett JL, Sommerville KW, Shu V. Cognitive and quality of life o differing dosages of tiagabine in epiepsy. *Neurology* 1997; 48(4):1025-1031.

Referencia a este artículo según el estilo Vancouver:

Garrido M. E. Fármacos antiepilépticos y función cognitiva. *Psiquiatría.COM* [revista electrónica] 1999 Junio [citado 1 Jul 1999];3(2):[53 pantallas]. Disponible en: URL: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol3num2/art_6.htm
NOTA: la fecha de la cita [citado...] será la del día que se haya visualizado este artículo.



info@psiquiatria.com



[Sumario](#)



[Principio de página](#)



[Página principal](#)

© **INTERSALUD**, 1999. Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida sin la autorización por escrito del titular del copyright.