

## **ANTIDEPRESIVOS Y EPILEPSIA**

2.447 palabras

25-3-2004

**Javier Alvarez-Rodriguez, MD, PhD**

Dirección de contacto: Servicio de Psiquiatría

Complejo Asistencial Universitario de León

Altos de Nava, s/n,

24080-Leon,

Spain

e-mail: jar1950@hotmail.com

## **ABSTRACT**

A partir de la hipótesis de que determinados ataques de pánico (APs) y la epilepsia son patologías que comparten mecanismos fisiopatogénicos comunes, se analiza la acción de las drogas de elección para el tratamiento de dichos APs con respecto a la convulsividad neuronal.

Para ello se llevan a cabo sucesivas revisiones bibliográficas buscando información acerca del papel pro o antiepiléptico de estos fármacos, es decir, de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRSs) y de los antidepresivos tricíclicos (TADs).

Estas búsquedas ponen de manifiesto la existencia de numerosas investigaciones en las que se postula que ambos grupos de fármacos actúan como antiepilépticos.

## **PALABRAS CLAVE**

Antidepresivos, antiepiléptico, anti-convulsivante benzodiazepinas, citalopram, clomipramina, fluoxetina, imipramina, serotonina, sertralina, epilepsia temporal, tricíclicos.

## 1. INTRODUCCIÓN

En varios trabajos previos (citas) hemos defendido el planteamiento de que el trastorno de pánico y la epilepsia son patologías que se superponen y que, probablemente, comparten mecanismos fisiopatogénicos subyacentes comunes. Concretamente hemos postulado que cuando los ataques de pánico se presentan con determinados signos clínicos, han de ser interpretados como crisis parciales simples (SPSs).

Ante una tal hipótesis a cualquier psiquiatra se le ocurriría la siguiente objeción: los fármacos psicotrópicos que se emplean para tratar los APs son sustancias que favorecen la convulsión, como nos recuerdan los manuales generales de psiquiatría. Así, por ejemplo, the *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*, en el capítulo dedicado a the Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy, incluye la siguiente advertencia: “Psychotropic drugs can low the seizure threshold, an important consideration when choosing a psychotropic drug for a brittle epileptic patient” (<sup>MENDEZ</sup>). Y un poco más adelante insiste en el “seizure-threshold lowering effect of psychotropic medications.”

Y esto es válido para los fármacos psicotrópicos más específicos y más efectivos para el tratamiento de los APs, como son los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRSs) y los Antidepresivos Tricíclicos (ADTs), de cuyos efectos proconvulsivantes se nos advierte habitualmente en los manuales de psiquiatría o de epileptología (<sup>GILMORE</sup>).

## 2. METODOLOGÍA

Ahora bien, ateniéndonos a nuestra hipótesis, estas sustancias, consideradas proconvulsivantes hasta ahora, tendrían que empezar a ser concebidas a partir de este momento como supresoras de CPSs, es decir, como anticonvulsivantes.

¿Cómo resolver esta disyuntiva? ¿Disponemos de información científica en la que se postule que estas sustancias, lejos de ser proconvulsivantes, actúan como anticonvulsivantes?

Tratando de dar respuesta a esta cuestión hemos llevado a cabo una serie de revisiones bibliográficas buscando información acerca del verdadero papel que con respecto a la convulsividad neuronal desempeñan los ISRSs y los ADTs.

En este sentido, hemos relacionado entre sí los siguientes términos: anti-depressant, anti-epileptic, anti-convulsive, benzodiazepines, citalopram, clomipramine, fluoxetine, imipramine, serotonine, sertraline, RSRI, tricyclic.

Pues bien, como resultado de estas sucesivas búsquedas hemos hallado abundantes datos que apuntan a que estas dos familias de fármacos actúan en realidad como anticonvulsivantes.

Para una mejor comprensión de toda esta información, agruparemos nuestros resultados en cuatro apartados diferentes:

1. Dudoso efecto pro-convulsivante de los fármacos psicotrópicos.
2. Acción anti-convulsivante de los ISRS.
3. Acción anti-convulsivante de los ATa
4. Serotonine and epilepsy.

### **3. DUDOSO EFECTO PRO-CONVULSIVANTE DE LOS FÁRMACOS PSICOTRÓPICOS**

En primer lugar, hemos revisado la información que ha venido sirviendo de soporte para justificar el papel proconvulsivante de los ASTs y de los IRSs y hemos encontrado que la misma se basa en estudios clínicos no controlados en los que supuestamente se observa un aumento de los ataques epilépticos. Krishnamoorthy expresa la falta de rigor científico de estas investigaciones en los siguientes términos: “The literature on psychiatric management techniques in patients with epilepsy is composed largely of opinions rather than evidence from randomized, controlled trials or other systematic investigations” (<sup>KRISHNA</sup>).

En la misma línea se manifiestan Dailey y Naritoku: “Pharmacological treatment of depression in persons with epilepsy has been an area of controversy because some drugs commonly are perceived specifically to induce or exacerbate seizures in patients with seizure disorders. This prevailing misconception is unjustified by scientific studies, yet it continues to prevent afflicted persons from receiving appropriate therapy” (<sup>DAILEY</sup>).

En estos estudios ni siquiera se ha reparado en las dosis a las que dichos psicofármacos estaban siendo usados. In fact, some of these critical reviews postulate that the effect of different psychotropic drugs regarding epileptogenesis depends on the dose, as Dailey states: “The scientific literature shows that tricyclic antidepressant drugs cause seizures in overdose in both animals and humans. In lower doses, these drugs

have anticonvulsant activity in humans and animals. Thus, the antidepressant drugs are like several antiepileptic drugs that can both prevent and cause seizures” (DAILEY).

Por su parte Pisani et al destacan el hecho de que, a la hora de evaluar el supuesto potencial proconvulsivante de los IRSs y de los ASTs, no se ha tenido en cuenta para nada la fuerte predisposición constitucional que tienen para la epilepsia los pacientes a los que se prescribe estos fármacos: “Psychotropic drugs, especially antidepressants and antipsychotics, may give rise to some concern in clinical practice because of their known ability to reduce seizure threshold and provoke epileptic seizures [...] Agreement, however, converges on the following: seizures triggered by psychotropic drugs are a dose-dependent adverse effect [...] Apart from drug-related factors, seizure precipitation during psychotropic drug medication is greatly influenced by the individual’s inherited seizure threshold and, particularly, by the presence of seizurogenic conditions (such as history of epilepsy, brain damage, etc.)” (PISANI).

Estos autores concluyen su revisión con esta sorprendente afirmación: “Although there is evidence that psychotropic drugs may lower seizure threshold, published literature data have also suggested that an appropriate psychotropic therapy may not only improve the mental state in patients with epilepsy, but also exert antiepileptic effects through a specific action” (PISANI<sup>2</sup>).

En efecto, en nuestras sucesivas revisiones no sólo hemos descubierto datos bibliográficos que cuestionan el papel proconvulsivante que desde siempre se le venía atribuyendo a los fármacos antidepresivos, sino que además nos hemos encontrado con una bibliografía muy extensa en la que se defiende que todos estos fármacos ejercen una acción anticonvulsivante.

## **ACCIÓN ANTI-CONVULSIVANTE DE LOS IRSs**

Respecto al papel antiepiléptico de los IRSs son muy abundantes las referencias bibliográficas encontradas (REVI<sup>5</sup>). Efectivamente, cada vez hay más investigaciones que sostienen que el refuerzo serotoninérgico que proporcionan los IRSs tendría un efecto anticonvulsivante especialmente útil para el tratamiento de las SPS. En este sentido Browning et al afirman literalmente: “These findings provide further evidence that the increase in extracellular serotonin observed after administering fluoxetine in combination with a 5-HT<sub>1A</sub> receptor antagonist is physiologically important and that the anticonvulsant effect of fluoxetine in the GEPR is mediated through an increase in extracellular 5-HT” (BROWNING).

El ISRS sobre el que existen más evidencias en este sentido es la fluoxetina. Respecto a este inhibidor de la recaptación de la serotonina Prendiville y Gale afirman: “These observations support and extend previous findings of other investigators who showed that fluoxetine exerts anticonvulsant actions against maximal electroshock (MES) convulsions and audiogenic convulsions in genetically seizure-prone rodents” (PRENDIVILL).

Yan et al subrayan este papel anticonvulsivante de la fluoxetina, en los siguientes términos: “We concluded that serotonergic transmission may be involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in severe seizure genetically epilepsy-prone rats” (YAN).

También Magyar et al destacan el papel antiepiléptico de la fluoxetina: “Racemic fluoxetine is a widely used SSRI antidepressant compound having also anticonvulsant effect” (MAGYAR).

Dailey et al. aluden al efecto antiepiléptico, tanto de la fluoxetina, como de la sertralina: “Drugs known to block serotonin reuptake and increase extracellular serotonin (fluoxetine and sertraline) produce dose related anticonvulsant effects in GEPRs and other animal models” (DAILEY).

Igualmente hemos encontrado publicaciones en las que se investiga el papel antiepiléptico del citalopram. Respecto a este ISRS Favale et al. afirman: “Although controlled studies are required to confirm the anticonvulsant effect of citalopram, these findings may be regarded as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis” (FAVALE).

#### **4. ACCIÓN ANTICONVULSIVANTE DE LOS ADTs**

Pero es que otro tanto ocurre con los ADTs y más concretamente con la clomipramina y la imipramina, que son los que más nos interesan pues son los más empleados para el tratamiento de los APs. De hecho se sigue recurriendo a estas dos sustancias tricíclicas cuando fallan los ISRSs.

Pues bien, también hemos hallado numerosos trabajos científicos en los que se defiende el papel anticonvulsivante de ambas sustancias. Citaremos en primer lugar el artículo de Jabourian et al. en el que, tras describir una alta correlación entre alteraciones EEG y APs, postulan la existencia de una superposición entre epilepsia y pánico. Pues bien, estos autores concluyen su trabajo con la siguiente pregunta:

“¿Tendrán los ADTs acciones clínicas diversas, una de las cuales sería su efecto antiepiléptico a dosis moderadas?” (JABOURIAN<sup>2</sup>)

Tras el análisis expuesto hace unos instantes acerca del papel anticonvulsivante de los SRSIs, no nos sorprenderá esta posible acción antiepiléptica de los ADTs, pues es de sobra conocido que este grupo de fármacos, al igual que los ISRSs, actúan como potentes inhibidores de la recaptación de serotonina.

Nada tiene de extraño, por tanto, que en nuestra búsqueda bibliográfica hayamos encontrado numerosas publicaciones, que sostienen que la imipramina y la cloimipramina actúan disminuyendo la convulsividad neuronal (BÚSQUD<sup>7</sup>).

Entre toda esta bibliografía, cabe destacar afirmaciones tan categóricas como las de Sakakihara, Oka, Kubota y Ohashi: “It has been reported that imipramine is effective in absence and minor motor seizures, and its antiepileptic effect is thought to be related to the inhibition of the presynaptic re-uptake of serotonin and norepinephrine. The basic effect of clomipramine is the same as that of imipramine except the inhibitory action of the clomipramine on serotonin re-uptake is 5 to 10 times more potent than that of the imipramine. It is implied that clomipramine may be use in the treatment of partial epilepsies” (SAKAKIHARA).

Paul, Layer, Skolnick y Nowack especifican más el modo de acción de estas sustancias, atribuyendo el papel antiepiléptico de la imipramina a su efecto sobre los receptores glutamatérgicos: “Chronic administration of either imipramine or electroconvulsive shock effected significant changes in the ligand binding properties of NMDA receptor complex in rat cortex [...] These findings demonstrate that the ability of chronic antidepressant treatments to induce adaptive changes in the glycine and glutamate regulatory sites of the NMDA receptor is not specific, since it obtains in rats as well as mice” (PAUL).

Por su parte, Yang y Kuo, en un reciente trabajo publicado en el 2002, matizan todavía más sus hallazgos y sostienen que la imipramina ejercería su papel antiepiléptico bloqueando los canales de Na<sup>+</sup> en el receptor NMDA, acción que sería dosis dependiente: “Use-dependent block of Na<sup>+</sup> channels plays a important role in the action of many medications, including the anticonvulsivants phenytoin, carbamazepine and lamotrigine [...] Imipramine has a diphenyl structural motif almost identical to that in carbamazepine (a dibenzazepine tricyclic compound), as well as a tertiary amine chain similar to that in many prototypical local anesthetics, and has also been reported to inhibit Na<sup>+</sup> channels in a use-dependent fashion. We found that

imipramine selectively binds to the inactivated rather than the resting Na<sup>+</sup> channels. Moreover, imipramine rapidly blocks open Na<sup>+</sup> channels, with a binding rate 70-fold faster than its binding to the inactivated channels” (YANG).

## 5. SEROTONINA Y EPILEPSIA

Hemos encontrado muchos trabajos en los que se alude al papel anticonvulsivante, no sólo de los fármacos serotoninérgicos, sino de la propia serotonina. En efecto, existe una amplia línea de investigación en la que se postula el papel antiepiléptico de dicho neurotransmisor (BUSQUEDA8).

Yan, Jobe y Dailey se refieren a esta cuestión en los siguientes términos: “This study was designed to evaluate further the role of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in regulating susceptibility and/or intensity of audiogenic seizures in genetically epilepsy-prone rats [...] The present results coupled with earlier investigations support the hypothesis that 5-HT plays an anticonvulsant role in genetically epilepsy-prone rats” (YAN).

Parecido significado hay que conferir a las manifestaciones de Toczek et al cuando señalan: “Our findings of decreased 5HT1A receptor binding in the midbrain raphe, ipsilateral thalamus, and the inferior region of the epileptogenic temporal lobe of patients with temporal lobe epilepsy suggest a role for 5-HT in the pathophysiology of the human epilepsy” (TOCZEK).

En la misma línea, podríamos añadir todavía la conclusión de Salgado y Alkadhi: “These results suggest that serotonin, by activation of the 5-HT1A receptor subtype, may inhibit epileptiform activity in CA1 neurons of the rat brain slice preparation” (SALGADO).

## 6. DISCUSIÓN

Existe, pues, una abundante bibliografía que niega el papel proconvulsivante de los fármacos serotoninérgicos y en la que, contrariamente, se postula que dichos fármacos, ya sean IRSs o ADTs, ejercen acción anticonvulsivante. P.C. Jobe sintetiza muy bien este punto en un trabajo publicado muy recientemente: “substantial progress has been made in reducing the adverse effect liability of the antidepressants. No longer is convulsive liability considered to stem from the therapeutic mechanisms of the antidepressants. Rather, noradrenergic and serotonergic influences have demonstrable anticonvulsant properties”. (JOBÉ)



Esta información contrasta con la creencia, todavía muy extendida en Psiquiatría, de que estas sustancias son pro-convulsivantes.

Efectivamente, en los manuales de Psiquiatría se sigue insistiendo sobre el hecho de que los ISRSs y los ADTs son fármacos que favorecen la convulsividad neuronal. De hecho la sorprendente información que hemos ido detallando a lo largo de este trabajo la extrajimos de publicaciones científicas procedentes de otros campos de las neurociencias distintos al puramente psiquiátrico, especialmente del terreno de la neurofisiología, la neuropsicofarmacología y la epileptología.

A este respecto, pues, existe una contradicción entre lo que se dice en Psiquiatría y en otros campos de las Neurociencias. El hecho de que cada vez sean más numerosos los trabajos favorables al papel antiepiléptico de los fármacos serotoninérgicos, inclina a pensar que éste es su verdadero papel con respecto a la convulsividad neuronal y que, por tanto, hay que desechar la falsa concepción que todavía mantienen los psiquiatras al respecto. Ello redundaría en un mejor y más adecuado enfoque terapéutico de los pacientes psiquiátricos que padecen además de epilepsia. Además facilitaría la integración de algunas manifestaciones psiquiátricas paroxísticas dentro del terreno de la epilepsia.

## 7. CONCLUSIÓN

Existen numerosas investigaciones farmacológicas que apuntan a que los fármacos serotoninérgicos actúan como antiepilépticos. Dicha información refuerza nuestro planteamiento inicial de que algunos APs, cuando cursan determinados rasgos clínicos, han de ser considerados como crisis parciales simples que responden bien al efecto anticonvulsivante de las drogas serotoninérgicas.

Convendría diseñar ahora estudios científicos encaminados a verificar la validez de los datos obtenidos a través de las presentes revisiones bibliográficas.

## REFERENCIAS

---

<sup>MENDEZ</sup> Mendez M. Neuropsychiatric Aspects of Epilepsy. In: Sadock B, Sadock V (eds). *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000: 261.

---

GILMORE<sup>1</sup> Gilmore R. Seizures Associated With Nonneurologic Medical Conditions. In: Wyllie E (ed). *The Treatment of Epilepsy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 654-665.

KRISHNA<sup>1</sup> Krishnamoorthy ES. Treatment of depression in patients with epilepsy: problems, pitfalls, and some solutions. *Epilepsy Behav.* 2003 Oct;4 Suppl 3:S46-54.

DAILEY<sup>1</sup> Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol.* 1996 Nov 8;52(9):1323-9.

DAILEY<sup>1</sup> Dailey JW, Naritoku DK. Antidepressants and seizures: clinical anecdotes overshadow neuroscience. *Biochem Pharmacol.* 1996 Nov 8;52(9):1323-9.

PISANI<sup>1</sup> Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 2002;25(2):91-110.

PISANI<sup>2</sup> Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 2002;25(2):91-110.

REVIS<sup>15</sup> Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure.* 2003 Jul;12(5):316-8; Magyar J, Rusznak Z, Harasztosi C, Kortvely A, Pacher P, Banyasz T, Pankucsi C, Kovacs L, Szucs G, Nanasi PP, Kecskemeti V. Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *Int J Mol Med.* 2003 Apr;11(4):535-42; Hernandez EJ, Williams PA, Dudek FE. Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy *Epilepsia.* 2002 Nov;43 (11): 1337-45; Torta R, Monaco F. Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations. *Epilepsia.* 2002;43 Suppl 2:8-13; Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf.* 2002;25(2):91-110; Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, Behr J. Fenfluramine blocks low-Mg<sup>2+</sup>-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. *Epilepsia.* 2000 Aug;41(8):925-8; Raju SS, Noor AR, Gurthu S, Giriyanavar CR, Acharya SB, Low HC, Quah SH. Effect of fluoxetine on maximal electroshock seizures in mice: acute vs chronic administration. *Pharmacol Res.* 1999 Jun;39(6):451-4; Browning RA, Wood AV, Merrill MA, Dailey JW, Jobe PC. Enhancement of the anticonvulsant effect of fluoxetine following blockade of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur J Pharmacol.* 1997 Oct 1;336(1):1-6; Dailey JW, Yan QS, Adams-Curtis LE, Ryu JR, Ko KH, Mishra PK, Jobe PC. Neurochemical correlates of antiepileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci.* 1996;58(4):259-66; Salgado D; Alkadhi KA. Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain Res.* 1995 Jan 16, 669:2, 176-82; Kabuto H; Yokoi I; Endo A; Takei M; Kurimoto T; Mori A. Chronic administration of citalopram inhibited EI mouse convulsions and decreased monoamine oxidase-A activity. *Acta Med Okayama,* 1994 Dec, 48:6, 311-6; Yan QS, Jobe PC, Cheong JH, Ko KH, Dailey JW. Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1994 Aug;350(2):149-52; Dailey JW; Yan QS; Adams-Curtis LE; Ryu JR; Ko KH; Mishra PK; Jobe PC. Neurochemical correlates of antiepileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci,* 1995, 58:4, 259-66; Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Evidence that a serotonergic mechanism is involved in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Eur J Pharmacol.* 1994 Jan 24;252(1):105-12; Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone

rats. *Br J Pharmacol*. 1995 Aug;115(7):1314-8; Prendiville S; Gale K. Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia*, 1993 Mar-Apr, 34:2, 381-4; Dailey JW; Yan QS; Mishra PK; Burger RL; Jobe PC. Effects of fluoxetine on convulsions and on brain serotonin as detected by microdialysis in genetically epilepsy-prone rats. *J Pharmacol Exp Ther*, 1992 Feb, 260:2, 533-40; Neuman RS; Thompson PM. Serotonin mediates suppression of focal epileptiform activity induced by noxious stimulation. *Epilepsia*, 1989 May-Jun, 30:3, 307-13; Pisani F, Oteri G, Costa C, Di Raimondo G, Di Perri R. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf*. 2002;25(2):91-110; Raju SS, Noor AR, Gurthu S, Giriappanavar CR, Acharya SB, Low HC, Quah SH. Effect of fluoxetine on maximal electroshock seizures in mice: acute vs chronic administration. *Pharmacol Res*. 1999 Jun;39(6):451-4; Andersen BB, Mikkelsen M, Vesterager A, Dam M, Kristensen HB, Pedersen B, Lund J, Mengel H. No influence of the antidepressant paroxetine on carbamazepine, valproate and phenytoin. *Epilepsy Res*. 1991 Nov-Dec;10(2-3):201-4; Hovorka J, Herman E, Nemcova I I. Treatment of Interictal Depression with Citalopram in Patients with Epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2000 Dec;1(6):444-447; Martinez-Perez B, Gonzalez-Goizueta E, Mauri-Llerda JA. Depression and epilepsy. *Rev Neurol*. 2002 Sep 16-30;35(6):580-6; Leinonen E, Lepola U, Koponen H. Substituting carbamazepine with oxcarbazepine increases citalopram levels. A report on two cases. *Pharmacopsychiatry*. 1996 Jul;29(4):156-8; Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10:S71-6; Favale E; Rubino V; Mainardi P; Lunardi G; Albano C. Anticonvulsant effect of fluoxetine in humans [see comments]. *Neurology*, 1995 Oct, 45:10, 1926-7; Leander JD. Fluoxetine, a selective serotonin-uptake inhibitor, enhances the anticonvulsant effects of phenytoin, carbamazepine, and amelolide (LY201116). *Epilepsia*. 1992 May-Jun;33(3):573-6.

**BROWNING** Browning RA, Wood AV, Merrill MA, Dailey JW, Jobe PC. Enhancement of the anticonvulsant effect of fluoxetine following blockade of 5-HT<sub>1A</sub> receptors. *Eur J Pharmacol*. 1997 Oct 1;336(1):1-6.

**PRENDIVILLE** Prendiville S; Gale K. Anticonvulsant effect of fluoxetine on focally evoked limbic motor seizures in rats. *Epilepsia*, 1993 Mar-Apr, 34:2, 381-4.

**YAN** Yan QS, Jobe PC, Cheong JH, Ko KH, Dailey JW. Role of serotonin in the anticonvulsant effect of fluoxetine in genetically epilepsy-prone rats. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 1994 Aug;350(2):149-52.

**MAGYAR** Magyar J, Rusznak Z, Harasztosi C, Kortvely A, Pacher P, Banyasz T, Pankucsi C, Kovacs L, Szucs G, Nanasi PP, Kecskemeti V. Differential effects of fluoxetine enantiomers in mammalian neural and cardiac tissues. *Int J Mol Med*. 2003 Apr;11(4):535-42.

**DAILEY** Dailey JW; Yan QS; Adams-Curtis LE; Ryu JR; Ko KH; Mishra PK; Jobe PC. Neurochemical correlates of antiepileptic drugs in the genetically epilepsy-prone rat (GEPR). *Life Sci*, 1995, 58:4, 259-66.

**FAVALE** Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*. 2003 Jul;12(5):316-8.

**JABOURIAN<sup>2</sup>** Jabourian AP, Erlich M, Desvignes C, el Hadjam M, Bitton R. Panic attacks and 24-hour ambulatory EEG monitoring. *Ann Med Psychol (Paris)*. 1992 Feb-Mar;150(2-3), pp. 240 y 244.

---

BÚSQUD<sup>7</sup> Yang YC, Kuo CC. Inhibition of Na(+) current by imipramine and related compounds: different binding kinetics as an inactivation stabilizer and as an open channel blocker. *Mol Pharmacol*. 2002 Nov;62(5):1228-37; Kuo CC. A common anticonvulsant binding site for phenytoin, carbamazepine, and lamotrigine in neuronal Na<sup>+</sup> channels. *Mol Pharmacol*. 1998 Oct;54(4):712-21; Kuo CC. Imipramine inhibition of transient K<sup>+</sup> current: An external open channel blocker preventing fast activation. *Biophys J*. 1998 57: 2845-2857; Sakakihara Y, Oka A, Kubota M, Ohashi Y. Reduction of seizure frequency with clomipramine in patients with complex partial seizures. *Brain Dev*. 1995 Jul-Aug;17(4):291-3; Paul IA, Layer RT, Skolnick P, Nowak G. Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock or imipramine. *Eur J Pharmacol*. 1993 Nov 15;247(3):305-11; Neuman RS, Thompson PM. Serotonin mediates suppression of focal epileptiform activity induced by noxious stimulation. *Epilepsia*. 1989 May-Jun;30(3):307-13.

SAKAKIHARA<sup>8</sup> Sakakihara Y, Oka A, Kubota M, Ohashi Y. Reduction of seizure frequency with clomipramine in patients with complex partial seizures. *Brain Dev*. 1995 Jul-Aug;17(4): 291-3.

PAUL<sup>9</sup> Paul IA, Layer RT, Skolnick P, Nowak G. Adaptation of the NMDA receptor in rat cortex following chronic electroconvulsive shock or imipramine. *Eur J Pharmacol*. 1993 Nov 15;247(3):305-11.

YANG<sup>7</sup> Yang YC, Kuo CC. Inhibition of Na(+) current by imipramine and related compounds: different binding kinetics as an inactivation stabilizer and as an open channel blocker. *Mol Pharmacol*. 2002 Nov;62(5):1228-37.

BUSQUEDA<sup>8</sup> Favale E, Audenino D, Cocito L, Albano C. The anticonvulsant effect of citalopram as an indirect evidence of serotonergic impairment in human epileptogenesis. *Seizure*. 2003 Jul;12(5):316-8; Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, Fazilat S, Kopylev L, Herscovitch P, Eckelman WC, Theodore WH. PET imaging of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):749-56; Radley JJ, Jacobs BL. Pilocarpine-induced status epilepticus increases cell proliferation in the dentate gyrus of adult rats via a 5-HT<sub>1A</sub> receptor-dependent mechanism. *Brain Res*. 2003 Mar 14;966(1):1-12; Chugani DC, Chugani HT. Does serotonin have trophic effects in temporal lobe epilepsy? *Neurology*. 2003 Mar 11;60(5):736-7; Torta R, Monaco F. Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy: pharmacodynamic considerations. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 2:8-13; Tokarski K, Zahorodna A, Bobula B, Hess G. Comparison of the effects of 5-HT<sub>1A</sub> and 5-HT<sub>4</sub> receptor activation on field potentials and epileptiform activity in rat hippocampus. *Exp Brain Res*. 2002 Dec;147(4):505-10. Epub 2002 Oct 26; Hernandez EJ, Williams PA, Dudek FE. Effects of fluoxetine and TFMPP on spontaneous seizures in rats with pilocarpine-induced epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Nov;43(11):1337-45; Zahorodna A, Tokarski K, Bijak M. Imipramine but not 5-HT(1A) receptor agonists or neuroleptics induces adaptive changes in hippocampal 5-HT(1A) and 5-HT(4) receptors. *Eur J Pharmacol*. 2002 May 17;443(1-3):51-7; Gentsch K, Heinemann U, Schmitz B, Behr J. Fenfluramine blocks low-Mg<sup>2+</sup>-induced epileptiform activity in rat entorhinal cortex. *Epilepsia*. 2000 Aug;41(8):925-8; Monaco F, Cicolin A. Interactions between anticonvulsant and psychoactive drugs. *Epilepsia*. 1999;40 Suppl 10:S71-6; Okada M, Hirano T, Mizuno K, Kawata Y, Wada K, Murakami T, Tasaki H, Kaneko S. Effects of carbamazepine on hippocampal serotonergic system. *Epilepsy Res*. 1998 Aug;31(3):187-98; Lu KT, Gean PW. Endogenous serotonin inhibits epileptiform activity in rat hippocampal CA1

neurons via 5-hydroxytryptamine<sub>1A</sub> receptor activation. *Neuroscienc.* 1998; 86: 729-737; Salgado D; Alkadhi KA . Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain Res*, 1995 Jan 16, 669: 176-82; Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone rats. *Br J Pharmacol.* 1995 Aug;115(7):1314-8; Sakakihara Y, Oka A, Kubota M, Ohashi Y. Reduction of seizure frequency with clomipramine in patients with complex partial seizures. *Brain Dev.* 1995 Jul-Aug;17(4):291-3; Wada Y, Shiraishi J, Nakamura M, Hasegawa H. Prolonged but not acute fluoxetine administration produces its inhibitory effect on hippocampal seizures in rats. *Psychopharmacology (Berl).* 1995 Apr;118(3):305-9.

<sup>YAN</sup> Yan QS, Jobe PC, Dailey JW. Further evidence of anticonvulsant role for 5-hydroxytryptamine in genetically epilepsy-prone rats. *Br J Pharmacol.* 1995 Aug;115(7):1314-8.

<sup>TOCZEK</sup> Toczek MT, Carson RE, Lang L, Ma Y, Spanaki MV, Der MG, Fazilat S, Kopylev L, Herscovitch P, Eckelman WC, Theodore WH. PET imaging of 5-HT<sub>1A</sub> receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology.* 2003 Mar 11;60(5):749-56.

<sup>SALGADO</sup> Salgado D; Alkadhi KA . Inhibition of epileptiform activity by serotonin in rat CA1 neurons. *Brain Res*, 1995, 669: 176-82.

<sup>JOBE</sup> Jobe PC. Affective disorder and epilepsy comorbidity: implications for development of treatments, preventions and diagnostic approaches. *Clin EEG Neurosci.* 2004 Jan;35(1):53-68.