

302927  
4  
29

Universidad  
femenina  
de México

**UNIVERSIDAD FEMENINA DE MEXICO**

**ESCUELA: QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
CON ESTUDIOS INCORPORADOS A LA U.N.A.M.**

**ESTUDIO MONOGRAFICO DEL MODO Y MECANISMO  
DE ACCION, EN FORMA COMPARATIVA DE  
ANTICONVULSIVANTES TRADICIONALES  
Y LOS MAS RECIENTES**

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
B E T Y H A N O H A S Z A N

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

México, D. F.

1987



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

# INDICE

AGRADECIMIENTOS

INTRODUCCION

CAPITULO I  
FUNDAMENTOS SOBRE LA EPILEPSIA

CAPITULO II  
GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

CAPITULO III  
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA

CAPITULO IV  
GENERALIDADES ESPECIFICAS DE CADA ANTICONVULSIVANTE

CAPITULO V  
CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA EPILEPSIA.

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFIA

## CONTENIDO

	PAGINA
INTRODUCCION	I
CAPITULO I	
FUNDAMENTOS SOBRE LA EPILEPSIA	
1.-DEFINICION DE LA EPILEPSIA	2
2.-DISTRIBUCION GEOGRAFICA	2
3.-ETIOLOGIA	2
4.-FISIOPATOLOGIA	3
5.-FISIOLOGIA	4
6.-TIPOS DE EPILEPSIA	4
7.-DIFERENCIACION ENTRE EPILEPSIA ESENCIAL Y LA SIMPTOMATICA	4
8.-TIPOS DE ATAQUES CONVULSIVOS	6
9.-ELECTROENCEFALOGRAFIA	10
CAPITULO II	
GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	
1.-ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	12
2.-BIOLOGIA CELULAR DE LAS NEURONAS	13
3.-GENERALIDADES SOBRE LA SINAPSIS	14
4.-FUNCION DE LA SINAPSIS	16
5.-NEUROTRANSMISORES CENTRALES	16
CAPITULO III	
TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA	
1.-DEFINICION DE LOS ANTICONVULSIVANTES	18
2.-CLASIFICACION DE LOS ANTICONVULSIVANTES	18
3.-MECANISMO DE ACCION DE LOS ANTICONVULSIVANTES	19

4.-TRATAMIENTO QUIMURGICO	19
---------------------------	----

#### CAPITULO IV

#### GENERALIDADES ESPECIFICAS DE CADA ANTICONVULSIVANTE

1.-BARBITURICOS	21
2.-HIDANTOINAS	23
3.-OXAZOLIDINDIONAS	26
4.-ACETILUREAS	28
5.-SUCCINIMIDAS	30
6.-BENZODIAZEPINAS	32
7.-DIBENZODAZEPINAS	34
8.-ANTICONVULSIVANTE MAS RECIENTE "ACIDO VALPROICO"	36

#### CAPITULO V

#### CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA EPILEPSIA

1.-DURACION DE LA TERAPIA ANTICONVULSIVA	43
2.-RESURGIMIENTO REPENTINO DE LOS ATAQUES	43
3.-TRATAMIENTO PSICOLOGICO	44
CONCLUSIONES	45
BIBLIOGRAFIA	46

## **INTRODUCTION**

## INTRODUCCION

I

La epilepsia es una enfermedad del Sistema Nervioso Central, que se manifiesta por alteraciones cerebrales paroxísticas, transitorias y recurrentes, que dependen de la región cerebral afectada.

En una investigación efectuada con 6480 personas en el Hospital General, se ha encontrado que la frecuencia del padecimiento en México es relativamente elevada (relación de 12 por 1000). Este porcentaje corresponde a más de 2.5 veces las cifras reportadas en otros países como E.U.A. e Inglaterra (un 3 a 5% de la población total). En esta investigación existen factores de error debido al número reducido de personas investigadas; Sin embargo, existen razones para creer que el porcentaje de epilepsia sea más alto en México; dado a que existe una gran proporción de casos de sistosis cerebral (3.4% de la población total) y la tubercu- lemosis cerebral también está muy extendida, ambas enfermedades pueden dar lugar a la epilepsia.

En base a lo anteriormente mencionado se realizó el presente trabajo cuyos objetivos fueron:

- 1.-Comparación farmacológica y toxicológica de los anticonvulsivos traidionales, y el reciente "ácido valproico".
- 2.-Revisar los posibles mecanismos de acción del ácido valproico.



**CAPITULO I**

## FUNDAMENTOS SOBRE LA EPILEPSIA

## 1ª-DEFINICION DE LA EPILEPSIA.

El término epilepsia designa a un conjunto de síntomas que denotan una disfunción cerebral con cuadros clínicos intermitentes, reversibles y con una tendencia a recurrir(2)

## 2ª-DISTRIBUCION GEOGRAFICA.

La epilepsia se presenta en todas las razas y aún el reino animal no es inmune. Frecuentemente, se observa en países en donde la endogamia es común. En cuanto a la incidencia por sexo, en ambos sexos es aproximadamente la misma.

Los ataques convulsivos pueden originarse en los primeros años de vida y -- durante la adolescencia(2)

## 3ª-ETIOLOGIA.

La epilepsia se divide en dos principales categorías:

La primera incluye a aquellos pacientes con un factor genético en el origen de sus ataques; Esta es la epilepsia idiopática esencial o genética.

La segunda incluye a aquellos pacientes en quienes los factores genéticos juegan un papel menor y los ataques convulsivos se atribuyen a la presencia de una lesión cerebral; Esta es la categoría de la epilepsia sintomática o adquirida.

## Epilepsia esencial.

La herencia juega un papel importante en la etiología de la epilepsia esencial. Ha sido estudiada en gemelos monoigóticos (idénticos) en los que se demostró que la probabilidad de la epilepsia en el otro gemelo es muy alta; mientras -- que en los gemelos heterocigóticos (no idénticos), la probabilidad de epilepsia -- no es tan alta (13).

## Epilepsia adquirida.

En este tipo de epilepsia los crisis convulsivas se deben a factores relacionados con el desarrollo de la cerebral, tales como:

## a) Defectos congénitos.

Estos incluyen las fallas de maduración debidas al desarrollo anormal de la sustancia cerebral, así como de los vasos sanguíneos nutrientes.

### b) Lesiones de la cabeza.

Las ataquas convulsivas se pueden producir inmediata o posteriormente a una lesión cerebral; las regiones reléncia y pirietal son las más propensas a producir los ataques.

### c) Tumores cerebrales.

Los factores más importantes que determinan si un tumor cerebral produce ataques son la localización y tipo de tumor; Aquellos localizados cerca del área reléncia son más propensos a causar crisis convulsivas. (2).

## 4º-FISIOPATOLOGIA.

El mecanismo fisiopatológico de las crisis convulsivas es común a todos los tipos de epilepsia, independientemente de su causa y de la región cerebral afectada. Este mecanismo consiste en una descarga anormal (súbita, masiva y sostenida de las células cerebrales), que se presenta cuando ocurren dos factores:

1.-Factor determinante, el cual consiste en una lesión cerebral

2.-Factor predisponente, el cual consiste en la facilidad con la que el cerebro adquiere actividad convulsiva.

Las crisis convulsivas frecuentemente son provocadas por los siguientes factores:

1.-Interrupción de medicamentos

2.-Tensión emocional

3.-Cambios en los ciclos normales del sueño

4.-Cambios hormonales durante la menstruación

5.-Fiebre

6.-Ingestión de bebidas alcohólicas.

Otros factores menos frecuentes son como por ejemplo:

a) El desequilibrio hidroelectrolítico

b) Las carencias vitamínicas

c) Acidosis metabólica

En la mayoría de los pacientes, las crisis convulsivas se observan durante el sueño y ocurren principalmente a media noche y en las primeras horas de la mañana; las crisis convulsivas nocturnas indican disminución de los niveles sanguíneos del anticonvulsivante que se está administrando. (1,2,3,4)

5º-FISILOGIA.

Los cambios químicos que ocurren en la corteza cerebral durante una crisis convulsiva son aquellos asociados a la actividad metabólica tales como:

El flujo sanguíneo cerebral y la presión arterial aumentan para controlar los niveles de glucosa. Los cambios electrofisiológicos más notables son:

- a) Pérdida de potasio en las neuronas.
- b) Ganancia compensante de sodio.

Además de estos dos, el ión calcio juega un papel muy importante en la excitabilidad neuronal, ya que influye en la liberación de neurotransmisores y en la estabilidad de la membrana; la hipocalcemia aumenta la susceptibilidad de las convulsiones. Estudios neuroquímicos de la iniciación de las crisis han demostrado cambios en los neurotransmisores que median la excitación y la inhibición en la corteza cerebral, tal como la acetilcolina y las monoaminas. Aunque ambos juegan un papel secundario en la iniciación y propagación de las crisis convulsivas. (1).

6º-TIPOS DE EPILEPSIA.

Para su estudio hay 2 tipos de epilepsia:

1) Fisiológica o senésica.- En la cual existe una causa perfectamente bien definida, es decir, puede haber la presencia de un tumor, un traumatismo. (2).

2) Idiopática o esencial.- En este tipo de epilepsia no es posible identificar la causa de las crisis, sino que simplemente se presenta. (2).

Son dos las formas en que se presenta la epilepsia:

1) Generalizada.- Las convulsiones se presentan en todo el cuerpo y se divide en:

- a) Gran mal
- b) Pequeño mal

2) Focales.- Las convulsiones se presentan en una sola parte del cuerpo y generalmente en la misma y se divide en:

- a) Crisis focales o jacksonianas
- b) Ataques psicómeteros.

7º-DIFERENCIACION ENTRE EPILEPSIA ESENCIAL Y SOMATICA.

Generalmente la epilepsia es diagnosticada en base a la presencia de ataques y los factores al decidir la etiología son:

- 1) Edad de inicio
- 2) Presencia o ausencia de historial familiar de ataques.

- 3) Tipo de ataque
  - 4) Síntomas neurrológicos
  - 5) Presencia de una enfermedad capaz de producir ataques
  - 6) Evidencia electroencefalográfica de disritmia focal o generalizada
  - 7) Otros datos de laboratorio
- 1) Edad de inicio

Los ataques convulsivos que empiezan en los primeros años de vida probablemente son de origen somático e indican daño cerebral durante el desarrollo fetal, en el proceso del parto o en la vida perinatal.

Los ataques convulsivos que empiezan entre las edades de diez y treinta años, probablemente son de origen idiopático.

Los ataques convulsivos que empiezan después de los 30 años, raras veces son de origen idiopático y pueden deberse a la presencia de un tumor cerebral(1).

2) Historia familiar.

La presencia de ataques convulsivos en los familiares del epiléptico, favorece el diagnóstico de la epilepsia.

Se ha encontrado que la incidencia de epilepsia esencial, se presenta en mayor porcentaje en los familiares del paciente.

3) Tipo de ataque.

Los ataques gran mal, pueden ser manifestaciones ya sea de epilepsia idiopática o somática.

Los ataques pequeño mal son manifestaciones de epilepsia idiopática.

4) Evidencia electroencefalográfica.

La electroencefalografía puede ayudar a la clínica a diagnosticar la presencia de ataques generalizados sin rastro clínico de inicio focal; Cuando los datos electroencefalográficos son persistentes se debe considerar como una manifestación de epilepsia somática. Inversamente, la presencia de una disritmia generalizada indica epilepsia idiopática.

5) Radiografía.

El estudio radiográfico del cráneo es un procedimiento de rutina necesario para todos los pacientes con ataques convulsivos.(1,2,4)

El descubrimiento ocasional de un área de calcificación ó de otra evidencia de una lesión focal cerebral justifica el estudio radiográfico, por lo cual la diferenciación entre epilepsia idiopática y la somática depende de la evaluación de los datos clínicos y electroencefalográficos, así como los de laboratorio.

8º-TIPOS DE ATAQUES CONVULSIVOS.

Ataques Gran mal.

Los ataques gran mal se conocen también como convulsiones graves y como ataques generalizados. Este tipo de ataque representa a ambas epilepsias, La epilepsia esencial y la epilepsia simétrica.

Los pacientes refieren que horas o días antes de las crisis, pueden presentar signos premonitores de los cuales los más comunes son cambios de personalidad sobre todo irritabilidad o depresión acompañada de sensaciones indescribibles de ansiedad y agresividad; Posteriormente a los fenómenos premonitores aparecen los aurales que pueden ser sensaciones extrañas sobre todo abdominales este tipo de aura es muy común en las crisis generalizadas ya que aparece una sensación epigástrica que asciende y que cuando llega a la cabeza e a la garganta se acompaña de pérdida del conocimiento e inicio de la crisis mayor.

Clinicamente, el momento del inicio de la pérdida del conocimiento se asocia al grito y a la iniciación de la fase tónica, la cual consiste en la contracción simultánea y generalizada de los músculos gravitatorios y antigravitatorios. Este conduce a que el paciente adopte una postura de "desaceleración". En este momento cuando los mecanismos cerebrales que desempeñan un papel inhibitorio para la terminación de las crisis, comienzan a intervenir suprimiendo por lapsos cada vez más largas la contracción tónica.

Al terminar esta fase, el paciente está inconsciente, clónico y es común que el electroencefalograma no registre actividad espontánea. En muchas ocasiones el paciente tieme espasmo y se ha orinado; no por relajación de los esfínteres sino por la contracción intensa de los músculos abdominales; el paciente está confuso y somnoliento, lo cual se asocia al aplazamiento de los ritmos cerebrales debido a una fase inhibitoria posterior, que en este caso no es motora y puede estar únicamente los fenómenos de conciencia.

Cuando aparecen nuevas crisis sin que el paciente pueda recuperarse de la anterior se produce el estado del mal o el status epiléptico.

Posteriormente a la pérdida del conocimiento el paciente entra a dos fases: La fase tónica y luego a la fase clónica.

Fase tónica.

Esta fase es un período de contracciones fuertes y anóxicas de postura de musculatura axial y esquelética; el patrón varía de paciente a paciente en

algunas de ellas se presenta flexión y en otras extensión, en esta fase se puede presentar cianosis que es el resultado del paro respiratorio debido al hundimiento de la caja tórácica. La fase tónica de una convulsión dura desde unas segundas a tres minutos y posteriormente pasa a la fase clónica.

#### Fase clónica.

En esta fase se afectan las mismas músculos que en la tónica, los músculos más afectados son: los faciales, faríngeos, axilares y apendiculares. Frecuentemente, el paciente se muerde la lengua y en algunas casos la mejilla. El espumaje de la boca se debe a la expulsión de saliva con violentas espiraciones ocasionadas por las contracciones musculares de la caja tórácica. Al concluir la fase clónica el paciente permanece inconsciente, las respiraciones son estertorosas (anhelantes-ruidesas), y el sudor es abundante. No se presentan las reacciones de estiramiento y encogimiento; las pupilas se fijan ante la luz, los reflejos superficiales y profundos del tendón están ausentes y no hay respuesta para los estímulos dolorosos.

El proceso de recuperación puede dividirse en tres etapas:

- a) Coma
- b) Sueño
- c) Estado crepuscular

a) Durante el coma los reflejos del tendón reaparecen y se desarrolla una respuesta plantar seguida por el movimiento del tobillo.

b) En el sueño, los reflejos de defensa regresan y el paciente se vuelve sensible a los estímulos externos.

c) En el estado crepuscular, resurgen los reflejos posturales y el paciente se encuentra confuso; Al recobrar la consciencia, la mayoría de los pacientes se quejan de cansancio, jaquecas y dolores musculares generalizados. (2,3).

#### Status epilepticus.

Este término se aplica a los ataques gran mal múltiples en sucesión repetida. El paciente recorre la sucesión del ataque convulsivo, empezando otra vez con una fase tónica, procediendo hacia la fase clónica entrando al estado el estado post-ataque solo para repetir la sucesión otra vez.

En las repeticiones los intervalos entre ataques se vuelven más cortos. Si los ataques continúan sin disminuirse se puede presentar la muerte. La suspensión del medicamento, es una causa importante del status epilepticus. (1,2,3).

### Ataques Pequeño mal.

8

Los ataques pequeño mal son el tipo clásico de ataques menores. Ocurren generalmente en los niños, no son comunes después de la edad de los 30 años. Una frecuencia de diez o veinte ataques por día es usual y ocasionalmente puede llegar a poseer 200 ataques en 24 horas.

Los ataques pequeño mal son influenciados por el nivel de azúcar y por el nivel de  $CO_2$  en la sangre arterial y probablemente estos ataques ocurren cuando el nivel de azúcar es bajo. Los ataques pequeño mal son de corta duración con un promedio de 10 a 30 segundos y rara vez exceden de sesenta segundos.

Los ataques pequeño mal pueden ser de tres tipos:

- a) Asintomas
- b) Misceláneas
- c) Mirada fija corta
- a) Asintomas.

Los ataques asintomáticos son de muy corta duración, y consisten de una caída repentina al suelo al el paciente está erecto; esto se debe a una corta descarga que dura una fracción de segundo. El paciente con ataques asintomáticos apenas se da cuenta de que ha perdido la consciencia.

#### b) Misceláneas.

Los ataques misceláneos, consisten en movimientos que se aproximan a tres por segundo y pueden ser correlacionados con las descargas parciales — vistas en el electroencefalograma durante el ataque. Los movimientos misceláneos pueden ser generalizados ó limitados; usualmente ocurren en el tronco de la cabeza y las extremidades particularmente las brazos. En algunos casos los pacientes mueven la cabeza y los ojos y pueden inclinarse hacia un lado, lo cual puede dar una impresión errónea de presencia de ataques focales.

#### c) Mirada fija corta.

En este tipo de ataque hay una pérdida de la consciencia y una mirada fija vacía, sin algún otro síntoma externo.

#### Pequeño mal status.

El pequeño mal status consiste en el suceso repetitivo de ataques, con períodos de pérdida de la consciencia, ambos de corta duración.



### Localización cerebral.

Los datos clínicos y electroencefalográficos y la evidencia experimental en animales concluyen que la epilepsia de tipo pequeño mal es una manifestación de ataques generalizados y no existe lesión focal en la corteza cerebral (2).

### Ataques ictales.

Estos ataques se producen de acuerdo al estado psíquico y/o por la actividad motora, dichos ataques se presentan generalmente por estados convulsivos que padecen el enfermo. Los ataques ictales, son más comunes en los adultos que en los niños. Usualmente ocurre diariamente de uno a dos ataques al mes durante de uno a varias minutos. Una de las actividades comunes en estos ataques es desvestirse. Ocasionalmente el paciente puede volverse destructivo, abusivo, agresivo al presentarse el ataque. (2).

### Ataques jacksonianos.

Los ataques jacksonianos, ocurren en una o más partes del cuerpo siempre sobre el mismo lado. Estos ataques consisten en una descarga del hemisferio cerebral. Los ataques jacksonianos pueden dividirse en cuatro tipos de ataques:

- a) Ataques motores
- b) Ataques sensoriales
- c) Ataques auditivos
- d) Ataques visuales

#### a) Ataques motores.

Estos ataques consisten en movimientos clónicos, involuntarios, se inician en una parte de una extremidad o en la cara y "avanzan" para involucrar a las porciones adyacentes de la extremidad o cara y luego a otras partes del mismo lado del cuerpo. Los ataques jacksonianos pueden estar limitados al lado en el que se origina el ataque, pero ocasionalmente pueden extenderse al lado opuesto del cuerpo y terminar como un ataque generalizado (2,3).

#### b) Ataques sensoriales.

Estos ataques son similares a los ataques motores jacksonianos en el punto de inicio y expansión. Sin embargo, no hay manifestación motora, solo el paciente se queja de un "entumecimiento" que se extiende a toda la extremidad o cara y luego va progresando para envolver las porciones adyacentes del mismo lado del cuerpo. (2).

Las manifestaciones de ataques auditivos usualmente se presentan con sonidos tal como tintines o silbidos. Estas manifestaciones pueden ocurrir solas o ser precedidas por ataques gran mal o sismoteros.

## d) Ataques visuales.

Los ataques visuales más comunes son los destellos de luz y pueden ser de colores variados. Swers (2) halló que las luces rojas eran las más comunes. (2)  
Otros tipos de epilepsia.

Incluyen a las convulsiones infantiles, epilepsia sintomática abdominal, con vértigos febriles.

## Convulsiones infantiles.

El papel de las convulsiones infantiles en la epilepsia ha sido difícil de examinar. Sin embargo, no todos los niños que presentan una o varias convulsiones en la infancia se vuelven epilépticos más tarde en la vida.

## Convulsiones febriles.

Las convulsiones febriles frecuentemente ocurren entre los edades de los 6 meses y 3 años. El significado de las convulsiones febriles no está claro. Sin embargo, es probable que el pronóstico a padecer epilepsia depende de factores genéticos como se indica en la historia familiar de la gravedad del ataque y del estado del electroencefalograma. (2,4).

## 9.- ELECTROENCEFALGRAFIA.

El electroencefalograma es un método de diagnóstico neurológico relacionado con la fisiología cerebral que sirve para detectar cambios en la función del cerebro independientemente de su causa. Consiste en el registro de la actividad eléctrica cerebral por medio de electrodos colocados sobre el cuero cabelludo; en donde se registran potenciales de amplitudes mayores a 2 microvoltios y frecuencias entre 1 y 100 ciclos por segundo.

El electroencefalograma es utilizado en casos normales y patológicos que sirve para observar los potenciales que se inician en la vida fetal y terminan con la muerte. Estos potenciales sufren cambios al transcurrir los años y estadios durante el sueño, la vigilia, el reposo y las actividades físicas y mentales. Los potenciales suelen modificarse en forma patológica por las lesiones cerebrales, por los procesos epilépticos, por los estados de coma y por la muerte cerebral.

Por lo tanto, el electroencefalograma se utiliza para valorar la maduración cerebral, detectar los procesos epilépticos, su localización, extensión y trayectorias — además sirve para precisar la clasificación de las crisis epilépticas y para establecer su pronóstico, ya que un aumento en las generalizaciones del electroencefalograma se correlaciona con un aumento en la severidad de las crisis. Además — un electroencefalograma normal en pacientes epilépticos sugiere la probabilidad de crisis convulsivas esporádicas si existe una respuesta adecuada al tratamiento convulsivo. Las signos electroencefalográficos de epilepsia consisten en ondas de gran amplitud que aparecen en forma de ondas (paroxísticas). Estas ondas se clasifican de acuerdo con su morfología en ondas rápidas (espigas y ondas agudas) y — ondas lentas, por ejemplo, las crisis generalizadas a tónicas clónicas (Gran mal) se caracterizan por ondas paroxísticas beta; las crisis pequeño mal por espigas; las crisis-ondas y las crisis simétricas por ondas paroxísticas theta (I,4,38).

## CAPITULO II

## GENERALIDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

## I°-ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

El sistema nervioso central está constituido por un conjunto de órganos — cuyas funciones son: La vida de relación (que presupone percepción sensitiva y respuesta motriz) y el control automático del funcionamiento orgánico.

El sistema nervioso central está constituido por el encéfalo y la médula — espinal.

El encéfalo comprende: el cerebro, el cerebelo, la protuberancia cerebral y el bulbo raquídeo, el tálamo, el hipotálamo y la hipófisis.

El cerebro ocupa las dos terceras partes de la cavidad craneana, las cisuras más aparentes en la superficie del cerebro son la cisura de Rolando, la cisura de Silvio, la cisura perpendicular externa y la calcarina. También en la superficie del cerebro se localizan varias zonas que se denominan lóbulos; Los lóbulos más importantes son: Dos lóbulos temporales, por abajo de la cisura de Rolando; dos lóbulos parietales, que se encuentran entre las cisuras de Rolando y de Silvio; dos lóbulos occipitales, localizados atrás de las cisuras perpendiculares externas.

Se llama corteza cerebral, a toda la superficie externa del cerebro, esta está constituida principalmente por sustancia gris, la corteza cerebral se distribuye en zonas, las cuales tienen determinadas funciones: Por delante de la cisura de Rolando se encuentra la zona llamada prerolándica o motora en la cual se localizan los centros motores de los miembros inferiores del abdomen del tórax, de las brazos y de la cabeza. En la zona prerolándica se generan los estímulos voluntarios que descendiendo por la médula espinal mueven los músculos. Por detrás de la cisura de Rolando se encuentra la zona sensitiva (postero-rolándica) en esta zona — se registran las sensaciones del dolor, temperatura y presión.

En el interior del encéfalo existen varias cavidades que se denominan ventrículos, las cuales están llenas de un líquido llamado cefalorraquídeo, el cual — contiene agua, sales minerales, sustancias orgánicas y algunas células sanguíneas. En la parte media y central del encéfalo se encuentran los núcleos del tálamo y del hipotálamo, ésta es la principal región de integración de todo el sistema nervioso autónomo. Otra de las estructuras importantes del encéfalo es el cerebelo — que ocupa la parte posterior y baja de la cavidad craneana. En la sustancia gris —

del cerebelo existen neuronas de asociación procedentes del cerebro y de otras partes del encéfalo que llegan hasta él para integrar los mecanismos de coordinación cerebelosa. Una de las partes del encéfalo encargada de la conexión de las distintas estructuras, es la protuberancia anular. Esta se encuentra por delante del cerebelo entre el mesencéfalo y el bulbo raquídeo. A través del bulbo raquídeo pasan todas las fibras nerviosas que bajan del cerebro a la médula espinal y todas las que suben de la médula al cerebro. La médula espinal está situada en el conducto raquídeo de la columna vertebral y está formada por sustancia gris y de sustancia blanca. El sistema nervioso central está envuelto por un conjunto de membranas llamadas meninges, una segunda meninge intermedia llamada aracnoidea y la tercera externa más gruesa llamada duramadre (5,6,7).

## 2ª-BIOLOGÍA CELULAR DE LAS NEURONAS.

A la unidad anatómica y funcional del Sistema Nervioso Central es la llamada neurona. Las neuronas se clasifican de acuerdo a su función (sensitiva, motora o neurona intercalar). El cuerpo celular (que en ocasiones es llamado soma o pericarión) generalmente posee alrededor de 70 micras de diámetro y tiene forma de polígono, irregular de donde parte un número variable de prolongaciones. El axón se origina a partir de una elevación del cuerpo celular conocida como coneo axónico y en su segmento inicial muestra una constricción. Más allá de este segmento inicial este es a veces 50 a 100 micras del soma, el axón incrementa su diámetro adquiriendo una banda de mielina; otras prolongaciones se extienden desde la célula nerviosa para recibir contactos sinápticos desde otras neuronas estas prolongaciones llamadas dendritas pueden ramificarse en forma extraordinariamente compleja. Cuando hay interrupción de la banda de mielina se forman los nódulos de Ranvier, el impulso se transmite más rápidamente en las fibras mielínicas porque se transmite de nódulo en nódulo; mientras que en una banda amielínica el impulso se transmite en toda la longitud del axón; el cuerpo neuronal es el lugar en donde ocurre la información funcional que genera un estímulo o lo registra. Las neuronas muestran las características citológicas de las células secretoras: grandes núcleos, grandes cantidades de retículo endoplásmico liso y rugoso.

Existen varios tipos de neuronas.

- a) Neuronas motoras
- b) Neuronas sensitivas
- c) Neuronas intercalares

### a) Neuronas motoras:

Las neuronas motoras son aquellas que generan e transmiten impulsos motores hacia un órgano efector.

### b) Neuronas sensitivas:

Las neuronas sensitivas son aquellas que conducen un estímulo sensitivo de un órgano especializado hacia el centro.

Las fibras sensitivas se denominan fibras aferentes y a las fibras motoras se las denominan fibras eferentes.

Las células neuronales se agrupan para formar en el sistema nervioso central, la sustancia gris y los cilindros o fibras forman la sustancia blanca (5,6,7,8).

## 3ª-GENERALIDADES SOBRE LA SINAPSIS.

### Concepto de la sinapsis.

**Sinapsis.**-Es la unión de las finas terminaciones del axón de una neurona con las dendritas y el cuerpo celular de otra.

La sinapsis está constituida por las siguientes partes:

Estructura presináptica, que termina en una membrana presináptica, la cual contiene elementos celulares importantes.

### a) Vesículas o sinaptosomas.

### b) Mitocondrias.

Las mitocondrias van a servir para sintetizar el neurotransmisor y las vesículas son las que almacenan el neurotransmisor. Entre la estructura presináptica y la postsináptica existe una hendidura denominada espacio intersináptico—este espacio está cubierto de elementos lipídicos, en donde navegan aminoácidos en especial AMP y GMP y por último existe una estructura postsináptica que termina en una membrana postsináptica.

Cuando la sinapsis va a transmitir un impulso lo hace a través de un neurotransmisor que sirve de puente entre la membrana presináptica y la postsináptica.

### Propiedades de la sinapsis.

Las propiedades fundamentales son la excitabilidad y la conductibilidad. Cuando se excita un axón este responde generando un potencial de acción que luego circula en ambas direcciones más allá del sitio de estimulación. Las células excitables en forma individual responden al estímulo de una manera estereotípica, y que no se conoce otro tipo de respuesta.

De esta manera el potencial de acción es la única forma de expresión de que dispone el sistema nervioso central. En realidad todas las contracciones y movimientos son productos de la sucesión ordenada de intercambios que se producen en las neuronas entre sustancias químicas de potasio y sodio. (18)

Ramón y Cajal (8) establecen que las neuronas constituyen unidades individuales y que la sinapsis, es una región donde existe "continuidad" y no "discontinuidad" metabólica. Este punto es de gran importancia porque significa que la conducción a través de los axones se efectúa en forma continua e interrumpida y el ritmo de esta conducción está determinado por el diámetro del axón.

#### Tipos de sinapsis.

La sinapsis de tipo axodendrítica se encuentra solamente entre las dendritas. La fibra dendrítica envía a través una pequeña cámara por la tanto se denomina sinapsis de tipo axodendrítica excitadora.

La sinapsis sobre el cuerpo celular es del tipo axosomática y por tanto inhibidora. (8,9).



#### 4º-FUNCION DE LA SINAPSIS.

El impulso nervioso llega a la terminal axónica y pasa de la estructura presináptica a la postsináptica. En el momento en que se estimula la estructura presináptica esta empieza a captar aminoácidos como la tirocina, precursor de la noradrenalina y de ahí pasa a las vesículas sinápticas y esta se transfieren en un acervo inmóvil. La entrada de los iones calcio genera un exceso de cargas positivas para activar al acervo inmóvil transformándolo en acervo móvil, permitiendo la salida del neurotransmisor, al espacio intersináptico. Y una vez que el neurotransmisor se ha unido al receptor postsináptico hay una despolarización de la membrana postsináptica y una repolarización de la membrana presináptica.

El neurotransmisor unido al receptor postsináptico activa la enzima adenil ciclase, la cual transforma el AMP en AMP cíclico y este activa a la proteína quinasa que puede seguir dos vías:

- a) Activa la fosforilación de proteínas nucleares que sirven para almacenar la energía.
- b) Activa la fosforilación de proteínas de la membrana para cambios e corte filares.

Una vez que el impulso nervioso ha cesado, el neurotransmisor se separa del receptor postsináptico y se desactiva la adenil ciclase y el AMP cíclico por acción de la fosfodiesterasa se transforma en AMP.

El neurotransmisor es biotransformado o bien es desactivado en la mitocondria por ciertas enzimas, convirtiéndose en metabolitos para evitar acumulación. (S.7,8,9,11)

#### 5º-NEUROTRANSMISORES CENTRALES.

El sistema nervioso central contiene concentraciones peculiarmente elevadas de ciertos aminoácidos especialmente glutamato y ácido gammaaminobutírico (GABA), estos aminoácidos tienen gran capacidad de alterar la descarga neuronal.

El gaba fue identificado como un constituyente químico exclusivo del cerebro la ya que media las acciones inhibitorias de neuronas intercalares en las regiones del cerebro a la médula espinal y puede también mediar la inhibición presináptica dentro de la médula espinal.

La glicina es el aminoácido más abundante con actividad inhibitoria que se encuentra en la sustancia gris del cuadrante central de la médula. El glutamato y el aspartato se encuentran en concentraciones muy altas en el cerebro y estos dos aminoácidos presentan efectos excitatorios muy potentes sobre las neuronas.

El gaba se encuentra especialmente en el sistema límbico, tálamo, hipotálamo cerebral, tallo cerebral, corteza y médula espinal; este aminoácido a nivel de la médula espinal, es capaz de deprimir las respuestas postsinápticas espontáneas tanto excitadoras como inhibitorias, además puede producir una hiperpolarización celular es decir, un fenómeno de inhibición.

El transmisor que se libera en una sinapsis también puede ejercer acciones sobre la terminal, en la cual se libera mediante interacción con receptores en sitios denominados autorreceptores. La activación de autorreceptores presinápticos puede disminuir la velocidad de descarga del transmisor. La categoría postsináptica incluye todos los eventos que siguen a la liberación del transmisor en particular los eventos moleculares de ocupación del receptor por el transmisor, lo cual produce cambios en las propiedades de la estructura de la célula postsináptica (6).

**CAPITULO III**



### 3º-MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS ANTICONVULSIVANTES.

Existen 2 mecanismos de acción, mediante los cuales los anticonvulsivantes pueden abolir o atenuar las crisis.

- a) Efectos sobre las neuronas patológicamente alteradas de los focos epileptogénicos para impedir o atenuar las crisis.
- b) Reducir la excitación provocada por las crisis e impedir la detención e interrupción de la fusión de agregados normales de neuronas. Casi todas las fármacos anticonvulsivantes de uso actual, actúan mediante el segundo mecanismo ya que todos ellos modifican la capacidad del cerebro para responder a las diversas estímulos que provocan las crisis. Se han registrado efectos neurofisiológicos de estas fármacos incluyendo la reducción de los flujos de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{++}$ , la potenciación de la inhibición postsináptica y la reducción de la potenciación posttetánica. Todos estos efectos obstaculizan las funciones normales del cerebro produciendo efectos secundarios indeseables. El fármaco anticonvulsivante ideal suprimiría todas las crisis, sin causar ningún efecto indeseable. Lamentablemente los fármacos usados en la actualidad no solo no controlan las crisis en algunos pacientes sino que con frecuencia producen efectos que van desde el síncope estertoroso del Sistema Nervioso Central hasta la muerte por anemia aplásica. (6).

### 4º-TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Cuando la epilepsia no puede ser controlada por fármacos, se recomienda la cirugía. Las técnicas quirúrgicas consisten en la resección e el aislamiento del área cerebral epileptógena; el aislamiento significa la destrucción del área epileptógena. Cuando el cuadro clínico indica que las crisis convulsivas se inician en un solo sitio de la corteza cerebral se inicia el estudio electrofisiológico de localización focal de las crisis convulsivas.

#### Ablación del área o focos epileptogénicos.

Este tipo de cirugía es el más frecuente y tiene como propósito eliminar - el área cerebral afectada de un proceso epileptogénico.

#### Preparación para la cirugía.

Se suspende la medicación anticonvulsiva 24 horas antes de la cirugía. Si el paciente presenta convulsiones antes de la operación, se administra diazepam 10 mg

El propósito de suspender la medicación es crear las condiciones favorables para el registro de crisis eléctricas o de espigas interictales que indiquen el sitio

e sitios de actividad convulsiva durante el electroencefalograma.

Los resultados suelen ser satisfactorios. Sin embargo, algunos de ellos pueden volver a presentar crisis convulsivas o bien permanecen en estado vegetativo.

(I,4).

## CAPITULO IV





## I.2.-Propiedades anticonvulsivas.

El fenobarbital es eficaz en el control de los ataques graves e sea en el Gran mal, y en raras ocasiones puede controlar los ataques pequeño mal.

Aún cuando la mayoría de los barbitúricos presentan propiedades anticonvulsivas, la capacidad de algunos de estos agentes como el fenobarbital para ejercer acción anticonvulsiva máxima en dosis menores que las requeridas determina su utilidad clínica como antiepilépticos.

El mebaral (ácido N-etil-etil-fenil barbitúrico) tiene el mismo uso del fenobarbital. (34) Sin embargo, es menos efectiva como anticonvulsivante y también produce un efecto sedante más agudo.

Cuando se reemplaza la terapia del fenobarbital por la de mebaral es importante administrar una dosis mayor que la de fenobarbital (35).

El mefenbarbital es eficaz en el tratamiento de la epilepsia Gran mal y Pequeño mal. Se usa en combinación con el fenobarbital, la dosis es de 50 a 100 mg de fenobarbital y de 200 a 300 mg de mefenbarbital (19).

El metobarbital también es eficaz en el tratamiento de la epilepsia Gran mal y pequeño mal. La dosis es de 100 mg de 1 a 3 veces al día. (19).

## I.3.-Farmacocinética.

La absorción oral del fenobarbital es completa pero algo lenta; las concentraciones plasmáticas máximas aparecen varias horas después de una dosis única. Se une en un 40 a 60% a las proteínas plasmáticas y en el mismo grado a los tejidos incluso el cerebro. El 20% del fenobarbital es eliminado por excreción renal dependiendo del pH; el resto es inactivado por las enzimas microsomales hepáticas (2). Su vida media de eliminación es de 34 días (19).

## I.4.-Toxicidad.

La somnolencia es el efecto más frecuente del fenobarbital, esto es evidente hasta cierto punto en todos los pacientes al iniciar el tratamiento; pero se desarrolla tolerancia durante la medicación crónica.

En algunos casos el fenobarbital produce irritabilidad e hiperactividad en niños y confusión en ancianos.

La erupción (rash) maculatiiforme o urticariiforme existe entre el 1 a 2% de los pacientes. Se ha observado hipotrombocitosis en recién nacidos; hijos de madres que han recibido fenobarbital durante el embarazo (34,35).

## 2°-Hidantoínas:

Fenitoína

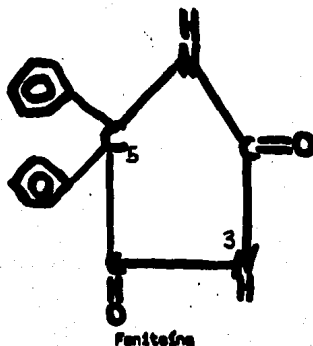
Etoína

MeFenitoína

## 2°-Introducción:

Las hidantoínas poseen un núcleo semejante al de las barbitúricos, sin embargo este es pentagonal en vez de hexagonal; este núcleo adquiere propiedades anti-convulsiantes potentes si se reemplazan los dos átomos de hidrógeno en la posición 5 por grupos fenilo obteniéndose la fenitoína o difenilhidantoína.

Fórmula estructural de las hidantoínas.



## 2.2.-Propiedades antisconvulsivas.

Las hidantoínas poseen propiedades antisconvulsivas en el caso del gran mal y también en la epilepsia psicómotora.

La fenitoína es un derivado de las hidantoínas la cual fue sintetizada por primera vez en 1901 por Biltz (?), Sin embargo, su actividad antisconvulsiva no se descubrió hasta 1938. La fenitoína no tiene acción sedante ni hipnótica es un depresor central selectivo en la epilepsia, en dosis altas puede provocar un estado de opio, puede afectar al cerebelo con producción de staxia, tambor y nistagmos. (?).

La etofina (suganona): 3-etil-5-fenil hidantoína es útil en el tratamiento de las crisis del lóbulo temporal, pero debido a su poca eficacia se emplea ocasionalmente.

La mofenitoína (mesentín): 3-etil-5,5 fenil-etil hidantoína es útil en las crisis focales, la mofenitoína debe administrarse en combinación con otros agentes antisconvulsivos en la menor dosis posible y solo en pacientes que no responden o toleran otros agentes más inocuos; por sus efectos sedantes la mofenitoína tiene un uso más racional junto con la fenitoína que con el fenobarbital. (6,7,II) 2.3.-Mecanismos de acción.

El mecanismo de acción de la fenitoína es inhibir la propagación de la descarga cerebral desde la zona epileptógena en el tallo cerebral (en el caso del Gran mal) al resto de las regiones cerebrales sin inhibir el foco mismo, también la fenitoína tiene la propiedad de estabilizar la membrana celular frente a estímulos excesivos y repetitivos que parten de la zona epileptógena. (?).

## 2.4.-Farmacocinética.

La fenitoína es absorbida perfectamente en el tracto digestivo. Sin embargo, la fenitoína sódica es más soluble en agua; una vez absorbida la fenitoína pasa a la sangre en donde circula combinada con las proteínas especialmente albúmina. En cuanto a la biotransformación la fenitoína es metabolizada en el hígado oxidándose a nivel de uno de los grupos fenilo por una reacción gobernada por las enzimas de las microsomas hepáticas, posteriormente, este compuesto se conjuga con el ácido glucurónico.

Los metabolitos de la fenitoína son excretados por el riñón y una pequeña porción es excretada en la orina. La vida media de eliminación es de aproximadamente 36 horas. (15).

El índice terapéutico se encuentra entre 10-18 mg/ml(15).

La vida media de la etofina es de 3 a 9 horas, la concentración es de 15 a 50 mg/ml.

La fenitoina, se absorbe rápidamente después de su administración oral. La vida media es de 144 horas, la concentración plasmática es de 25 a 40 mg/ml.  
2.8ª-Toxicidad.

Los efectos adversos de las fenitoínas se manifiestan en el sistema nervioso central, tracto digestivo, piel, hígado, sangre y pulmón.

a) En el sistema nervioso central se presentan náuseas, excitación psíquica, incoordinación, ataxia y cefalea.(12,34,35)

b) En el tracto digestivo se manifiesta la gingivitis hiperplásica que es un trastorno característico de la fenitoina.

c) Los trastornos cutáneos son de naturaleza alérgica y consisten en erupciones escarlatiformes.

d) Las manifestaciones hepáticas, se refieren a la hepatitis.

e) Los trastornos hepáticos consisten en anemia megaloblástica.

f) Las manifestaciones pulmonares, consisten en fibrosis pulmonar.(32).

La fenitoina causa náuseas, hiperplasia y nódulos eodémicos que el fenobarbital por su toxicidad sería en común. La cetoacidosis aguda produce coma.

## 3º-Oxazolidinonas:

Trimetadona

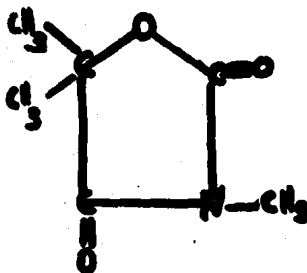
Dimetadona

Parametadona

## 3.X:-Introducción:

Las oxazolidinonas poseen un núcleo pentagonal semejante a la hidantoína en donde el nitrógeno de la posición 1, es reemplazado por oxígeno lo que da lugar al grupo de las oxazolidinonas, la sustitución en el carbono 5 y en el nitrógeno 3, de hidrógenos por grupos alquiles ciertos, confiere de lugar con potentes anti-convulsivos eficaces en el pequeño mal.

Fórmula estructural de las oxazolidinonas



Trimetadona

Las oxazolidinas se clasifican en la trimetazina, dimetazina y parametazina. La trimetazina es útil en el tratamiento de las crisis de ausencia y en las crisis menores mal; La dimetazina, el metabolito N-desmetilico de la trimetazina es activo y se asemeja en casi todos sus aspectos a la trimetazina.

La parametazina es útil también en las crisis de ausencia. Es diferente a la trimetazina solo en el reemplazo de uno de los grupos metilo del carbono de la posición 5 por un sustituyente etílico.

3.3.-Mecanismos de acción.

La trimetazina reduce la transmisión en la médula espinal, durante la estimulación sin modificar la transmisión de los impulsos individuales y antagonizar los efectos del pentilenoquetrazol, sobre la médula espinal. (7).

3.4.-Farmacocinética.

La trimetazina se absorbe fácilmente cuando se administra por vía oral y parenteral. La trimetazina es desmetilada por las enzimas microsomiales hepáticas dando el metabolito activo dimetazina; este no se metaboliza y se excreta sin cambios en la orina. La vida media de la trimetazina en el plasma es de 12 a 24 horas. (15).

La parametazina es N-desmetilada por enzimas microsomiales hepáticas dando un metabolito activo, el cual se excreta lentamente por la orina. El metabolito se acumula durante la medicación crónica y es responsable de la actividad anticonvulsiva de la trimetazina (6,7).

3.5.-Toxicidad.

Los efectos tóxicos de la trimetazina se manifiestan en el sistema nervioso, en el sistema digestivo, en la piel, sistema hematopoyético, hígado, riñón, así como se ha encontrado que produce fenómenos teratogénicos. (7).

a) Las manifestaciones más comunes que se presentan en el sistema nervioso central son mareos, somnolencia, confusión y temblores.

b) Los síntomas digestivos son molestias epigástricas, náuseas y vómito.

c) Los trastornos cutáneos consisten en erupciones morbiliformes y dermatitis exfoliativa generalizada.

d) Las alteraciones hemáticas son graves y mortales; la agranulocitosis, la anemia trombocitopenia y la anemia aplásica.

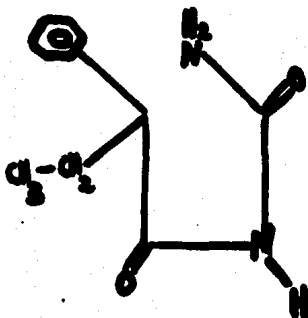
e) Las manifestaciones renales y hepáticas consisten en nefrosis, y hepatitis reactivamente. (7,34,35).

## Etilfenacemida.

## 4.1.-Introducción.

Las acetiluros son compuestos alifáticos sintéticos de cadena abierta, resultantes de la apertura del núcleo de las hidantoinas, entre el nitrógeno en posición 1 y el carbono en posición 5.

## Fórmula estructural de las Acetiluros.



Etilfenacemida

4.2.-Propiedades anticonvulsivas.

Entre las acetiluros se encuentra la etilfenacetida, la cual es eficaz en el tratamiento de los ataques micróticos principalmente, pero también es útil en los ataques gran mal y en algunos casos en los ataques pequeño mal (12,13).

4.3.-Farmacocinética.

La etilfenacetida se absorbe bien cuando se administra por la vía oral y parenteral y los efectos se observan a las 2 a 3 horas después de su administración desapareciendo a las 24 horas, no existe fenómeno de acumulación (13).

4.4.-Toxicidad.

Solo produce algunas manifestaciones como somnolencia, náuseas, atonía, náuseas que ceden al disminuir la dosis o suprimir la medicación (13).



## 5.-Succinimidas;

Etesuximida

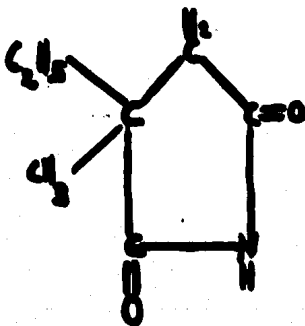
Metesuximida

Fensuximida

## 5.I.-Introducción.

Las succinimidas surgieron de la búsqueda sistemática de agentes efectivos, con menos efectos tóxicos que las oxazolidinonas; La metesuximida y la fensuximida tienen sustituyentes fenilo y son más activas contra las crisis máximas por electroshok. La etesuximida tiene sustituyentes alquilo, es la más selectiva para las crisis de ausencia.

Fórmula estructural de las succinimidas.



Etosuximida

### 5.2.-Propiedades anticonvulsivas.

Las succinimidas son útiles en el tratamiento de las crisis de ausencia -- principalmente, La etosuximida es la más selectiva para las crisis de ausencia.

La metosuximida: N-2 dimetil-2-fenil succinimida fue introducida para tratar las crisis de ausencia; Sin embargo, es útil en el tratamiento de la epilepsia del lóbulo temporal.

La fenosuximida: N-metil-2-fenil succinimida por su poca eficacia se la ha relegado a una categoría secundaria (12).

### 5.3.-Farmacocinética.

La etosuximida se absorbe en el tracto digestivo, las concentraciones máximas aparecen en el plasma de 1 a 7 horas, después de una sola dosis oral.

El 20% de la etosuximida es excretada sin cambios en la orina, el resto es metabolizada por acción de las enzimas microsomales hepáticas.

La vida media de la etosuximida es de 30 horas en niños y 60 horas en adultos (13).

La metosuximida se absorbe y es metabolizada rápidamente, se excreta sin cambios en la orina.

La fenosuximida se absorbe rápidamente y es convertida en el metabolito N-desmetilo, que es activo. (13).

### 5.4.-Toxicidad.

La etosuximida, provoca trastornos nerviosos como encefalopatía, convulsiones; trastornos gastrointestinales, tales como: vómitos y náuseas; trastornos cardíacos y hepáticos (7,13).

La fenosuximida provoca erupción cutánea, fiebre, granulocitopenia, y leucopenia.

### 5.-Anticonvulsivantes no ureícos.

Los anticonvulsivantes no ureícos se clasifican en benzodiazepinas y ribenzodiazepinas.

#### Benzodiazepinas:

Diazepam

Clonazepam.

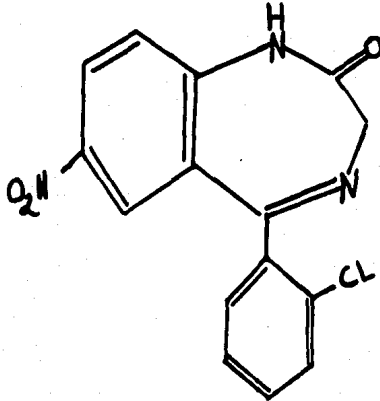
#### 6.I.-Introducción.

Las benzodiazepinas son fármacos hipnóticos y tranquilizantes menores, emparentados con antiepilépticos principalmente sea de ellos, de origen sintético.

El diazepam posee un grupo fenilo en la posición 5, y además un grupo metilo en la posición 1, un grupo carbonilo en la posición 2 y un cloro en la posición 7.

El clonazepam se diferencia del diazepam por la falta del grupo metilo, el reemplazo del cloro en la posición 7 por el grupo nitro y la presencia de cloro en la cadena lateral.

Fórmula estructural de las benzodiazepinas.



Clonazepam

### 6.2.-Propiedades anticonvulsivas.

Las benzodiazepinas son útiles en el espasmo mal y en la epilepsia psicómetra. Uno de los inconvenientes de las benzodiazepinas es la disminución de la acción antiepiléptica con el tiempo por uso continuado, ya que produce tolerancia esto se ha atribuido a fenómenos de inducción enzimática, con aumento de su metabolización.

### 6.3.-Farmacocinética.

El diazepam y el clonazepam se absorben por vía bucal y parenteral. El clonazepam se excreta en la orina, su eliminación es lenta y la vida media es de 30 horas, (34, 15). La vida media del diazepam es de 24 horas. (15).

### 6.4.-Toxicidad.

El principal efecto secundario del clonazepam es la somnolencia, fatiga, y letargo. El aumento de la secreción salival y bronquial puede causar dificultades en niños. (7).

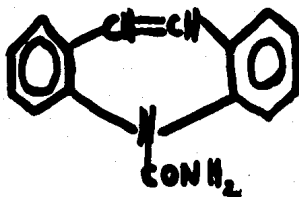
## 7.-Dibenzazepinas

## Carbamazepina

## 7.I.-Introducción.

La carbamazepina (tegretol) es un compuesto sintético que deriva del núcleo de las dibenzazepinas, posee un grupo carbonamida unido al nitrógeno del heterociclo.(35).

## Fórmula estructural de las Dibenzazepinas



Carbamazepina

## 7.2.-Propiedades anticonvulsivas.

La carbamazepina es útil en el tratamiento de los ataques parciales — especialmente, pero también es útil en los ataques gran mal y en las crisis febriles menores o epilepsia jacksoniana. La carbamazepina es capaz de suprimir la fase tónica y las convulsiones provocadas por electroshock. (6).

## 7.3.-Farmacocinética.

La carbamazepina es absorbida lentamente, se une en un 76% a las proteínas plasmáticas. La dosis terapéutica está entre 4 y 12 mg/ml. Se metaboliza en el hígado. Su vida media es de 25 a 65 horas y decaece de 12 a 17 horas con dosis repetidas. Después de su administración el 72% de la dosis es encontrada en la orina y el 28% en las heces. Los productos urinarios están compuestos por la hidroxilación y conjugación del metabolito.

## 7.4.-Toxicidad.

La carbamazepina no es muy tóxica pero los efectos adversos más comunes son somnolencia, mareos, ataxia, vómitos, leucopenia.

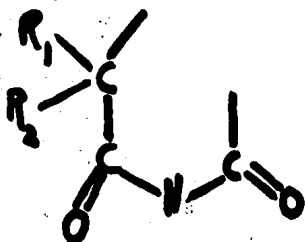
## B.-Anticonvulsivante más reciente "Ácido Valproico"

### B.1.-Introducción:

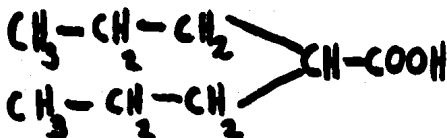
El ácido valproico, es el fármaco anticonvulsivante más reciente; las propiedades anticonvulsivas del ácido valproico se observaron al usarlo como vehículo para otras compuestas que se estaban seleccionando para determinar su actividad anticonvulsiva.

### B.2.-Química.

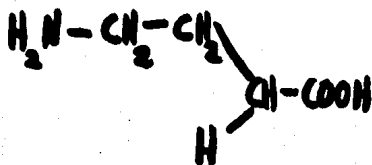
El ácido valproico: (ácido-2-propil pentanoico) es un ácido graso de cadena ramificada simple y no una estructura en anillo; como los otros anticonvulsivantes, está óptica característica es lo que lo hace diferente. (29).



Fórmula estructural de algunos anticonvulsivantes



Ácido Valproico



Gaba

### 8.3.-Propiedades anticonvulsivas.

El ácido valproico (ácido-2-propil pentanoico) es eficaz en el tratamiento de los ataques Gran mal así como en el tratamiento de los ataques de ausencia.

Muchos del interés del mecanismo de acción del ácido valproico se ha derivado de su estructura química, ya que es diferente a la mayoría de los anticonvulsivos. Ej: (Barbitúricos, hidantoínas, oxazolidinonas, succinimidas, etc)

Todos estos tienen la característica de ser sedantes, mientras que el ácido valproico no es sedante. (17).

### 8.4.-Mecanismos de acción del ácido valproico relacionados con el sistema del Gaba.

El interés farmacológico del ácido valproico ha surgido principalmente por la habilidad de este anticonvulsivo para elevar los niveles del ácido gamma amino butírico (GABA), del cerebro. Sin embargo, para poder postular el efecto anticonvulsivo es indispensable tomar en cuenta los siguientes criterios:

1.-El fármaco anticonvulsivo debe afectar el sistema del Gaba, tanto *in vivo* como *in vitro*. (27)

2.-La concentración del fármaco requerida para afectar al sistema del Gaba *in vivo*, debe ser del mismo orden el que sucede en el cerebro, después de la administración de una dosis efectiva del anticonvulsivo. (21).

3.-El cambio en el sistema GABA debe ocurrir antes o simultáneamente con el inicio de la actividad anticonvulsiva y no como consecuencia de ella (16).



Estos 3 criterios se explican como sigue:

Experimentalmente Gesin y Calab. demostraron que 300 mg/Kg de ácido valproico en las ratas i.e. aumentó el contenido de GABA cerebral, debido a la inhibición de la enzima GABA transferasa; Esto fue confirmado por Fowler (17) usando enzima cerebral de conejo; así mismo encontré que el ácido valproico inhibe al semialdehído succínico deshidrogenasa. El metabolismo del GABA por la GABA T y la succinil semialdehído deshidrogenasa ocurre en la mitocondria de las neuronas y en las células gliales (16,17).

Posibles mecanismos de acción:

1) La administración de ácido valproico aumenta los niveles cerebrales del GABA; esto se debe al bloqueo del metabolismo del GABA por la inhibición de la GABA transferasa. Dado a que el GABA es sintetizado por la descarboxilación del glutamato y degradado por transaminación a semialdehído succínico deshidrogenasa y algunos autores (18) sugieren que la enzima semialdehído succínico deshidrogenasa es más sensible a la inhibición por el ácido valproico. (24)

Sin embargo, el mecanismo por el cual el ácido valproico aumenta los niveles del GABA puede deberse a un efecto secundario por altos niveles de desfosforilación y quizá no este relacionado con el efecto anticonvulsivo. (18).

2) Un inhibidor específico de la GABA transferasa es el etanol - $\alpha$ -sulfato (EGS), el cual también eleva la concentración cerebral del GABA y es anticonvulsivo, esto se estudió en una comparación del ácido valproico y de este último inhibidor ya que ambos tienen efectos sobre el metabolismo del GABA (20).

3) El ácido valproico funciona como inhibidor de enzimas que actúan en el metabolismo del GABA; la GABA amilo transferasa y el semialdehído succínico deshidrogenasa así como el aldehído reductasa. Esto fue demostrado en cerebro de buey. La semialdehído succínico deshidrogenasa se metaboliza por 2 vías: primera una oxidación a succinato por el semialdehído succínico deshidrogenasa. La segunda una reducción de Gamma hidroxibutirato por una enzima semejante al aldehído reductasa (25).

ESTA TESTS NO DEBE  
SER DE LA BIBLIOTECA

d) La aplicación directa del ácido valproico a neuronas específicas de invertidas puede producir hiperpolarización de la membrana; así mismo, la aplicación del ácido valproico a las neuronas de la médula espinal en cultivo ha sugerido que el ácido valproico puede aumentar la inhibición pos-sináptica mediada por Gaba de un modo selectivo. (22).

Otros mecanismos de acción propuestos, no relacionados con el Gaba.

1) El ácido valproico tiene la habilidad de disminuir los niveles del GMP cíclico en el tejido cerebral, se cree que la acción del GMP cíclico, es actuar como un segundo mensajero en sistemas neurotransmisores. El ácido valproico produce cambios en los niveles nucleotídicos cíclicos (estos cambios ocurren en las células de Purkinje) es una secuencia secundaria de los cambios membránicos producidos por el ácido valproico como anticonvulsivo (17,23,25).

2) Existe evidencia electrofisiológica de que el ácido valproico altera la excitabilidad neuronal de las aminas como el glutamato y el aspartato. El ácido valproico disminuye los niveles del aspartato en el cerebro y aumenta los niveles del Gaba. Sin embargo, para producir dichos cambios en los niveles de las aminas se requieren altas dosis del ácido valproico (17,26).

3) Los aumentos en la concentración de la dopamina y otras catecolaminas debido a la administración de la L-dopa (precursores de la síntesis de las catecolaminas) originan una disminución de la actividad anticonvulsiva del ácido valproico; esto sugiere un papel inhibitorio de las catecolaminas en la mediación de la actividad anticonvulsiva del ácido valproico. (19,29).

1) Desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a proteínas plasmáticas de los sitios de almacenamiento.(32)

2) Disminuye la concentración de la fenitoína libre, al inhibir su metabolismo en el hígado(32).

3) El ácido valproico inhibe el metabolismo del fenobarbital, esta metabolización es a nivel oxidativo.(31).

4) Aumenta la reabsorción renal del fenobarbital debido a la presencia de ácido valproico.(37).

5) Disminuye el volumen de distribución del fenobarbital por la presencia del ácido valproico (31).

### 8.7.-Farmacocinética.

El ácido valproico se absorbe en forma rápida y total por vía oral; las concentraciones plasmáticas se observan de 1 a 4 horas aunque puede demorarse varias horas cuando, si se ingiere con las comidas.(41).

El ácido valproico se excreta en la orina, el 70% del ácido valproico se presenta en forma de diversos metabolitos principalmente el conjugado glucurónico del ácido 2-propil-glutárico. También el ácido valproico se elimina a través de las heces.

La vida media del ácido valproico en los pacientes epilépticos es de aproximadamente 15 horas (15,41).

### 8.8.-Toxicidad.

#### 1) Efectos adversos más comunes del ácido valproico.

a) **Adormecimiento.**-Cuando se administra con algún otro anticonvulsivante produce adormecimiento como por ejemplo el fenobarbital, mas el ácido valproico incrementa la concentración plasmática del fenobarbital(40)

b) Síntomas gastrointestinales tales como:

- 1) Náusea
- 2) Vómito
- 3) Anorexia
- 4) Pancreatitis

e) Alopecia (En los primeros 4 meses de tratamiento)

d) Aard

e) Rash cutáneo

#### 2) Efectos sobre el sistema hematólogico.

La leucopenia es rara. Sin embargo, se ha reportado la trombocitopenia y la disfunción plaquetaria en niños y adolescentes (40).

El tiempo de coagulación se prolonga con alteración de los factores de coagulación; así como el tiempo de protombina y de fibrinógeno. Este se ha reportado en 200 niños(40). Cabe advertir que los síntomas hematólogicos ocurren a dosis altas de ácido valproico (40,47).

#### 3) Efectos inmunológicos.

Se ha reportado que se presenta la deficiencia de inmunoglobulina en suero, en pacientes que toman ácido valproico (40).

#### 4) Otros efectos adversos:

a) Eritema.-el eritema se presenta simétricamente en algunas partes del cuerpo, se observa vesiculación y ulceración.(44).

#### b) Deficiencia del ácido nicotínico (45).

e) En tres niños con tratamiento de ácido valproico se mostraron ensueño nocturno (43).

e) Una combinación de carbamazepina, fenobarbital y ácido valproico en mujeres embarazadas fue asociada con una alta incidencia de malformaciones congénitas. No hay evidencia de que este incremento sea causado por carbamazepina y fenobarbital (46).

e) En ciertas concentraciones el ácido valproico puede generar desequilibrio dentro del cuerpo que puede contribuir a algunos efectos tóxicos del fármaco como por ejemplo el zinc. El zinc es necesario para el funcionamiento de por lo menos 24 enzimas; la deficiencia del metal origina distrofia retardada, úlceras en la piel y alopecia. Esta última condición se observa como un efecto lateral del tratamiento con ácido valproico y a los niveles de zinc descriptos que pueden relacionarse con la deficiencia del zinc. (28).

#### f) Hematotoxicidad del ácido valproico.

Se ha demostrado que el ácido valproico es hepatotóxico a concentraciones terapéuticas de 50-100 mg/ml. Sin embargo se ha observado que la hematotoxicidad del ácido valproico está asociada a la ingestión simultánea de otros anticonvulsivos; desde luego estos anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital) no parecen estar directamente implicados con la toxicidad del ácido valproico, pero tienen una influencia indirecta sobre la toxicidad.(33,42).

La hepatitis ocasionada por el ácido valproico ha producido varias muertes sobre todo en niños y adolescentes; por este motivo se ha sugerido la discontinuación del ácido valproico como anticonvulsivo.(46)

## CAPITULO V

## CAPITULO V

## CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA EPILEPSIA

## I.-Terapia anticonvulsiva.

El objetivo de la terapia anticonvulsiva es el control de los ataques, las determinaciones que se deben tomar en cuenta son:

a) Iniciar la administración de los medicamentos en dosis progresivas, en particular de los que pueden causar efectos secundarios a corto plazo. (35,36)

b) Administrar los fármacos anticonvulsivos en dosis fraccionadas sobre todo si se elimina con rapidez.

c) No deben suspenderse bruscamente los medicamentos aunque se interduca en el tratamiento otro agente antiepiléptico.

e) Instruir al paciente sobre la manera de llevar el régimen medicamentoso. (11,35).

## 2.-Resurgimiento repentino de los ataques.

Cuando el medicamento anticonvulsivo ha controlado los ataques durante un largo periodo, la supresión repentina de un solo ataque representa un problema. Los médicos le atribuyen al desarrollo de tolerancia hacia el medicamento. Sin embargo, existen otras causas más frecuentes como las siguientes:

1) Irregularidad e interrupción del medicamento.

44

2) Uso del alcohol

3) Aumento de la edad y peso sobre todo en pacientes jóvenes.

4) Graves tendencias emocionales

5) Enfermedades febriles.

### 3.- Tratamiento psicológico.

El paciente epiléptico tiene serios conflictos familiares, escolares, o de trabajo, sentimientos de frustración y dependencia que impide incorporarse a la sociedad en la que se desenvuelve. (12)

Las manifestaciones más comunes de desajuste del individuo epiléptico son: los sentimientos de inseguridad, la tensión nerviosa, la ansiedad y la irritabilidad. Todas ellas conducen al desarrollo de resentimientos, hostilidad, tendencias agresivas y actitudes antisociales (9).

Por lo tanto es de gran utilidad el tratamiento psicológico. (10,12).



## CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

45

La utilización de anticonvulsivos sigue siendo de gran ayuda en el tratamiento de la epilepsia.

El anticonvulsivo "ácido valproico" se compara con los anticonvulsivos tradicionales y se concluye que el "ácido valproico" es útil en algunos tipos de epilepsia sobre todo en el gran mal y en los ataques de ausencia. Sin embargo, se ha superado la suspensión de este anticonvulsivo pues se ha demostrado efectos adversos, sobre todo que se demostró que es hepatotóxico, aún en dosis bajas.

Por lo tanto, los anticonvulsivos tradicionales, siguen siendo las fármacos de elección para el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, debe continuarse la investigación del ácido valproico como anticonvulsivo, ya que posee una fórmula estructural diferente al resto de los anticonvulsivos, siendo de que su mecanismo de acción es diferente y no presenta los efectos adversos de los demás.

## BIBLIOGRAFIA

## BIBLIOGRAFIA

- 1.-Merced Velasco, Epilepsia principios y práctica, DSS, primera edición, 1965.
- 2.-Baker, A.W. ET AL, The epilepsias and convulsive disorders, Clinical Neurology, Decand edition, volume 3, International edition, 1978.
- 3.-Velasco Muñoz, Algunos aspectos medicosociales de la epilepsia en México, Revista médica mexicana, P 250-270, 1979.
- 4.-Hernández Paniata, J. Epilepsia diagnóstica y tratamiento, segunda edición, revistas médicas mexicanas. 1963.
- 5.-Criterio Rodríguez Pinto, Anatomía diagnóstica fisiología e higiene, séptima edición, editorial médica del progreso, S.A. 1971.
- 6.-Goodman and Gilman, Las bases farmacológicas de la terapéutica, sexta edición, Editorial médica panamericana, México, 1980.
- 7.-Littor Manual, Farmacología experimental y clínica, sexta edición, librería "El Ateneo" 1976.
- 8.-Theodore, S. Rush, ET AL, Neurofisiología, Losos libros editores, Junin, 901, --- Buenos Aires, 1970.
- 9.-Richard F. Thompson, Fundamentos de psicofisiología, Editorial Trillas México, 1974.
- 10.-Pedro Lain Entralgo, El gran libro de la salud, Enciclopedia médica de colección nos de readers digest. 1970.

- II.-Speransky, A.D. Bases para una nueva teoría de la medicina, editorial miique, <sup>47</sup>  
Buenos aires, 1974.
- 12.-Uriaraye Victor, Fármacos farmacología, primera edición, editorial trillas, México,  
1980.
- 13.-Farmacología Médica, Fármacos eficaces en los trastornos convulsivos, edito-  
rial interamericana, cuarta edición, México, 1974.
- 14.-Henry MC, Ilmsin, Búsqueda del Sistema Nervioso Central, Editorial Reverte S.A.  
Buenos Aires, México, 1978.
- 15.-Timothy R. Davington ET AL, Drug facts and comparisons, edition st. Louis a divi-  
sion of J.B. Lippincott company Philadelphia, toronto, 1984.
- 16.-Kerwin, E.W, ET AL, "The mechanism of action of sodium valproate." Gen. Pharmacol  
1, P 287-80, 1980.
- 17.-Turner Anthony ET AL, "Sodium valproate Gabo and Epilepsy" Tran pharmacol, P 71  
8, 1982.
- 18.-Farrum ET AL, "Disposition of sodium valproate in epileptic patients" J Clin  
pharmacol, 8, P 488-9, 1976.
- 19.-Pharver S.S ET AL, "Inhibitory mediation of catecholamines for anticonvulsant  
vant activity of sodium valproate" Proc. West Pharmacol 25, P 327-30, 1982.
- 20.-Said Saif ET AL, "Modification of the anticonvulsant action of sodium val-  
proate by the concomitant administration of aminomycinic acid and the re-  
lation ship to cerebral gamma-aminobutyric acid (GABA) content in iso".  
Gires med. est. libr. depend, 8, P 276-7, 1980.

- 21.-Ziemer, ET AL, "Biochemical investigations in to the mode of sodium valproate and valproic acid respectly." *Arzneim, Forsch*, 30, P 1213, 1980.
- 22.-Laselle, J.Y. ET AL, "Profile of anticonvulsant activity of sodium valproate. Role of Gaba". *Epileptol leagus, epilepsy*, 13 TH , P 162-7, 1978.
- 23.-Lust, W.O. ET AL, "On the mechanics of action sodium valproate the relation of Gaba and cyclic GMP levels to anticonvulsant activity". *Symp*, P 123-9, 1976.
- 24.-Clison J. ET AL, "A reduction in the anticonvulsant activity of sodium valproate after (ther central peripheral administration of lysine acetylcholyate ". *Trs, med*. 10, P 166. 1980.
- 25.-Whittle G.R. Et AL , "Effects of the anticonvulsant sodium valproate on Gama amino butyrate and aldehyde metabolism in ex brain" *Neurochem*, 31, P 483-9, 1978.
- 26.-Hoely M.A. ET AL, "Metal interactions in convulsion therapy with sodium valproate". *Toxicol. environ, health*, 10, P 201-7, 1983.
- 27.-Baldin D. Frank, ET AL, "Sodium valproate enhancement of Gama vinyl Gaba inhibition electrophysiological evidence for anticonvulsant" *J. Pharmacol Ther.* 217 P 445-50, 1981.
- 28.-Chapman, M.S. ET AL, "Acute effects of sodium valproate and Gama vinyl Gaba on regional amino acid metabolism in the rat brain: incorporation of 3-14 C: Glucose into amino acid" *Neurochem Res*, P 1089- 1095, 1982.
- 29.-White, Susan, ET AL, "Biochemical action of sodium valproate", *Biochem soc, trans* P 313-14, 1981.
- 30.-Fehrer P.V. ET AL, " Effects of sodium valproate and ethanal amino-o-sulfate on Gaba metabolism in vivo" *J. Pharmacol* 67, P 441, 1979.

- 31.-Izet N,Kapetanovic. ET AL,"mechanism of valproate/phenobarbital interactions in epileptic patients" national institute of health,29,(4),1980.
- 32.-E,Ferrusa ET AL , "Interactions between phenytoin and valproic acid plasma protein binding and metabolic effects" Clinical pharmacology institute of neurology,December 1980.
- 33.-E,Kingsley ET AL,"Hepatotoxicity of sodium valproate and other anticonvulsants in rat hepatocyte cultures" Epilepsy 21 ,P 699-704,1980.
- 34.-Allen,H,MacLellan ET AL,"Anticonvulsants" Depto of neurology" edition 1981.
- 35.-Fadenbaugh J.E."Newer Anticonvulsants" Depto. of Neurology 19: P 388-393 , April, 1981.
- 36.-Traupin A S . ET AL {"Therapy of epilepsy" Univ.of pennsylvania school of med of philadelphia, 48, P 70-78,(Sep) ,1980.
- 37.-Robert,A Bushanan ET AL,"Diphenylhydantoin ( Dilantin) and phenobarbital blood level in epileptic children" Neurology,volume 21,August,1971.
- 38.-G,Striand ET AL,"Epilepsy with associated asthma clinical study and evaluation of electroencephalographic recording," Clinical Neurological,P 174-179, May, 1982.
- 39.-Havrikson,ET AL, "Valproate Monotherapy" Epilepsy,25,P 644-8,1984.
- 40.-Schmidt ,D. ET AL, "Adverse effects of valproate". Epilepsy,25,P 845,1984.
- 41.-Naugh,ET AL,"Valproic acid and metabolites pharmacological and toxicological studies" Epilepsia: 25, P 614-22, 1984.

- 42.-Powell J. ET AL. "Hepatotoxicity to sodium valproate" Gut. vol 23(6), P 673-81, 1984.
- 43.-C.Panayiotopoulos. ET AL., "Nocturnal enuresis associated with sodium valproate" Lancet vol. 87 (8432) P 980-I, 1965.
- 44.-Allen, ET AL. "Valproic acid toxicity" Am J. Dis child. 139 (7) P 648-50, 1985
- 45.-Gillon, M. A. ET AL, "Nicotinic acid deficiency" Br. Med J. vol 65(25) P 988, 1964.
- 46.-Cawling ET AL, "Hepatitis in three patients" Lancet vol. I (8383), P 983-4, 1964.
- 47.-Ison J.S. ET AL, "On the toxicity of valproic acid ", Am J Dis. vol:138 (18), P 82E-3, 1964.
- 48.-Panzifini, ET AL, "Valproic acid embryotoxicity and risk of teratogenicity ", -- Lancet vol. I (8428) P 387- 8, 1965.



**Esta Tesis fue Impresa en los Talleres  
Gráficos de Impresos VIDSA  
Rep. de Chile No. 30 Interior "C"  
México 1, D.F. TEL. 526-16-51**