

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



*Trabajo de Investigación
Revisado y aprobado.*

J. Rubio R

14-III-79

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA

TAURINA EN EPILEPSIA

TRABAJO DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA CLINICA

P R E S E N T A

DR. HECTOR CHAPARRO MALDONADO

PROFESOR JEFE DE ENSEÑANZA - DIRECTOR DEL CURSO
DR. FRANCISCO RUBIO BONNADIEU

ASESOR DEL TRABAJO ACADÉMICO
DR. ENRIQUE OTERO SILICEO

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1979



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Agradecimiento al Dr. Enrique Otero S.

Al Dr. F. Rubio Donnadieu, a la Dra. -

Herminia Pasantes Morales, a la Psicóloga

Carmen Carballo y a la Srta. Rebeca Yáñez

Por su valiosa participación en la elaboración
de este trabajo .

Al Dr. Federico de la Peña Colina
y al Dr. Carlos Murillo Tostado

Por haberme iniciado en el estudio
de las Ciencias Neurológicas.

Al Dr. Guillermo García Ramos
Ejemplo a seguir.

Con amor a
A mi esposa Martha Inés
A mi hija Marthita Inés
Motivos de mi diaria superación.

A mi Padre Alberto Chaparro Salmón
A mi Madre Virginia M. de Chaparro
Por guiar a sus hijos por el
camino del saber.

A mis hermanos

Blanca
Alberto
Oscar
Virginia
Jorge
Raúl
Martha
Carlos

Por el valor que saben darle
a todas las cosas.

A mis tíos

Teófilo

Evita

Ma. del Rosario

Vicente

Antonio

Por todo lo que han
contribuido en mi
formación

A la Sra. Luz María E. de Pedrero

De ella también he aprendido mucho .

TAURINA EN EPILEPSIA

Tiedeman y Gmelin en 1827, y más tarde Demarcay - en 1838 aislaron exitosamente, a partir de bilis de buey, - un material cristalino que denominaron Taurina. De 1855 a 1910 la Taurina fué encontrada en una gran variedad de células de mamíferos y de no mamíferos como un principal constituyente, que ahora sabemos forma parte del gran reservorio de aminoácidos libres de los vertebrados superiores y del - tejido nervioso de los mamíferos, sólo excedido en concentración por el ácido glutámico. Por otra parte la Taurina es la sustancia positiva a la prueba de Ninhidrina mas - abundante en la orina humana. Jacobsen y Smith han discutido 5 posibles vías teóricas para la formación de Taurina. Infieren que en los tejidos de mamíferos, incluyendo el cerebro, una primera vía (Metionina $\rightarrow$ Cisteína $\rightarrow$ Ácido Cisteína sulfínico $\rightarrow$ Hipotaurina $\rightarrow$ Taurina) es la que domina; una segunda vía (Metionina $\rightarrow$ Cisteína $\rightarrow$ Ácido Cisteína sulfínico $\rightarrow$ Ácido cisteico $\rightarrow$ Taurina) tiene solo cierta importancia y todas las otras vías teóricamente posibles son solamente - mínimamente operativas. Ahora, sabemos que hay una vía metabólica específica en el SNC y en la retina para la producción de Taurina y varios autores han referido que la Taurina pudiera tener una función de tipo Neurotransmisor o Neuro modulator en el SNC y éste es el papel que nos ha parecido de mayor importancia por considerar sobre la Taurina.

DISTRIBUCION.-

Las concentraciones de Taurina son generalmente altas en tejidos como el sincicio miocárdico y el cerebro. En el primero es el más abundante aminoácido libre y representa más del 50% del reservorio total de aminoácidos libres. Intuitivamente, puede considerarse que una sustancia presente en tal abundancia debe tener funciones muy importantes aunque éstas aún no han sido dilucidadas en forma clara. En el SNC estas concentraciones también son altas, aunque su distribución, en diferentes áreas cerebrales está lejos de ser homogénea. El contenido de Taurina es muy alto en la corteza cerebral y en el cerebelo, mientras que el puente, el bulbo y la médula, contienen concentraciones relativamente menores. De los núcleos cerebrales el geniculado lateral tiene las más altas concentraciones y por el momento muy poco se conoce de las distribuciones intrarregionales de la Taurina y de su posible presencia en tractos nerviosos específicos en el SNC. La taurina ha sido encontrada en las fracciones glial como en la Neuronal. Subcelularmente, la Taurina es principalmente recuperada de las fracciones solubles y solamente el 20% ó menos con la fracción mitocondrial cruda que incluye a los sinaptosomas. La Taurina sinaptosomal se encuentra en concentraciones de 5 a 13 mmolea/K de proteínas en los cerebros del conejo y de la rata y es el aminoácido más abundante de las vesículas sinápticas. Algunos autores calculan que además hay una pequeña pero constante cantidad de Taurina asociada con las vesículas sinápticas que no puede ser liberada por las diluciones hiposmóticas.

DISTRIBUCION.-

Las concentraciones de Taurina son generalmente altas en tejidos como el inicio miocárdico y el cerebro. En el primero es el más abundante aminoácido libre y representa más del 50% del reservorio total de aminoácidos libres. Intuitivamente, puede considerarse que una sustancia presente en tal abundancia debe tener funciones muy importantes aunque éstas aún no han sido dilucidadas en forma clara. En el SNC estas concentraciones también son altas, aunque su distribución, en diferentes áreas cerebrales está lejos de ser homogénea. El contenido de Taurina es muy alto en la corteza cerebral y en el cerebelo, mientras que el puente, el bulbo y la médula, contienen concentraciones relativamente menores. De los núcleos cerebrales el geniculado lateral tiene las más altas concentraciones y por el momento muy poco se conoce de las distribuciones intrarregionales de la Taurina y de su posible presencia en tractos nerviosos específicos en el SNC. La taurina ha sido encontrada en las fracciones glial como en la Neuronal. Subcelularmente, la Taurina es principalmente recuperada de las fracciones solubles y solamente el 20% ó menos con la fracción mitocondrial cruda que incluye a los sinaptosomas. La Taurina sinaptosomal se encuentra en concentraciones de 5 a 13 $\mu\text{moles/K}$ de proteínas en los cerebros del conejo y de la rata y es el aminoácido más abundante de las vesículas sinápticas. Algunos autores calculan que además hay una pequeña pero constante cantidad de Taurina asociada con las vesículas sinápticas que no puede ser liberada por las diluciones hiposmóticas.

También se ha inferido que si la Taurina está involucrada - en la Neurotransmisión, sólo del 16 al 17% de la Taurina - total del cerebro puede tener esta actividad. En varias - especies animales la Taurina también es el aminoácido más - abundante en la retina y en éste una especial alta concen - tración de Taurina se encuentra en la capa de células foto - receptores de la retina (75% del total). También se sabe que la concentración total de la Taurina en el cerebro, dis - minuye durante el desarrollo y que alcanza el nivel de con - centraciones del adulto en la época del destete.

Ya que este aminoácido es particularmente abundan - te, se le han atribuido posibles funciones a nivel cerebral y cardíaco. En este último órgano se han mencionado sus - efectos estabilizantes sobre las membranas, las acciones - inotrópicas tanto intrínsecas como de potenciación de ino - tropismo digital, acciones antiarritmogénicas y efectos Neu - rotransmisores y Neuromoduladores. Muchas de estas accio - nes pueden ser explicadas a través del efecto de modulación del flujo de iones y en particular casi todas estas accio - nes putativas parecen involucrar interacciones entre la Tau - rina y el calcio. En el SNC, también se le ha propuesto - como un Neurotransmisor pero los criterios que debe llenar cualquier sustancia propuesta como Neurotransmisor y que - están divididos en 4 categorías principales: presencia; - - identidad fisiológica; identidad farmacológica e identidad química han sido ampliamente discutidos por Oja y Kontro, y estos autores han encontrado que con nuestros conocimientos actuales de estos 4 criterios que un candidato Neurotransmi

sor debe llenar, solamente el primero (presencia) se cumple satisfactoriamente por la Taurina. Hasta el momento no se ha dicho la última palabra y nuevos estudios continúan aportando datos en uno y otro sentido. Todavía no se tienen las respuestas particulares a las acciones que pueda desempeñar la Taurina en algunas regiones específicas del SNC ni se ha podido descartar plenamente el papel de la Taurina como un transmisor inhibitor en el cerebro ni su papel Neuromodulador Neuroregulador y de estabilizador de membrana que cada día tienen más adeptos.

1.- Un candidato a Neurotransmisor con las enzimas para su biosíntesis debe estar presente en el SNC, de preferencia en las terminaciones nerviosas. En esta categoría deben incluirse también los criterios de mecanismos eficientes para inactivación del candidato a neurotransmisor, eficientes y presentes en la región sináptica, es decir, una rápida catálisis o un eficiente mecanismo de reincorporación intracelular.

2.- El candidato a Transmisor en concentraciones fisiológicas debe ejercer efectos de la membrana postsináptica similares a aquellos de los transmisores naturales; estos efectos puedan sintetizarse en : hiperpolarización de membrana e incremento en la conducción de iones.

3.- Las respuestas postsinápticas al candidato a Neurotransmisor deberán alterarse por medio de drogas y los eventos postsinápticos asociados con el impulso fisiológico de drogas. En este criterio el aislamiento y la caracterización de receptores postsinápticos específicos dará la evidencia adicional necesaria.

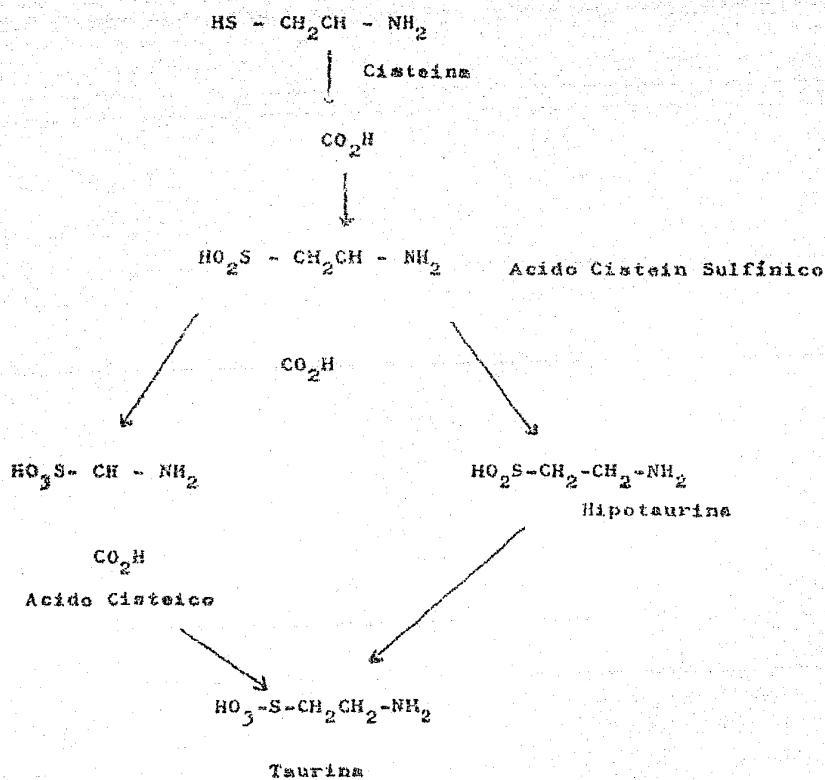
4.- Durante la transmisión del impulso fisiológico el candidato a transmisor deberá ser liberado de las terminaciones nerviosas presinápticas y podrá recuperarse extracelularmente para su identificación. Debemos afirmar que todos estos criterios son difíciles de llenar cuando se trata de sinápsis centrales, dada la complejidad estructural de estos tejidos, aún con sustancias comprobadas como neurotransmisores.

BIOSÍNTESIS.-

La biosíntesis de la Taurina es un problema complejo ya que varias rutas han sido postuladas y la distribución de ellas varía de especie a especie y de órgano a órgano, además ninguna de las enzimas supuestamente involucradas en cualquiera de los pasos, ha sido aislada en forma pura y por lo tanto no se han efectuado los estudios bioquímicos apropiados sobre ellas.

La vía más estudiada es la de Cisteína ácido Cisteín sulfínico y la de hipotaurina a taurina (éstas son representadas en el esquema número 1) .

ESQUEMA # 1



PASOS DE LA BIOSINTESIS DE TAURINA

La acción de la enzima decarboxilasa del ácido sulfinico ha sido mejor estudiada en la biosíntesis de taurina pero no ha podido ser caracterizada, ni su especificidad por el sustrato ha sido establecida. La decarboxilasa del ácido Cistein sulfinico se encuentra abundantemente en hígado y cerebro y existe discusión de si se trata de una misma enzima o son isoenzimas una de la otra.

DESCARBOXILASA DEL ACIDO CISTEINSULFINICO

La vía directa afecta la conversión de Cisteína, - vía ácido Cisteinsulfinico como intermediario, a ácido cisteico, seguido por decarboxilación a Taurina. Los primeros dos pasos son mediados por la Cistein oxidasa y la Cisteinsulfinito deshidrogenasa. Sin embargo la naturaleza de la enzima - decarboxilante del ácido Cisteico está todavía disputada, el balance de las evidencias indican que la decarboxilación de la Cisteína del ácido sulfinico y ácido cisteico son catabolizadas por la misma enzima.

La concentración de ácido Cisteico es baja en tejidos de mamíferos y su afinidad por la enzima decarboxilasa es de un octavo a un medio de la del ácido cistein sulfinico.

La vía del ácido cisteinsulfinico a hipotaurina es probablemente la ruta preferida de oxidación y decarboxilación de la cisteína. Esta vía no ha sido detectada en el corazón.

FOSFOADENOSINA FOSFOSULFATO

La otra vía en relación a la intermediación del ácido cisteico involucra la fijación de sulfato inorgánico como fosfoadenosina fosfosulfato (PAPS).

En el corazón de pollos y ratas se ha propuesto - que la PAPS reacciona con un metabolito putativo de serina (Acido alfa amino acrilico un reactivo químico Potente) - para formar ácido Cisteico. Se ha sugerido que el ácido - Cisteico es convertido a Taurina mientras está unido a proteínas.

La conversión de hipotaurina a taurina, es el - - paso final tanto en la vía del ácido cistein sulfínico como de la cisteamina, poco es lo que se sabe de la reacción de hipotaurina a taurina.

TRANSPORTE DE TAURINA.

La Taurina circulante, derivada de la biosíntesis activa de los tejidos o de la dieta, es captada por varios - tejidos del organismo. La concentración intracelular es generalmente varias veces mayor que la extracelular, lo que - sugiere que el gradiente es mantenido por un proceso de - - transporte activo. Kromphardt, ha demostrado que la incorporación de Taurina que hacen las células de ascitis del tumor de Ehrlich, puede ser inhibida por el 2, 4 dinitrofenol y - por la anoxia, pero esta incorporación es inhibida por aminoácidos tipo beta, aminoácidos estructuralmente relacionados con la taurina, tales como la beta alanina y la hipotaurina y en cambio la incorporación no es afectada por estructuras del tipo alfa aminoácidos. La competencia para la incorporación que se ha encontrado entre varios aminoácidos, puede estar mediada por 6 sitios de transporte activo, 2 de los - - cuales involucran aminoácidos neutros y han sido designados como preferidores de alanina y preferidores de leucina, alien

tras que la incorporación de beta aminoácidos es mediada por sitios de transporte activo que ahora son denominados preferidores de beta aminoácidos aunque no son completamente específicos ya que muchos alfa aminoácidos son incorporados en todos los sitios para alfa aminoácidos y la beta alanina puede ser incorporada en los sitios que prefieren alanina tanto en los sitios que prefieren beta aminoácidos, aunque la afinidad por estos últimos es 60 veces mayor que para los primeros. La taurina tiene 3 veces más afinidad que la beta alanina para los sitios preferidores de beta aminoácidos y no es aceptada a través de los sitios preferidores de alanina - por lo tanto la incorporación de alanina al espacio intracelular, solo es mediada por un sitio de transporte activo específico. Esto mismo se ha demostrado a nivel de las plaquetas humanas en donde también se ha probado que los inhibidores metabólicos como el dinitrofenol, el cianuro y el Picloremercuibenzoato, suprimen la incorporación de Taurina, lo que comprueba que ésta se hace a través de un transporte activo. Al mismo tiempo hay que señalar que existe una inhibición competitiva de taurina a niveles intracelulares por estructuras similares a la misma taurina como son la beta alanina y la hipotaurina.

Hay una clara distinción entre animales carnívoros y animales omnívoros en cuanto a las concentraciones de taurina y las posibilidades de modificación de ésta a través de la dieta. La taurina se encuentra en todos los tejidos animales y siempre en muy altas concentraciones, pero está ausente en el mundo vegetal y ocurre sólo en algunas formas de

plantas primitivas con muy bajos niveles de concentración; - por lo tanto es posible afirmar, como una proposición general, que los carnívoros reciben dietas con más altas concentraciones de taurina, mientras que los herbívoros no reciben taurina en su dieta y la encontrada en sus tejidos necesariamente es sintetizada por ellos. A esto sigue, que el herbívoro debe mantener un mecanismo biosintético activo para taurina que no necesita el carnívoro y es posible que en una dieta que carezca de taurina el carnívoro no sea capaz de biosintetizar suficiente taurina para sus necesidades. Manipulaciones dietarias de este tipo, han demostrado que felinos mantenidos con dietas deficientes de taurina, muestran rápidas y marcadas depleciones de las concentraciones de taurina en la retina y en el plasma. Estos felinos puedan convertirse en útiles modelos experimentales para investigaciones ulteriores sobre el papel que desempeña la taurina en tejidos como el cerebro y el corazón.

TAURINA EN EL DESARROLLO DEL SISTEMA NERVIOSO

CENTRAL .

Durante el desarrollo cerebral las concentraciones de taurina son muy elevadas y en esta etapa, es el aminoácido libre de mayor concentración; a medida de que el cerebro madura, la concentración de taurina desciende lentamente; - esta concentración varía mucho de una especie a otra; esta amplia variación hace que surjan especulaciones, a cerca de su papel general en el cerebro, ya que uno esperaría que cantidades similares se requirieran para funciones similares, aún en diferentes especies.

La taurina puede funcionar como un neurotransmisor - o un neuromodulador en el cerebro, y ha sido implicada en epilepsia tanto en modelos experimentales como en humanos.

En el estudio de fetos humanos se han encontrado - diferencias de concentración dependiendo de la edad gestacional, a los 5 meses de gestación, la cantidad de Taurina es - considerablemente mayor que a los 8 meses en las mismas áreas, con excepción del lóbulo frontal donde es menor. Se ha encontrado que la concentración de taurina en cerebros fetales humanos, durante el segundo trimestre de gestación, va decreciendo lentamente y que este descenso se correlaciona significativamente con un aumento en el tamaño del feto.

La concentración de taurina en el cerebro varía de una área a otra y es especialmente grande en el bulbo olfatorio (J.A. Sturman y cols. dato no publicado).

Se dispone de menos información de los cambios de - concentración de taurina en regiones específicas del cerebro durante el desarrollo.

Los datos disponibles en diferentes áreas del cerebro de ratas, conejos, gatos y monos, indican que la concentración de taurina en todas las áreas del cerebro disminuye durante el desarrollo postnatal, aunque la magnitud del descenso varíe de una área a otra.

Se ha demostrado en estudios con gatos que éstas - son dependientes de su dieta para obtener taurina y que se - hacen deficientes en taurina si no se les proporciona en alimentos. Esta deficiencia provoca una disminución muy importante en la concentración de taurina en muchas áreas del cerebro.

El bulbo olfatorio es especial, ya que resiste la deplesi3n de taurina y su concentraci3n baja 2 veces, mientras que en otras 3reas baja 6 veces; sobre estas bases - - pueda decidirse que la taurina tiene un papel especial en el bulbo olfatorio.

La retina es otro tejido nervioso donde la taurina tiene especial importancia. En contraste con lo que ocurre en otros tejidos nerviosos, la taurina aumenta su concentraci3n en la retina durante el desarrollo. En el cristalino de monos existe una disminuci3n de 5 veces la concentraci3n de taurina durante el desarrollo; sin embargo, el cristalino no se origina del ectodermo neural como lo hace la retina. Gatos alimentados con dieta sint3tica que contiene caseina como fuente de prote3nas, tienen deficiencia de taurina y desarrollan degeneraci3n retiniana. Esta degeneraci3n puede ser prevenida si se administra taurina.

La taurina es importante para la retina y esta resiste la deplesi3n de ella, ya que cuando ha disminuido hasta 10 veces en otros 3rganos, en retina s3lo ha descendido a menos del 50%; la degeneraci3n retiniana empieza cuando la concentraci3n de taurina se reduce m3s del 50%.

Tomando en cuenta estos hechos, se sugiere que la taurina tiene un papel en la integridad estructural de la retina madura y especialmente en los fotorreceptores, adem3s su papel como Neurotransmisor o neuromodulador.

El origen de las altas concentraciones de taurina durante el desarrollo se desconoce. Parece poco probable que la bios3ntesis de taurina sea la responsable de las altas concentraciones que hay en el cerebro de un reci3n na -

cido. Se ha sugerido, como responsable de este hecho, que exista un activo sistema de transporte para mantener altas concentraciones intracelulares.

Experimentos recientes sugieren que existe un mecanismo inespecífico de baja afinidad de captación de taurina, similar al encontrado para glutamato, glicina y GABA, pero que no existe un mecanismo específico de alta afinidad para taurina como el que se encuentra para los neurotransmisores inhibidores.

Durante el período neonatal, aunque la concentración de taurina está disminuida, la cantidad total de taurina aumenta rápidamente. ¿Mecanismos sirven para mantener los altos requerimientos:

- a).- La taurina presente al nacimiento se conserva.
- b).- Algo de la taurina presente en otras partes del cuerpo se acumula en el cerebro.
- c).- Una cantidad de taurina aumentada es sintetizada en el cerebro in situ.

El resultado neto es un intercambio disminuido de taurina en el cerebro neonatal. Se ha estimado que la vida media de taurina en cerebros de ratas neonatales es de 44 días y de 22 para maduras.

La concentración de taurina en cerebros de ratas y el contenido de taurina total en cerebro de ratas, cambia en direcciones opuestas durante el desarrollo postnatal: La concentración de taurina disminuye, mientras que el contenido total aumenta. Parecen improbables las funciones de la taurina en la regulación del crecimiento por lo que, ya que el cerebro de ratas está todavía creciendo rápidamente cuando

la concentración de taurina ya está decreciendo. En el mono y quizá en el hombre la disminución postnatal de taurina cerebral es gradual, mientras que la disminución de taurina hepática es rápida.

La posible función neurotransmisora de la taurina en sinapsis centrales fue originalmente sugerida por su acción depresora cuando se aplica en pequeñas cantidades por microiontoforesis a neuronas del SNC. Estudios subsiguientes han conducido a considerar a la taurina como un neurotransmisor o Neuromodulador. Si la taurina es un Neurotransmisor en el animal maduro, debe estar disponible en las sinapsis. Entonces la cantidad de taurina usada para esta función debe ser mantenida a pesar de la disminución en la concentración total de taurina, que tiene lugar en el cerebro durante el desarrollo.

Estudios iniciales no demostraron taurina asociada a vesículas sinápticas. Estudios subsiguientes en ratas encontraron consistentemente pequeñas cantidades de taurina asociadas estrechamente con vesículas sinápticas. Esta pequeña cantidad de taurina puede ser suficiente para sostener la sugerida función de neurotransmisor.

TRANSPORTE RENAL DE LA TAURINA.

Ya hemos mencionado que la taurina es un aminoácido, ésta tiene su grupo amino en posición beta y por lo tanto es transportada por sistemas específicos dedicados a los beta aminoácidos, sistema que tiene una ineficaz reabsorción tubular renal. Ciertos factores influyen en la excreción

urinaria de taurina. Esta excreción incrementa después de la ingestión de comidas como carne y mariscos que contiene grandes cantidades de ácidos aminosulfónicos; por lo tanto la excreción de taurina es más grande en carnívoros que en herbívoros. Ciertas situaciones asociadas con un balance negativo de nitrógeno, incrementan la cantidad de taurina filtrada a nivel tubular y esto puede llevar a una hipertaurinuria; estas situaciones se observan como complicaciones postoperatorias, traumas, quemaduras o con radioterapia. La enfermedad muscular que lleva a la atrofia, la enfermedad hepática, la leucemia y la administración crónica de corticosteroides, también producirán un sobreflujo de hipertaurinuria. Otras condiciones como la adrenalectomía incrementan la excreción de taurina, pero este efecto se revierte por la administración de corticosteroides. En situaciones fisiológicas el frío lleva a un incremento de casi el doble de la excreción normal de taurina y por el otro lado la deficiencia en vitamina B6 disminuye la excreción de taurina, ya que la síntesis de ésta a partir de Cistina depende de esta vitamina. Las hidrazinas tales como la isoniacida que inhiben los pasos enzimáticos que requieren piridoxina llevan también a tasas reducidas de excreción de taurina. Los infantes prematuros que son alimentados con leche humana de diferentes donadoras que contienen cantidades de taurina más altas que los niveles de plasma y orina, también excretan mayores cantidades de taurina, lo que ya ha sido mencionado como una dependencia dietaria de los niveles plasmáticos de taurina. Aunque no hay una forma conocida de defecto de transporte tubular renal para taurina en el hombre, su excreción puede estar aumentada en las amino

acidurias generalizadas como en la necrosis y en el síndrome de Fanconi. En la hiperbetalaaninemia, existe una hipertaurinuria secundaria por inhibición competitiva entre la taurina y la beta alanina en el mecanismo de reabsorción del túbulo proximal.

En el recién nacido humano la taurina es el aminoácido mas importante en la orina y su excreción es mas grande en recién nacidos a término que en prematuros. La excreción de taurina disminuye en las primeras semanas de vida con una maduración de la reabsorción tubular que es para la taurina del 95 al 99% y posteriormente aumenta otra vez con el aumento de la filtración glomerular que ocurre después de los 3 primeros meses de vida y llega a los niveles del adulto que es de 90 a 95% al primer año de vida. Cuando se encuentran disminuciones en la excreción en los lactantes, esto se relaciona con una menor cantidad de taurina en la dieta, ya que la leche de vaca contiene menos de este aminoácido; en otras circunstancias la disminución de excreción urinaria de taurina puede estar relacionada con defectos de la maduración de los mecanismos de reabsorción de los aminoácidos en los tubulos renales. El efecto contrario, la aminoaciduria y la hipertaurinuria en sujetos inmaduros es el resultado de una inmadurez de la incorporación y de la reabsorción tubular, así como de un reservorio intracelular de taurina expandido. No se puede excluir la posibilidad de que algunos eventos maduracionales en los mecanismos involucrados en la excreción urinaria de taurina, ocurran en forma más o menos rápida en los primeros días de vida y cuenten para algunas aminoacidurias que se encuentran en prematuros.

TRANSPORTE DE AMINOACIDOS EN EL CEREBRO .

Se conoce desde hace muchos años que la concentración de aminoácidos en el cerebro escasamente cambia en respuesta a los cambios de concentración en el plasma de estos aminoácidos. Esta falta de cambio era atribuida a una barrera hematoencefálica impermeable, hasta que se encontró que los aminoácidos marcados radioactivamente entraban al cerebro rápidamente.

Estos hallazgos indican claramente que la barrera hematoencefálica es permeable a los aminoácidos; y los procesos que limitan la acumulación de aminoácidos en el cerebro, en presencia de concentraciones aumentadas en el plasma, son mecanismos dinámicos que median el movimiento de solutos a través de células endoteliales, supuestamente en ambas direcciones.

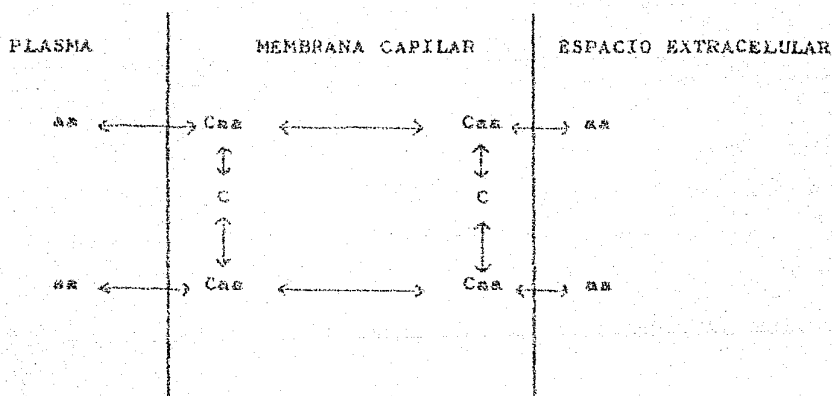
Los capilares cerebrales, en contraste con los capilares de cualquier otra parte del cuerpo no contienen fenestraciones en la membrana celular endotelial y no tienen uniones abiertas entre células adyacentes. El movimiento de aminoácidos de la sangre al cerebro puede ocurrir por una ruta transcelular en lugar de una ruta intercelular.

La alta densidad de las mitocondrias encontradas en células endoteliales sostienen el concepto de que los mecanismos de transporte transcelular que requieren energía, están presentes en los capilares cerebrales.

El mecanismo molecular que sirve para transferir una molécula soluble en agua de un lado de la membrana celular del endotelio capilar al otro lado, es desconocido. Se han aislado proteínas transportadoras para ciertos aminoácidos de la membrana celular de bacterias y el transporte reducido de amino

ácidos ha sido correlacionado con la ausencia de la membrana proteínica. Se han postulado proteínas "acarreadoras" para mediar el transporte de aminoácidos en las células endoteliales (figura No. 2) .

FIGURA # 2



El aminoácido (aa) se combina con el Transportador (C) y se mueve a través de la membrana, donde el aminoácido es liberado. El transportador está libre para combinarse con el mismo u otro aminoácido aa, el complejo aa-C tiene una movilidad aumentada dentro de la membrana, comparado con el C solo.

En este esquema una membrana transportadora forma un complejo con un aminoácido en la superficie luminal; el aminoácido unido imparte un estado de movilidad al transportador y el aminoácido es llevado a través de la membrana y liberada en el espacio extracelular. Los mecanismos que gobiernan

la unión liberación de aminoácido al transportador, no son conocidas.

La hipótesis del gradiente de sodio, que postula un cotransporte de aminoácidos e iones sodio, puntualiza que la afinidad de los aminoácidos por la proteína transportadora está directamente relacionada con la transportación de sodio.

La alta concentración de sodio en plasma promueve la unión de aminoácidos a los transportadores en la membrana capilar externa, mientras que las bajas concentraciones de sodio en el espacio extra celular cerebral promueve la disociación de aminoácidos y transportador en la membrana capilar interna.

Sin embargo, hay evidencias de que el transporte de aminoácidos por capilares cerebrales pueda no ser dependiente del sodio.

Es importante reconocer que el transporte de aminoácidos ocurre en ambas direcciones a través de las células endoteliales. Después de la liberación de aminoácidos en la superficie interna, el transportador vacío está libre para atraer otra molécula de aminoácido presente en el espacio extracelular y transportarlo de regreso a la sangre.

Si la molécula es de la misma especie, el ciclo de transporte es de igual cambio y no ocurre acumulación neta del aminoácido. Si la molécula transportada es un diferente aminoácido, ocurre acumulación neta de un aminoácido y pérdida del otro.

El sistema de transporte discriminante que opera en ambas direcciones a través de la barrera capilar parece

servir a varios propósitos: el influjo relativamente rápido - de aminoácidos, esenciales para la síntesis de proteínas es facilitado; el influjo de aminoácidos que no son esenciales para el cerebro es restringido; la remoción de aminoácidos - que se acumulan en el cerebro está asegurada.

PAPEL DE LA TAURINA EN LAS FUNCIONES CEREBRALES .

La investigación básica en la bioquímica de ciertos neurotransmisores o neuromoduladores, usualmente ha estimulado el descubrimiento de aplicaciones prácticas particularmente en el campo de la terapéutica, esto ha sido muy bien ilustrado por la historia de la L- Dopa en el Parkinson que fue - indudablemente la principal fuerza que indujo nuevos descubrimientos en el campo de las catecolaminas. La aparición de múltiples publicaciones con indicaciones de posibles hechos - clínicos de la taurina inicia una explosión de conocimientos básicos de este aminoácido, que esperanzadoramente llevará a aplicaciones terapéuticas en la medicina. Como el GABA ha - demostrado ser un potente inhibidor de la actividad neuronal, aunque se necesita mayor evidencia para soportar el papel de neurotransmisor, de neuromodulador, de neuroregulador y de - estabilizador de membrana que se le ha atribuido, sus muy altas concentraciones normales en el tejido cerebral, hacen suponer que no sólo puede desempeñar estos papeles, sino muchas otras funciones que aún no imaginamos. Con el GABA fue necesario que pasaran muchos años de investigación básica antes - de que surgiera la evidencia que lo compromete directamente - o indirectamente en la patogénesis de una gran variedad de -

alteraciones Neurológicas y Psiquiátricas que incluyen desde la Corea de Huntington, el Parkinson, la epilepsia, la demencia senil, la esquizofrenia, la anorexia nervosa hasta un número indeterminado de alteraciones conductuales todavía no bien clasificadas por la clínica. En forma relativamente rápida la taurina ha sido implicada en la patogénesis de la epilepsia en alteraciones neuropsiquiátricas congénitas y en la ataxia de Friedreich; todas estas consideraciones han renovado nuestro interés en la taurina como una sustancia con papeles muy importantes en el funcionamiento cerebral.

Cuando este aminoácido es aplicado en forma ionotrófica sus efectos inhibitorios de la actividad neuronal son más intensos que los observados por el GABA, pero como en éste, esta potencia dependerá de el sitio en particular en que es aplicada. La taurina inyectada en los ventrículos cerebrales en animales de experimentación, produce una marcada depresión conductual y se asocia con hipotensión arterial y decrementos importantes de la temperatura corporal. Cuando administrada perenteralmente la taurina posee acción antiépiléptica en los animales. En el cerebelo representa una de las sustancias más abundantes y en la corteza cerebelosa, la taurina es 4 a 5 veces más abundante que el GABA. Es conocido desde Eccles que el cerebelo comporta un importante sistema inhibitorio interneuronal y al GABA se le ha considerado como el neurotransmisor mas importante de este sistema inhibitorio, sin embargo, los altos niveles de taurina en el cerebelo sugieren que este aminoácido inhibitorio también puede ser un mediador neuroquímico de la acción inhibitoria cerebelosa.

Es el cerebelo una parte del cerebro donde nuestro conocimiento sobre las conexiones neuronales ha progresado mas que en cualquier otra región cerebral. El cerebelo recibe solo 2 vías aferentes mayores desde otras regiones cerebrales, que se originan de los núcleos olivar y pontino. Las de origen en la oliva inferior presumiblemente liberan un neurotransmisor excitatorio y hacen sinápsis con las dendritas de las células en canasta y las células de Purkinje. Las terminales del núcleo pontino que también presumiblemente liberan un neurotransmisor excitatorio hacen sinápsis con las dendritas de las células granulares. El axón de éstas hace contacto con células de Golgi, con células estelares, con células en canasta y con células de Purkinje y todas éstas a su vez, liberan un transmisor inhibitor. Las células de Golgi y las células en canasta ahora sabemos que liberan GABA y recientemente se ha propuesto que las células estrelladas pueden liberar taurina como un transmisor inhibitor, siendo este neurotransmisor la única regulación inhibitoria para las dendritas de las células de Purkinje. La corteza cerebral controla la secuencia por la cual varios y diferentes núcleos participan en una respuesta motora determinada. Todo este control está expresando por cambios en la actividad de las células de Purkinje que es el único sistema eferente o de salida del cerebelo. En la corteza cerebelosa, la actividad de las células de Purkinje está regulada por transmisiones excitatorias todavía desconocidas que parten del núcleo olivar inferior. La razón por lo que un estudio del cerebelo puede ser muy importante para establecer el papel de la taurina en la función neuronal es que el conte -

nido de taurina cerebelosa es particularmente muy bajo en una enfermedad Neuropsiquiátrica hereditaria asociada con alteraciones de la postura, que fué descrita por Perry; - estos niveles anormalmente bajos también se encuentran en la ataxia de Friedreich y en otras ataxias. Surge de acuerdo con lo anterior, una muy importante pregunta y al mismo tiempo una cuestión difícil de contestar: Realmente existen neuronas Taurinérgicas?, es decir, hay neuronas que usan la taurina como un neurotransmisor. Ya hemos mencionado que este aminoácido no cumple con todos los requerimientos necesarios para ser postulado como un verdadero Neurotransmisor. En todo caso si tal neurona existe, esta neurona Taurogénica deberá obedecer la ley de Daly, que afirma que una neurona solo puede usar un neurotransmisor y por lo tanto la neurona taurogénica sólo debe de usar taurina como neurotransmisor. En años recientes se ha desarrollado el concepto más amplio de neuroregulador y neuromodulador para los que una sustancia que puede influir en la actividad neuronal y en las respuestas de las neuronas a diferentes neurotransmisores, no necesariamente debe cumplir los requisitos solicitados para los neurotransmisores. El conocimiento de los circuitos neuronales basados en técnicas bioquímicas histoquímicas y neurofisiológicas ha ampliado la concepción de la función cerebral hasta incluir los papeles integrativos de catecolaminas, GABA, serotonina, ACh, péptidos como la sustancia P y los factores liberadores con acciones más o menos amplias, pero definitivamente moduladores de la actividad neuronal, las endorfinas y leucoencefalinas con estructuras específicas y actividades múltiples

dependiendo del sitio de acción. Simplemente para ilustrar consideremos el progreso reciente que ha sido alcanzado al dilucidar las conexiones entre GABA, sustancia P y dopamina en las neuronas del sistema nigroestriatal. Las medidas bioquímicas demostraron primero que existían altas concentraciones de GABA y sustancia P en la sustancia nigra; esta evidencia fue confirmada y reforzada por la demostración histoquímica que la descarboxilasa del AC glutámico (GAD), y la sustancia P, estaban presentes en terminales en las dendritas de la sustancia nigra, estas terminales de GABA y de sustancia P se originaban en cuerpos celulares, situados en el estriado. De hecho lesiones quirúrgicas y químicas del estriado, producen drásticos decrementos de GABA y sustancia P en la sustancia nigra. De estos estudios se estableció que los cuerpos celulares que producían GABA estaban localizados en la parte posterior del estriado, mientras que los que producían sustancia P estaban localizados en la parte anterior. Esto ha permitido determinar el arreglo interneuronal de GABA, sustancia P y dopamina.

Los estudios electrofisiológicos son consistentes con el papel de la taurina como una transmisora sináptica inhibitoria, si puede demostrarse que la taurina es liberada a partir de terminales nerviosas activas. La presencia de un receptor específico para taurina tiene que ser descubierta. El efecto de la taurina en neuronas medulares es abolido por estricnina que a su vez es un antagonista del receptor para glicina, pero este efecto de la taurina no es alterado por la bicuculina, un antagonista al receptor de -

GABA. La acción depresora de la taurina en neuronas corticales es bloqueada en cambio, tanto por estricnina como por bicuculina. En contraste, la acción despolarizante de la taurina en las raíces dorsales es bloqueada por estricnina y por picrotoxina. Uno debe de aceptar esta evidencia como la presencia de una población especial de receptores de taurina o una combinación de receptores, tanto de taurina, de GABA y de glicina, que dependen del hecho de la especificidad de acción que se ha probado para la estricnina, la bicuculina y la picrotoxina. En experimentos preliminares se ha observado la alta especificidad de ligadura de taurina marcada a preparaciones crudas de membranas de cerebro, aunque en ausencia de isómeros de taurina y de antagonistas específicos para ella, es difícil establecer si este ligaje de la taurina expresa un sitio receptor postsináptico a taurina específico. Para probar la existencia de este receptor específico a taurina, será necesario encontrar miméticos y antagonistas de la acción postsináptica de taurina. Puede ser anticipado que aparte del punto de vista teórico, la búsqueda farmacológica de agonistas y antagonistas de taurina puede resultar y no solo en el hallazgo de poderosos armamentos farmacológicos, sino también en la determinación de muchas funciones del SNC del humano que pueden estar alteradas en su dependencia a la taurina.

EFFECTOS ELECTROFISIOLOGICOS DE LA TAURINA

Estos se han observado consistentemente como depresores de la actividad de neuronas aisladas, tanto de la médula espinal como de la corteza. Se ha confirmado que la

taurina pueda tener tanto funciones depolarizantes, como hiperpolarizantes en motoneuronas espinales en presencia de tetrodotoxina y se ha demostrado que a nivel de las terminales de las raíces dorsales la taurina tiene una acción depolarizante, acción que puede ser abolida con la perfusión de ringer, conteniendo bajas concentraciones de sodio o de litio, pero que no son afectadas por el reemplazo de calcio por magnesio o de cloro por isetionato.

La taurina es un potente depresor de las neuronas del tallo cerebral del gato, y puede hiperpolarizar a éstas con un asociado aumento de la conductancia de membrana. La acción hiperpolarizante de la taurina, puede resultar de una inhibición de la ligadura del calcio a los microsomas y un subsecuente aumento del calcio intracelular, los niveles elevados del calcio intracelular, se sabe, aumentan la conductancia de las membranas neuronales al potasio y al cloro y por lo tanto, permiten la hiperpolarización. Este efecto en la corteza cerebral y en el tálamo, es menos efectivo para la taurina como un depresor, que para el GABA. Ya hemos mencionado la acción depresora y su papel inhibitorio que puede tener la taurina en el cerebro.

TAURINA EN EPILEPSIA EXPERIMENTAL Y HUMANA

La investigación de la patogénesis y el tratamiento de la Epilepsia ha llevado a un amplio desarrollo de una gran variedad de modelos experimentales de crisis. El uso de modelos animales ha contribuido significativamente al conocimiento de las alteraciones Epilépticas y a un mejor entendimiento de la Neurobiología del SNC. Sin embargo, ya

que la Epilepsia por definición incluye una gran variedad de alteraciones convulsivas crónicas, que tienen en común ciertos síntomas pero múltiples causas, sitios de localización de las alteraciones, patrones electroencefalográficos y composiciones genéticas en los sujetos que la sufren, al considerar los cambios bioquímicos y metabólicos de la Epilepsia, debemos ser muy precisos para identificar los factores que pueden ser causales de aquellos que pueden ser efecto del fenómeno convulsivo. La Epilepsia es solamente un síntoma, no una enfermedad; por lo que es necesario que estudios sobre los cambios metabólicos que ocurren durante las crisis sean precisados antes de invocar a los cambios como causales. En términos generales, debe ser posible cubrir bioquímicamente cada aspecto del fenómeno de Epilepsia, tanto en la involucración de Neurotransmisores, especialmente de tipo aminoácido y sus posibles mecanismos de acción en el fenómeno epiléptico. Es también importante, reconocer que un gran número de sujetos epilépticos no muestran evidencia de una causa estructural o bioquímica detectable de su Epilepsia, y que los modelos animales en los que generalmente se ha desarrollado un poco de tipo lesional estructural, mostrarán alteraciones probablemente diferentes desde el punto de vista de Neurotransmisores de las que posiblemente presenta el epiléptico de tipo esencial. No obstante lo anterior hay modelos de epilepsia como los asociados con hipoxia o hipoglicemia, que por si mismos pueden reproducir los cambios por lo menos en la evolución a corto plazo, que son necesarios para identificar los cambios del epiléptico. Hay evidencia que implica que cualquier cambio en la innervación

colinérgica es importante en la epilepsia y, ya que la ACh es un potente excitador, potencialmente puede producir descargas epileptiformes corticales, sin embargo, solamente algunos estudios han medido la ACh y sus enzimas en humanos y en focos experimentales. Se tienen datos de que una prolongada aplicación de ACh a la corteza, llevará a una actividad epileptica, aunque nunca será probado que exista una acumulación local de esta ACh, que lleve a la Epilepsia a un sujeto. En los sistemas aminérgicos en la Epilepsia reconocemos 2 categorías: 1.- Aquella en la que drogas que actúan sobre el metabolismo de las aminas, pueden modificar las crisis, como el que menciona el uso de la reserpina, para disminuir las concentraciones de catecolaminas cerebrales y así, reducir el número de crisis convulsivas, las del uso de la paraclorofenilalanina para disminuir la 5-hidroxi triptamina y modificar el número de crisis convulsivas. 2.- Y aquellas que sugieren que las alteraciones en los circuitos aminérgicos corticales, pueden ocurrir antes del desarrollo de la Epilepsia. Los resultados en la manipulación farmacológica de la 5 H-T como el uso de agonistas del tipo de la dietilamida del LSD que exacerban los focos epilepticos y el uso del triptófano que se ha invocado, modifica las descargas espiga onda de los espasmos salutorios y de las ausencias.

A pesar de la importancia que se les ha dado a la ACh y a las aminas biogénicas en el SNC, es uno de los aminoácidos, el GABA (ácido gama aminobutírico), el que ha recibido un incrementado interés en la Epilepsia, ya que existe muy buena evidencia de que tiene un papel postsináptico y probablemente presináptico de tipo inhibitor en áreas ce-

rebrales tan importantes como la sustancia nigra, en núcleo cerebeloso, el hipocampo y la corteza. La síntesis del GABA a partir del ácido glutámico está catalizada por la descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y su inhibición lleva a convulsiones a los animales de experimentación. Existe un gran número de inhibidores de la GAD, incluyendo antagonistas del fosfato de piridoxal que es el cofactor de esta enzima e inhibidores competitivos directos tales como el ácido mercaptopropiónico. La interrelación entre glutámico y GABA parece ser crítica para cualquier explicación de la Epilepsia cortical. Ya se ha mencionado, que pequeñas elevaciones del glutamato cortical que van de un 20 a 30% del glutamato total pueden producir elevaciones enormes de GABA de 200 a 400 % del contenido total de GABA, cuando se utiliza el ácido aminooxiacético como inhibidor para producir convulsiones. Esto implica que la acción excitatoria del glutamato, probablemente toma lugar en un lugar en donde el GABA puede estar elevado con poca inhibición relativa. Sin embargo, en humanos, el glutamato puede estar deprimido en los focos epileptógenos y se ha podido comprobar en el congelamiento rápido, que el contenido de glutamato, disminuye fuertemente al empezar las espigas Electroencefalográficas de una crisis experimental. En estos mismos focos, los niveles de taurina tanto en animales como en el humano se encuentran reducidos. Van Gelder, obtuvo una dramática reducción de signos clínicos y electroencefalográficos de epilepsia, al administrar taurina a gatos cuyo foco epileptógeno inducido, por rebalzo, tenían niveles bajos de este aminoácido. Hay que considerar antes de la discusión a fondo, de los posibles efectos positivos -

de la taurina en la Epilepsia, que la taurina puede estar -
compartimentalizada en el SNC y que muchos cambios en ésta,
pueden estar relacionados a diferentes compartimentos celu -
lares sin repercusiones directas sobre el foco epileptógeno,
durante la administración exógena de taurina. No obstante -
lo anterior, se ha encontrado que cuando la corteza del gato
es transfundida con grandes cantidades de taurina, lo que -
eleva su contenido total, la diseminación de crisis epilép -
ticas inducidas por penicilina se detiene. En muchos casos
se ha demostrado una acción directa anticonvulsivante de la
taurina aplicada tópicamente y Van Gelder en 1972, la usó -
como anticonvulsivante administrado intraperitonealmente. -
La penetración de taurina a cerebros normales de ratas es -
muy lenta. Por lo tanto, después de 30 días de administra -
ción oral, los niveles apenas se incrementan en un 30%, lo
que implica que aunque normalmente hay una buena perfusión,
existe una efectiva barrera hematoencefálica para la tauri -
na circulante. Cuando se trata de un foco epileptógeno en
donde generalmente la barrera se encuentra alterada, la tau -
rina penetra mucho mas fácilmente al cerebro y los niveles
de taurina se elevan en cantidades considerables. No se ha
encontrado hasta el momento dato alguno que sugiera que, -
junto con la recuperación de aminoácidos y el incremento de
taurina en el foco epileptógeno se acompañe de una rápida
restauración de los fenómenos eléctricos del foco, pero lo
mismo sucede con muchos anticonvulsivantes clásicos como la
DPH que no siempre modifica los signos focales de la Epilep -
sia, pero que actúa previniendo la diseminación de la acti -
vidad crítica a partir del foco. Se ha sugerido que la -

taurina puede incrementar la proliferación de células gliales a nivel del foco, pero que ésta puede ser un efecto a largo plazo. Diferentes autores están de acuerdo en que la taurina ejerce una acción anticonvulsivante por un efecto antidiseminante, similar al de la DFH. Carruthers-Jones, han probado que aunque la administración de taurina, puede prevenir las crisis generalizadas, inicialmente puede exacerbar los signos de una Epilepsia focal.

La Epilepsia humana ha sido tratada con taurina en estudios preliminares muy interesantes, ya que cuando se ha medido el glutamato y la taurina plasmática en los epilépticos, éstas se han encontrado substancialmente elevadas, lo que sugiere una anomalía bioquímica de algunos epilépticos en el metabolismo del glutamato. Van Gelder y cols., han encontrado que la administración de taurina a este tipo de epilépticos, disminuye las dosificaciones plasmáticas del glutamato, lo que en algunos casos correlaciona estrechamente con la mejoría clínica. Cuando se ha administrado taurina antes de Neurocirugía, se ha encontrado que los niveles de taurina y glutamato en el tejido del foco epileptógeno, removido durante la cirugía, son más altos de lo que se podía esperar de un foco epileptógeno común y corriente. Lo anterior confirma en el humano los datos de experimentación de que la administración de taurina, restaura los niveles de aminoácidos en el foco. Aunque estos datos no han sido confirmados por todos los autores, ya se ha postulado que la población de epilépticos con ciertos factores genéticos es probablemente más fácil que muestren estas deficiencias de aminoácidos. Independientemente de todas estas posibles de la taurina en la epilepsia,

es claro que los cambios bioquímicos en la epilepsia focal, todos ellos son consistentes con la neurona epiléptica, es decir, con aquella parcialmente denervada, permeable a ciertos aminoácidos y rodeada por una cantidad adicional anormal de células gliales. Si esto es desde el punto de vista estructural, desde el punto de vista funcional, es claro que existe una cantidad de factores tales como; mayor liberación de aminoácidos, mayor recambio de éstos, mayor número de receptores para los neurotransmisores, que a su vez, son más sensibles, y en los cuales la célula dañada, neuronas o gliales, periódicamente descargan a gentes potencialmente convulsivantes tales como el glutamato y los iones de potasio y en las que el reequilibrio suministrado por mayores niveles de taurina establece una menor probabilidad de descarga. Todos estos son mecanismos teóricos por los cuales la taurina produce su efecto y aunque está abierta la especulación, los datos actuales son consonantes con el hecho de que la taurina es incorporada dentro de neuronas y de células gliales y posteriormente liberada para ejercer una acción de tipo inhibitorio. Este efecto puede ser indirecto al estar modificando enzimas de biosíntesis y metabolismo del GABA. Se ha reportado que la taurina aumenta la actividad de la descarboxilasa del ácido glutámico y reduce la actividad de la aminotransferasa del GABA, lo que resultaría en un aumento de GABA disponible en la hendidura sináptica para ejercer una acción inhibitoria directa.

En varios ensayos se ha administrado taurina como anticonvulsivante en humanos, entre ellos Perry y Hansen y Van Gelder y asociados con resultados notables de este últi

mo en estudios en los que se administró en forma endovenosa, detectando que existía un efecto anticonvulsivante de la taurina, otras observaciones, han comprobado que la taurina suprime las manifestaciones críticas después de un retardo variable en un momento cuando las anomalías electroencefalográficas pueden mostrarse mayores; una semana más tarde - cuando el EEG se ha hecho normal, la deficiencia en ácido glutámico y otros aminoácidos, pueden modificarse a pesar del hecho de que la taurina solo se administre dos días, las dosis muy pequeñas y frecuentes de taurina (75 mgrs/Kg. de peso, parecen ser más efectivas que las menos frecuentes y mayores (100 a 200 mgrs/ Kg de peso.).

Hasta ahora, todos los estudios en los que se ha administrado taurina a pacientes, ésta ha mostrado ser efectiva para suprimir la actividad epiléptica, cuando el aminoácido ha sido administrado por inyección,. Las dosis han variado de un gramo por día hasta 1- grs. diarios. Takahashi y Yoshibumi en 1974, estudiaron 25 pacientes, a los que manejaron con taurina por vía oral a la dosis de 1 a 6 grs. diarios y con un seguimiento que varió entre 2 y 12 meses. El mejor resultado se observó en las crisis parciales y algunos meses después del inicio de la terapia, la eficacia antiepiléptica de la taurina disminuyó, esta misma observación había sido hecha con anterioridad por Bergamini utilizando la administración parenteral.

TAURINA EN EPILEPSIA

TRABAJO DE INVESTIGACION

INTRODUCCION

La elevación selectiva de taurina y ácido glutámico en el plasma combinada con los hallazgos previos de una deficiencia de éstos mismos aminoácidos en el cerebro epileptogénico humano y en el de animales de experimentación, implica que algunos pacientes con Epilepsia pueden sufrir de alguna aberración en el metabolismo de la taurina y del ácido glutámico. La administración de taurina parece corregir parcialmente estas anomalías bioquímicas. Teóricamente tal normalización del perfil de aminoácidos en el cerebro epileptogénico puede ser benéfica aunque los signos clínicos de mejoría se hagan aparentes sólo después de un largo período. El exacto conocimiento del papel jugado por el aminoácido taurina en los cerebros aún no se conoce. Gai tonde ha mostrado que la taurina es uno de los más abundantes aminoácidos del cerebro. Curtis y Watkins mostraron que las aplicaciones ientoforóticas de taurina en el cerebro producían una fuerte inhibición de la actividad de descarga neuronal espontánea. Jasper y Koyama observaron que la taurina liberada de la corteza del gato se incrementaba por estimulación de la formación reticular mesencefálica, observaciones similares que relacionan a la taurina con la actividad eléctrica cerebral fueron hechas por Guidott y cola, quienes encontraron que la concentración de taurina en la corteza del gato se incrementaba durante la sincronización electroencefalográfica que seguía a una sección a

nivel colicular. Otros autores han discutido el probable papel de neurotransmisor inhibidor de la corteza cerebelosa que la taurina puede tener. Van Geldler y cols. midieron el contenido aminoácido de un cerebro humano epileptogénico, tanto en el foco como en regiones adyacentes y demostraron la existencia de alteraciones metabólicas difusas que presentaban un alto nivel de glicina y deficiencias de taurina GABA y ácidos aspártico y glutámico. Estas mismas alteraciones han sido encontradas en gatos crónicamente afectados por focos corticales por cebalito. En estos animales la administración de taurina produce una recuperación parcial de cambios bioquímicos y una disminución de la Epilepsia. Los efectos antiepilépticos de la taurina se observaron en gatos epilépticos por agentes epileptogénicos agudos lo mismo que en la epilepsia fotosensitiva del Papio papio.

El análisis de aminoácidos de plasma y orina de doce pacientes con epilepsia indicó que las concentraciones plasmáticas de taurina y ácido glutámico eran mucho más altas de las que podrían haberse esperado después de la administración de 500 a 2500 mgs. por período mayor de 11 días. Otros autores como Barbó y cols. y Bergamini y cols. han administrado taurina a pacientes epilépticos reportando efecto antiepiléptico de la misma.

La taurina es un constituyente natural de ciertos tejidos animales como son el cerebro, el músculo estriado y el músculo cardíaco. El hecho de que la taurina está presente, siempre en concentraciones elevadas, en aquellos sistemas en los que el calcio modula la secreción de compuestos neuroactivos, aunado al carácter

aniónico de las moléculas de taurina, ofrece la posibilidad de que esta molécula intervenga en el transporte de calcio a través de los diferentes compartimientos neuronales. La función de la taurina podría ser entonces la de un ionoforo natural del calcio y por esta vía estaría contribuyendo a la regulación de la liberación de neurotransmisores inhibidores, controlando así, indirectamente, la excitabilidad neuronal.

JUSTIFICACION

Ya que se ha reportado la buena tolerancia de la taurina en dosis tan altas como 10 grs. diarios, lo que aunado a la supuesta actividad antiepiléptica, creemos justificable su utilización en estudios con humanos que padecen de Epilepsia incontrolable, para obtener evidencia del papel de la taurina en esa enfermedad y determinar sus probables indicaciones.

OBJETIVOS.

El presente ensayo se propuso como un estudio piloto para obtener experiencia clínica y poder responder algunas de las interrogantes básicas que despierta las posibles acciones de la taurina en el SNC de normales y de Epilépticos; convencidos de que el análisis cuidadoso de el efecto de la taurina sobre un pequeño número de Epilépticos podía abrir un nuevo horizonte en la búsqueda constante del Neurólogo por un anticonvulsivante fisiológico que ayude al paciente epiléptico sin las inconveniencias de los múltiples fármacos actualmente en uso.

HIPOTESIS DE TRABAJO.

Esta se formuló como la suposición de los autores de que la taurina puede ayudar al control de crisis en pacientes Epilépticos de difícil manejo como un coadyuvante en la medicación antiepiléptica usual; ya sea disminuyendo el número de sus crisis y/o las dosis de anticonvulsivantes requeridos para su control.

MATERIAL Y METODOS.

El estudio se llevó a cabo en un grupo de 10 pacientes Epilépticos cuya característica principal era la de crisis incontrolables a pesar de medicamentos y dosis adecuadas, por lo menos en los últimos 6 meses e independientemente de tipo clínico de crisis epilépticas, edad de principio de la enfermedad, tiempo de evolución de la misma, anormalidad EEGráfica o etiología de la Epilepsia. Todos los enfermos presentaban epilepsia por padecimiento no evolutivo.

En forma previa al inicio del ensayo se registraron: número de crisis epilépticas por semana; dosis y tipo de medicamentos que se estaban utilizando; niveles séricos de anticonvulsivantes; niveles séricos y en LCR de TAURINA y ACIDO GLUTAMICO; PFH, BH, y QS; y se practicaron EEG, pruebas psicológicas (que variaron de acuerdo con la edad del paciente = Gessel, Terman Merrill, WAIS, WISC, MMPI, Bender) antes y después del tratamiento. Una vez practicados todos estos estudios se inició la administración de taurina en cápsulas conteniendo 750 mgs. de polvo a razón de una cápsula cada 24 hrs. por dos meses continuos, sin modificación -

del anticonvulsivante que el enfermo ya recibía. Se registraron durante la etapa de medicación y 2 meses después de haber finalizado ésta: a) número de crisis por semana; b) posible efectos colaterales; c) posible mejoría en otras áreas de rendimiento intelectual o social; d) EEG y pruebas psicométricas al finalizar la administración de taurina; e) dosificaciones de taurina y ácido glutámico séricos y en LCR al mes y al finalizar la administración de sustancias.

RESULTADOS.

De los 10 enfermos elegidos para este estudio preliminar, 6 pertenecían al sexo masculino y sus edades fluctuaron de 8 a 40 años. El tipo de crisis en estos pacientes fué: Crisis parciales en 6 de ellos, 2 con crisis generalizadas y 2 con crisis mixtas (parciales y generalizadas). El número de crisis que presentaban estos enfermos fue de 2 hasta 70 por semana.

Los resultados obtenidos 2 meses después de la suspensión del medicamento son: Se observó una mejoría global en todo el grupo de 44.25% en disminución del número de crisis sin modificaciones de la medicación anticonvulsivante, la que se mantuvo con el mismo tipo de medicamentos y en las mismas dosis que usaban los enfermos antes del inicio del ensayo. Cuando se analizan los resultados por el tipo de crisis epilépticas nos encontramos que las crisis parciales (6 pacientes) mostraron 65.4% de mejoría en número de crisis en promedio con un rango de 30 a 100% y las crisis generalizadas y crisis mixtas (4 pacientes) mejoraron un 12.5% promedio con un rango de 0 a 25% de disminución de cri-

TABLA # 1

TAURINA EN EPILEPSIA

TIPO DE CRISIS POR MEJORIA CLINICA

	C G	C P	χ^2
	40 %	60 %	$P > 0.31$
CON MEJORIA	50 %	100 %	$P < 0.04$
SIN MEJORIA	30 %	0 %	

CG= CRISIS GENERALIZADAS

CP= CRISIS PARCIALES

CHAPARRO
OTERO
RUBIO D.

1979

sis por semana. Esta diferencia es significativa en favor de las crisis parciales. Cuando se intentó correlacionar la edad de los pacientes con la mejoría obtenida, ya que en estudios previos se ha mencionado que la taurina tiene un mayor efecto en sujetos jóvenes, esta correlación fue menor de 0.22 (r) que no es significativa estadísticamente. La proporción de mejoría en el sexo femenino fue de 38.3% y en el masculino de 53.1% que no hace diferencia significativa. La mejoría en número de crisis tampoco estuvo en relación con el número de crisis previas a la administración de la taurina, aunque los pacientes con crisis parciales en general tenían menor número de crisis por semana que los pacientes con crisis generalizadas. Hay que considerar que a pesar de la corta edad del grupo en general (20.7 años en promedio) el tiempo de evolución de su epilepsia es largo ya que es de 13 años. Si consideramos a los pacientes en dos grupos, uno con un tiempo de evolución de su epilepsia de 7 a 15 años y otros con un tiempo de evolución menor de 7 años, la diferencia en la mejoría observada por taurina no es significativa. En cuanto al EEG los 10 enfermos presentaban trazos anormales y estos se modificaron en la siguiente forma (tabla 2) el 20% mostró una mejoría del trazo, en el 80% restante el trazo no se modificó o incluso empeoró. Cuando intentamos correlacionar la modificación en el EEG con el tipo de crisis, nos encontramos que hay diferencia significativa entre el 80% que no modificó su EEG y el 20% que si lo hizo a favor de que en este ensayo la taurina no influye sobre el trazo EEGráfico. Cuando consideramos el tipo de crisis (parciales o generalizadas) con la mejoría EEGráfica nos encontramos que el 100% de los EEG que mejoraron per-

TABLA # 2

TAURINA EN EPILEPSIA

MEJORIA DEL EEG POR TIPO DE CRISIS .

EEG	%	C P	C G	X ²
MEJOR	20	100	0 P	0.04
IGUAL	80	50	50	
	P 0.01	P 0.2	P 0.15	

CP= CRISIS PARCIALES

CG= CRISIS GENERALIZADAS

Chaparro
Otero
Rubio D.

1979

tenecian a sujetos con crisis parciales, lo que si hace una diferencia significativa (P menor de .04). Sin embargo - el que en los sujetos con crisis parciales solo el 33% ha -
 -yan modificado el EEG no tiene significancia estadística ni el que en las crisis generalizadas ningún enfermo haya mejo -
 -rado el trazo. Cuando correlacionamos la mejoría EEGráfica con la mejoría clínica no encontramos relación, ya que si -
 -bien es cierto que el mejor trazo EEGráfico correspondió a sujetos con disminución de crisis, un número similar de en -
 -fermos en el grupo en los que no se modificó el EEG presen -
 -taron mejoría clínica (P mayor de 0.40.) Podemos valorar -
 -que la tolerancia a la sustancia fue excelente en todos los enfermos ya que no se presentó ningún fenómeno colateral -
 -importante y en cambio en forma subjetiva los sujetos men -
 -cionaban una sensación de bienestar durante el tiempo de -
 -la administración de la taurina. Las modificaciones de las pruebas clínica de laboratorio no mostraron alteración al -
 -guna en las PPH ni en la QS.

En las determinaciones de Ac. glu -
 -támico y Taurina en suero y LCR nos encontramos (tabla 3 -
 -4 y 5) que al comparar los controles con nuestros 10 pacien -
 -tes el Ac. glutámico y la taurina en suero, se encuentran -
 -elevados en los epilépticos (p menor de 0.002) y que la -
 -administración de taurina no modifica en los pacientes epi -
 -lépticos las concentraciones de este aminoácido en suero ni en LCR; no afecta tampoco las concentraciones de Ac glutá -
 -mico en LCR y probablemente ausente discretamente las con -
 -centraciones de Ac. glutámico en plasma sin que podamos -
 -afirmarlo categóricamente (p menor a 0.09). Las modifica

TABLA # 3
TAURINA EN EPILEPSIA

~~M~~ MOLAS / L

	GLUTAMICO		TAURINA	
	SUERO	LCR	SUERO	LCR
CONTROLES	$\bar{X}=69.6 \pm 11.7$		$\bar{X}=75.6 \pm 11.6$	
PREVIO	$\bar{X}=175.71 \pm 94.1$	$\bar{X}=14.3 \pm 5.1$	$\bar{X}=323.7 \pm 251$	$\bar{X}=15 \pm 5.2$
1 MES	$\bar{X}=223.1 \pm 93.1$	$\bar{X}=16.3 \pm 7$	$\bar{X}=292.4 \pm 139$	$\bar{X}=13.9 \pm 4.5$
2 MESES	$\bar{X}=257.7 \pm 90.1$		$\bar{X}=317 \pm 153.9$	

($\bar{X}$ = MEDIA $\pm$ S. D.)

CHAFARRO
OTERO
RUBIO D.

1979

TABLA # 4

TAURINA EN EPILEPSIA

DIFERENCIA DE MEDIAS

		CONTROL	PREVIA	1 MES
GLUTAMICO EN SUERO	CONTROL			
	PREVIA	^o $P < 0.002$		LCR $P > 0.54$
GLUTAMICO EN LCR	1 MES	⁺ $P < 0.002$	$P > 0.34$	
	2 MESES	⁺ $P < 0.002$	$P < 0.09$	$P > 0.48$

CHAPARRO
OTERO
RUBIO D.

1979

TABLA # 5
TAURINA EN EPILEPSIA
DIFERENCIA DE MEDIAS

	CONTROL	PREVIA	1 MES
TAURINA EN SUERO	CONTROL		
	PREVIA	[*] $P < 0.002$	LCR $P > 0.76$
TAURINA EN LCR	1 MES	[*] $P < 0.002$	$P > 0.76$
	2 MESES	[*] $P < 0.002$	$P = 1.0$

^{*} ESTADISTICAMENTE
SIGNIFICATIVO

CHAPARRO
OTERO
RUBIO D.

1979

ciones individuales (tabla 6) no correlacionan la mejoría clínica con las dosificaciones de ácido glutámico y taurina en suero y LCR. Existe una correlación entre las concentraciones de taurina y ácido glutámico en suero prácticamente de 1 a 1 .

CONCLUSIONES.

Los hallazgos de este estudio en cuanto al aumento de taurina en el suero de pacientes epilépticos con respecto a los controles, concuerda con los reportes de otros autores. De aquí la conclusión de algunos de ellos de que la taurina puede ser un aminoácido con propiedades anticonvulsivantes aunque algunos autores han reportado que este aminoácido no tiene este efecto demostrado en el foco epiléptico. Por otra parte nuestro hallazgo de ácido glutámico elevado concomitantemente a la taurina sérica, concuerda con los hallazgos de Van Gelder y cols., y nos ha orientado a pensar con él, que los cerebros de epilépticos puedan mostrar una deficiencia de estos aminoácidos. Estas especulaciones llevadas al terreno clínico nos conducen a el ensayo que ahora hemos presentado de administrar taurina a pacientes con epilepsia incontrolable, aún conscientes de que la población de epilépticos pueda dividirse en dos grandes grupos, aquellos que muestran la deficiencia cerebral de estos aminoácidos y aquellos que no presentan esta alteración. Desde el punto de vista de resultados el corto número de sujetos en este estudio, aunque no permite sacar conclusiones para generalizar, es un ensayo piloto con el que podemos guiar estudios en una población mayor y a más largo plazo y probablemente

TABLA # 6
 // MOLAS / L

	GLUTAMICO		TAURINA		T/ G
	SUERO	LCR	SUERO	LCR	
1	150 160 245	13 11 8	150 150 200	11.6 8.3 6.0	1.0
2	185 310 315	32 21	200 250 275	18.3 13.3	1.08
3	100 135 162	12.3 13.4	860 540 623	22 22	8.6
4	260 240 320	12.5 14.3	240 225 250	8.2 11.6	0.9
5	260 265 265	15.7	200 200 200	- - - -	0.7
6	15 102 122	12.6 11.4	416 430 420	18.3 13.3	27.7
7	260 850 375	15.9 21.5	200 252 251	11.6 15.0	0.7
8	260 280 290 290	13.6 12.8 11.6	250 225 270 260	18.2 19.1 15.3	0.9
9	102 113 102	10.1 11.1	270 480 560	21.0 26.0	2.6
10	260 290 290	13.7 14.9	270 250 285	11.8 11.3	1.03

TABLA # 7
PACIENTES CONTROL

CONTROLES		MOLAS / L	
	GLUTAMICO	TAURINA	
1	62	72	1.16
2	78	84	1.07
3	83	79	1.07
4	59	59	1.09
5	71	73	1.02

$$\bar{X}=69.6 \pm 11.76$$

$$E.S.=4.8$$

$$\bar{X}=75.6 \pm 11.67$$

$$E.S.=5.22$$

$$\bar{X}=1.082 \pm 0.0506$$

$$E.S.=0.022$$

con mayores dosis de taurina. El número de sujetos que mostró mejoría clínica es estadísticamente significativo y el tipo de crisis epilépticas en el que funcionó la taurina, es decir, en las crisis parciales, también tiene significancia estadística; teniendo en cuenta que se trata de pacientes hasta el momento del ensayo incontrolables durante los 6 meses anteriores a pesar de terapia anticonvulsivante que cumplía con los requisitos de dosis y tipo de medicamentos. La mejoría observada continúo presentándose hasta 2 meses después de la suspensión de la taurina, lo que también concuerda con los reportes de Bergami ni y cols. En cambio no observamos las modificaciones EEGráfi cas que describe este autor.

Los datos presentados en este reporte no han podido descartar la hipótesis de trabajo de que la taurina puede ayudar al control de crisis en pacientes epilépticos como un coadyuvante de la medicación antiepiléptica habitual.

B I B L I O G R A F I A

1. A Guidotti. Role of Taurine en brain fonction. En: Taurine and Neurological disorders, Edited By A. Borbeau y R.J. Huxtable. Rover Press. New York 1978.
2. André Barbeau, MD, FRCP (C), John Donaldson, PhD, Montreal: Zinc, -- Taurine and Epilepsy. Arch. Neurol. Vol 30 Jan. 1974 Copyright 1974, Am. Med. Ass.
3. Barg. J., Balcar, U.J. and Mandel P. (1976): High Affinity uptake of taurine in Neuronal and gliol cells. Brain Res. 118:514 516.
4. Biochemistry And Molecular Mechanisms of taurine en: Taurine and -- Neurological disorders, edited by A-Borbeau y R. J. Huxtable, Rover Press, New York 1978
5. Borbeau, A., Inoue, H. Tsukada, Y., and Butter Worth R.F.: the Neuropharmacology of Taurine. Life Sci., 17: 669 - 677
6. Cavallini. D., Scandurra, R., Dupre, S., Santoro, L. and Barra. D - (1976): A new Pathway of taurine byosynthesis. Physiol. Chem.-Phys. 8: 157 - 160
7. Christensen, H.N., Heff, B. and Riggs, T.R. (1954): Concentration - of taurine, Beta-Alanina and Tri Odothyconine by Ascitis Tumor cells. Cancer Res. 14: 124 - 127.
8. Durelli, L. Mutani, R., Delsedime. M., Quatrocolo G., Buffa, C., -- Mazzarino, M., and Pomeroy, S. (1976): Electroencephalographic and Bioquimical Study of the Antiepileptic Action of Taurine - administered by Corticol Superfusión. Exp. Neurof. 52: 30-39
9. Emson, P.C. (1975): Mini Review: Neurochemistry of focal Epilepsy.- Int. J. Biochem. 6: 689-694
10. F. Monaco, R. Mutani, L. Durelli. and M. Delsedime: Free Amino - - Acids in Serum pf Patients with Epilepsy: Significant Increase in Taurine.
11. Gaito, J. (1976): the effect of Taurine on varions stages of the -- Kendling process: A Summary of results. Bull Psichon. Soc. - - 7: 397 - 400
12. Gorby, W.G., and Martin, W.G. (1975): the synthesis of Taurine from sulfate. VIII the effect of potassium. Proc. Soc. Exp. Biol. - Med., 148: 544 - 549.
13. Hayes, K.C., (1976): A Review on the biological function of Taurine Nutr. Rev. 34: 161 - 165

14. M. Pasantes-Morales, J. Salceda, and A. M. López Colomé. Taurine in - Normal Retina. In: Taurine and Neurological disorders. Edited by A. Borbeau y R. J. Huxtable. Raven Press, New York. 1978.
15. Hugh L. Laird and Ryan J. Huxtable. Taurine and Androgenic Epilepsy. - In: Taurine and Neurological disorders, edited, by A. Borbeau -- and R.J. Huxtable pp 339 - 358, Raven press, New York 1978.
16. Huxtable, R. and Bressler, R. (1974): Elevation of Taurine in Human -- Congestive heart failure Life Sci., 14: 1353 - 1359.
17. Huxtable, R. and Bressler, R. (1974): Taurine concentration in Conges- tive heart failure. Science, 184: 1187 - 1188
18. Izumi, K. Iqisu, H., and Fukuda, T. (1975): Effects of edetate on Sei- zure Supressing actions of Taurine and GABA. Brain Res - 88: 576-- 579.
19. John A. Sturman, David K. Rassin, and Gerald E. Gaull. Taurine in the- development of the central nervous system: In: Taurine and Neurolo- gical disorders, edite by A. Borbeau y R.J. Huxtable, Ravenx Press, New York. 1978
20. Jacobsen, J. G. (1968): Studies on Taurine: Occurrence, Biosynthesis. - Metabolic Fate, and phygio logical Role in Mammals, pp. 39-45. -- Nyt. Nordisk Forlag, Copenhagen.
21. J.A. WADA, T. Osawa, A. Wako, and E.E. Corcoran: Effects of Taurine on Kindled Amygdaloid Seizures in rats, cats, and Photosensitive Bu- beons.
22. Kaczmarek, L.K. and Adey, W.R. (1975): Modification of the auct corti- cal response by Taurine. Electroencephalogr clm. Neurophysiol.,- 39: 292 - 294
23. Kanji Izumi, Roger P. Butterworth and André Barbeau: Effect of Tauri- ne on Calcium Binding To Microsomes Isolated From Rat Cerebral -- Cortex.
24. K. Izumi, T. T. Ngo, and A. Barbeau Metabolic Modulation in the Central Nervous System by Taurine. In: Taurine and Neurological desor- ders., Edited by A. Borbeau y R.J. Huxtable, Raven Press, New - York. 1978.
25. Kondo, H., Anada, K., Ohsawa, K. and Ishimoto, M. (1971): Formation - of Sulfo acetaldehyde from Taurine in bacterial extroacts. J. bro- chem. 69: 621 - 623.
26. Lahdesmaki, P. and Oja, S.S. (1973): On the Mechanism of Taurine Trans- port at brain Cell Membrane. J. Neurochem., 20: 1411 - 1417.

27. L. Bergamini, R. Mutani, M. Delsedime and L. Durelli: First Clinical - Experience on the Antiepileptic Action of Taurine. *European Neurology*, Vol. II No. 5 (pp. 262-269) 1974.
28. M. Van Gelder. Glutamic Acid in Epilepsy: the action of Taurine. In: *Taurine and Neurological disorders*, edited by A. Borbeau -- and R.J. Huxtable pp. 387 - 402, Raven Press New York. 1978.
29. N. M. Van Gelder, A. L. Sherwin, C. Sacks and F. Andermann Biochemical observations Following administration of Taurine To Patients With Epilepsy. *Brain Research*, 94 (1975) 297 - 306.
30. Orrego, F. Miranda, R. and Saldade, C. (1976): Electrically Induced - release of labelled Taurine, and Beta-alanine, glycine, glutamate and other Amino Acids from rat neocortical slices in- vitro. *Neuroscience*, 1: 325 - 332.
31. Orr, H.T., Cohen, A.L., and Lowry, O.R. (1976): The distribution of -- Taurine in the Vertebrate retina. *J. Neurochem.* 26: 609 - 612
32. Pasantes - Morales, E. Monaventure, N. Wieland N. and Mandel P. (1973): Effect of Intra-Vitreal Injections of Taurine and GABA on Chicken electroretinogram. *Int. J. Neurosci.* 5: 235 - 241.
33. Pasantes Morales, E., Kleithi, J., Ledig, M., and Mandel P. (1972: -- Free Amino acids in chicken and rat retina. *Brain Res.*, 41: -- 494 - 497.
34. Pasantes - Morales, E., Kleithi, J., Ledig, M., and Mandel P. (1973): -- Influence of light and dark on the free Amino acid pattern of -- the developing chick retina. *Brain Res.* 57: 59 - 65.
35. Pasantes - Morales, E., Kleithi, J., Urban, P.F. and Mandel. P. (1974): The Effect of electrical stimulation, light and amino acids on the eff. of S-Taurine from the retina of domestic fowl. *Exp. - Brain Res.* 19: 131 - 141
36. P.C. Emson. Biochemical and Metabolic Changes in Epilepsia. In: -- *Taurine and Neurological disorders*, edited by A. Borbeau and -- R. J. Huxtable. pp. 319 - 338. Raven Press, New York. 1978
37. R. Huxtable and B. Laird: The Prolonged Anticonvulsant Action of Taurine on Genetically Determined Seizure-Susceptibility. *Le Journal-Canadien des Sciences Neurologiques*.
38. R. Mutani, F. Monaco, L. Durelli and M. Delsedime: Levels of Free Amino Acids in Serum and Cerebrospinal Fluid After Administration of Taurine to Epileptic and Normal Subjects. *Epilepsia* 16:765-769, 1975 Raven Press, New York.
39. Roberto Mutani, Lodovico Bugasini and Luisa Durelli. Taurine in Experimental and Epilepsy. In: *Taurine and Neurological disorders*, edited by A. Borbeau. and R.J. Huxtable pp 359 - 374 -- Raven Press, New York. 1978

40. Robert W.F. Cutler and Bruce M. Couli Amino acid Transport in the Brain. In: Taurine and Neurological disorders, edited by. A. --- Borbeau y R. J. Huxtable, Raven Press, New York. 1978
41. Mangero G. Fariello, M. D., Kenneth G. Lloyd, Ph.D. and Olan Horrykiewicz. M.D. Cortical and Subcortical projected Foci in Cats: Inhibitory action of Taurine. Neurology 25: 1077 - 1083, November-1975.
42. Ryo Talcashashi and Yoshibomi Nakane. Clinical Trial of Taurine in - Epilepsy. In Taurine And Neurological disorders, edited by. A. --- Borbeau And R. J. Huxtable pp 375 - 386, Raven Press, New York - 1978
43. Ryan J. Huxtable and André Borbeau: Biochemistry and Molecular Mechanisms of Taurine in: Taurine and Neurological disorders, edited - by A. Borbeau y R.J. Huxtable., Raven Press, New York . 1978
44. Ryan J. Huxtable. Regulation of Taurine in the heart In: Taurine and Neurological Disorders, edited by A. Borbeau and R.J. Huxtable.- Raven Press New York. 1978
45. Salceda, R., and Pasantes Morales. B. (1975): A Calcium coupled release of Taurine from retina. Brain. Res., 96: 206 - 211
46. Savoldi, F., Tartara, A., and Bo, P. (1976): Effects of Taurine on - Acute Epilepsy in rabbits. II farmoco. 31: 27 - 34
47. Staebase. V. (1974): Electroclinical effects of Taurine in some epileptic patients. Acta Neurol (Napoli), 29:33
48. Sonnenhof, V., Grafe, P., Kruanikl, J., Linder M., and Schindler, L: --- (1975). Inhibitory Postsynaptic actions of Taurine, GABA and --- other amino acids on motoneurons of the Isolated frog espinal --- cord. Brain Res. 100: 327 - 341
49. S.S. Oja And P. Montro Neurotransmitter action of Taurine in the --- Central Neurons System. In: Taurine And Neurological disorders, Edited By A. Borbeau of R.J. Huxtable Raven Press, New-York, 1978
50. Sturman, J.A. (1973): Taurine pool Sizes in the rat: Effects of Vitamin B6 deficiency and high Taurine diet. J. Nutr. 103: 1566 - 1580
51. Thomas L. Perry M.D., Paul J. A. Bratty, M.D., FRCP (C); Shirley Hanson Janet Kennedy; Nadine Urquhart, PhD; Clarisse L. Dolman, MD, - FRCP (C): Hereditary Mental Depression and Parkinsonism With Taurine Deficiency. Arch. Neurol. Vol. 32, Feb 1975
52. Thomas L. Perry, MD; Shirley Hansen, Janet Kennedy; John A. Wada, MD - FRCP (C); Gordon B. Thompson, MD, FRCS (C): Amino Acids in --- Human Epileptogenic Foci.
53. Thompson, D.F., and Vivian. U.M. (1977): Dietary - Induced Variations-

in Urinary Taurine levels of college Women. J. Nutr. 107: 673 - 679.

54. Van Gelder N.M., Koyama, I. And Jasper H.H. (1977): Taurine Treatment of Spontaneous chronic epilepsy in cats. Epilepsia, 18: - 45 - 54
55. Van Gelder, N.M., Sherwin, A.L., Sacks, C., And Anderman, F.,(1975): Biochemical observations following Administration of Taurine to patients With Epilepsy. Brain Res., 94: 297 - 306